



**UNIVERSITÀ  
DEGLI STUDI  
DI PADOVA**



**DIPARTIMENTO DI INGEGNERIA DELL'INFORMAZIONE**

**CORSO DI LAUREA IN INGEGNERIA BIOMEDICA**

**“DISPOSITIVI ED ALGORITMI PER LA DIAGNOSI DI RETINOPATIA  
DIABETICA”**

**Relatore: Prof. Fabio Scarpa**

**Laureanda: Giorgia Donatoni**

**ANNO ACCADEMICO 2021 – 2022**

**Data di laurea 23 settembre 2022**

## INDICE

<b>Capitolo 1: Introduzione</b> .....	4
<b>Capitolo 2: Fisiologia della retina</b> .....	5
2.1: L'occhio .....	5
2.1.2: La retina.....	6
<b>Capitolo 3: Retinopatia diabetica</b> .....	10
3.1: Retinopatia diabetica .....	10
3.1.2: Retinopatia diabetica non proliferante (NPDR) .....	11
3.1.3: Retinopatia diabetica proliferante (PDR) .....	13
3.1.4: Fattori di rischio e prevenzione .....	14
<b>Capitolo 4: Strumentazione diagnostica per retinopatia diabetica</b> .....	17
4.1: Diagnosi per retinopatia diabetica.....	17
4.1.2: Fundus camera .....	17
4.1.3: Esami strumentali integrativi per retinopatia diabetica .....	18
4.2: Dispositivi portatili di acquisizione del fondo retinico .....	20
4.2.1: Optomed-Smartscope .....	21
4.2.2: Horus Scope.....	22
4.3: Applicazioni per smartphone .....	23
4.3.1: Sistema portatile per la retina D-EYE .....	23
4.3.2: Peek Retina .....	24
4.4: Vantaggi dell'utilizzo di dispositivi portatili .....	25
<b>Capitolo 5: Deep learning (DL)</b> .....	26
5.1: Reti neurali artificiali .....	26
5.1.1: Metodi di apprendimento.....	29
5.1.2: Validazione di una rete neurale artificiale.....	30
5.1.3: Metriche di valutazione delle prestazioni per l'elaborazione di immagini .....	30
5.2: Reti neurali convoluzionali .....	31
5.3: Algoritmi di deep learning per analisi del fondo retinico .....	34
5.3.1: Preelaborazione e classificazione di immagini per retinopatia diabetica .....	34
5.3.3: Prestazioni di algoritmi di deep learning per DR .....	35
<b>Capitolo 6: Algoritmo di DL per DR sviluppato da Google</b> .....	37
6.1: Set di dati e validazioni .....	37
6.2: Prestazioni e risultati .....	38
6.2: Limitazioni di applicazione.....	39
6.3: Da modello a dispositivo.....	39

<b>Capitolo 7: Applicazione dell’algoritmo Dairet nella sanità italiana</b> .....	41
7.1: Metodologia e processo di osservazione .....	41
7.2: Risultati e conclusioni .....	41
<b>Capitolo 8: Conclusioni e previsioni future</b> .....	43
<b>Capitolo 9: Bibliografia</b> .....	44

## Capitolo 1: Introduzione

Il diabete mellito è una patologia di grande rilievo sociale ed esercita un notevole impatto socioeconomico sui vari sistemi nazionali, sia per l'entità della sua diffusione, che per la gravità delle sue complicanze.

Infatti, il diabete, risulta essere un grave problema di salute pubblica, che colpisce 463 milioni di persone in tutto il mondo e si prevede che questo numero salirà a 700 milioni entro il 2045.

Almeno un terzo dei pazienti diabetici soffre anche di una malattia dell'occhio collegata al diabete e tra queste la retinopatia diabetica è la più comune.

La retinopatia diabetica (DR) è la complicanza oculare più importante del diabete mellito ed è una delle principali cause di perdita della vista tra la popolazione in età lavorativa delle regioni industrializzate. Nel 2010 questa complicanza ha colpito oltre 100 milioni di pazienti in tutto il mondo e sta continuando a crescere fino a superare i 190 milioni previsti entro il 2030. Inoltre, si presenterà un ulteriore aumento di questi numeri a causa della diffusione del diabete nei paesi asiatici emergenti, come l'India e la Cina.

Dato l'aumento della prevalenza del diabete e dell'invecchiamento della popolazione, la diagnosi ed il trattamento precoce della retinopatia diabetica risultano essere indispensabili, per riuscire a prevenire la cecità legata ad essa. Infatti, sebbene la retinopatia sia in gran parte asintomatica nelle fasi iniziali, i danni e le alterazioni clinicamente invisibili della retina progrediscono proprio durante gli stadi precoci.

Per far fronte a questa problematica, i paesi sviluppati hanno istituito programmi di screening per DR volti a diagnosi precoce, alla sorveglianza e al trattamento tempestivo di questa patologia.

Tali programmi si basano principalmente sull'analisi delle fotografie del fondo oculare da parte di medici appositamente formati, spesso attraverso la telemedicina.

Inoltre, negli ultimi tempi si sta cercando di dare un impulso allo sviluppo di dispositivi diagnostici portatili e a basso costo, accompagnati da algoritmi basati sull'apprendimento automatico e che potrebbero migliorare la diagnosi della DR, soprattutto nei paesi in via di sviluppo.

Quindi, nonostante ci sia ancora molta strada da fare, la ricerca si sta adoperando su più fronti per risolvere un problema molto grave, in modo tale da migliorare la qualità della vita di innumerevoli persone in tutto il mondo.

## Capitolo 2: Fisiologia della retina

### 2.1: L'occhio

L'occhio, o bulbo oculare, è l'organo fotosensibile dell'organismo, specializzato nella captazione di segnali luminosi esterni e nella loro trasformazione in impulsi nervosi.

L'occhio ha il compito di ricavare informazioni sull'ambiente circostante attraverso la luce e il suo funzionamento è simile a quello di una macchina fotografica, con un sistema di lenti e un diaframma (cristallino e iride).

La sua struttura è complessa e in delicato equilibrio. L'occhio infatti è costituito da numerose strutture che concorrono a realizzare una funzione importante: trasformare i raggi luminosi che giungono dall'esterno in segnali da trasmettere al sistema nervoso centrale per permettere di vedere.

La fase più complessa del processo visivo si realizza sulla retina, dove vengono focalizzate le immagini grazie ad un elaborato sistema di lenti.

