

CORSO DI LAUREA IN TECNICHE DI RADIOLOGIA MEDICA
DIAGNOSTICA PER IMMAGINI E RADIOTERAPIA

TESI DI LAUREA

Il ruolo dell'intelligenza artificiale in RM: applicazione
nella segmentazione automatizzata dell'ippocampo

**The role of artificial intelligence in MRI: application in
automated hippocampal segmentation**

Candidato:
Angela Borriello

ANNO ACCADEMICO 2022/2023

INDICE

INTRODUZIONE	3
1. RISONANZA MAGNETICA NUCLEARE	4
1.1 GENESI DEL SEGNALE	4
1.2 LA FORMAZIONE DELL'IMMAGINE	7
1.3 ACQUISIZIONE: SEQUENZE CONVENZIONALI E RAPIDE	9
1.4 SEQUENZE PER LO STUDIO NEURO	12
2. INTELLIGENZA ARTIFICIALE (IA)	16
2.1 STORIA E DEFINIZIONI	16
2.2 MACHINE LEARNING	18
2.3 RETI NEURALI ARTIFICIALI	20
2.4 DEEP LEARNING	22
2.5 LIMITI E PROSPETTIVE FUTURE	25
3. IA NELLA DIAGNOSTICA PER IMMAGINI	27
3.1 POTENZIALITÀ E APPLICAZIONI	27
3.2 TECNICHE DI IA PER L'IMAGING RM ACCELERATO	29
3.3 SOFTWARE DI POST-PROCESSING	36
4. APPLICAZIONE DELL'IA NELLA SEGMENTAZIONE AUTOMATICA DELL'IPPOCAMPO	42
4.1 SEGMENTAZIONE MANUALE COME GOLD STANDARD	42
4.2 ADABOOST	44
4.3 QUANTIFICAZIONE AUTOMATICA DEL VOLUME DELL'IPPOCAMPO	47
4.4 ADABOOST E LE ALTRE TECNICHE DI SEGMENTAZIONE AUTOMATICA	49
CONCLUSIONE	52
BIBLIOGRAFIA	54

INTRODUZIONE

Negli ultimi decenni, l'Intelligenza artificiale (IA) ha avuto un impatto profondo e trasformativo sulla società moderna, permeando ogni aspetto della vita quotidiana e influenzando in modo significativo l'economia, la cultura, la politica e molti altri settori. Mentre si continuano ad esplorare le potenzialità dell'IA e ad affrontare le sue implicazioni sociali ed etiche, è essenziale adottare un approccio equilibrato e responsabile per garantire che questa venga utilizzata per il bene comune e per il progresso dell'umanità.

In particolare, nella diagnostica per immagini recentemente sono state introdotte diverse applicazioni che prevedono l'impiego dell'IA allo scopo di coadiuvare e velocizzare il lavoro del tecnico di radiologia al raggiungimento di un miglior risultato diagnostico a beneficio del paziente. Questi strumenti hanno il potenziale per migliorare la qualità e la sicurezza, ottimizzare il flusso di lavoro, aumentare l'efficienza e contribuire a una maggiore soddisfazione del paziente.

La risonanza magnetica offre immagini ad alta risoluzione e un contrasto dei tessuti molli senza precedenti, è una modalità di immagine leader per la valutazione di lesioni a carico dei tessuti molli e disturbi muscoloscheletrici. L'acquisizione dei dati RM è un processo intrinsecamente lento a causa degli elevati requisiti di campionamento. La lunga acquisizione dei dati porta a una bassa collaborazione, al disagio e agli artefatti del movimento del paziente e quindi a esami costosi. Questi inconvenienti hanno motivato da sempre lo sviluppo di metodi per accelerare le acquisizioni RM ricostruendo immagini da dati sotto-campionati. L'applicazione dell'IA nel campo dell'imaging medico ha portato a scoperte nella classificazione, segmentazione, super-risoluzione e ricostruzione delle immagini, analizzate nel terzo capitolo. Saranno riportati vari software o algoritmi di post-processing che utilizzano l'IA e che possono essere dedicati a uno o più scopi in base alla finalità diagnostica. Gli algoritmi di IA, tra le varie funzionalità, possono identificare automaticamente e segmentare organi e strutture anatomiche nelle immagini RM, consentendo una valutazione più rapida e accurata. Nell'ultimo capitolo viene posta, infatti, particolare attenzione alla tecnica di segmentazione automatizzata dell'ippocampo AdaBoost (abbreviazione di Adaptive Boosting) che fornisce risultati riproducibili, paragonabili alla segmentazione manuale.

1. RISONANZA MAGNETICA NUCLEARE

La risonanza magnetica si pone in una condizione di vantaggiosa concorrenza rispetto alle altre metodiche tradizionali, quale, ad esempio, la tomografia computerizzata. Questo dapprima è dato dall'assenza di radiazioni ionizzanti e dal fatto che l'indagine non è invasiva; presenta inoltre un'elevata risoluzione di contrasto da cui discende una alta definizione anatomica.

La RM nasce come imaging morfologico, anatomico ma permette di effettuare anche studi funzionali, importanti soprattutto per gli studi neurologici.

In radiologia tradizionale o in TC, essendo queste metodiche monoparametriche, l'unica caratteristica che può influenzare il contrasto tra i vari tessuti è il loro diverso coefficiente di assorbimento della radiazione X (la densità). L'innovazione derivante dalle caratteristiche multiparametriche della RM risiede nella capacità di utilizzare una gamma più ampia di parametri per rappresentare le immagini, ampliando le possibilità di contrasto con cui rappresentare le regioni anatomiche in esame e dunque aumentando l'efficacia diagnostica.

Un'ultima caratteristica essenziale è la scelta dell'orientamento del piano delle immagini che consente una riduzione degli artefatti da volume parziale, così da essere definita una metodica multiplanare oltre che multiparametrica.

1.1 GENESI DEL SEGNALE

Per comprendere i meccanismi alla base della metodica di risonanza magnetica, occorre esaminare i principi fisici che la sottendono. La denominazione stessa deriva dalla natura dei fenomeni coinvolti, relativi alle teorie dell'elettromagnetismo e al concetto di risonanza.

Il protone, nucleo dell'atomo di idrogeno, è il protagonista della generazione del segnale necessario per la formazione dell'immagine. Si può immaginare un protone come una sfera rotante intorno al proprio asse, inoltre essendo una particella dotata di carica elettrica positiva, un suo moto provocherà la generazione di un campo magnetico. Tale movimento è detto di *spin*, termine inglese che significa "girare intorno". Il nucleo atomico rotante intorno al proprio asse può essere considerato come un dipolo, con un momento angolare magnetico netto e ai cui estremi si

potranno associare due poli magnetici (Nord e Sud) la cui posizione sarà determinata dal senso di rotazione, orario o antiorario.

Di tutti gli elementi o isotopi con proprietà magnetiche, l'idrogeno è il costituente fondamentale dell'organismo umano, per questo motivo e per il suo forte momento dipolare magnetico è idoneo a costituire la base dell'imaging clinico RM.

Quando l'insieme dei nuclei di idrogeno viene inserito in un campo magnetico di forte intensità, omogeneo e costante, essi si possono orientare secondo la direzione del campo, con verso parallelo o antiparallelo a quest'ultima. Acquistano, poi, un movimento di rotazione intorno l'asse di magnetizzazione, definito *movimento di precessione* che ha una frequenza direttamente proporzionale all'intensità del campo magnetico statico. Tale frequenza precessionale, che prende il nome di *frequenza di Larmor*, è importante perché coincide con quella della radiazione elettromagnetica che sarà inviata al paziente per eccitare i nuclei e che viene ricevuta dall'antenna come base del segnale RM. [1]

Successivamente è possibile perturbare la magnetizzazione nucleare mediante l'invio di impulsi di RF, che avranno quindi la stessa frequenza di precessione degli spin e con ampiezza e durata tali da deflettere la magnetizzazione longitudinale (MML) sul piano trasversale xy. Questo avviene generalmente per impulsi a 90° e comporta la creazione di una magnetizzazione trasversale (MMT), perpendicolare a quella basale (Figura 1).

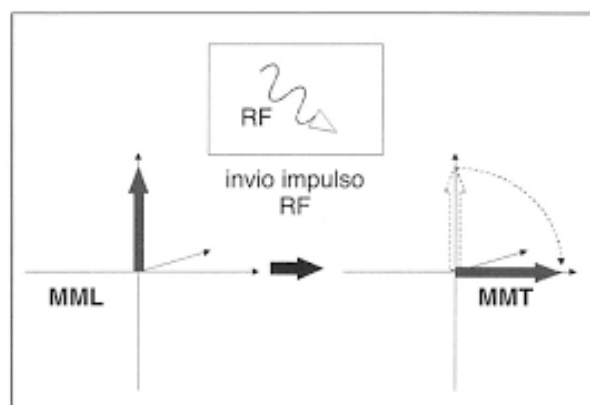


Figura 1. Invio dell'impulso RF e creazione della MMT

Si ricordi che l'utilizzo di una frequenza differente da quella data dalla legge di Larmor non produce alcun effetto sui tessuti, perché non vi è risonanza tra il sistema di spin e l'onda RF.

Nel momento in cui cessa l'impulso di RF, il sistema di spin ritorna nella sua condizione di stabilità attraverso fenomeni di rilassamento, recupera la MML e l'energia assorbita viene riemessa sotto forma di un'altra onda elettromagnetica. Il segnale che viene poi rilevato da una bobina viene denominato *Free Induction Decay* (FID), è un segnale oscillante che decade nel tempo seguendo un andamento di tipo esponenziale ed è proporzionale alla densità dei protoni.

Il processo di rilassamento è caratterizzato da due fasi:

Rilassamento longitudinale o T1: è il tempo necessario per recuperare il 63% della magnetizzazione longitudinale e può essere considerato espressione dell'interazione tra spin (idrogeno) e reticolo (ambiente molecolare del campione)

Rilassamento trasversale o T2: è il tempo necessario per perdere il 63% della magnetizzazione trasversale, descrive la velocità con cui questa decade ed è espressione delle interazioni intercorrenti tra spin e spin, ovvero degli effetti di disturbo che lo spin sente a causa di quelli circostanti.

La sequenza di acquisizione viene definita da parametri intrinseci, che caratterizzano i tessuti e sono legati alle loro proprietà chimico-fisiche, tra questi ad esempio i tempi di rilassamento T1 e T2 descritti in precedenza, e da parametri estrinseci che al contrario non sono legati alle caratteristiche dei tessuti e sono modificabili dall'operatore. Tra questi ultimi sono importanti il *tempo di ripetizione* (TR) e il *tempo di eco* (TE): il TR è il tempo che intercorre tra gli impulsi radio eccitanti, il TE è il tempo tra la creazione iniziale della magnetizzazione trasversale e la sua misurazione. L'alternanza e la modulazione di questi due parametri determina la pesatura delle immagini di RM. Per ottenere un'immagine T1 pesata occorre prescrivere un TR e TE breve, al contrario un'immagine T2 pesata sarà caratterizzata da TR e TE lunghi. Nelle sequenze con TR lungo e TE breve l'intensità di segnale sarà esclusivamente dipendente dalla *densità protonica* che è espressione della quantità di nuclei di idrogeno per unità di volume.

1.2 LA FORMAZIONE DELL'IMMAGINE

In radiologia o in tomografia computerizzata (TC) il fascio radiogeno segue traiettorie rettilinee dalla sorgente al rivelatore. In RM, le onde RF si propagano in tutte le direzioni dello spazio e vengono rilevate da bobine che misurano un segnale a prescindere dalla sua provenienza, dunque non si ha nessuna informazione di tipo spaziale.

Le immagini di RM sono digitali e possono essere ricondotte ad una griglia bidimensionale definita matrice. Ciascun pixel è la più piccola regione dell'immagine ed è caratterizzato da un dato numerico correlato alle caratteristiche fisico-chimiche del tessuto di interesse. La codifica spaziale del segnale è il processo attraverso cui viene identificato nelle tre dimensioni dello spazio ogni voxel, a cui poi corrisponderà nell'immagine il relativo pixel.

La costruzione dell'immagine in RM è una procedura complessa che è resa possibile grazie all'azione di campi magnetici aggiuntivi, denominati *gradienti*, che introducono variazioni di fase e di frequenza nel moto degli spin, consentendo quindi la codificazione del segnale di risonanza proveniente dai singoli voxel.

Il sistema di gradienti, dunque, mira ad aggiungere al campo magnetico statico un campo magnetico variabile, crescente in modo lineare nelle tre direzioni dello spazio, in modo tale da garantire che a ciascun voxel corrisponda costantemente, per la legge di Larmor, una frequenza caratteristica di risonanza.

I vari gradienti utilizzati sono:

- Gradiente di codifica dello strato (Gz) o di selezione;
- Gradiente di codifica di frequenza (Gx) o di lettura;
- Gradiente di codifica di fase (Gy) o di preparazione.

I dati grezzi formati dai segnali di ritorno sono raccolti in matrici numeriche che costituiscono una rappresentazione del cosiddetto K-spazio. Esso è un sistema di coordinate, dove x e y sono associati ai dati raccolti applicando i gradienti di frequenza e di fase, infatti i due assi cartesiani prendono il nome delle codifiche associate. Sottoponendo i dati del K-spazio alla trasformata di Fourier si passa da una matrice numerica ad una delle frequenze, così che sarà possibile poi ricostruire l'immagine RM.

Le linee centrali, acquisite con variazione di gradiente più piccole, sono importanti al fine del rapporto segnale/rumore e del contrasto tra i tessuti, mentre le linee periferiche, con variazione di gradiente più ampie, contribuiscono meglio alla definizione dei margini e alla risoluzione spaziale (Figura 2).

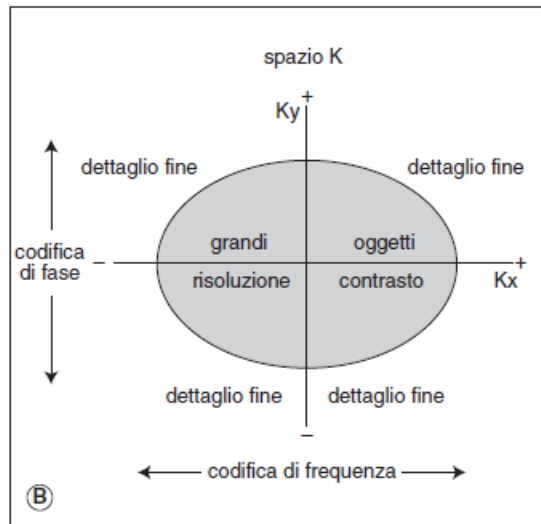


Figura 2. Caratteristiche K-spazio

Alcuni metodi molto in uso consentono di ridurre i tempi di acquisizione senza deteriorare l'immagine, sfruttando alcune proprietà del K-spazio così da riempirlo in modo parziale. Si tratta della tecnica della matrice di fase ridotta e dell'Half scan. La prima, definita anche *Scan Percentage*, consiste nel ridurre il numero di codifiche di fase solo però dei profili periferici della matrice che vengono posti a zero. Inoltre, poiché le aree periferiche dell'immagine sono quelle che danno il maggior apporto di rumore, ridurre lo Scan Percentage induce un aumento del S/R. Con la seconda tecnica, conosciuta anche come *acquisizione Half Fourier*, sfruttando le proprietà simmetriche del K-spazio, è possibile acquisire il 51% delle linee di fase e calcolare i restanti dati. Il tempo di acquisizione ne risulta quasi dimezzato, la risoluzione spaziale è invariata a discapito tuttavia di una diminuzione del S/R.