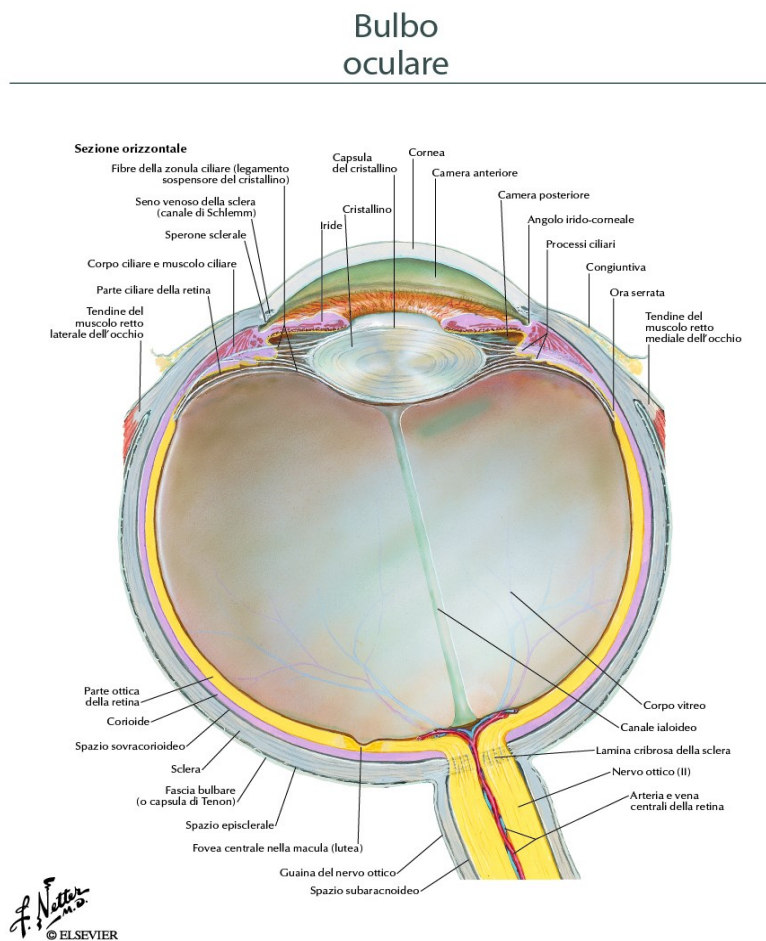


Figura 1: Bulbo oculare

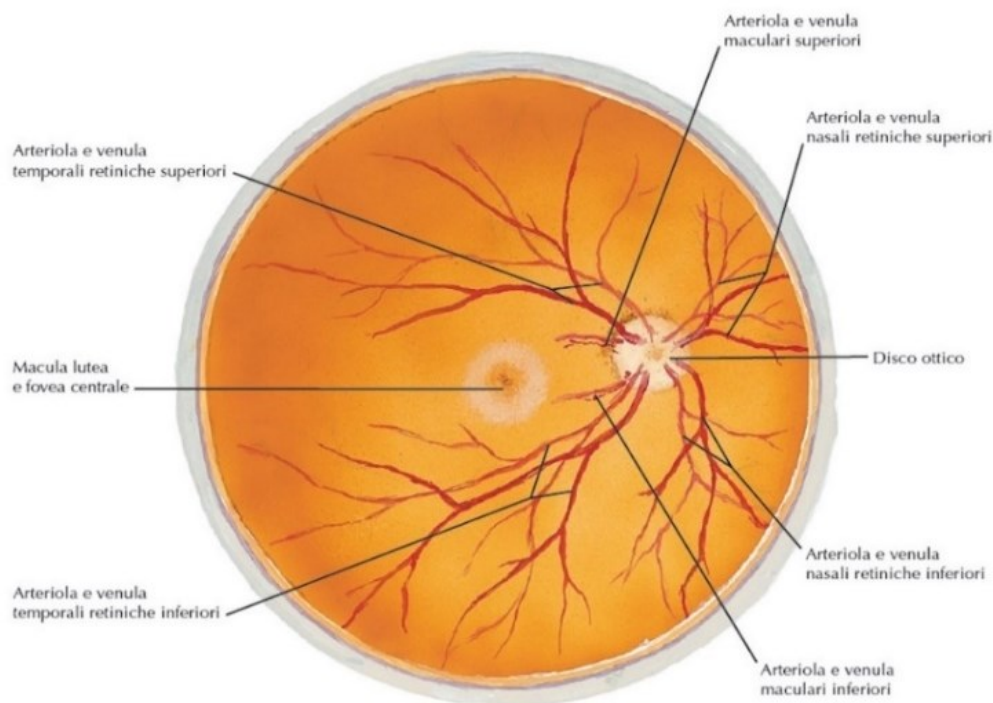
## 2.1.2: La retina

La retina, o tonaca nervosa, è la più interna delle tonache del bulbo oculare.

È strutturalmente considerata parte del SNC perché è la parte fotosensibile dell'occhio che ha il compito di tradurre i segnali luminosi provenienti dall'esterno in segnali nervosi.

La retina è la membrana che ricopre la superficie posteriore dell'occhio e il suo spessore non è uniforme, diminuendo da dietro in avanti da 0,4 mm a 0,1 mm.

La retina appare di colore rosso scuro per la presenza di rodopsina, la proteina fotosensibile responsabile del processo di visione.



*F. Netter*  
M.D.  
© ELSEVIER

*Figura 2: Retina*

Essa è costituita da dieci strati tra loro sovrapposti e compresi fra l'epitelio pigmentato e il corpo vitreo. Funzionalmente gli strati della retina sono orientati dall'esterno verso l'interno e in sequenza sono:

- Strato dell'epitelio pigmentato;
- Strato dei coni e dei bastoncelli;
- Membrana limitante esterna;
- Strato dei granuli esterni o nucleare esterno;
- Strato plessiforme esterno;
- Strato dei granuli interni o nucleare interno;
- Strato plessiforme interno;
- Strato delle cellule multipolari;
- Strato delle fibre nervose;
- Membrana limitante interna.

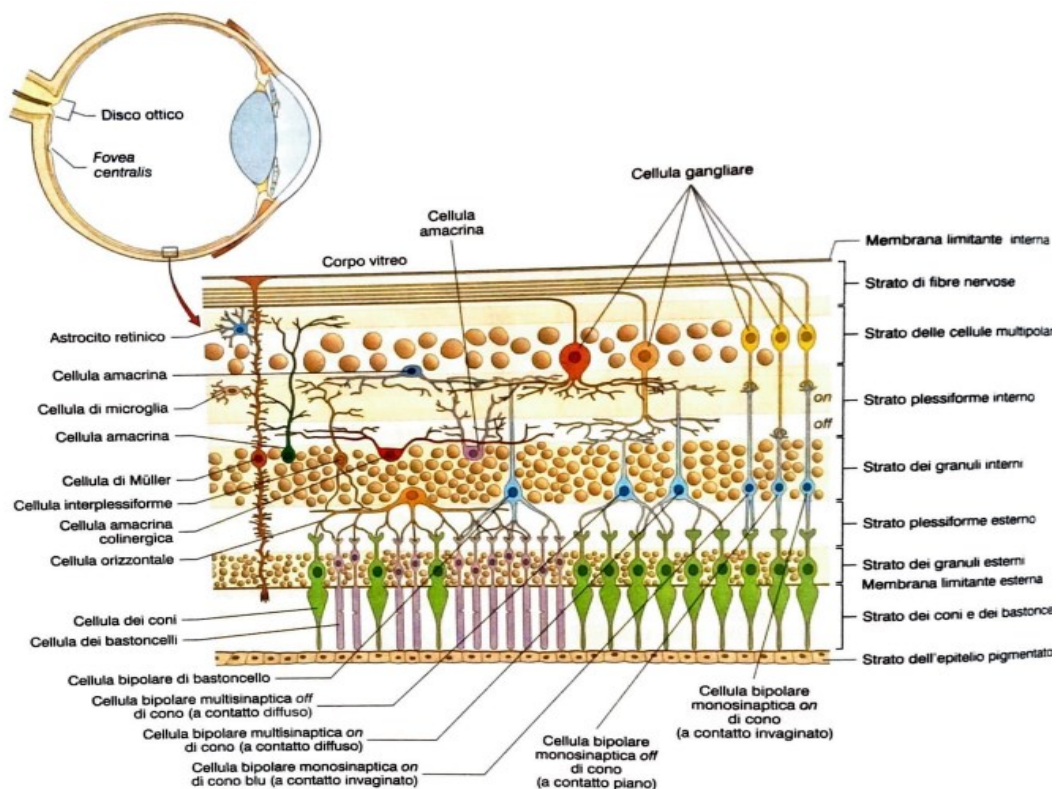


Figura 3: Struttura stratificata della retina

Sulla retina, a partire dall'interno, in corrispondenza del secondo strato, sono distribuiti i coni e i bastoncelli. Questi sono recettori fotosensibili, che trasformano, mediante un meccanismo di reazione fotochimica, lo stimolo luminoso in stimolo nervoso. Coni e bastoncelli sono distribuiti in maniera non uniforme sulla retina e sono presenti in quantità molto differenti tra di loro; inoltre sono rivolti verso l'interno dell'occhio e quindi la luce deve attraversare tutti i vari strati della retina prima di raggiungerli.

Entrambi i fotorecettori sono costituiti da quattro parti fondamentali: il segmento esterno, quello interno, il nucleo e la terminazione sinaptica.

I coni, di cui esistono tre tipi (S, L ed M-cone), sono circa sette milioni e, essendo coinvolti nel riconoscimento dei colori, sono responsabili della visione fotopica (diurna). Ogni cono è associato al proprio terminale nervoso e ciò determina un'alta risoluzione delle immagini.

I bastoncelli sono circa centodieci milioni e, essendo sensibili alla variazione di luce, sono responsabili della visione scotopica (notturna). A differenza dei coni, più bastoncelli sono collegati ad uno stesso terminale nervoso e ciò determina una bassa risoluzione dell'immagine.

Esiste una zona centrale della retina, chiamata fovea centralis (o semplicemente fovea), in cui i coni sono presenti in maggior numero rispetto ai bastoncelli.

Infatti, questa è la zona di maggior acuità visiva della retina, ed è lì che avviene la focalizzazione delle immagini. La fovea è al centro del campo visivo e risulta essere più nitida rispetto alle zone periferiche più sfocate.

Sulla retina è presente anche una zona priva di recettori: il punto cieco. I numerosi fasci di fibre nervose distribuite sulla retina si riuniscono nel nervo ottico in corrispondenza del punto cieco e trasmettono al cervello uno stimolo nervoso che, a livello della corteccia posteriore, determina la visione.

Dal punto di vista dell'organizzazione nervosa della retina troviamo:

- Fotorecettori, che trasformano il segnale luminoso in nervoso;
- Cellule orizzontali, che trasmettono il segnale orizzontalmente dai fotorecettori alle cellule bipolari;
- Cellule bipolari, che trasmettono il segnale sia alle cellule amacrine che a quelle gangliari;
- Cellule amacrine, che trasmettono il segnale alle cellule gangliari;
- Cellule gangliari, che trasmettono il segnale al nervo ottico.

La retina è irrorata da due distretti vascolari indipendenti, disposti uno sulla sua faccia interna ed altro sulla sua faccia esterna. Il primo è responsabile dell'irrorazione delle cellule gangliari e



bipolari, nonché dello strato delle fibre nervose. Il secondo sistema provvede alla nutrizione dell'epitelio pigmentato e dei fotorecettori.

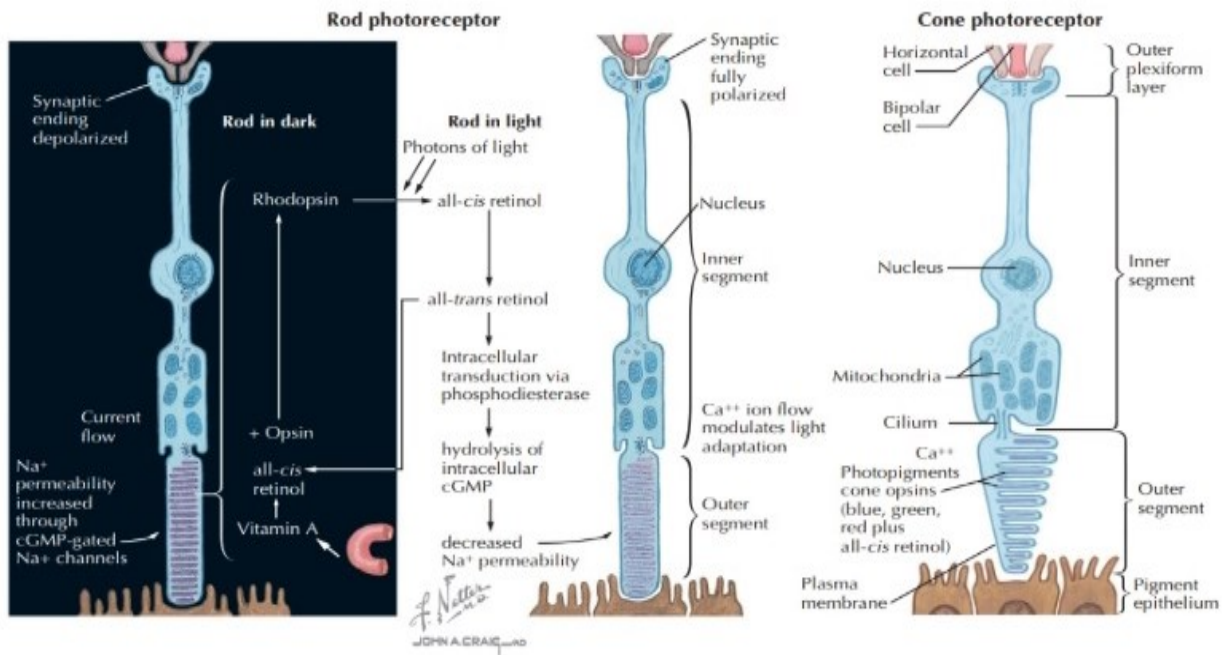


Figura 4: Coni e bastoncelli

## **Capitolo 3: Retinopatia diabetica**

### **3.1: Retinopatia diabetica**

La retinopatia diabetica (DR) rappresenta la principale complicanza a livello oculare del diabete mellito ed è stata riconosciuta come malattia microvascolare.

La retinopatia diabetica è una malattia cronica progressiva, molto rischiosa per la vista e associata ad una prolungata iperglicemia e ad altre condizioni legate al diabete.

Si è visto come nel tempo l'iperglicemia possa portare al blocco dei minuscoli vasi sanguigni che nutrono la retina, interrompendone l'afflusso di sangue.

Alte concentrazioni di glucosio nel sangue determinano un deterioramento delle pareti interne dei vasi, contribuendo ad occluderli. Questo avviene perché il glucosio in eccesso presente nel sangue si lega alle proteine dei mitocondri, inducendo la produzione di radicali liberi, sostanze ossidanti che danneggiano i tessuti e in particolar modo l'endotelio.