Ulteriore tecnica innovativa che ha lo specifico scopo di diminuire i tempi di acquisizione necessari per produrre le immagini è il cosiddetto *Imaging parallelo*: il principio si basa sull'utilizzo di più bobine, ciascuna delle quali acquisisce solo una parte dello spazio K, accelerando proporzionalmente la sequenza. Questa

tecnica viene definita PAT (Parallel Acquisition Technique) e che poi ciascun costruttore implementa con nomi diversi. Se si aumenta il fattore PAT, il tempo di scansione diminuisce e anche il S/R.

1.3 ACQUISIZIONE: SEQUENZE CONVENZIONALI E RAPIDE

Il termine *sequenza* è impiegato per descrivere un protocollo di acquisizione in risonanza magnetica. Tale termine suggerisce che l'azione dei diversi campi magnetici utilizzati, in particolare degli impulsi RF e dei gradienti, deve avvenire "in sequenza", con tempi e durate specifiche per ottenere il tipo di contrasto desiderato.

Esse hanno subito un notevole sviluppo negli ultimi anni e continuano ad essere perfezionate, con l'ideazione anche di nuove tipologie di sequenze. Per denominare le varie sequenze non c'è una nomenclatura standard, ma in genere acronimi ideati dalle diverse case produttrici.

Le sequenze convenzionali sono: Spin Echo e Inversion Recovery

La sequenza ad eco di spin o **Spin Echo** (SE) consiste nell'invio di un impulso a 90° , seguito dopo un tempo della durata di $TE/2$, da uno a 180° che viene definito impulso di rifocalizzazione. Per effetto del rifasamento, si verifica l'insorgere dell'eco che viene registrato dalla bobina (Figura 3). Il gradiente di selezione viene acceso contemporaneamente con l'invio dei due impulsi; quello di preparazione nel tempo intercorrente tra un impulso e un altro; quello di lettura durante la registrazione dell'eco.

Nelle sequenze SE ad ogni impulso somministrato viene acquisita una sola linea del K-spazio, sono infatti utilizzate sempre con minor frequenza.

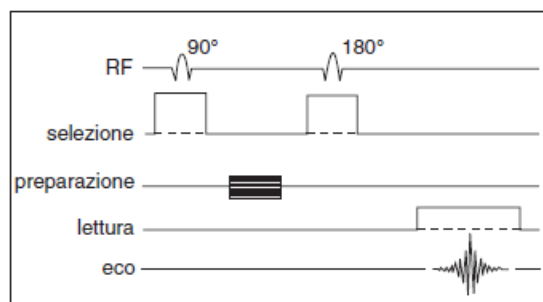


Figura 3. Schema della sequenza SE

Un'evoluzione ad oggi è rappresentata dalla tecnica **Turbo Spin-Echo** (TSE) che si avvale del fattore turbo o ETL (Echo Train Length), che indica il numero di impulsi a 180° che si effettuano per ogni impulso a 90° . Gli impulsi di eco successivi e i segnali di eco prodotti sono utilizzati per riempire più linee del K-spazio con conseguente riduzione del tempo di acquisizione.

Una delle varianti di TSE è la single-shot, conosciuta anche come **HASTE** (Half-Fourier Acquisition Single-Shot Turbo SE) e SSFSE (Single-Shot Fast SE). Si tratta di una TSE estremamente rapida, che impiega gradienti molto potenti e veloci e tecniche di ricostruzione half-Fourier.

La sequenza **Inversion Recovery** (IR) prevede un primo impulso a 180° che inverte la magnetizzazione, seguito dopo un tempo variabile, chiamato Inversion Time (TI), dalla sequenza SE convenzionale. Dosando il TI in modo opportuno è possibile attenuare o sopprimere il segnale di un tessuto:

STIR (Short Tau Inversion Recovery) TI = T1 del tessuto adiposo (100-200 ms)

FLAIR (Fluid Attenuated Inversion Recovery) TI = T1 del liquor (1800-2500ms) e TE lungo (120-200 ms) T2 dipendente

SPIR (Selective Partial Inversion Recovery) preimpulso selettivo sullo spettro del grasso; si sfrutta la differenza di frequenza di risonanza tra il grasso e gli altri tessuti (chemical shift)

DIR (Dual Inversion Recovery) gli impulsi a 180° di inversione della magnetizzazione sono due. Trovano impiego soprattutto negli studi encefalici per enfatizzare il contrasto della sostanza bianca o grigia.

Uno degli obiettivi principali nell'evoluzione delle tecniche RM riguarda la riduzione dei tempi necessari per l'acquisizione.

In particolare con le sequenze a eco di gradiente o **Gradient Echo** (GRE), le acquisizioni possono essere effettuate in 2D (eccitazione singolo strato) e in 3D (eccitazione del volume) al fine di ottenere una riduzione dello spessore di strato.

Questa è caratterizzata da una modalità di formazione dell'eco diversa rispetto alla SE. L'impulso iniziale a 90° è sostituito da un impulso con un angolo di deflessione

variabile FA (Flip Angle). L'applicazione di un gradiente lungo l'asse di lettura crea un defasamento e un successivo rifasamento, generando così l'eco di gradiente. I criteri da considerare per stabilire i parametri delle sequenze in relazione al tipo di immagine desiderata sono riassunti nella Tabella 1. Inoltre questo evidenzia il guadagno di tempo rispetto alla SE, anche se accompagnato da una diminuzione del S/R.

Contrasto GRE	TR (ms)	TE (ms)	FA
T1 ponderata	Breve (<160)	Breve (5-10)	Grande (70°-110°)
T2* ponderata	Intermedio (>160)	Lungo (15-25)	Piccolo (5°-20°)
DP ponderata	Intermedio (>160)	Breve (5-10)	Piccolo (5°-20°)

Tabella 1. Variazione della pesatura in funzione del flip angle

Per ottenere un buon compromesso tra rapidità e qualità dell'immagine alcune sequenze combinano tecniche a eco di spin e a eco di gradiente. Tra queste rientrano le *Echo Planar Imaging* (EPI) e le *Gradient and Spin Echo* (GRASE).

L'imaging Ecoplanare, è un metodo rapidissimo di acquisizione che colleziona tutti i profili in una eccitazione o shot. Viene prodotto un treno di echi dal rapido cambio di polarità del gradiente di lettura.

Se il segnale ottenuto deriva solamente dal gradiente di rifocalizzazione la tecnica viene chiamata gradient-EPI (GRE-EPI): molto sensibile agli effetti di suscettibilità e quindi adatta a studi funzionali e di perfusione.

Un modo per poter ridurre questi effetti, sta nell'aggiunta di un impulso di 180° dopo quello di 90°, e in questo caso si parla di spin-echo EPI (SE-EPI).

I metodi di acquisizione in EPI sono principalmente due: Single Shot o Multi Shot.

Nelle Single Shot le informazioni necessarie per ricostruire un'immagine sono ottenute da una singola eccitazione. Necessitano di gradienti ad alto campo e hanno bassa risoluzione spaziale.

Nelle Multi Shot, invece il numero di profili campionati e quindi l'EPI factor è limitato. Di conseguenza gli errori di fase e gli offuscamenti (blurring) nell'immagine sono ridotti. Non necessitano di gradienti performanti, ma hanno tempi più lunghi.

Le sequenze GRASE sono un ibrido delle tecniche EPI e TSE e finalizzate a ottenere un equilibrio bilanciato tra la rapidità delle EPI e la qualità di immagine superiore delle TSE. La strategia di queste sequenze prevede l'invio di un treno di impulsi SE (90° - 180°), seguito da successivi echi di spin, prodotti da impulsi a 180° , ed echi di gradiente, generati invece da inversioni del gradiente di lettura (Figura 4) e dunque anche in questo caso è necessaria una elevata performance dei gradienti.

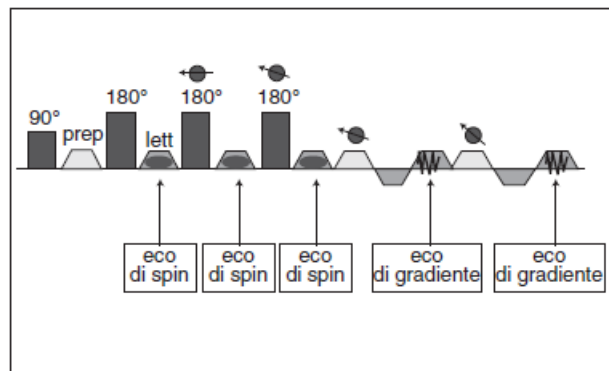


Figura 4. Diagramma temporale di una sequenza GRASE

1.4 SEQUENZE PER LO STUDIO NEURO

Lo studio delle patologie del sistema nervoso centrale comporta la considerazione di diversi elementi tra cui sia gli aspetti clinici come l'età del paziente, deficit neurologici, comparsa ed evoluzione della malattia e sia gli esami strumentali. All'esame di RM di routine, ad oggi, si possono affiancare tecniche avanzate di neuroimaging a seconda delle diverse condizioni patologiche o cliniche.

Il paziente viene posizionato supino sul lettino porta-paziente, si utilizza una bobina head coil orientando il piano orbito meatale perfettamente perpendicolare rispetto all'asse z del magnete e il capo perfettamente allineato lungo l'asse sagittale mediano. [2]

In primo luogo, il protocollo prevede l'acquisizione dello scanogramma sequenza che molto rapidamente acquisisce per ognuno dei tre piani ortogonali una o più immagini a bassa risoluzione. Esse forniscono le principali indicazioni sulle strutture anatomiche in esame e permettono l'orientamento corretto nell'impostazione dei piani di scansione desiderati.

Ad esempio, in uno studio encefalico standard, viene solitamente utilizzata l'immagine sagittale dello scanogramma per impostare l'inclinazione corretta delle immagini in sezione trasversale. Questa, infatti, permette di individuare una linea ideale detta *bicommissurale*, che congiunge le commissure anteriore e posteriore, e di impostare il piano di acquisizione trasversale parallelamente a tale linea. Inoltre, l'immagine coronale dello scanogramma viene utilizzata per indicare correttamente l'acquisizione nel senso latero-laterale. Questo assicura che le strutture anatomiche pari e simmetriche risultino complanari, al fine che esse siano rappresentate nella stessa sezione in modo corretto.

Successivamente si acquisiscono:

1. T1 (sagittale)
2. T2 TSE (coronale)
3. FLAIR (assiale)
4. DWI (Diffusion Weighted Imaging)

La T1 è una sequenza morfologica e permette di studiare l'anatomia del paziente ed eventuali alterazioni morfologiche. Dopodiché iniziano ad intervenire le sequenze diagnostiche che permettono di esaltare un'eventuale patologia a carico dell'encefalo. La T2 TSE consente di valutare già un possibile contrasto tra sostanza grigia, sostanza bianca e liquor. Con la FLAIR, descritta nel paragrafo precedente, si ottengono immagini T2 in cui i segnali provenienti dal liquor e da altri fluidi a bassa viscosità sono soppressi, facendo dunque risaltare la patologia. Infine la DWI che è una sequenza ultraveloce EPI.

Il fenomeno di diffusione è una caratteristica intrinseca dei tessuti, legata al movimento spontaneo delle molecole d'acqua, definito browniano dal botanico Brown che lo descrisse per primo. Il movimento delle molecole è in stretta relazione con la struttura del tessuto in esame perché in alcuni il movimento è possibile in tutte le direzioni, per cui si parla di *diffusione isotropica*; al contrario nel tessuto biologico composto quindi da strutture cellulari, la diffusione può risultare ostacolata e verrà definita *anisotropica*.

Lo sviluppo delle tecniche RM di rilevazione del fenomeno della diffusione si deve all'introduzione, da parte di Stejskal e Tanner, di sequenze basate sull'applicazione di una coppia di gradienti addizionali uguali in intensità e direzione ma con verso

opposto. Il primo gradiente causa un defasamento delle molecole stimulate con corrispondente indebolimento del segnale T2, il secondo lo ripristina. Essendo però, il movimento delle molecole casuale, l'azione del defasamento sarà proporzionale all'entità del loro movimento. Il cosiddetto *b-value* o fattore b rappresenta infatti la sensibilità della sequenza al movimento. Esso si misura in sec/mm^2 e dipende dall'intensità del gradiente di campo magnetico, dalla durata dello stesso e dall'intervallo di tempo tra i due gradienti. È un parametro modificabile dall'operatore, permettendo un migliore contrasto nell'immagine finale ed una stima del coefficiente di diffusione. Quindi se si vuole incrementare la sensibilità della sequenza al movimento è meglio aumentare il b-value: il valore ideale, tipicamente maggiore o uguale a $800 \text{ mm}^2/\text{sec}$, è quello che consente di ottenere il maggior contrasto tra il tessuto sano e patologico.

In realtà con questa tecnica non si ottiene il reale valore del movimento, poiché questo è condizionato da diversi fattori come gradienti pressori, termici e da altre strutture in movimento. Pertanto il parametro che si ottiene viene chiamato *Coefficiente di Diffusione Apparente* (ADC). Questo esprime un rapporto tra entità di superficie ed entità di tempo. Maggiore è il numero di valori di b utilizzati, più accurata sarà la stima del valore di ADC. Le mappe ADC non sono influenzate dalla pesatura T2 (effetto *shine-through*) e forniscono informazione quantitativa dei processi di diffusione molecolare (Figura 5c).

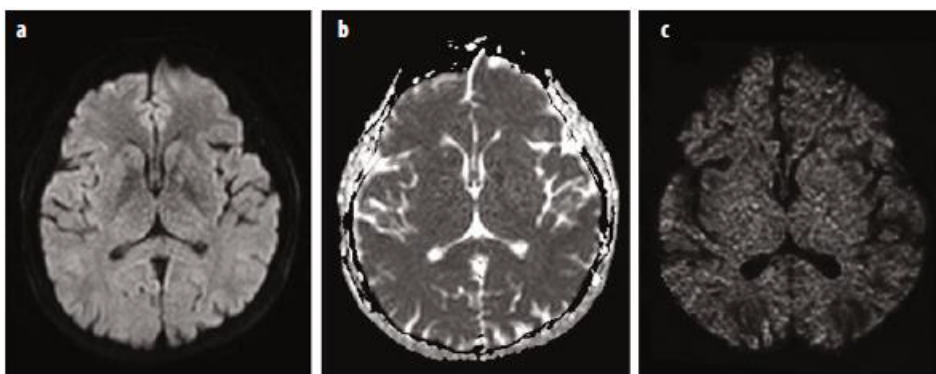


Figura 5. In **a** immagine pesata in diffusione; in **b** la mappa ADC e in **c** l'immagine esponenziale che evita l'effetto shine through

Evoluzione della tecnica di diffusione è la ***Diffusion Tensor Imaging*** (DTI) che consente di ottenere informazioni circa la direzionalità delle molecole d'acqua e che sfrutta come mappa di ricostruzione la *trattografia*. Con essa è possibile mostrare i fasci della sostanza bianca negli emisferi cerebrali e nel tronco cerebrale. Dunque alle tecniche di routine si possono aggiungere altre più specifiche:

Magnetic Resonance Spectroscopy (MRS), in particolare spettroscopia dell'idrogeno ¹H-MRS, tecnica che consente di ottenere informazioni metaboliche e istologiche in vivo del tessuto in esame. Si basa sul principio secondo cui un determinato elemento presenta diverse frequenze di risonanza a seconda della molecola di cui fa parte. Il segnale viene rappresentato da un insieme di "picchi" che identificano le diverse molecole, disposti lungo un asse cartesiano in base alle varie frequenze di risonanza di ciascuna molecola e che prende il nome di spettro.