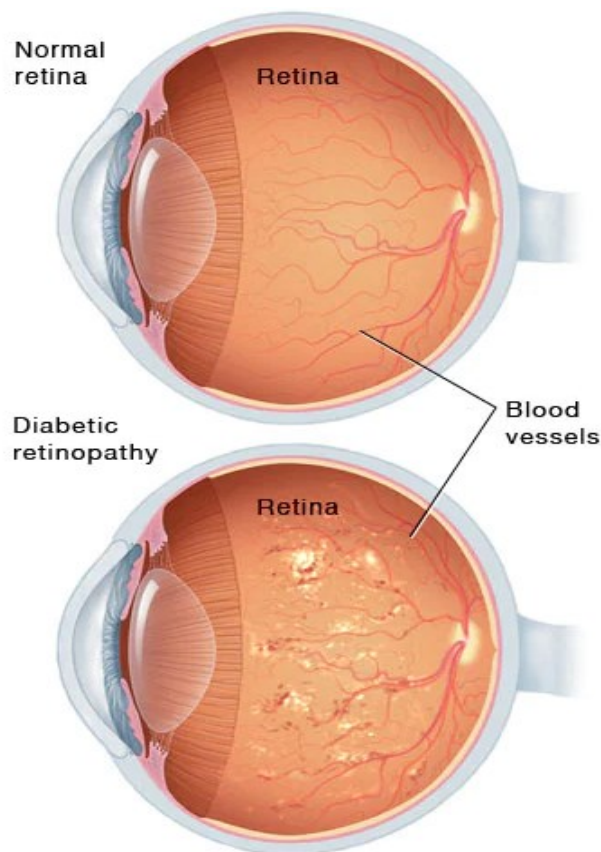
Come conseguenza ha luogo l'angiogenesi, che è il processo di formazione di nuovi vasi sanguigni a partire da altri già esistenti. I nuovi vasi retinici possono essere difettosi e possono rompersi facilmente o non trattenere liquidi, causando emorragie vitreo-retiniche o edema maculare.

Inoltre, nel loro sviluppo, i nuovi vasi anomali possono andare ad invadere il vitreo che, a differenza della retina, non è vascolarizzato.

Allo stadio precoce, la DR si presenta come asintomatica, in quanto le alterazioni vascolari sono principalmente a carico delle zone periferiche della retina, evidenziabili esclusivamente con esami diagnostici specifici. I sintomi cominciano a manifestarsi solo con la progressione della malattia e si può assistere al coinvolgimento della regione maculare, con susseguente compromissione dell'acuità visiva.

Gli stadi tardivi della DR si accompagnano a più gravi complicanze che possono portare in seguito a cecità.

Clinicamente, la DR è divisa in due fasi: retinopatia diabetica non proliferativa e retinopatia diabetica proliferativa.



*Figura 5: Differenza tra una retina sana e una affetta da patologia*

### **3.1.2: Retinopatia diabetica non proliferante (NPDR)**

La retinopatia diabetica non proliferante è la forma più comune di DR. Si sviluppa in stadio precoce di malattia e non presenta proliferazione di vasi sanguigni.

Questa prima fase della retinopatia diabetica è caratterizzata da un indebolimento delle pareti dei vasi sanguigni: i vasi di calibro inferiore presentano dei minuscoli rigonfiamenti che possono perdere liquidi e sangue nella retina, mentre i vasi retinici di calibro maggiore possono iniziare a dilatarsi diventando di diametro irregolare.

La retinopatia diabetica non proliferante può progredire da lieve a grave, man mano che più vasi sanguigni vengono occlusi.

In base alle lesioni insorgenti e alla loro gravità, si ottiene la seguente classificazione:

- **NPDR lieve** →
  - Assenza di disturbi visivi;
  - Microaneurismi capillari isolati.

- **NPDR moderata** →
  - Assenza di disturbi visivi;
  - Emorragie retiniche puntiformi o a macchia;
  - Microaneurismi capillari;
  - Essudati duri isolati e a più di 1/3 di diametro papillare dal centro della macula;
  - Noduli cotonosi (essudati molli).
  
- **NPDR moderata con possibile edema maculare diabetico (DME)** →
  - Assenza o presenza di disturbi visivi;
  - Essudati duri a circinnata o a placca;
  - Segni di pregressa fotocoagulazione.
  
- **NPDR grave (preproliferante)** →
  - Assenza o presenza di disturbi visivi;
  - Irregolarità venose (formazione di anse o sdoppiamenti);
  - Emorragie multiple;
  - Noduli cotonosi multipli;
  - Dilatazione venosa e alterazioni microvascolari intraretiniche (IRMA).



*Figura 6: Retina affetta da retinopatia diabetica non proliferante*

In particolare, gli essudati duri sono particelle distinte di colore giallastro all'interno della retina che quando presenti, suggeriscono edema cronico. Mentre i noduli cotonosi sono aree microinfartuali dello strato delle fibre nervose retiniche che determinano opacizzazione retinica; sono biancastri, a margini sfrangiati, e nascondono i vasi sottostanti.

### 3.1.3: Retinopatia diabetica proliferante (PDR)

La retinopatia diabetica proliferante è la fase più avanzata e grave con cui si manifesta la DR.

Questo stadio della malattia è accompagnato dall'occlusione dei vasi retinici danneggiati, causando la crescita di nuovi vasi sanguigni anormali sulla retina. Questi sono molto fragili e possono fuoriuscire nel vitreo, la sostanza trasparente e gelatinosa che riempie il centro dell'occhio.

Alla fine, il tessuto cicatriziale dovuto alla crescita di nuovi vasi sanguigni, può causare il distacco della retina dalla parte posteriore dell'occhio e, se i nuovi vasi interferiscono con il normale flusso di liquido verso l'esterno, la pressione può accumularsi nel bulbo oculare provocando un glaucoma.

In alcuni casi questi glaucomi possono portare da un progressivo danneggiamento del nervo ottico fino alla perdita irreversibile della vista.

Proprio come la NPDR anche la PDR può essere suddivisa in fasi per la gravità delle lesioni in:

- **Edema maculare o maculopatia ischemica** →
  - Riduzione dell'acuità visiva per ispessimento e offuscamento degli strati retinici dovuto a perdite di liquidi dai capillari;
  - Emorragie o essudati duri entro 1/3 di diametro papillare della macula.
  
- **DR proliferante** →
  - Fini neovasi della papilla ottica e della retina;
  - Emorragie preretiniche.
  
- **DR proliferante ad alto rischio** →
  - Neovasi di grandi dimensioni (>1/3 dell'area papillare) o neovasi associati a emorragie preretiniche.
  
- **Oftalmopatia diabetica avanzata** →
  - Tessuto fibro-vascolare retino-vitreale;
  - Distacco di retina;

- Rubeosi dell'iride.



*Figura 7: Retina affetta da retinopatia diabetica proliferante*

### 3.1.4: Fattori di rischio e prevenzione

La retinopatia diabetica è una patologia collegata a vari fattori di rischio.

Tra questi i principali sono:

- **Scarso controllo glicemico:** una ottimizzazione del controllo glicemico ritarda lo sviluppo e reduce il peggioramento della DR, sia nel DMT1 che nel DMT2, indipendentemente dal trattamento anti-iperglicemico.
- **Tipo di diabete:** influenza l'insorgenza e la progressione della retinopatia diabetica. Ad esempio, nelle persone con diabete di tipo 1 adeguatamente controllato, la retinopatia proliferativa può insorgere già 10 anni dopo la diagnosi. Invece nel diabete di tipo 2, il rischio di edema maculare è leggermente più alto.
- **Durata del diabete:** questo è il fattore più importante. Nel diabete di tipo 1 con meno di due anni di evoluzione l'incidenza è del 2%, mentre il diabete con quindici o più anni di evoluzione raggiunge il 98%. Nel diabete di tipo 2 trattato con o senza insulina, l'incidenza con 5 anni di evoluzione è del 20% mentre con 15 anni di evoluzione

raggiunge l'80%. Questo apparente aumento dell'incidenza del diabete di tipo 2 è dovuto alla mancanza di una diagnosi precoce nei pazienti asintomatici.

- **Ipertensione arteriosa:** è una complicanza che accelera e peggiora il danno che il diabete esercita sulle arterie.
- **Lipidi:** la relazione tra alti livelli di lipidi e retinopatia sembra essere dimostrata. Livelli elevati di colesterolo sono associati a livelli elevati di essudati duri.
- **Altri fattori di rischio:** dislipidemia, BMI elevato, pubertà, gravidanza, fumo e sindrome delle apnee notturne. Anche il sesso del paziente gioca un ruolo: il rischio complessivo di cecità è quasi il doppio nelle donne, che hanno anche più probabilità rispetto agli uomini di avere il diabete.

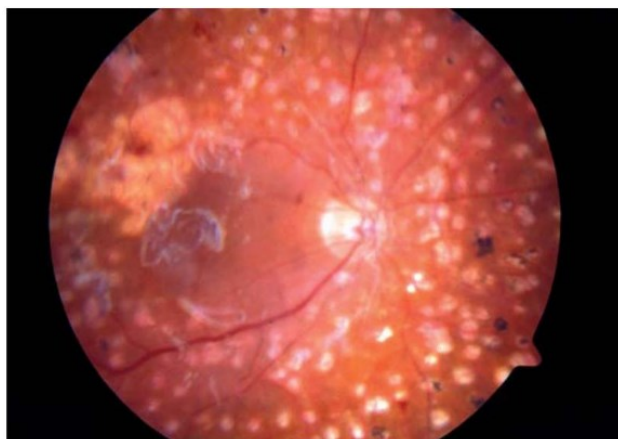
Risulta evidente come il controllo dei fattori di rischio come azione di prevenzione della retinopatia diabetica sia fondamentale per individuarla tempestivamente, in modo da poter intervenire con le cure adeguate ed evitarne l'aggravamento.

### 3.1.5: Trattamenti

Il trattamento, che dipende in gran parte dal tipo di retinopatia diabetica e dalla sua gravità, è mirato a rallentare o arrestare la progressione.

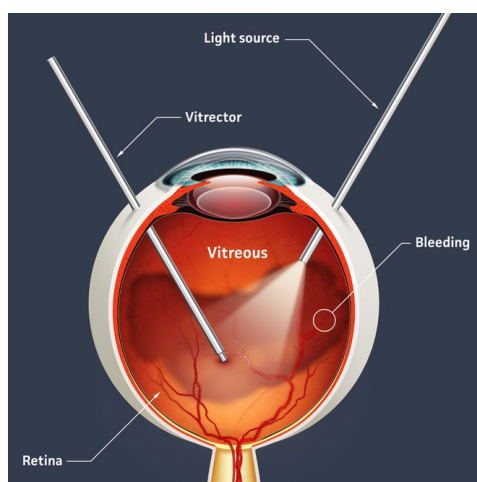
I modi più efficaci per ridurre la frequenza di comparsa o di aggravamento della malattia rimangono sicuramente l'accurata prevenzione e controlli periodici, ma in caso di complicanze oculari si può intervenire con altrettanta efficacia, a seconda della specifica situazione, attraverso:

- **Fotocoagulazione laser per NPDR:** questo trattamento laser per NPDR, noto anche come trattamento laser focale, va ad agire in modo mirato su alterazioni microvascolari, che vengono trattate con ustioni laser per evitare perdite di liquidi e di sangue nel vitreo.
- **Fotocoagulazione laser per PDR:** l'obiettivo della fotocoagulazione laser per PDR è la regressione dei vasi di nuova formazione. Il laser viene utilizzato per bruciare i tessuti, causando il restringimento e la cicatrizzazione di vasi sanguigni anormali, facendo scomparire i capillari ed eliminando i fattori proliferativi neovascolari. Questo trattamento di solito viene eseguito su tutta l'estensione della retina, per diminuire il rischio di emorragie del vitreo e la formazione di membrane. È una pratica finalizzata a preservare l'acuità visiva mentre l'occhio può ancora vedere bene.



*Figura 8: Retina in seguito a trattamento di fotocoagulazione laser*

- **Iniezioni intravitreali:** consistono nell'iniezione a livello del vitreo di inibitori del fattore di crescita endoteliale vascolare. Questo trattamento aiuta a fermare la crescita di nuovi vasi sanguigni e ridurre l'accumulo di liquidi. Vengono utilizzati come farmaci i corticosteroidi o farmaci anti-VEGF come il ranibizumab, bevacizumab e aflibercept.
- **Chirurgia vitreo-retinica:** la vitrectomia viene eseguita solo nei casi di retinopatia diabetica proliferativa più gravi. Questa tecnica invasiva prevede una piccola incisione sull'occhio per l'inserimento di una cannula all'interno della camera vitreale, in modo da riuscire ad aspirare sangue, membrane e fibrina. Quest'intervento permette di recuperare il deficit visivo dell'occhio in condizioni di emorragia del vitreo, formazione di membrane preretiniche e edema maculare diabetico.



*Figura 9: Procedura di vitrectomia*



## Capitolo 4: Strumentazione diagnostica per retinopatia diabetica

### 4.1: Diagnosi per retinopatia diabetica

Una diagnosi precoce ed un esatto inquadramento della retinopatia diabetica sono elementi essenziali per impedire il verificarsi di danni oculari.

Per verificare la presenza della malattia e valutarne la sua gravità, è opportuno effettuare visite oculistiche periodiche e, se necessario, effettuare esami strumentali specifici.

#### 4.1.2: Fundus camera

La diagnosi di retinopatia diabetica si basa sull'analisi dell'immagine del fondo retinico, acquisita in regime ambulatoriale con specifici strumenti.

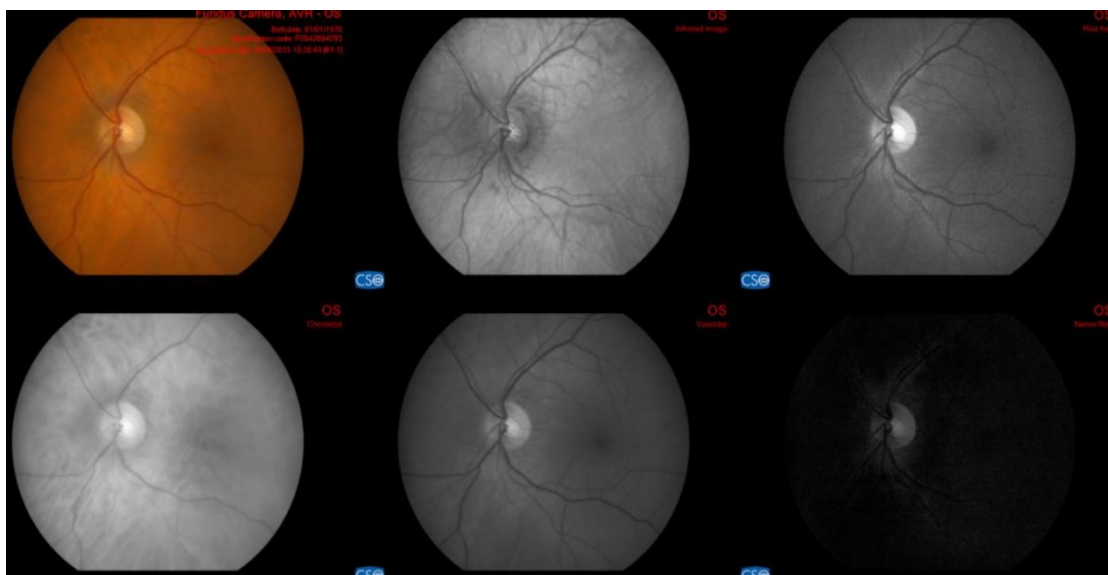
L'esame del fondo retinico viene effettuato tramite l'utilizzo della fundus camera, o fotocamera non midriatica del fondo retinico.