La risonanza magnetica pesata in perfusione (***Perfusion Weighted Imaging***, PWI) che prevede differenti tecniche: *Dynamic Susceptibility Contrast* (DSC), *Dynamic Contrast Enhanced* (DCE) e *Arterial Spin Labelling* (ASL). Le prime due sfruttano le alterazioni indotte da un mezzo di contrasto sui tempi di rilassamento dei vari tessuti, rispettivamente sul T2* per la DSC e sul T1 per la DCE. La terza invece non prevede l'utilizzo di mezzo di contrasto esogeno, bensì si avvale di una tecnica di marcatura degli spin in movimento nel flusso di sangue che consente la loro discriminazione da quelli dei tessuti stazionari.

La RM funzionale (fMRI, **functional Magnetic Resonance Imaging**) studia l'attivazione di aree encefaliche con stimolazioni sensitive, sensoriali, motorie o con task complessi di tipo cognitivo. L'applicazione più nota della fMRI è quella che analizza le risposte emodinamiche all'attivazione neuronale, valutando le differenze di segnale causate dalla variazione del rapporto tra ossi- e deossiemoglobina in fase di attivazione rispetto alla condizione di riposo: l'effetto BOLD (Blood-Oxygen-Level Dependent). La fMRI è oggi uno strumento fondamentale per le neuroscienze cognitive e può essere utile in clinica per la programmazione di interventi di neurochirurgia individuando aree critiche.

2. INTELLIGENZA ARTIFICIALE (IA)

2.1 STORIA E DEFINIZIONI

L'intelligenza Artificiale (IA) rappresenta uno dei campi più rivoluzionari e promettenti nell'ambito della tecnologia e della scienza moderna. Si tratta di un ramo dell'informatica che si propone di creare sistemi capaci di eseguire compiti che richiedono l'intelligenza umana, come il ragionamento, il problem solving, il riconoscimento di pattern e l'apprendimento. Essa è stata inoltre influenzata da numerose discipline fra le quali la matematica, filosofia, psicologia, cibernetica e le scienze cognitive.

L'interesse per l'IA risale a diversi decenni fa, ma è negli ultimi anni che ha conosciuto un punto di svolta grazie alla disponibilità di tre risorse principali: nuove metodologie per la costruzione e il perfezionamento dei modelli di IA (da ricerche basilari in informatica e nelle relative discipline), un'enorme disponibilità di dati di vario tipo (testi, immagini, suoni, dati strutturati) e infine risorse computazionali su larga scala e ad alta prestazione. Tuttavia, le radici concettuali dell'IA affondano nel XX secolo.

All'inizio degli anni '40 del secolo scorso si iniziò a parlare di *cibernetica* che mira a comprendere i meccanismi di controllo, comunicazione e feedback che regolano il comportamento dei sistemi complessi. Ciò include sia sistemi naturali, come il cervello umano, sia sistemi artificiali come i computer o reti di telecomunicazioni. Solo dopo pochi anni però le limitazioni degli obiettivi iniziali e il disinteresse per le crescenti prestazioni dell'informatica segnano il destino della cibernetica. Questa però riemergerà poi verso la metà degli anni '80 con il paradigma delle reti neurali.

Uno dei primi contributi significativi è stato quello di Alan Turing, noto per il suo lavoro durante la seconda guerra mondiale sulla decifrazione dei codici tedeschi. Nel 1950, Turing pubblicò un articolo intitolato "Computing Machinery and Intelligence" in cui propose "Il gioco dell'imitazione" come sostituto della domanda "Le macchine possono pensare?". Questo è anche conosciuto come *test di Turing* ideato per valutare se una macchina può dimostrare un comportamento intelligente indistinguibile da quello umano. Varianti di questo test sono ancora utilizzate, ad

esempio, per confrontare i sistemi di IA con le capacità umane, come il riconoscimento di immagini o l'uso del linguaggio, anche se questo alla fine è stato oggetto di critica e dibattito. Inoltre è importante anche il concetto di macchina universale di Turing che è una macchina automatica capace di un insieme finito di configurazioni. Il concetto di algoritmo, infatti, può essere ricondotto alla sequenza di operazioni svolte da essa. [3]

Negli anni '50 e '60, alcuni pionieri dell'IA, tra cui Marvin Minsky e John McCarthy organizzarono il Darmouth Summer Research Project on Artificial Intelligence, il quale viene attualmente considerato come la nascita ufficiale della disciplina e il momento in cui il termine "Artificial Intelligence" fu coniato. Essi svilupparono le prime teorie e tecniche per la costruzione di sistemi intelligenti. Gli anni che seguirono furono pieni di aspettative e speranze alimentate dai successi dovuti anche alla crescita vertiginosa dei supporti informatici utilizzati. Tuttavia, le previsioni ottimistiche iniziali dovettero immediatamente scontrarsi con i primi insuccessi. Questo periodo, conosciuto come "inverno dell'IA", in cui i finanziamenti e l'interesse pubblico diminuirono a causa delle aspettative non soddisfatte. Questa dose di realtà porta negli anni '70 a concentrarsi su aree più ristrette di competenza. A partire da questo ridimensionamento delle aspettative si assiste all'inizio degli anni '80 alla nascita dell'IA come industria. Parallelamente, come accennato in precedenza, si assiste al ritorno dell'approccio basato sulle reti neurali.

Emersero negli anni '90 una grande quantità di cambiamenti sia a livello metodologico sia a livello contenutistico. Vasta attenzione è stata posta ai metodi probabilistici che divennero uno strumento ampiamente usato e il loro successo e impatto positivo sono stati la causa di una rinascita dell'interesse per i sistemi intelligenti e per l'IA in generale.

Un ulteriore snodo nella storia dell'IA è stato segnato dalla creazione di algoritmi descritti nei paragrafi successivi, che permettevano alle macchine di agire e prendere decisioni autonomamente. Questi imparavano dall'esperienza e dai propri errori, proprio come gli esseri umani. Erano in grado, inoltre, di imparare a svolgere una determinata azione anche se questa non era mai stata programmata tra le azioni possibili.

2.2 MACHINE LEARNING

La maggior parte dei sistemi di IA esistenti sono sviluppati mediante il *Machine Learning* (ML) o apprendimento automatico. Spesso il ML è completamente confuso con l'IA e i due termini vengono utilizzati indifferentemente, ma l'IA ha obiettivi molto più ampi che riguardano la creazione di agenti intelligenti capaci di utilizzare informazioni apprese da dati o fornite esternamente in altre forme, al fine di eseguire compiti specifici. Al contrario, il ML è un sottoinsieme del vasto campo dell'intelligenza artificiale. L'obiettivo di questa disciplina è di sviluppare sistemi artificiali imparando dalle capacità acquisite tramite l'esperienza. Secondo Arthur Samuel, pioniere del ML e famoso per aver sviluppato il primo algoritmo per il gioco della dama, il Machine Learning è definito come il campo di studio che dà ai computer la capacità di imparare senza essere esplicitamente programmati. Viene utilizzato per insegnare alle macchine come gestire i dati in modo più efficiente e apprendere da questi. È possibile distinguere diverse tecniche di apprendimento che differiscono tra loro sia sulla tipologia dei dati forniti, sia per le modalità con cui agiscono per raggiungere il loro obiettivo. I più importanti sono: apprendimento supervisionato, non supervisionato e per rinforzo.

Il *Supervised Learning* è il più studiato ed utilizzato tra le tecniche di apprendimento. Vengono forniti sia in input i data set (chiamati *training set*) dotati di tutti gli attributi utili al sistema, sia un valore di output (chiamato *target value*) che può essere discreto o continuo. L'obiettivo è quello di produrre un modello di risoluzione per problemi generali basato su proprietà conosciute apprese dai dati in input. Con questo tipo di apprendimento è possibile risolvere due tipi di problemi: regressione e classificazione. Per la risoluzione del primo esiste un metodo che consiste nel creare un modello di regressione lineare (*Linear Regression*). Per affrontare, invece, i problemi di classificazione esistono diverse tecniche tra cui la *Logistic Regression*, il *Naive Bayes* algoritmo che prevede l'utilizzo del Teorema di Bayes, il *Support Vector Machine* (SVM) utilizzato nelle applicazioni di riconoscimento vocale e delle immagini e infine il modello più semplice di classificazione di oggetti finiti è il *Decision Tree*. [4]

Nell' *Unsupervised Learning* i dati che vengono forniti al sistema non sono classificati e non hanno alcuna indicazione riguardante il risultato in output. L' obiettivo è individuare, attraverso l'uso di algoritmi, pattern sconosciuti in fase pregressa all'interno dei dati, senza alcun ausilio da dati di riferimento. Gli algoritmi di questa tecnica di apprendimento consentono di eseguire compiti più complessi rispetto all'apprendimento supervisionato. I metodi di risoluzione sono suddivisi in tre gruppi: *Clustering*, *Pattern Recognition* e *Association*

Il *Reinforcement Learning* non utilizza data set, non si ha alcuna informazione su come raggiungere un obiettivo prefissato e dunque l'algoritmo utilizza un agente per esplorare l'ambiente circostante ed eseguire azioni. Se le azioni compiute dall'agente vengono valutate come corrette, verrà assegnato un premio per far sì che tale azione si ripeta. In caso contrario, se il comportamento dell'agente viene considerato errato, viene applicata una punizione che riduce la probabilità di commettere tale errore in futuro (Figura 6). L'obiettivo ultimo è apprendere il maggior numero possibile di azioni consecutive che portino a una ricompensa e al conseguimento dell'obiettivo prefissato. Esempio di risoluzione dei problemi è il *Q-Learning Algorithm*. [5]

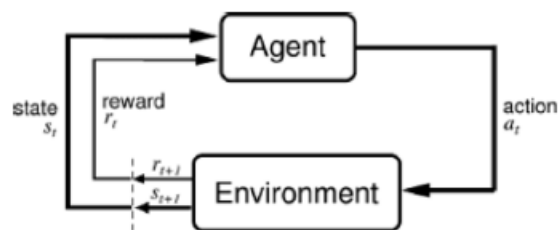


Figura 6. Apprendimento per rinforzo

Questi appena descritti sono i tipi fondamentali di apprendimento, ma esistono altre varianti come l'*apprendimento semi-supervisionato* in cui si utilizzano forme di apprendimento ibride; l'*active learning* in cui il sistema interagisce con l'operatore quando non riesce a interpretare correttamente il dato; il *transfer learning* in cui si riaddestrano modelli pre-addestrati su compiti simili.

Le applicazioni del Machine Learning sono numerose nel contesto scientifico e non da meno nella vita quotidiana: questo è dovuto al fatto che, recentemente, questa

tecnologia sta diventando sempre più accessibile agli sviluppatori che non necessariamente lavorano nei settori scientifici specializzati.

2.3 RETI NEURALI ARTIFICIALI

Le reti neurali artificiali (ANN o *Artificial Neural Network*) sono una specifica tipologia di Machine Learning in grado di garantire l'apprendimento automatico attraverso una metodologia ispirata alle reti neurali umane. Ogni rete è formata da nodi collegati tra loro tramite connessioni, questi sono noti anche come *neuroni artificiali* dall'analogia con il sistema nervoso. I neuroni sono organizzati in layer o strati distinti (Figura 7):

Input layer: è il primo strato ed ha il compito di ricevere ed elaborare i dati in ingresso. Ogni neurone in questo strato corrisponde a una feature o una variabile dell'input. Ad esempio se la rete neurale è utilizzata per il riconoscimento delle immagini, ogni neurone nel layer in input può rappresentare un pixel dell'immagine.

Hidden layer o strato nascosto: ogni neurone riceve input dai neuroni del layer precedente e trasmette il suo output ai neuroni del layer successivo. Questi strati eseguono l'elaborazione e l'estrazione delle caratteristiche. In una rete neurale profonda, possono essere presenti più hidden layer.

Output layer: è l'ultimo strato e produce l'output finale della rete. Il numero di neuroni in questo strato dipende dal tipo di problema che la rete neurale sta affrontando.

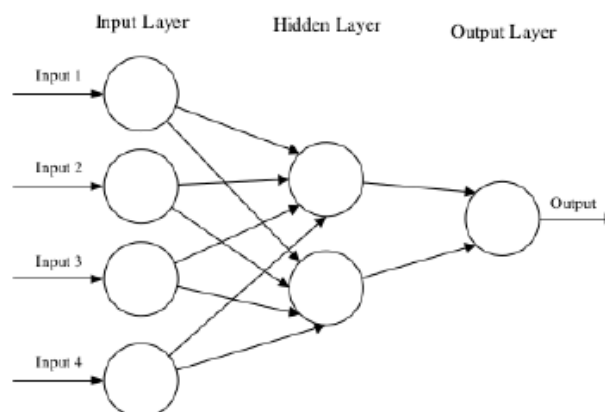


Figura 7. Layers di una rete neurale

Da questa descrizione, si può notare l'analogia con un neurone biologico che riceve in ingresso segnali da diversi altri neuroni tramite connessioni sinaptiche e li integra. Se l'attivazione che ne risulta supera una certa soglia, viene generato un potenziale d'azione che si propaga attraverso il suo assone ad uno a più neuroni.

Ritornando alla rete neurale artificiale, i neuroni ricevono in ingresso una combinazione dei segnali provenienti dall'esterno o da altri nodi e ne effettuano una trasformazione tramite una funzione non lineare detta *funzione di attivazione*. L'uscita di ciascuno di essi viene poi inviata agli altri nodi o all'uscita della rete, attraverso connessioni orientate e pesate. [6]

La conoscenza è immagazzinata nei parametri della rete e, in particolare, nei *pesi* associati alle connessioni. Questa, inoltre, è acquisita dall'ambiente attraverso un processo di apprendimento o *addestramento*. Si possono distinguere due paradigmi fondamentali:

Addestramento supervisionato: la rete neurale viene fornita di coppie di input e output corrispondenti. Durante il processo di addestramento, la rete neurale cerca di apprendere la relazione tra gli input e gli output, regolando i pesi delle connessioni tra i neuroni in modo che l'output prodotto dalla rete sia il più vicino possibile all'output desiderato.

Addestramento non supervisionato: gli output non sono noti. Questo tipo di addestramento è spesso utilizzato per compiti come il clustering, la riduzione della dimensionalità o la generazione di nuovi dati.

Un'ultima distinzione importante è relativa all'architettura di una rete neurale:

Reti feedforward: acicliche strutturate in diversi strati

1. Perceptron: una rete costituita da uno strato di ingresso e uno di uscita che nasce nel 1962 grazie a Frank Rosenblatt
2. Multilayer Perceptron (MLP): nel 1986 viene introdotto lo strato intermedio o hidden, visto in precedenza. Inoltre, viene proposto il cosiddetto algoritmo di retropropagazione dell'errore (Error Backpropagation Algorithm) che è essenziale per l'addestramento delle reti neurali profonde, analizzate nel paragrafo successivo.

Reti ricorrenti: le connessioni fra i neuroni formano un ciclo. Sono specializzate nell'analizzare dati di tipo sequenziale o con una dipendenza temporale. Le connessioni cicliche consentono loro di mantenere una memoria delle informazioni precedenti mentre elaborano nuovi dati in input. Ciò rende questa rete adatta per compiti come l'elaborazione del linguaggio naturale (NLP), il riconoscimento vocale, la traduzione automatica e la previsione delle serie temporali (dati meteorologici, serie storiche finanziarie).

Grazie alla loro capacità di apprendimento autonomo e alla loro flessibilità, le reti neurali artificiali, all'interno dell'IA, svolgono un ruolo fondamentale nel Deep Learning.

2.4 DEEP LEARNING

Il Deep Learning, la cui traduzione letterale significa apprendimento profondo, rappresenta uno specifico sottoinsieme del Machine Learning (Figura 8).