La fundus camera è uno strumento che permette di ottenere un'immagine bidimensionale a colori della retina, e non necessita né di dilatazione farmacologica della pupilla, né di procedure dolorose o invasive per il paziente.

Questa fotocamera è diventata nel tempo, grazie anche all'innovazione tecnologica, uno strumento indispensabile nella postazione d'esame, poiché integra tutte le funzioni necessarie per un'acquisizione nitida e dettagliata del fondo, in modo da ottenere un rapido screening delle condizioni della retina.



*Figura 10: Fundus camera Cobra (CSO)*



*Figura 11: Immagine da fundus camera Cobra (CSO) a diverse frequenze*

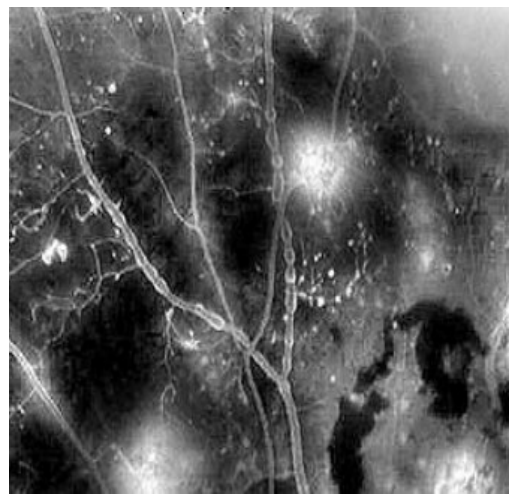
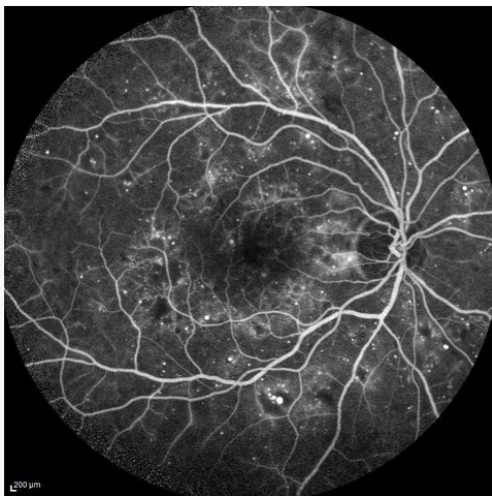
Le fundus camera da tavolo prevedono l'uso del desktop per la visualizzazione e la memorizzazione delle immagini. Le varie tipologie di fotocamere oggi in commercio si possono diversificare per le diverse prestazioni erogate, come modalità integrate di imaging o dotazioni molto ricche per trattamenti oculari completi.

### **4.1.3: Esami strumentali integrativi per retinopatia diabetica**

L'esame del fondo retinico, eseguito tramite fundus camera, può essere integrato con altri esami in base agli aspetti di interesse da analizzare. In particolare, per la rilevazione di retinopatia diabetica, vengono effettuati:

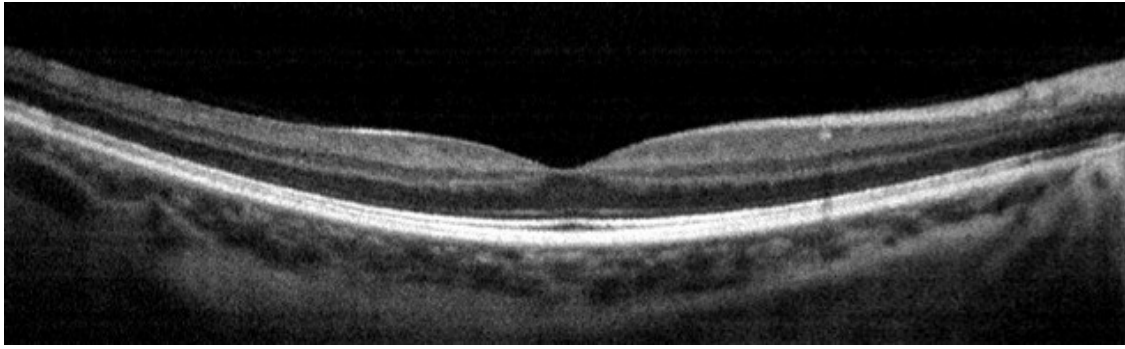
- **Fotografia a colori del fondo oculare:** l'immagine a colori del fondo si ottiene tramite l'applicazione di filtri a contrasto alla fundus camera. In particolare, vengono impiegati filtri rossi, verdi e blu. La luce blu permette una percezione migliore degli strati anteriori della retina, mentre la luce verde migliora la visione globale della retina, andando ad aumentarne il contrasto. Al contrario la luce rossa diminuisce il contrasto globale, permettendo di evidenziare lo strato pigmentato della retina, i vasi sanguigni ed il nervo ottico. La fotografia a colori del fondo è un esame molto importante nella stadiazione della retinopatia diabetica e non necessita di nessuna preparazione preesistente da parte del paziente.

- **Fluoroangiografia:** utilizza l'iniezione per via endovenosa della fluoresceina, un mezzo di contrasto di colore giallastro. È un esame abbastanza rapido ma richiede l'uso del collirio per dilatare la pupilla e un periodo di digiuno prima dell'esame da parte del paziente. La fluorangiografia viene effettuata per determinare l'estensione della retinopatia e fare una valutazione sulla dinamica del flusso sanguigno nel sistema vascolare della retina. In particolare, consente di mettere in evidenza le aree non irrorate (ischemiche) e le lesioni provocate da nuovi vasi che si sviluppano a causa di carenza di ossigeno. Quando il mezzo di contrasto raggiunge i vasi sulla retina si usa un fluorangiografo, uno strumento fotografico computerizzato che consente di scattare una serie di fotogrammi in sequenza.



*Figure 12 e 13: Visione della retina tramite fluorangiografia*

- **Tomografia a coerenza ottica (OCT):** è un esame basato su una tecnologia che offre un imaging non invasivo, in tempo reale e ad alta risoluzione dei tessuti. Utilizza la luce ad infrarossi per fornire una visione ad alta risoluzione dei tessuti viventi, ed è diventata molto diffusa per la facilità d'uso, il basso costo e il comfort del paziente. La sua applicazione in oftalmologia permette di analizzare le malattie della retina, in quanto si riescono a catturare diversi aspetti del tessuto biologico come il flusso sanguigno, dati strutturali e contenuti molecolari. In particolare, l'OCT della retina è un'immagine in sezione trasversale, ad alta risoluzione e che mette in evidenza le caratteristiche morfologiche degli strati dell'occhio, permettendo una diagnosi accurata della malattia.



*Figura 14: Immagine oct della regione maculare di una retina normale*

- **Ecografia oculare:** è un esame diagnostico oculistico rapido, non invasivo e sicuro, che sfrutta gli ultrasuoni per visualizzare le strutture interne dell'occhio. È molto utile per definire al meglio i rapporti anatomici tra corpo vitreo e retina ed è fondamentale nel caso in cui la visualizzazione del fondo oculare sia resa difficile da opacità. L'esame viene eseguito appoggiando una sonda collegata all'ecografo sulla superficie palpebrale, dopo l'apposizione di un gel che migliora il passaggio degli ultrasuoni.
- **Elettroretinografia:** valuta la funzionalità dei fotorecettori retinici in rapporto alla presenza di lesioni. Questo esame permette di ottenere una misura grafica dei potenziali di azione generati da coni e bastoncelli quando vengono stimolati da impulsi luminosi. I potenziali vengono rilevati tramite cinque elettrodi posti sullo scalpo del paziente e il loro tracciato viene registrato da uno specifico macchinario. Il paziente è sottoposto a stimolazione luminosa tramite flash che variano di intensità, colore e durata. Prima dell'esame il paziente necessita di un adattamento al buio e dell'applicazione di gocce di collirio per dilatare la pupilla.