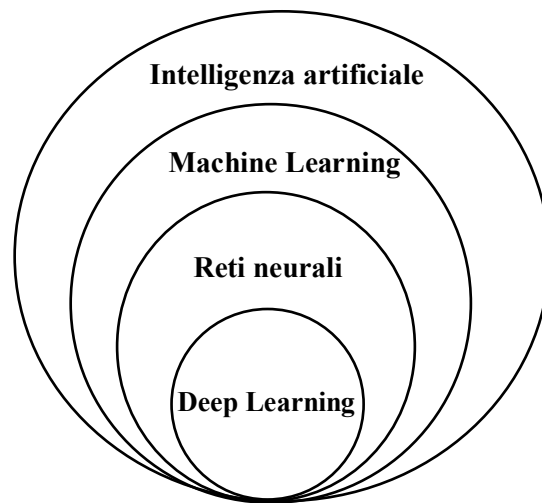


Figura 8. Relazione tra IA, ML, RN e DL

Quando una rete neurale è composta da più Hidden layers prende la denominazione di *rete neurale profonda* (Deep Neural Network, DNN) e il DL, in particolare, si basa su quest'ultima. Prima dell'era del Deep Learning, qualsiasi tentativo di apprendere i parametri delle reti con più di qualche strato nascosto era destinato a fallire. Attualmente, l'introduzione di metodi specifici per gestire alcuni problemi

di apprendimento, insieme alla presenza di risorse computazionali molto performanti (come le nuove unità di elaborazione grafica o GPU, inizialmente concepite per la lavorazione delle immagini ma oggi impiegate anche per la computazione generale), agevola la creazione e l'apprendimento di modelli altamente complessi.

Inoltre, il DL risolve un'altra cruciale questione comune a ogni approccio di Machine Learning: l'estrazione delle caratteristiche. Prima che un modello di ML possa essere utilizzato, è necessario estrarre le principali caratteristiche del problema da risolvere dai dati a disposizione. Questa estrazione avviene dunque manualmente, richiedendo l'intervento dell'analista per l'ingegneria delle features. Al contrario, gli strati nascosti di una rete neurale profonda sono in grado di estrarre automaticamente le caratteristiche rilevanti dai dati grezzi. Altro fattore di vantaggio del DL rispetto al ML è la *scalabilità*: le reti neurali profonde sono in grado di gestire grandi quantità di dati in modo efficiente, al contrario i sistemi di Machine Learning una volta raggiunto un certo livello di performance non sono più scalabili. Sebbene il Deep Learning possa apparire più promettente e pratico rispetto al Machine Learning in termini di capacità, è importante notare che richiede elevati requisiti computazionali, il che può essere molto costoso sia in termini di tempo che di risorse finanziarie. Nella Tabella 2. sono riassunte altre somiglianze e differenze tra i due modelli, offrendo così indicazioni su quando sia opportuno utilizzare uno rispetto all'altro.

Machine learning	Deep Learning
Meno tempo per l'addestramento	Più tempo per l'addestramento (giorni o mesi)
Meno complesso e di facile interpretazione	Più complesso, funziona come una scatola nera (black box) ed è molto difficile interpretare il risultato
Può funzionare su una quantità ridotta di data set	Raggiunge il livello più alto in termini di precisione quando viene addestrato con una grande quantità di dati
Richiede meno risorse computazionali, può lavorare sulla CPU	Risorse computazionali ad alte prestazioni (GPU)

Tabella 2. ML vs DL

Alcuni principali ambiti di applicazione del Deep Learning includono: la visione artificiale, l'elaborazione del linguaggio naturale (NLP), il riconoscimento vocale ma anche in medicina e biologia. Le sue potenzialità sono in costante espansione, con nuove applicazioni che emergono in una vasta gamma di settori. [7]

È possibile distinguere diverse architetture di reti neurali profonde, tra cui le più importanti le *reti neurali convoluzionali* (CNN) e le *reti neurali ricorrenti* (RNN).

Le CNN (Convolutional Neural Networks) utilizzano un'architettura speciale particolarmente adatta all'interpretazione delle immagini. l'utilizzo di tale architettura rende la rete veloce da addestrare. Considerando una serie di pixel rappresentanti un'immagine, ciascuno strato della rete è in grado di estrarre specifiche caratteristiche dell'immagine come angoli e altri dettagli specifici fino a quando la rete non è in grado di identificare quale sia l'immagine di input. Non è necessario suddividere l'immagine originale in parti più piccole poiché tale operazione è eseguita dalla rete stessa. Le CNN sono composte da tre tipi di strati: *strati convoluzionali*, *strati di pooling* e *strati completamente connessi* (Figura 9).

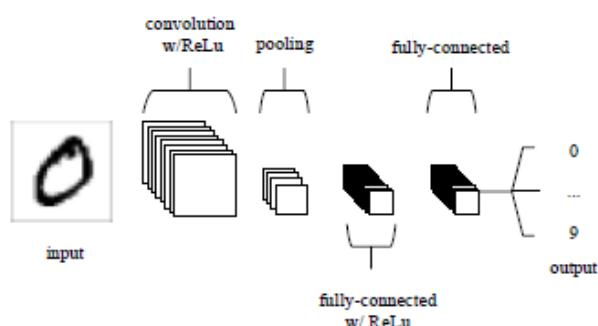


Figura 9. Architettura di una CNN semplice

Gli *strati convoluzionali* applicano filtri (kernel) convoluzionali a diverse regioni dell'immagine di input. Questi filtri consentono di estrarre automaticamente caratteristiche come bordi, texture e pattern da diverse parti dell'immagine. Dopo ciascuno di essi, di solito viene applicata una funzione di attivazione non lineare, come ReLU (Rectified Linear Unit), per introdurre la non linearità nel modello e consentire alla rete di apprendere rappresentazioni complesse dei dati. Il *livello di pooling* eseguirà quindi semplicemente il downsampling lungo la dimensionalità spaziale dell'input fornito, riducendo ulteriormente il numero di

parametri nel modello. Alla fine della rete, l'output dei convoluzionali e dei pooling viene appiattito e passato attraverso uno o più *strati completamente connessi*. Questi svolgono compiti di classificazione finale o di regressione, producendo l'output desiderato. [8]

Le CNN sono diventate uno strumento fondamentale: grazie alla loro capacità di estrarre automaticamente caratteristiche rilevanti dalle immagini vengono utilizzate in applicazioni di visione artificiale come il riconoscimento di immagini, il rilevamento di oggetti e la classificazione di immagini mediche.

2.5 LIMITI E PROSPETTIVE FUTURE

Oggi, l'Intelligenza Artificiale è onnipresente nella vita quotidiana, dai motori di ricerca e i sistemi di raccomandazione online ai veicoli autonomi e agli assistenti virtuali. Le sfide e le opportunità poste dall'IA sono immense e il suo impatto sulla società moderna inizia ad essere percepito. Nuovi profili professionali dotati di competenze interdisciplinari saranno richiesti per concepire nuove applicazioni e per affrontare questa rivoluzione guidata dall'IA. Non meno importante è l'attenzione all'etica e ai valori sociali che deve essere prioritaria in questo contesto, al fine di prevenire eventuali problematiche legate alla sicurezza, alla privacy, alla trasparenza, poiché la mancanza di quest'ultima può essere problematica in contesti in cui è importante comprendere come e perché un modello prende determinate decisioni, e alla comprensibilità che quando manca molto spesso può portare a errori di interpretazione o a risultati non desiderati. [9] Inoltre, molti modelli di IA richiedono grandi quantità di dati di addestramento per raggiungere prestazioni ottimali. Questo può essere un problema in settori in cui i dati sono scarsamente disponibili o costosi da raccogliere. Ci sono crescenti preoccupazioni riguardo all'etica e alla responsabilità nell'uso dell'IA, soprattutto in settori come la salute, la giustizia e l'occupazione. A volte questa può anche sovrastimare le proprie capacità portando a risultati errati e pericolosi, per questo è importante riconoscere i limiti e integrare il suo utilizzo in modo consapevole e responsabile.

Gli sviluppi nella ricerca e nella tecnologia continueranno a migliorare le capacità dell'IA, consentendo la creazione di modelli più potenti e precisi e in grado di

affrontare sfide sempre più complesse. Sarà sempre più integrata in una vasta gamma di settori, tra cui la medicina, istruzione e molto altro ancora. Le applicazioni dell'Intelligenza Artificiale possono includere la previsione dei mercati finanziari, l'ottimizzazione dei processi industriali, la guida autonoma. Potrebbe diventare sempre più integrata nella vita quotidiana fornendo assistenza personalizzata e predittiva in una varietà di settori come la salute, l'istruzione, il lavoro e lo svago. Attualmente, si parla anche di IA generativa che può creare nuovi contenuti come immagini, musica e testi e che offre una vasta gamma di possibilità creative e pratiche.

È quindi essenziale sviluppare l'IA in modo etico, trasparente e inclusivo, garantendo che i benefici siano distribuiti equamente e che i rischi siano mitigati. L'Intelligenza artificiale ha il potenziale per aprire nuove possibilità di progresso e trasformare radicalmente molteplici settori tra cui la diagnostica per immagini.

3. IA NELLA DIAGNOSTICA PER IMMAGINI

3.1 POTENZIALITÀ E APPLICAZIONI

Una delle principali frontiere innovative nel campo della salute riguarda l'applicazione dell'intelligenza artificiale nella Diagnostica per Immagini, nota anche come Radiologia. Quest'ultima rappresenta una branca della medicina che si occupa della produzione ed interpretazione di immagini mediche per scopi diagnostici e terapeutici. L'IA è destinata ad automatizzare i compiti amministrativi e supportare il processo decisionale dei medici, nonché facilitare e velocizzare il lavoro del tecnico di radiologia. Con l'avanzamento degli algoritmi di intelligenza artificiale e con i progressi ottenuti dalle tecniche di apprendimento automatico nella gestione dei flussi di attività, nell'ottimizzazione delle modalità di acquisizione e di valutazione delle immagini, è plausibile che questa diventi sempre più diffusa nell'ambito radiologico, con la promessa di migliorare notevolmente l'efficienza e l'accuratezza della diagnosi. Tuttavia, è necessario superare una serie di criticità affinché le tecniche di IA possano esprimere appieno il loro potenziale in modo sicuro.

La ragione che spinge il mondo radiologico a interessarsi alle tecniche di IA è che la mole di lavoro dei radiologi è in forte aumento, sia perché è cresciuto in modo significativo il numero delle immagini da interpretare per singolo esame, sia perché la refertazione è sempre più complessa. Il processo di indagine radiologica è soggetto alla cosiddetta *satisfaction of search*, cioè al naturale atteggiamento di una persona di concentrarsi su un solo aspetto delle cose. Tale concetto descrive come sia facile cadere nell'errore di osservare l'immagine radiologica non per quella che è, ma solo per il motivo clinico per il quale è stata richiesta, potenzialmente così tralasciando possibili altri rilievi patologici.

Oggi si parla di *diagnosi automatizzata*: i sistemi di diagnosi assistita dal computer, o CAD (dall'inglese Computer-Aided Detection/Diagnosis), sono piattaforme informatiche che aiutano il medico radiologo nella formulazione della diagnosi, ad esempio evidenziando le più probabili sedi di malattia e/o suggerendo la natura,

benigna o maligna, di un reperto. In generale si riferisce a un sistema computerizzato che rileva (in maniera automatica o assistita da un operatore) una serie di sospetti sulle immagini (TC, RM, ecc.) segnalandole al radiologo, al quale spetta di determinare quali delle segnalazioni sono lesioni e quali falsi positivi del sistema. Attualmente tutti i sistemi si pongono come aiuto al medico (e non come sostituto dello stesso). Fino ad ora sono stati utilizzati principalmente algoritmi di Machine Learning di tipo classico. L'utilizzo delle nuove reti neurali di Deep Learning ha suscitato un nuovo interesse per questi strumenti, i quali precedentemente non venivano spesso impiegati a causa del loro elevato numero di falsi positivi.

Le applicazioni più promettenti in questo campo sono:

La Radiomica è una disciplina che si concentra sull'estrazione e sull'analisi di un'ampia gamma di caratteristiche quantitative dalle immagini radiologiche. Queste features vengono utilizzate per comprendere la morfologia, la composizione e altre informazioni nascoste nei dati dell'immagine (texture, forme, intensità dei pixel). Per estrarre queste informazioni, vengono utilizzati algoritmi di analisi delle immagini e di apprendimento automatico. Gli algoritmi radiomici possono essere utilizzati per identificare correlazioni tra queste caratteristiche quantitative e specifiche condizioni patologiche o risposte al trattamento.

L'introduzione di nuovi Biomarcatori

La realizzazione di Biopsie Virtuali: la possibilità di ripetere le immagini più volte senza invasività per il paziente potrebbe migliorarne il monitoraggio nel tempo.

Oltre queste applicazioni, ci sono ulteriori potenzialità dell'IA concentrate sul miglioramento delle immagini acquisite, principalmente durante le fasi di ricostruzione ed elaborazione delle immagini. [10] Grazie alle nuove reti di DL, è possibile ridurre il numero di scansioni necessarie per una ottimale ricostruzione tridimensionale delle immagini, migliorando parzialmente le criticità legate al rumore, agli artefatti e alla bassa qualità di una data immagine. Sembra possibile, infatti: attivare scansioni ultraveloci (TC, RM, PET) riducendo artefatti dovuti al

movimento (come cuore e polmoni); ridurre le richieste hardware degli algoritmi iterativi; evitare la perdita dei dati durante il processo di ricostruzione delle immagini attraverso l'utilizzo diretto dei dati grezzi acquisiti dalle apparecchiature; ricostruire un'immagine anche con dati incompleti oppure costruirne una basandosi su dati pregressi già disponibili, migliorando le metodologie di segmentazione automatica. Ultimamente, si cerca di incorporare algoritmi di IA nelle apparecchiature, al fine di potenziarne le prestazioni e di assistere il tecnico di radiologia durante l'esecuzione e la prima valutazione dell'esame come ad esempio: accuratezza dell'area esaminata, corretta applicazione dei parametri di acquisizione e la qualità delle immagini ricostruite.

3.2 TECNICHE DI IA PER L'IMAGING RM ACCELERATO

I lunghi tempi di scansione rimangono un fattore limitante nella risonanza magnetica, spesso richiedendo compromessi con la risoluzione spaziale e temporale. Nella maggior parte delle applicazioni, infatti, è necessaria qualche forma di imaging accelerato.

L'applicazione dell'IA nel campo dell'imaging medico ha portato a scoperte nella classificazione, segmentazione, super-risoluzione e ricostruzione delle immagini. Lo sviluppo di metodi per accelerare le acquisizioni RM attraverso la ricostruzione di immagini da dati sotto-campionati è stata e continua ad essere un'area di ricerca attiva. I principali sviluppi che hanno contribuito a un imaging più veloce sono l'*imaging parallelo* e il *compressed sensing*. Come già accennato nel paragrafo 1.2, l'imaging parallelo mira a ridurre i tempi di scansione attraverso il sottocampionamento di linee intervallate dello spazio K, con rettangolarizzazione del FOV in direzione di fase, questo associato ad algoritmi di post processing basati sull'immagine finale o direttamente sul K spazio. Questi algoritmi sono necessari per correggere gli artefatti da ribaltamento o *aliasing* causati dalla rettangolarizzazione del FOV stesso. Questa tecnica può essere applicata sia "in plane" nelle scansioni 2D, che "through plane" nelle acquisizioni volumetriche con un R factor (fattore di accelerazione) programmabile dall'operatore in base alla richiesta di riduzione del tempo di scansione. Per poter attivare l'imaging parallelo è necessario disporre di bobine phased-array multicanale. Ogni canale avrà un

determinato segnale che deve essere mappato e definito prima di avviare la scansione vera e propria. Questa tecnica viene definita dalle varie case produttrici (Tabella 3):

SIEMENS	GRAPPA (GeneRalize Autocalibrating Partially Parallel Acquisition)
GE	ASSET (Array Spatial Sensitive Encoding Technique)
PHILIPS	SENSE (SENSe Encoding)
HITACHI	RAPID
TOSHIBA	SPEEDER

Tabella 3. Imaging parallelo per ogni casa produttrice

I metodi più comuni sono l'acquisizione parallela parziale auto calibrante generalizzata (**GRAPPA**) e la codifica di sensibilità (**SENSE**). Il metodo SENSE elimina gli artefatti di aliasing nello spazio dell'immagine utilizzando mappe di sensibilità della bobina calcolate esplicitamente. GRAPPA, al contrario, funziona nel k-spazio come procedura di interpolazione; le linee non campionate di k-spazio sono stimate dalle linee campionate. GRAPPA, a differenza di SENSE, cerca di rigenerare le linee di codifica di fase che erano state lasciate fuori dall'acquisizione dei dati nello spazio k per accelerare la scansione RM. Una volta ripristinate le linee mancanti si applica la trasformata di Fourier per arrivare all'immagine finale. Poiché il metodo viene applicato ai dati grezzi del K -spazio, si dice che GRAPPA funzioni con il K -spazio sottocampionato, mentre SENSE lavora nello spazio delle immagini.

La ricostruzione del *compressed sensing* è un'estensione dei tradizionali metodi di ricostruzione iterativa che stimano le immagini da dati sottocampionati applicando la coerenza con i dati acquisiti e utilizzando informazioni preliminari che però molto spesso sono limitate. Il Compressed Sensing si basa sull'idea che molte immagini siano "sparse" in qualche dominio, il che significa che possono essere rappresentate in modo compatto con un numero relativamente basso di coefficienti significativi. Utilizzando questa proprietà, il CS consente di acquisire un numero ridotto di dati sottocampionati e quindi di raccoglierne di meno rispetto alla frequenza di Nyquist (cioè due volte la frequenza massima presente nel segnale, che sarebbe necessaria per evitare l'errata interpretazione di questo), e poi utilizzare

algoritmi di ricostruzione apposti per recuperare un'immagine ad alta qualità da questi dati sottocampionati. Questi algoritmi sfruttano la conoscenza della sparsità del segnale e la coerenza con i dati acquisiti per ricostruire l'intero segnale o immagine.

Le tecniche di IA all'avanguardia per l'imaging RM accelerato rientrano nella categoria del Deep Learning supervisionato e in particolare delle CNN, il cui potenziale nell'imaging medico va oltre la classificazione delle immagini. Per molte applicazioni artistiche viene utilizzato il miglioramento delle immagini di DL. Sebbene l'applicazione di questo alla diagnostica per immagini sia molto diversa da tali applicazioni artistiche, gli strumenti utilizzati sono simili. Una differenza fondamentale riguarda l'acquisizione dell'immagine nel K -spazio. Ciò fornisce un vincolo sull'immagine generata in quanto i dati campionati in K -spazio devono essere gli stessi per i dati di input e output. Questa corrispondenza viene definita *coerenza dei dati*.

I metodi di Deep Learning applicati nello spazio delle immagini sono estensioni dell'algoritmo SENSE. Come la ricostruzione iterativa tradizionale e il compressed sensing, i metodi di ricostruzione basati sul DL fanno uso di un termine di regolarizzazione che comprende le informazioni preliminari sul contenuto dell'immagine. Tuttavia, il Deep Learning ci consente di apprendere queste informazioni preliminari da grandi quantità di dati piuttosto che definirlo esplicitamente. In effetti, si apprendono informazioni preliminari sulla relazione tra dati sottocampionati e completamente campionati e informazioni preliminari sul contenuto e la struttura delle immagini RM completamente campionate.

Altro metodo utilizzato per la ricostruzione delle immagini a partire dai dati sottocampionati ottenuti con tecniche come SENSE e compressed sensing sono le Variational Neural Networks (VNN). Utilizzando la ricostruzione a vuoto come punto di partenza, le VNN risolvono il problema della ricostruzione dell'immagine applicando la coerenza dei dati, l'applicazione delle sensibilità delle bobine misurate e utilizzando una CNN per apprendere le informazioni mancanti e stimare l'immagine completamente campionata.

La parte di CNN all'interno delle VNN, nel suo design originale, è relativamente superficiale. Una CNN più profonda con una maggiore capacità del modello (parametri più apprendibili) potrebbe essere in grado di apprendere informazioni preliminari più estese, contribuendo potenzialmente a una ricostruzione più accurata. Sono stati eseguiti esperimenti in cui la CNN (circa 131.000 parametri apprendibili) è stata sostituita con un U-Net, una rete molto popolare che ha avuto successo in molte applicazioni di imaging medico. È un'architettura di CNN utilizzata principalmente per compiti di segmentazione delle immagini. È nota per la sua struttura a forma di "U", che comprende un percorso di contrazione (encoder) seguito da un percorso di espansione (decoder). In sintesi: l'U-Net è una CNN multistrato con diversi livelli di codifica, seguiti dai corrispondenti livelli di decodifica. Questa struttura consente di mantenere informazioni dettagliate durante la fase di decodifica.

L'U-Net-VN, con circa 1,2 milioni di parametri apprendibili, ha una capacità di modellizzare le informazioni molto maggiore rispetto alla classica VNN.

Di conseguenza, le ricostruzioni ottenute con l'approccio U-Net-VN tendono ad essere generalmente più nitide e presentano meno artefatti rispetto alle ricostruzioni ottenute con le classiche VNN, proprio grazie al fatto di possedere un "dizionario" più ampio di parametri apprendibili e modellizzabili.

Queste ultime appena descritte sono tecniche che operano nello spazio delle immagini, però è possibile anche che le tecniche di Deep Learning vengano applicate direttamente nel K-spazio.

GRAPPA utilizza un approccio di interpolazione lineare basato su kernel convoluzionali, stimati dal segnale di autocalibrazione (ACS) ed è noto per essere molto sensibile al rumore a velocità di accelerazione più elevate (l'interpolazione lineare può amplificare il rumore nei dati). Questo è stato migliorato da metodi di interpolazione non lineare dello spazio K: **RAKI** (Robust Artificial-neural-networks for k-space Interpolation). RAKI utilizza reti neurali artificiali per stimare i valori mancanti nel K-spazio, in particolare si basa sull'addestramento di una CNN dal segnale di autocalibrazione per interpolare le linee mancanti dello spazio K. Essendoci una minore amplificazione del rumore rispetto a GRAPPA, può produrre

immagini ricostruite di migliore qualità, con meno artefatti e dettagli più definiti. [11] Ulteriore vantaggio di questo metodo è che è specifico per la scansione: le CNN vengono addestrate dai dati di una singola immagine e quindi utilizzate per ricostruire quell'immagine. Questo è vantaggioso perché non richiede grandi set di training o di confronto. Uno svantaggio di questo metodo sono i tempi di ricostruzione più lunghi rispetto ai metodi in cui l'addestramento computazionalmente intensivo viene eseguito in precedenza, consentendo una rapida ricostruzione delle misurazioni accelerate.

Un esempio pratico di questo metodo di impiego dell'intelligenza artificiale è mostrato nella Figura 10 in cui viene confrontato con il classico imaging parallelo GRAPPA per accelerazioni di due volte ($R = 2$), tre volte ($R = 3$) e quadruplicate ($R = 4$) di un'immagine del ginocchio pesata in densità protonica con soppressione del grasso.

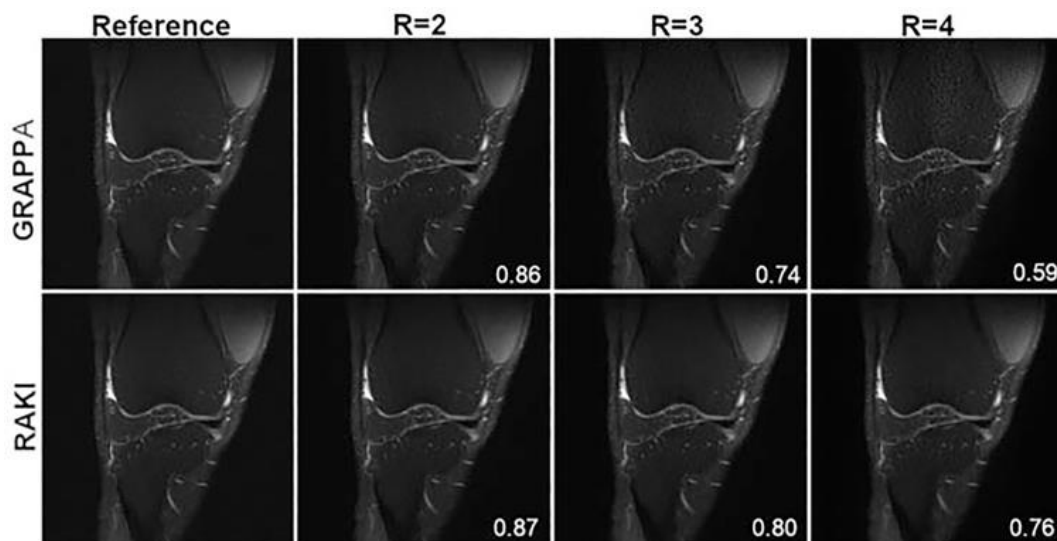


Figura 10. Confronto tra GRAPPA e RAKI

Più recentemente, è stato proposto anche un approccio alternativo chiamato ricostruzione iterativa self-consistent parallel imaging (**SPiRiT**) che esegue iterativamente l'interpolazione locale e impone la coerenza dei dati, facilitando l'uso della regolarizzazione nel processo di ricostruzione. [12] È fortemente basato sulla ricostruzione GRAPPA ma trae ispirazione anche da SENSE, questo approccio si distingue per la sua natura iterativa e auto-coerente (autocoerenza con

i dati di calibrazione e acquisizione). È flessibile e può ricostruire i dati da modelli di campionamento arbitrari del K-spazio.

Nella figura 11 vengono messe a paragone le tre tecniche analizzate ed è possibile notare che la ricostruzione RAKI ottiene sia una migliore soppressione del rumore che meno artefatti residui.

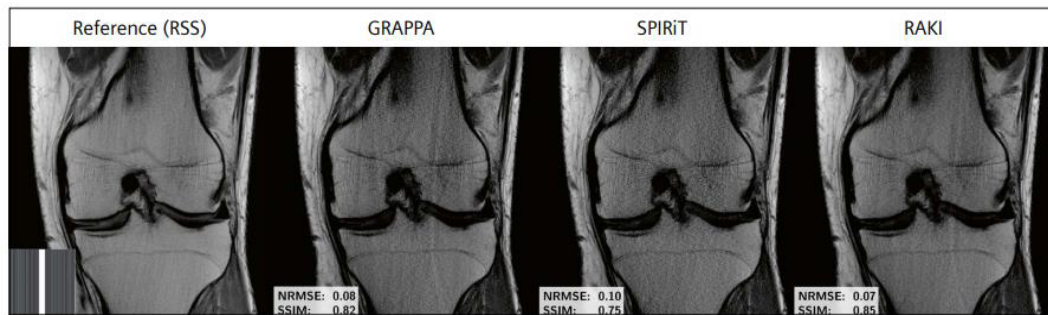


Figura 11. Confronto tra GRAPPA, SPIRiT e RAKI

L'imaging più veloce può anche essere ottenuto semplicemente acquisendo immagini a bassa risoluzione; tuttavia, ciò comporta un valore diagnostico potenzialmente inferiore. Una tecnica di intelligenza artificiale chiamata *super-risoluzione* offre il potenziale per generare immagini ad alta risoluzione da immagini a bassa risoluzione. L'approccio promettente per la risonanza magnetica è la super-risoluzione delle immagini basata sul Deep Learning in cui spesso vi è un compromesso tra risoluzione e tempo di scansione. Prevedere immagini ad alta risoluzione da immagini a bassa risoluzione sarebbe un modo efficace per accelerare le acquisizioni RM, o al contrario è possibile aumentare la risoluzione spaziale o il segnale dell'immagine mantenendo invariato il tempo di acquisizione. Facendo un esempio pratico: immaginando di acquisire una sequenza 3D-T1 pesata della durata tipica di 5 minuti e voxel size 1x1x1mm, è possibile applicare l'IA per mantenere lo stesso rapporto segnale rumore e/o la risoluzione spaziale, ma migliorando il tempo di acquisizione che quindi scenderà a 2, 3, o 4 minuti (a seconda della quantità di dati da andare a campionare a ritroso mediante AI); tuttavia ragionando in maniera inversa, ovvero mantenendo costante il tempo di acquisizione intorno ai 5 minuti, è possibile utilizzare l'IA per migliorare la qualità

delle immagini andando ad agire sul S/R o sulla risoluzione spaziale. Lo stesso metodo equivale ad utilizzare una sequenza RM più risolta che generalmente necessita di più campionature e segnale e quindi con durata maggiore, ed applicare metodi di IA per ridurre il tempo di acquisizione arrivando comunque al target prefissato di 5 minuti.

Con l'emergere e il rapido avanzamento delle reti generative avversarie (GAN), la ricostruzione delle immagini con super risoluzione sta vivendo una nuova era di progresso. [13] La GAN è un modello di Deep Learning composto da due reti neurali: il generatore e il discriminatore. Il generatore prende in input un vettore casuale o rumore e cerca di generare dati (come immagini, suoni, testo, ecc.) che assomiglino il più possibile ai dati reali. Inizialmente, produce output casuali e non correlati ai dati reali, ma con l'addestramento, impara a generare output sempre più realistici. Solitamente, è costituito da strati di deconvoluzione o strati fully connected che trasformano il rumore in dati desiderati. Il discriminatore, d'altra parte, funziona come un classificatore che prende in input dati reali e dati generati dal generatore e cerca di distinguere tra i due. Con l'addestramento, il discriminatore diventa sempre più abile nel distinguere i dati reali da quelli generati. L'addestramento di una GAN avviene attraverso una competizione tra il generatore e il discriminatore, da cui deriva il termine "avversaria" nel nome. Il generatore cerca di ingannare il discriminatore producendo dati sempre più realistici, mentre il discriminatore cerca di migliorare la sua capacità di distinguere tra dati reali e generati.

L'approccio delle GAN alla super risoluzione è particolarmente interessante perché può superare alcune limitazioni delle tecniche tradizionali di interpolazione o di ricostruzione basate su filtri. Le GAN possono produrre risultati più realistici e naturali, con una maggiore attenzione ai dettagli e una migliore conservazione delle caratteristiche dell'immagine originale. Tuttavia, è importante notare che l'addestramento di queste per la super risoluzione richiede un set di dati di alta qualità e un'adeguata progettazione dell'architettura della rete per ottenere risultati ottimali. Inoltre, il processo di addestramento può essere computazionalmente intensivo e richiedere una quantità significativa di risorse computazionali.

3.3 SOFTWARE DI POST-PROCESSING

La ricerca in Risonanza magnetica, oltre agli sviluppi hardware, software e di sequenze specifiche più performanti o con minor tempo di acquisizione, si è spinta anche nell'elaborare le immagini con metodi più efficienti e automatizzati, grazie proprio all'impiego dell'IA. I vari software o algoritmi di post-processing possono essere dedicati a uno o più scopi in base alla finalità diagnostica: identificazione e delimitazione di aree fisiologiche o patologiche, misurazione e quantificazione, rilevamento di anomalie nell'immagine e report generico.