## **4.2: Dispositivi portatili di acquisizione del fondo retinico**

Con la crescente epidemia di diabete è inevitabile un aumento globale dell'incidenza di retinopatia diabetica e quindi è della massima importanza identificare gli strumenti più convenienti per il suo screening.

La tecnologia emergente può fornire progressi per compensare l'onere delle cure, semplificare il processo e fornire metodi finanziariamente responsabili per ottimizzare in modo sicuro ed efficace l'assistenza ai pazienti diabetici.

I principali strumenti di screening per retinopatia diabetica ad oggi disponibili sono basati sul desktop. Sono molto efficaci, ma allo stesso tempo anche ingombranti e ad elevato costo. Per questo il loro impiego è limitato a strutture ospedaliere o a strutture sanitarie con specialisti competenti per l'interpretazione dei risultati.

Per ottimizzare l'acquisizione di immagini del fondo retinico e la loro analisi, è stato dato un forte impulso allo sviluppo di dispositivi diagnostici portatili molto più maneggevoli, pratici ed economici.

Sono più accessibili e facili da usare e la loro diffusione può portare ad un miglioramento della prevenzione di retinopatia diabetica, poiché una strumentazione più economica, ma altrettanto efficace, può permettere ad una gamma più ampia di professionisti medici e operatori sanitari, di ottenere l'immagine del fondo retinico e di eseguirne l'analisi.

Tali dispositivi possono essere integrati con algoritmi di deep learning che permettono di ottenere un'analisi automatizzata dell'immagine retinica, semplificando e velocizzando la fase diagnostica.

### **4.2.1: Optomed-Smartscope**

Optomed Smartscope è una fundus camera portatile per uso medico che permette, con un unico dispositivo, l'acquisizione di immagini del fondo oculare e del segmento anteriore in modalità non midriatica.

Le immagini vengono catturate grazie a dei pulsanti e vengono mostrate direttamente sul monitor di cui è dotato il dispositivo. È uno strumento di screening molto semplice da utilizzare e che permette di rilevare precocemente le più comuni anomalie retiniche.

Inoltre, le sue esigue dimensioni facilitano la fase di esame in pazienti con condizioni particolari.

Le sue possibili applicazioni comprendono:

- Screening di base del fondo oculare in studio o in altri ambienti;
- Screening per pazienti costretti a letto o con mobilità limitata;
- Screening facile e veloce nei bambini;
- Valutazione precoce della neuropatia e monitoraggio del gonfiore nella post neuro-chirurgia del nervo ottico;
- Screening efficace della retinopatia diabetica in tutti gli stadi.



*Figure 15, 16 e 17: Optomed Smart Scope (Esavison)*

#### **4.2.2: Horus Scope**

L'Horus Scope è una fotocamera portatile che utilizza una tecnologia non midriatica per acquisire immagini del fondo oculare.

Le immagini catturate sono nitide e chiare e aiutano nella diagnosi precoce delle principali patologie oculari.

Questo sistema incorpora una telecamera ad alta definizione e offre l'uscita video sul monitor del dispositivo: immagini fisse e video possono essere catturati con il semplice tocco di un pulsante e volendo possono anche essere trasferiti su un laptop o PC per l'archiviazione e la revisione.

Horus Scope è anche un sistema ideale per le applicazioni di telemedicina, in cui la portabilità e la facilità d'uso sono fondamentali.



*Figure 18, 19 e 20: Horus Scope (Jedmed)*

## **4.3: Applicazioni per smartphone**

Un'altra categoria di dispositivi diagnostici portatili è costituita dalle applicazioni per smartphone. Si tratta di strumenti molto piccoli che, applicati alla fotocamera del telefono, lo trasformano in uno strumento di screening per l'analisi della retina.

### **4.3.1: Sistema portatile per la retina D-EYE**

D-eye è un dispositivo che trasforma lo smartphone in una fundus camera portatile. È in grado di registrare e trasmettere fotografie e video della retina e del segmento posteriore dell'occhio in alta definizione.

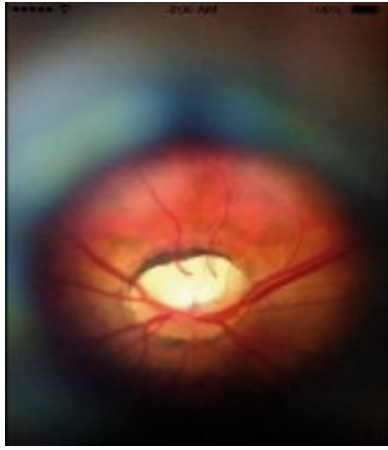
È uno strumento pratico, non invasivo e facile da utilizzare. Permette di effettuare regolari screening dell'occhio, fornendo informazioni riguardo le patologie che lo colpiscono e scattando immagini per ulteriori valutazioni mediche.

Il sistema D-eye consiste in un piccolo sistema di lenti che si agganciano ad un comune smartphone, e utilizza il flash e la fotocamera del telefono stesso per illuminare ed acquisire immagini della retina.

Inoltre, un'applicazione installata nel dispositivo mobile, permette all'esaminatore di inserire le informazioni del paziente, vedere il segmento posteriore dell'occhio, nonché registrare e trasmettere fotogrammi e video.

La tecnologia D-eye è pensata per

- Screening retinico e visita della testa del nervo ottico;
- Osservare disturbi neurologici associati all'occhio;
- Visite pediatriche;
- Classificazione dei pazienti del pronto soccorso;
- Esami su pazienti privi di abilità motoria;
- Diagnosi e consulto via telemedicina.



*Figure 21 e 22: Dispositivo D-eye e acquisizione del fondo retinico*

### **4.3.2: Peek Retina**

Peek Retina è un oftalmoscopio portatile che consente di visualizzare e acquisire immagini retiniche di un occhio dilatato. È un adattatore portatile che trasforma lo smartphone in una fotocamera retinica. Funziona in qualsiasi ambiente e permette la condivisione immediata delle immagini catturate.

È piccolo, leggero e pratico. È dotato di un adattatore universale per poterlo usare con qualsiasi tipo di smartphone e di una batteria ricaricabile.

Grazie a Peek Retina si possono ottenere immagini accurate e dettagliate del fondo retinico che permettono di valutare la presenza o meno di patologie oculari.



*Figure 23 e 24: Peek Retina e fondo retinico affetta da retinopatia diabetica*



#### **4.4: Vantaggi dell'utilizzo di dispositivi portatili**

I progressi tecnologici possono consentire un migliore e più efficiente accesso alle cure. Uno screening su larga scala, eseguito anche al di fuori di ambienti ospedalieri, è essenziale per la diagnosi precoce di varie patologie, tra cui la retinopatia diabetica (il cui insorgere è spesso asintomatico e riconoscibile solo tramite esame strumentale della retina). Inoltre, stabilire meccanismi per raggiungere le popolazioni con barriere geografiche e finanziarie è essenziale per prevenire la disabilità visiva dovuta non solo alla retinopatia diabetica, ma anche ad altre patologie oculari. Quasi l'80% di tutte le persone con diabete vive in paesi a basso e medio reddito. Infatti, è proprio in aree come queste che i dispositivi diagnostici portatili potrebbero incidere notevolmente sul trattamento preventivo di retinopatia diabetica.