Di seguito saranno riportati diversi software che utilizzano l'IA, nelle sue varie forme spiegate precedentemente, per effettuare elaborazioni particolari a partire da comuni immagini di RM.

Il toolbox LST (Lesion Segmentation Tool) è un toolbox open source per SPM (Statistical Parametric Mapping) in grado di segmentare le lesioni iperintense T2 in immagini FLAIR. Originariamente sviluppato per la segmentazione delle lesioni della sclerosi multipla, si è dimostrato utile anche per la segmentazione delle lesioni cerebrali nel contesto di altre malattie, come il diabete mellito o il morbo di Alzheimer. Attualmente sono disponibili due algoritmi implementati per la segmentazione delle lesioni. Il primo, un *algoritmo di crescita delle lesioni (LGA)*, richiede un'immagine T1 oltre l'immagine FLAIR. Il secondo, un *algoritmo di previsione delle lesioni (LPA)* richiede solo un'immagine FLAIR .

LGA è in grado di segmentare le lesioni iperintense in T2 da una combinazione di immagini T1 e FLAIR. Innanzitutto segmenta l'immagine T1 nelle tre principali classi di tessuti (materia grigia, materia bianca e liquor). Queste informazioni vengono combinate con le intensità FLAIR al fine di calcolare lesion belief maps (mappe di verosomiglianza della lesione). Applicando una soglia a queste mappe tramite una soglia iniziale prescelta (κ), si ottiene una mappa binaria iniziale della lesione che viene successivamente espansa lungo i voxel che appaiono iperintensi nell'immagine FLAIR. Il risultato è una mappa della probabilità della lesione. La scelta della soglia iniziale è uno svantaggio di questo algoritmo non

supervisionato perché valori kappa diversi producono risultati di segmentazione diversi.

LPA utilizza un approccio classificatore binario. Questo classificatore è stato addestrato mediante un modello di regressione logistica con i dati di 53 pazienti con sclerosi multipla con numerose lesioni. LPA utilizza una mappa di verosimiglianza della lesione e una covariata spaziale che tiene conto dei cambiamenti specifici di voxel nella probabilità della lesione. Le informazioni da questi dati di addestramento (cioè i parametri di adattamento del modello) vengono utilizzate per segmentare le lesioni in nuove immagini (cioè immagini precedentemente "invisibili") fornendo una stima della probabilità di lesione per ciascun voxel. [14] I suoi vantaggi rispetto a LGA sono che richiede solo un'immagine FLAIR e non è necessario impostare parametri da parte dell'utente. L'LPA solitamente è più veloce e in generale più sensibile dell'LGA. Di seguito un confronto tra i due algoritmi e la segmentazione manuale (Figura 12).

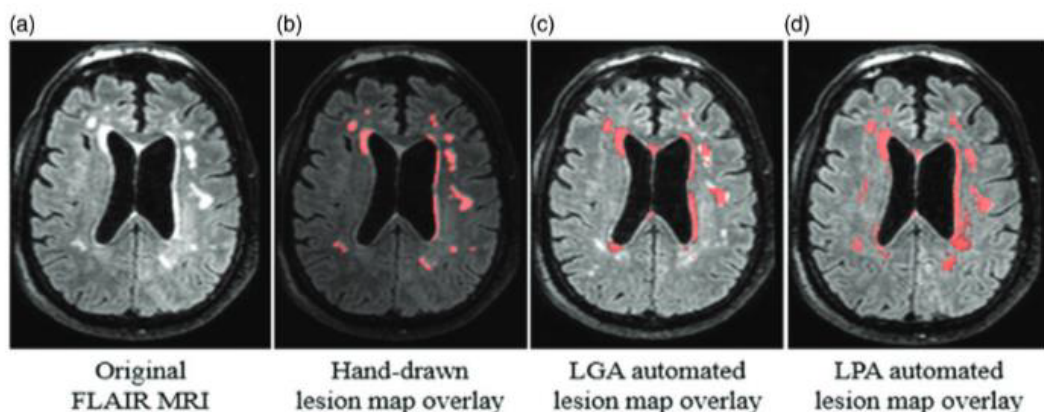


Figura 12. (a) immagine FLAIR; (b) segmentazione manuale; (c) mappa LGA; (d) mappa LPA.

Sebbene l'algoritmo LGA sia stato inizialmente sviluppato per valutare le lesioni derivanti dalla sclerosi multipla, i risultati attuali di diversi studi suggeriscono che sia anche uno strumento di segmentazione efficiente ed efficace per le iperintensità della sostanza bianca di presunta origine vascolare, con un buon livello di accordo con la segmentazione manuale utilizzando le impostazioni di soglia predefinite. L'algoritmo LGA rappresenta quindi un metodo userfriendly ben adatto per un ambiente di ricerca.

I disturbi neurodegenerativi, come la demenza frontotemporale (FTD) e il morbo di Alzheimer (AD), sono biologicamente eterogenei. I fattori chiave che contribuiscono a questa eterogeneità sono il fatto che gli individui appartengono a una gamma di sottotipi di malattia (dando origine a *eterogeneità fenotipica*) e si trovano in fasi diverse di un processo dinamico della malattia (producendo *eterogeneità temporale*). Studi precedenti si sono concentrati su una o sull'altra ma raramente su entrambe, infatti una delle attuali principali sfide rimane identificare sottotipi distinti e caratterizzare lo sviluppo e la progressione di ciascuno. Una tecnica computazionale che districa l'eterogeneità temporale e fenotipica per identificare sottogruppi di popolazione con modelli comuni di progressione della malattia è l'algoritmo *Subtype and Stage Inference (SuStaIn)*. Utilizzando quest'ultimo, sono stati identificati tre sottotipi di atrofia guidati dai dati con modelli di progressione temporale distinti basati su scansioni RM cerebrali trasversali dal set di dati dell'Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI, uno dei database internazionali che raccolgono numerose scansioni cerebrali di un pool di pazienti ben definito e con le medesime sequenze). SuStaIn identifica tre modelli di progressione di sottotipi nell'AD: tipico, corticale e sottocorticale. SuStaIn rivela che per il sottotipo tipico, l'atrofia inizia nell'ippocampo e nell'amigdala; per il sottotipo corticale nel nucleo accumbens, insula e cingolato; e per il sottotipo sottocorticale nel pallido, nel putamen, nel nucleo accumbens e nel caudato. Anche nelle fasi molto iniziali, almeno una parte degli individui mostra un forte allineamento con particolari sottotipi, il che evidenzia la potenziale utilità nella medicina di precisione. [15]

FreeSurfer è un software innovativo open-source, sviluppato al Martinos Center for Biomedical Imaging del Massachusetts General Hospital, per l'analisi automatica e la visualizzazione delle strutture e sottoaree del cervello a partire da dati di Risonanza Magnetica strutturale e/o funzionale. Inizialmente consisteva in uno strumento mirato alla generazione di rappresentazioni superficiali della corteccia cerebrale, ma si è progressivamente evoluto nelle versioni più recenti che creano automaticamente dei modelli della maggior parte delle strutture macroscopicamente visibili del tessuto cerebrale a partire da immagini pesate in T1. Utilizza algoritmi avanzati per mappare le superfici cerebrali ed è in grado di

riconoscere le varie regioni di confine tra materia bianca, grigia e piaie. Una volta che le superfici cerebrali sono state mappate, FreeSurfer calcola automaticamente varie misure morfometriche, tra cui lo spessore corticale, l'area della corteccia cerebrale e il volume delle strutture subcorticali. [16] Viene utilizzato per eseguire la segmentazione automatica (tramite il comando *recon-all* che è costituito da 31 stage) delle strutture cerebrali. Ciò include la segmentazione della corteccia cerebrale, dei sottocorticali (come il talamo e l'ippocampo), dei ventricoli e di altre strutture anatomiche. Nella figura 13 vi è un esempio di segmentazione tramite FreeSurfer, al termine di questa, il software esegue una valutazione della precisione della segmentazione rispetto ai dati di risonanza magnetica di input e la comparazione con atlanti cerebrali di riferimento selezionabili dall'operatore.

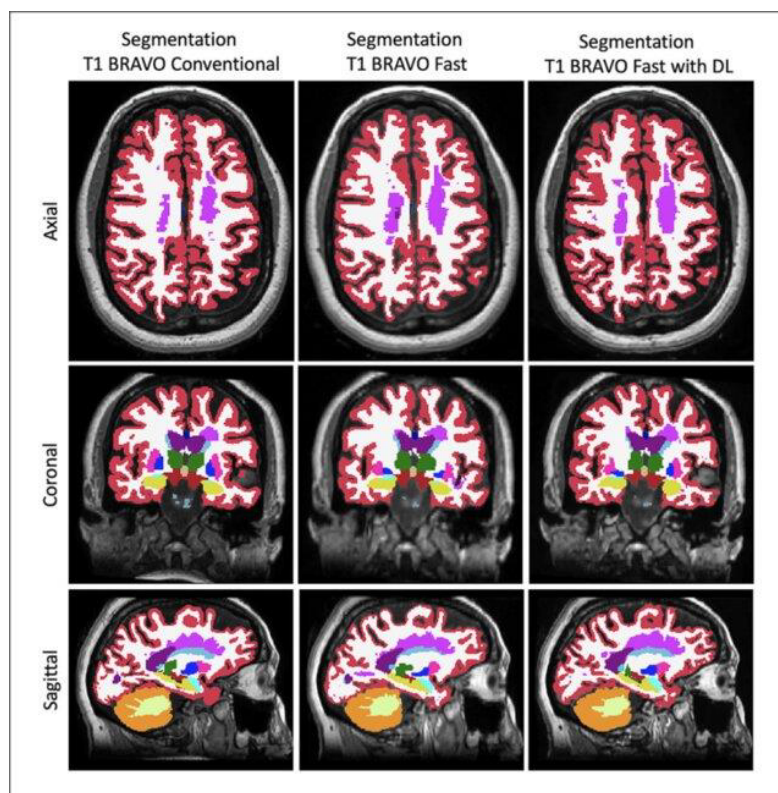


Figura 13. FreeSurfer: segmentazione

Il processo di elaborazione dei dati di FreeSurfer è utile anche per rimuovere lo scalpo (AUTORECON1) e viene eseguito in diversi step (Tabella 4): correzione del movimento del paziente, normalizzazione dell'intensità non uniforme, calcolo della trasformazione di Talairach, un'altra normalizzazione dell'intensità del segnale e

infine l'ultimo passaggio 'Skull Strip' con cui si ottiene l'estrazione dello scalpo.

1	Motion Correction and Conform
2	NU (Non-Uniform intensity normalization)
3	Talairach transform computation
4	Intensity Normalization 1
5	Skull Strip

Tabella 4. Step Autorecon1

Il risultato della segmentazione sottocorticale sono alcuni file di output statistici che includono informazioni su ciascuna regione etichettata per il singolo soggetto. L'output statistico ottenuto da tale segmentazione (chiamato *seg.stats*), è un normale file di testo e conterrà i volumi della struttura specifica. All'inizio del file di testo ci saranno informazioni sul comando che è stato eseguito, la versione utilizzata e l'utente che lo ha eseguito. Successivamente ci sono informazioni sul volume dell'intero cervello. È possibile ritrovare, come nella tabella 5, l'ID di segmentazione, il numero di voxel, il nome della struttura, il volume espresso in mm^3 (importante ricordare che il volume del voxel è pari a $1 mm^3$).

Index	Segment	Nvoxels	Volume_ mm^3	StructName	Mean	StdDev	Min	Max	Range
1	4	5855	5855.0	Left-Lateral-Ventricle	37.7920	10.9705	20.0000	88.0000	68.0000
2	5	245	245.0	Left-Inf-Lat-Vent	56.4091	9.5906	26.0000	79.0000	53.0000
3	7	16357	16357.0	Left-Cerebellum-White-Matter	91.2850	4.8989	49.0000	106.0000	57.0000
4	8	60367	60367.0	Left-Cerebellum-Cortex	76.3620	9.5724	26.0000	135.0000	109.0000
5	10	7460	7460.0	Left-Thalamus-Proper	91.3778	7.4668	43.0000	108.0000	65.0000
6	11	3133	3133.0	Left-Caudate	78.5801	8.2886	42.0000	107.0000	65.0000
7	12	5521	5521.0	Left-Putamen	86.9680	5.5752	66.0000	106.0000	40.0000

Tabella 5. Output statistico di volume e intensità per ciascuna segmentazione

Index rappresenta l'nesima segmentazione nel file di statistiche, mentre media, deviazione standard, minimo, massimo e range interessano l'intensità attraverso la ROI.

4. APPLICAZIONE DELL'IA NELLA SEGMENTAZIONE AUTOMATICA DELL'IPPOCAMPO

4.1 SEGMENTAZIONE MANUALE COME GOLD STANDARD

Il ruolo del Neuroimaging nello studio delle malattie cerebrali e per scopi diagnostici ha acquisito crescente importanza. La possibilità di esaminare la morfologia di specifiche strutture cerebrali dipende dalla loro accurata delimitazione dal parenchima cerebrale circostante e dalle altre strutture adiacenti, un processo noto come *segmentazione*. Ciò si rivela particolarmente impegnativo per strutture caratterizzate da complessità morfologica, come l'ippocampo, una parte del lobo temporale con un ruolo prominente nella memoria e in altre funzioni cognitive. L'ippocampo è principalmente coinvolto nella patogenesi di una serie di condizioni, in primo luogo della malattia di Alzheimer (AD), il tipo più comune di demenza. Al giorno d'oggi, sono ormai riconosciuti biomarcatori della malattia a supporto della diagnosi, tra cui i cambiamenti strutturali del cervello visibili nelle immagini di risonanza magnetica, in particolare l'atrofia del lobo temporale mediale e in particolare della formazione dell'ippocampo.

La procedura per stimare l'atrofia dell'ippocampo consiste nel calcolare i volumi di questo con la delineazione manuale utilizzando punti di riferimento anatomici su RM pesata in T1 ad alta risoluzione. Quindi, utilizzando la RM con risoluzione millimetrica è possibile risolvere sottili cambiamenti della forma dell'ippocampo. La segmentazione manuale dell'ippocampo è finora considerata il gold standard nelle immagini RM, tipicamente in sezione coronale, utilizzando una scansione acquisita perpendicolarmente agli assi lunghi dell'ippocampo o alla linea che collega le commissure anteriore e posteriore (linea AC-PC). La Figura 14 mostra come l'orientamento AC-PC (linea superiore) fornisce informazioni più dettagliate per la corretta e affidabile separazione dell'ippocampo dalle strutture adiacenti, e in particolare dall'amigdala rispetto alle scansioni orientate lungo gli assi dell'ippocampo (linea inferiore) Il liquido cerebrospinale che separa la testa dell'ippocampo dall'amigdala può essere meglio visualizzato sul piano assiale delle immagini orientate lungo il piano AC-PC. Infine, le frecce rosse nella vista assiale ingrandita illustrano il livello di confine tra l'ippocampo e l'amigdala (il piano AC-

PC consente di discriminare le digitazioni anteriori dell'ippocampo al suo confine con l'amigdala). [17]

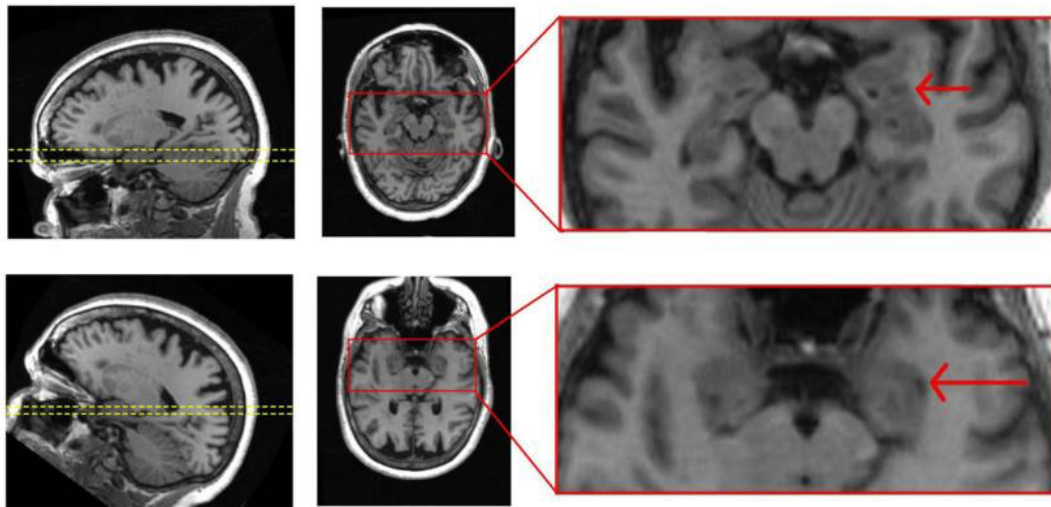


Figura 14. Visualizzazione del confine ippocampo-amigdala su scansioni orientate AC-PC rispetto a quelle orientate lungo gli assi dell'ippocampo

Oltre però l'eterogeneità dei punti di repere anatomici e dei protocolli adottati, segmentazione manuale è anche laboriosa e dispendiosa in termini di tempo e soggetta a errori. Di conseguenza, è fondamentale sviluppare tecniche automatizzate di imaging cerebrale in grado di estrarre con precisione le strutture dell'ippocampo da grandi set di dati e che offrono anche una maggiore affidabilità test-retest e la robusta riproducibilità necessaria per studi multicentrici. Negli ultimi anni, la segmentazione dell'ippocampo all'avanguardia derivante dalla ricerca sulla risonanza magnetica 3D ha delineato alcuni approcci importanti. Alcune metodologie si basano sui *modelli di contorno attivo* (ACM), nei quali un contorno deformabile viene adattato iterativamente all'immagine al fine di generare la suddivisione della ROI. Approcci di Machine Learning, al contrario, utilizzano strumenti statistici derivanti da tecniche di elaborazione delle immagini per eseguire la segmentazione dell'ippocampo, concentrandosi sulla delineazione delle caratteristiche più distintive (texture, forma, bordi).

Pertanto, lo sviluppo di strumenti precisi per individuare le strutture cerebrali nelle immagini di RM rappresenta un metodo promettente per rilevare le differenze anatomiche associate alla presenza o assenza di malattie neurodegenerative, come

l'AD. Le immagini cerebrali spesso presentano rumore, disomogeneità e talvolta deviazioni, rendendo la segmentazione accurata un compito difficile. Nonostante numerosi tentativi documentati nella letteratura, la segmentazione viene ancora comunemente eseguita manualmente da esperti. Infatti, nonostante diverse tecniche per la segmentazione automatizzata dell'ippocampo siano state sviluppate e adottate da molti, nella comunità di ricerca permangono preoccupazioni riguardo alla loro accuratezza, dato che le strutture cerebrali, in particolare le regioni sottocorticali, mostrano una complessità e una variazione anatomica significativa. Infatti, un problema inerente a qualsiasi algoritmo di segmentazione automatizzata riguarda la gestione degli artefatti da volume parziale dato che la risoluzione delle scansioni RM non è sufficiente per risolvere esattamente il confine dell'ippocampo: alcuni voxel conterranno sia esso che una struttura vicina (come CSF o l'amigdala). [18] Attualmente, si sta lavorando su approcci che possano superare tali problemi. Secondo alcuni ricercatori sia gli errori casuali (come anomalie strutturali), che quelli sistematici (causati dall'errata interpretazione delle immagini segmentate manualmente che fungono da primer) nella segmentazione possono essere corretti.

4.2 ADABOOST

La tecnica di segmentazione automatizzata dell'ippocampo AdaBoost (abbreviazione di Adaptive Boosting) fornisce risultati riproducibili, paragonabili alla segmentazione manuale, che come già detto in precedenza, attualmente rimane il gold standard. Tecniche come AdaBoost potrebbero essere facilmente impiegate per studiare la normale progressione e per rilevare effetti terapeutici sugli aspetti neurodegenerativi dell'AD.[19]

AdaBoost è un algoritmo di Machine Learning utilizzato per segmentare le regioni dell'ippocampo dalle scansioni di risonanza magnetica cerebrale a partire dalla sequenza T1-3D. Si inizia con un set di dati di addestramento che contiene immagini cerebrali annotate manualmente con le regioni dell'ippocampo. Ogni immagine è accompagnata da una mappa di etichette che indica quali voxel appartengono all'ippocampo e quali no. Per ogni voxel nell'immagine, vengono estratte caratteristiche rilevanti che possono essere utilizzate per distinguere se appartiene o meno all'ippocampo. Queste caratteristiche possono includere intensità

dell'immagine, mappe di classificazione dei tessuti, filtri gradiente, curvature e altre proprietà.

AdaBoost seleziona sequenzialmente classificatori deboli (cioè quelli che non funzionano perfettamente quando utilizzati singolarmente) da un pool di candidati e ne pondera ciascuno in base al loro errore. Ogni iterazione di AdaBoost, durante il processo di addestramento, assegna un "peso di importanza" a ciascun esempio; gli esempi con un peso più alto, classificati erroneamente nelle iterazioni precedenti, riceveranno maggiore attenzione nelle iterazioni successive. Questo permette di concentrarsi sui casi più difficili e di migliorare gradualmente la precisione complessiva del modello. Dopo che tutti i classificatori deboli (*weak learner*) sono stati addestrati, AdaBoost li combina in un classificatore più forte (*strong learner*) pesando le loro previsioni in base alla loro accuratezza (Figura 15)

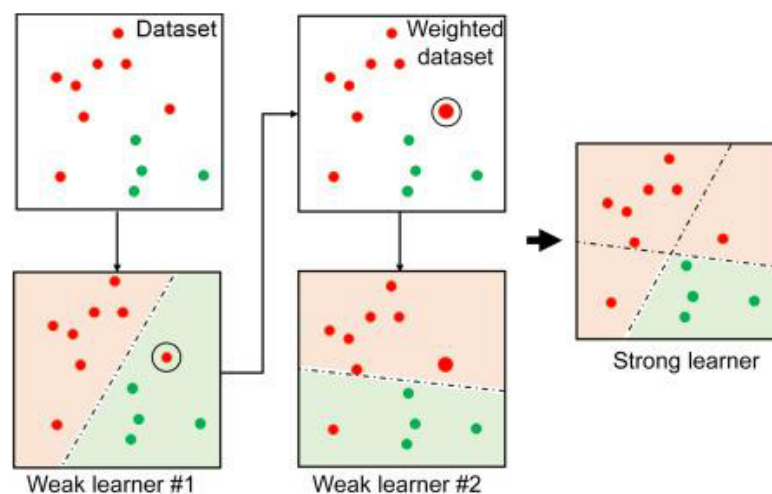
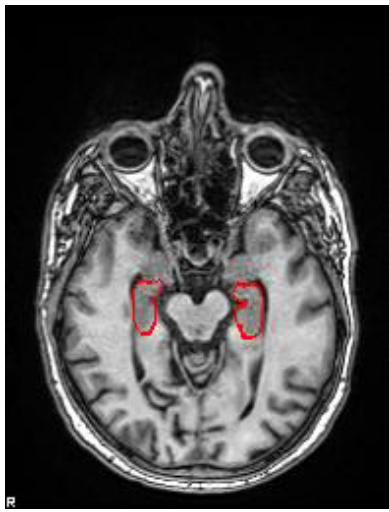


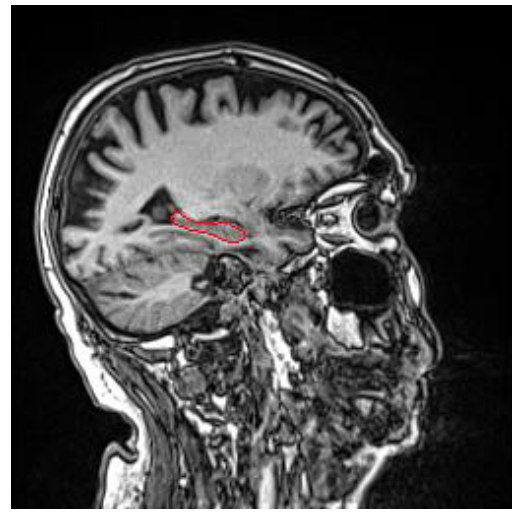
Figura 15. Addestramento dei weak learners e creazione dello strong learner

In questo modo, i classificatori più accurati avranno un maggiore impatto sul risultato finale. Il classificatore forte viene quindi utilizzato per classificare ogni voxel nell'immagine di test come appartenente o non appartenente all'ippocampo. Ciò consente di ottenere una segmentazione automatica dell'ippocampo basata sulle caratteristiche estratte e sui classificatori addestrati.

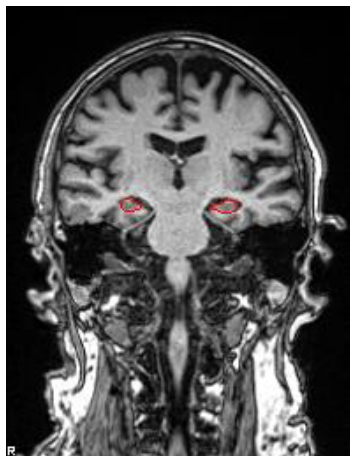
La Figura 16 riporta un esempio di segmentazione della scansione cerebrale originale nei diversi piani eseguita con AdaBoost.



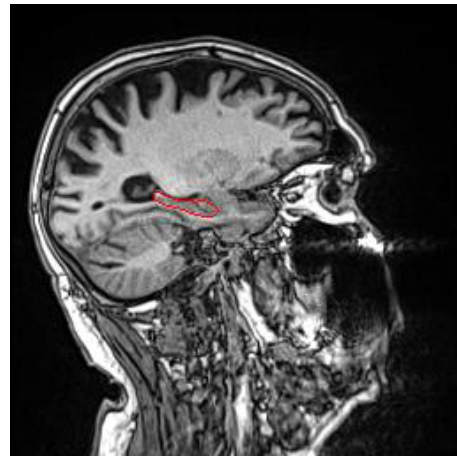
a) Piano assiale



b) Piano sagittale centrato sull'ippocampo
destro



c) Piano coronale



d) Piano sagittale centrato sull'ippocampo
sinistro

Figura 16. Segmentazione automatizzata dell'ippocampo con AdaBoost

4.3 QUANTIFICAZIONE AUTOMATICA DEL VOLUME DELL'IPPOCAMPO

Il volume dell'ippocampo è uno dei biomarcatori chiave della demenza di Alzheimer. La segmentazione accurata e riproducibile dei bordi dell'ippocampo attraverso una quantificazione volumetrica precisa rappresenta un progresso significativo rispetto alla valutazione soggettiva. Strumenti avanzati, che ad oggi, eseguono una segmentazione automatica possono calcolare il volume dell'ippocampo in un periodo di tempo ridotto e consentono la definizione di dati normativi e relativo cut-off, analisi comparative durante il follow-up, riducono la variabilità e consentono l'elaborazione parallela di più immagini[20]

Il processo di riduzione del volume dell'ippocampo progredisce con l'età sia nelle persone cognitivamente integre che nei pazienti affetti da AD, ma a ritmi diversi. Anche il sesso e le dimensioni della testa possono influenzare il volume dell'ippocampo. L'influenza degli ultimi due fattori può essere ridotta se i valori dell'ippocampo vengono normalizzati per il volume intracranico totale (TIV). In questo modo, l'ippocampo di un soggetto può essere confrontato con quello di una popolazione di riferimento di persone con capacità cognitive normali e le informazioni volumetriche possono essere tradotte in un percentile specifico per l'età. Quando il valore volumetrico dell'ippocampo è inferiore al 5° percentile, può essere considerato anormale e può essere correlato alla presenza di deterioramento cognitivo.

La definizione di normalità è naturalmente una questione complessa e, ovviamente, devono essere utilizzati centinaia di soggetti normali per la definizione dei criteri di normalità. Un'alternativa conveniente è utilizzare scansioni RM in grandi studi osservazionali pubblici, come ADNI (Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative), e che sono state etichettate come controlli sani e normali.

AdaBoost, una volta caricata la RM in *neuGRID* (piattaforma online che fornisce strumenti per la quantificazione automatica del volume dell'ippocampo), calcola migliaia di caratteristiche della regione dell'ippocampo, fornendo in circa 45 minuti un report in formato .pdf (Figura 17). Ogni linea colorata rappresenta il percentile di previsione per il volume dell'ippocampo di 421 soggetti non patologici in questo

caso, i volumi ottenuti sono nello spazio nativo. È possibile però, che i volumi dell'ippocampo vengano confrontati con una popolazione normativa di 200 soggetti sani e dunque in tal caso i volumi ottenuti sono nello spazio template ICBM-152, attuale modello standard MNI (Montreal Neurological Institute), che rappresenta la media di 152 scansioni RM normali che sono state abbinate all'MNI305 utilizzando una trasformazione affine a 9 parametri. L' *International Consortium for Brain Mapping* lo ha adottato come modello standard.

Per ciascuna fascia di età, i valori cut-off specifici sono stati calcolati conformemente ai seguenti percentili: 95°, 90°, 75°, 50°, 25°, 10° e 5° per i valori dell'ippocampo normalizzati.

I valori del volume sono normalizzati sul TIV e poi moltiplicati per un valore di riferimento 1409000mm^3 . Il volume di sinistra è pari a 3844mm^3 ; il volume di destra è pari a 3714mm^3 . Si tratta in questo caso di un soggetto di sesso maschile di 83 anni. Nel report si può notare che il volume ippocampale di questo paziente è ridotto rispetto a un pool di soggetti sani.

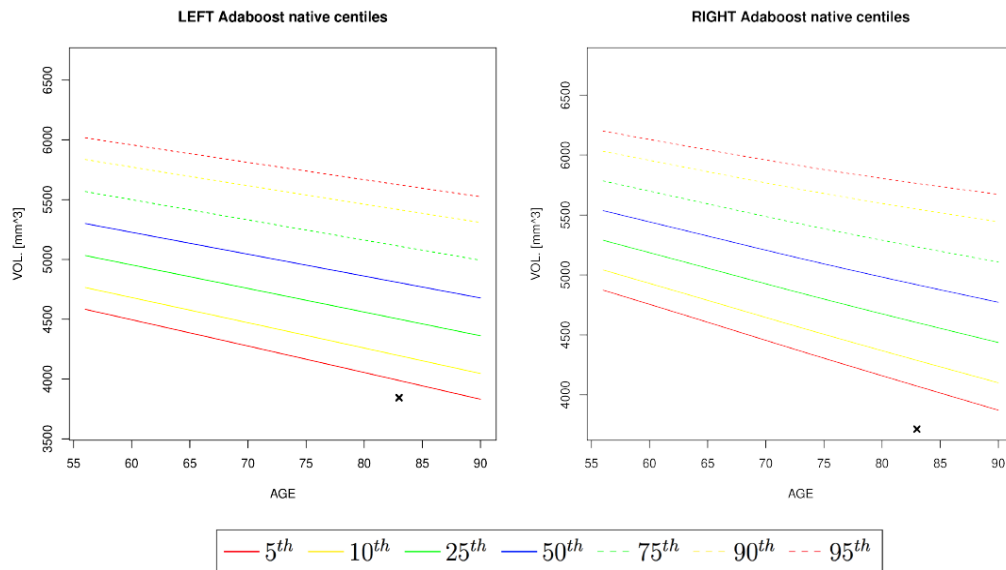


Figura 17. Report volumetrico AdaBoost generato tramite neuGRID

È essenziale disporre di precise misurazioni volumetriche dell'ippocampo per supportare la diagnosi con l'obiettivo di valutare l'efficacia dei candidati trattamenti modificanti la malattia o interventi su fattori di rischio modificabili legati allo stile di vita.

4.4 ADABOOST E LE ALTRE TECNICHE DI SEGMENTAZIONE AUTOMATICA

È importante notare che, sebbene Adaboost possa migliorare le prestazioni di un modello di classificazione debole, potrebbe essere necessario combinare questo approccio con altri metodi di segmentazione (o pre-elaborazione delle immagini) per ottenere risultati ottimali nella segmentazione automatica dell'ippocampo nelle immagini RM. Combinare più algoritmi può compensare le eventuali limitazioni di ciascun metodo e migliorare complessivamente l'accuratezza della segmentazione.

Alcune nuove strategie proposte per la segmentazione automatizzata della regione ippocampale sono:

RUSBoost: un algoritmo di campionamento basato sul potenziamento progettato per gestire lo squilibrio di classi. Combina Random UnderSampling (RUS) e Adaboost. Questo ha prodotto dei risultati eccellenti, rivelandosi accurato, con elevata sensibilità e precisione. [21]

Ada-SVM: un approccio che combina l'algoritmo AdaBoost con il metodo Support Vector Machine (SVM) per la classificazione

ACM-AdaBoost: approccio che combina Adaboost con i modelli a contorno attivo, discussi in 4.1.

Altro approccio, descritto nel capitolo precedente (3.3), completamente automatizzato per la segmentazione delle strutture corticali e subcorticali del cervello è FreeSurfer, in cui ciascun voxel è etichettato utilizzando un atlante probabilistico. La figura 18 mostra un confronto tra le diverse tecniche di segmentazione: manuale, Ada-SVM, AdaBoost e FreeSurfer. L'ippocampo sinistro è mostrato in giallo e l'ippocampodestro è mostrato in verde. Tutti i metodi forniscono segmentazioni anatomicamente plausibili, ma alcuni mostrano confini altamente irregolari o rumorosi. Ada-SVM fornisce risultati più uniformi e spazialmente coerenti rispetto a qualsiasi altro metodo e appare anche leggermente meno rumoroso rispetto alle tracce manuali, che vengono tipicamente create in sezioni coronali e possono apparire frastagliate quando ricampionate in altri piani. FreeSurfer presenta le segmentazioni visivamente più incoerenti. [22]

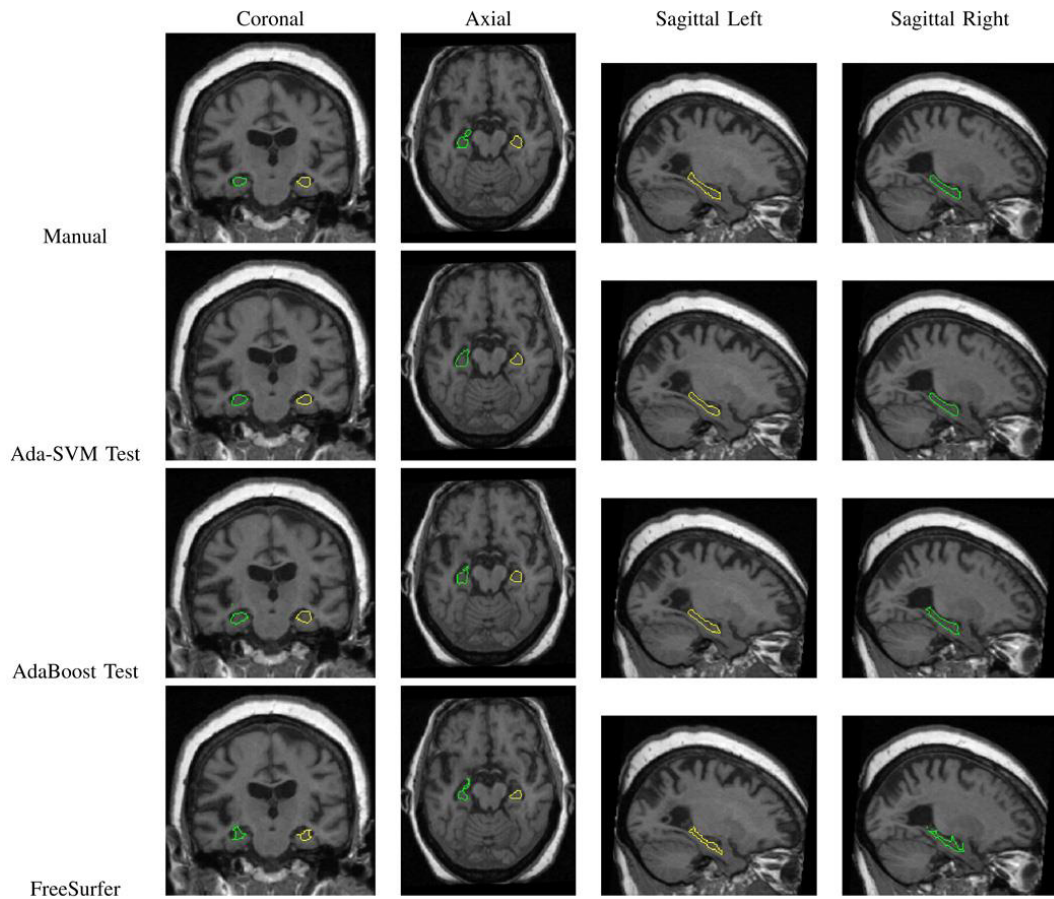


Figura 18. Confronto tra segmentazione manuale, Ada-SVM, AdaBoost e FreeSurfer

Come AdaBoost, anche FreeSurfer può offrire una misura del volume ippocampale. I due strumenti, però, utilizzano due procedure matematiche diverse durante la segmentazione. FreeSurfer classifica i voxel di RM utilizzando un atlante probabilistico, AdaBoost invece apprende le regole di classificazione dalla regione dell'ippocampo basate su caratteristiche di intensità, posizione e morfologiche. Un ruolo importante è anche svolto dai diversi protocolli di segmentazione adottati dagli algoritmi. FreeSurfer si basa su un protocollo di segmentazione manuale sviluppato da esperti presso il MGH (Massachusetts General Hospital). Al contrario, AdaBoost segmenta l'ippocampo secondo il protocollo Harp. Utilizzando neuGRID, FreeSurfer fornisce in 15 ore un report in formato .pdf, al contrario AdaBoost impiega 45 minuti (4.3).

La possibilità di utilizzare strumenti di segmentazione automatici e precisi rappresenta un enorme passo avanti nel ridurre gli errori soggettivi dell'operatore durante il tracciamento manuale e nel migliorare la replicabilità dei risultati finali. Inoltre, è stata dimostrata una buona correlazione tra la segmentazione manuale, considerata il gold standard, e le tecniche di segmentazione automatica, rivelando buone similitudini, sebbene il metodo AdaBoost mostri generalmente una correlazione più alta rispetto a FreeSurfer. AdaBoost contorna accuratamente gli ippocampi e può essere utilizzata come sostituto affidabile per la delineazione manuale di tale struttura e consente l'analisi efficiente di grandi set di dati.

La creazione di tecniche automatizzate affidabili per delineare le strutture sottocorticali potrebbe aumentare significativamente lo slancio con cui vengono compiuti i progressi della ricerca. Con la segmentazione automatizzata si ottengono risultati che sono molto promettenti, è necessaria però una migliore comprensione delle caratteristiche dei principali metodi di apprendimento automatico.

CONCLUSIONE

È stato evidenziato come l'utilizzo di AdaBoost abbia dimostrato di essere una metodologia promettente per la segmentazione automatica dell'ippocampo, consentendo una segmentazione accurata e precisa a partire dalla sequenza T1-3D. Questo approccio permette di ottenere risultati migliori rispetto ad altri algoritmi di Machine Learning e di superare alcune sfide legate alla segmentazione automatica, come il rumore o gli artefatti da volume parziale. AdaBoost è in grado di fornire risultati ottimali anche in presenza di dati eterogenei e complessi. Ciò lo rende particolarmente adatto per affrontare la variabilità anatomica e morfologica dell'ippocampo tra soggetti diversi. Ulteriore progresso significativo è dato dall'applicazione di AdaBoost alla quantificazione automatica del volume ippocampale: la segmentazione dell'ippocampo ottenuta viene comparata con un database di soggetti con un ippocampo normale e tramite l'utilizzo di neuGRID, AdaBoost fornisce un report. È fondamentale avere valutazioni volumetriche accurate dell'ippocampo per garantire un supporto diagnostico affidabile, infatti questo è un approccio efficiente e riproducibile per valutare le dimensioni e le eventuali variazioni dell'ippocampo coinvolto nella patogenesi di una serie di condizioni, tra cui in primo luogo la malattia di Alzheimer (AD).

Tuttavia, nonostante i suoi punti di forza, AdaBoost presenta anche alcune debolezze che devono essere prese in considerazione. Ad esempio, la sensibilità agli outlier e al rumore nei dati di training potrebbe influenzare negativamente la precisione della segmentazione, portando a risultati non del tutto accurati. Inoltre, la complessità computazionale di AdaBoost potrebbe richiedere risorse computazionali significative, specialmente quando si lavora con grandi volumi di dati o immagini ad alta risoluzione e potrebbe limitarne l'applicabilità in contesti in cui è necessaria una segmentazione rapida e in tempo reale. Nella presente tesi, è stato messo in evidenza anche che un approccio integrato che combina AdaBoost con altri algoritmi e tecniche di segmentazione potrebbe essere necessario per ottenere risultati ottimali.

Nonostante i risultati auspicabili, ulteriori ricerche e sviluppi sono necessari per affrontare le rimanenti sfide e sfruttare appieno il potenziale di questa tecnologia.

Le prospettive future per algoritmi di segmentazione automatica, incluso AdaBoost e altri approcci basati sull'intelligenza artificiale, sono estremamente promettenti e possono influenzare significativamente il campo della diagnostica per immagini e della medicina in generale.

BIBLIOGRAFIA

- [1] C. S, Manuale di RM addominale, Milano: Poletto, 2007.
- [2] Coriasco M, Rampado O, Boris Bradac G, Elementi di risonanza magnetica. Dal protone alle sequenze per le principali applicazioni diagnostiche, Italia: Springer, 2014.
- [3] P. C. S. E. Sheikh H, Mission AI. The new system technology, Springer, 2023, p. 432.
- [4] M. Batta, *Machine Learning Algorithms- A review*, 2019.
- [5] Marco di Capua, *Linguaggio R e Machine Learning: applicazione alle tecniche di apprendimento*, 2020.
- [6] M. S. L. Grippo, *Metodi di ottimizzazione per le reti neurali*, Roma.
- [7] N. Michael, *Neural Networks and Deep Learning*, 2019.
- [8] R. N. Keiron O'Shea, *An introduction to convolutional neural networks*, 2015.
- [9] P. L., *Intelligenza artificiale: storia, progressi e sviluppi tra speranze e timori*, 2021, p. 16.
- [10] M., Iori, *Potenzialità e criticità nell'uso dell'intelligenza artificiale in radiologia*, IRCCS di Reggio Emilia.
- [11] M., Akçakaya; S., Moeller; S., Weingärtner; K, Ugurbil, *Scan-specific robust artificial-neural-networks for k-space interpolation (RAKI) reconstruction: Database-free deep learning for fast imaging*, Magnetic Resonance in Medicine, 2018, pp. 439-453.
- [12] M, Lusting; M., Pauly J., *SPIRiT: Iterative self-consistent parallel imaging reconstruction from arbitrary k-space*, Magnetic Resonance in Medicine, 2010, pp. 457-471.
- [13] Wang X., Sun L., Chehri A., Song Y., *A Review of GAN-Based Super-Resolution Reconstruction for Optical Remote Sensing Images*, MDPI, 2023.
- [14] Wirth, A.M., Johannesen, S., Khomenko, A., Baldaranov, D., Bruun, T.-H., Wendl, C., Schuierer, G., Greenlee, M.W. and Bogdahn, U., *Value of fluid-attenuated inversion recovery MRI data analyzed by the lesion segmentation toolbox in amyotrophic lateral sclerosis*, Journal of Magnetic Resonance Imaging, 2019.

- [15] Hanyi Chen, Alexandra Young, Neil P. Oxtoby, Frederik Barkhof, Daniel C. Alexander, Andre Altmann, *Transferability of Alzheimer's disease progression subtypes to an independent population cohort*, NeuroImage, 2023.
- [16] B. Fischl, *FreeSurfer*, NeuroImage, 2012.
- [17] Boccardi M., Bocchetta M., Apostolova L.G., Preboske G., Robitaille N., Pasqualetti P., Collins L. D., Duchesne S., Clifford R. Jack Jr, Frisoni G. B., *Establishing Magnetic Resonance Images Orientation for the EADC-ADNI Manual Hippocampal Segmentation Protocol*, J Neuroimaging, 2013.
- [18] Morra, J. H., Tu, Z., Apostolova, L. G., Green, A. E., Avedissian, C., Madsen, S. K., Parikshak, N., Hua, X., Toga, A. W., Jack, C. R., Jr, Weiner, M. W., Thompson, P. M., *Automated 3D mapping of hippocampal atrophy and its clinical correlates in 400 subjects with Alzheimer's disease, mild cognitive impairment, and elderly controls*, Human Brain Mapping , 2009.
- [19] Sona Hurtz, Nicole Chow, Amity E. Watson, Johanne H. Somme, Naira Goukasian, Kristy S. Hwang, John Morra, David Elashoff, Sujuan Gao, Ronald C. Petersen, Paul S. Aisen, Paul M. Thompson, Liana G. Apostolova, *Automated and manual hippocampal segmentation techniques: Comparison of results, reproducibility and clinical applicability*, NeuroImage: Clinical, 2019.
- [20] Silvia De Francesco, Samantha Galluzzi , Nicola Vanacore, Cristina Festari, Paolo Maria Rossini, Stefano F. Cappa, Giovanni B. Frisoni, Alberto Redolfi and for the ADNI and INTERCEPTOR Initiatives, *Norms for Automatic Estimation of Hippocampal Atrophy and a Step Forward for Applicability to the Italian Population*, Frontiers in Neuroscience, 2021.
- [21] Rosalia Maglietta, Nicola Amoroso, Marina Boccardi, Stefania Bruno, Andrea Chincarini, Giovanni B. Frisoni, Paolo Inglese, Alberto Redolfi, Sabina Tangaro, Andrea Tateo, Roberto Bellotti and The Alzheimers Disease Neuroimaging Initiative, *Automated hippocampal segmentation in 3D MRI using random undersampling with boosting algorithm*, Pattern Analysis and Applications , 2015.
- [22] Jonathan H. Morra, Zhuowen Tu, Liana G. Apostolova, Amity E. Green, Arthur W. Toga, and Paul M. Thompson, *Comparison of AdaBoost and Support Vector Machines for Detecting Alzheimer's Disease through Automated Hippocampal Segmentation*, IEEE Transactions on Medical Imaging, 2010, pp. 30-43.