I dispositivi di screening portatili hanno un costo più basso e sono maggiormente accessibili rispetto alla tradizionale strumentazione da tavolo che, in alcuni contesti, risulta essere molto scomoda. Ulteriori vantaggi dei sistemi di imaging portatili includono tempi di esame brevi, una rapida trasmissione e conservazione delle immagini e la possibilità di eseguire lo screening retinico anche da parte di personale sanitario non specializzato in oftalmologia, come medici di base e farmacisti. Infatti, grazie a questi dispositivi, il medico professionista è necessario solo per l'interpretazione e l'analisi dei risultati che possono essere eseguiti da remoto. Un esempio evidente riguarda le applicazioni per smartphone, che permettono a chiunque ne abbia uno di eseguire in maniera molto semplice lo screening retinico.

Anche se dipende da molte variabili, tra cui lo strumento e le condizioni in cui vengono effettuate le acquisizioni, la qualità delle immagini ottenute è di un livello tale da rendere utile l'utilizzo di questi strumenti

## Capitolo 5: Deep learning (DL)

L'intelligenza artificiale (AI) è una disciplina che studia se e in che modo si possono riprodurre i processi mentali più complessi mediante l'uso di un computer. Questa comprende il Machine Learning (ML) e il Deep Learning (DL).

Il Machine learning (ML) si concentra su come i computer imparano dai dati. È un sistema di intelligenza artificiale che consente ai computer di eseguire compiti specifici senza essere esplicitamente programmati per farlo, grazie al riconoscimento di schemi e modelli tra i dati. Questo sistema permette al calcolatore di prendere decisioni con un intervento umano ridotto al minimo, poiché a seconda del set di dati a disposizione, è l'algoritmo stesso a sviluppare una sua logica e conseguentemente a predire e compiere determinate azioni.

Il Deep Learning (DL) è una classe di metodi di Intelligenza Artificiale (AI) che si basa su reti neurali artificiali ispirate alla struttura e alla funzione del cervello umano.

Il DL è basato sulla trasmissione di dati attraverso vari livelli di elaborazione per interpretare e apprendere in maniera automatica la rappresentazione matematica delle relazioni latenti e intrinseche dei dati. Quindi in sostanza il DL si concentra più sulla rappresentazione dei dati piuttosto che sugli algoritmi specifici dell'attività.

I sistemi di deep learning imparano dai dati in modo iterativo e migliorano la loro prestazione man mano che vengono sottoposti a quantità sempre maggiori e diversificate di dati. Per questo, a differenza dei metodi di machine learning tradizionali, quelli di deep learning richiedono molta meno guida umana.

Insieme, AI, ML e DL dovrebbero fornire dispositivi automatizzati agli oftalmologi per la diagnosi precoce e il trattamento tempestivo dei disturbi oculari. In particolare, l'integrazione del deep learning nell'oftalmologia ha il potenziale per rivoluzionare il sistema di diagnosi delle malattie oculari e creare un effetto clinico significativo nell'assistenza sanitaria oftalmica.

### 5.1: Reti neurali artificiali

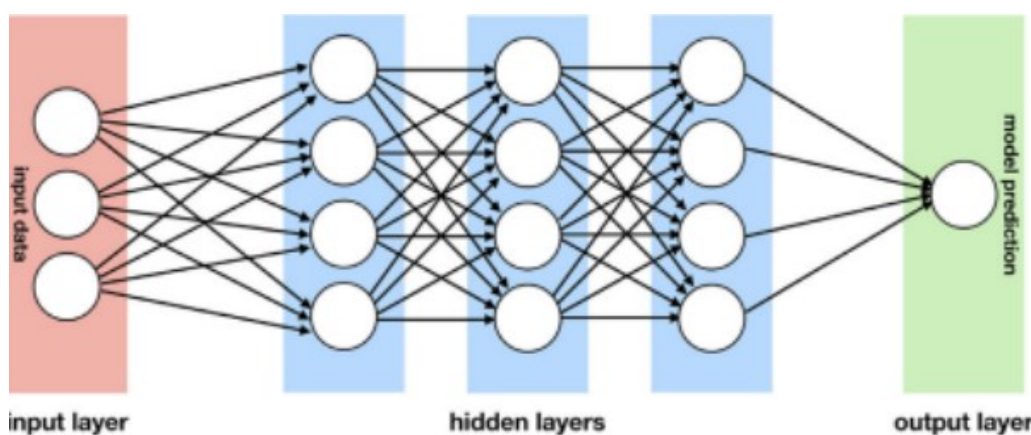
La forma più semplice di rete neurale artificiale è quella poco profonda (Feed-Foward). Questa è strutturata su tre livelli:

1. Livello di input;
2. Livello nascosto;
3. Livello di output.

Tali reti sono le più semplici perché hanno un solo livello nascosto.

Al contrario, una rete neurale Deep Feed-Foward (DNN), è costituita da più di due livelli nascosti. Ogni livello di rete è costituito da unità non lineari, note come neuroni o nodi, che permettono l'estrazione delle caratteristiche dai dati in modo automatico.

Nelle reti DNN tutti i neuroni di un dato livello contribuiscono al calcolo dell'output di ogni neurone nel livello successivo, infatti, i nodi del livello di input, creano una maglia di connessioni con il livello successivo della rete e l'uscita prodotta da ogni neurone, a sua volta sarà utilizzata come input per l'ulteriore livello nascosto. Questo processo continua fino a quando tutti i livelli nascosti sono stati attraversati e viene raggiunto il livello di output che produrrà il risultato.



*Figura 25: Struttura rete neurale DNN*

Il legame ingresso-uscita realizzato dalla rete dipende essenzialmente da:

- Tipo di unità elementari;
- Architettura della rete;
- Valori dei parametri interni associati alle unità elementari e alle connessioni.

L'unità fondamentale di elaborazione delle informazioni all'interno di una rete neurale artificiale è costituita dal neurone o nodo.

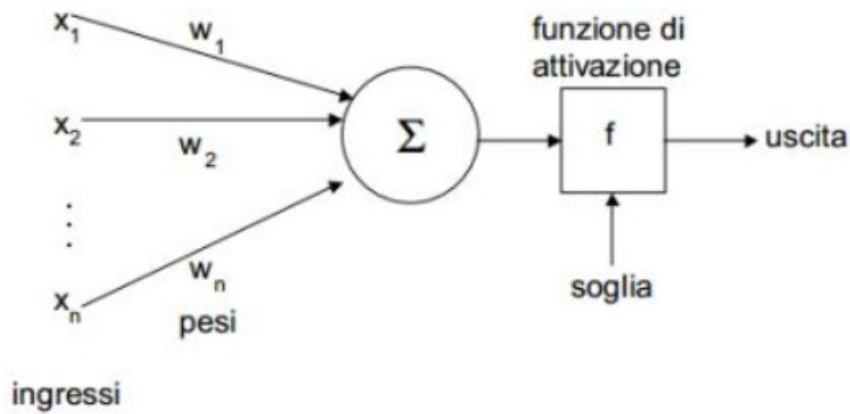


Figura 26: Neurone artificiale

Il neurone agisce seguendo tre passaggi fondamentali:

1. Ogni ingresso in input  $x_n$  viene moltiplicato per il proprio peso  $w_n$ ;
2. Viene eseguita la sommatoria degli ingressi pesati;
3. Sul risultato della sommatoria viene applicata la funzione di attivazione: se il risultato supera il valore di soglia il neurone scarica, generando la risposta finale in uscita. Altrimenti rimane spento e non genera verso l'esterno alcun segnale.

Poiché i dati nel mondo reale sono per lo più non lineari, le funzioni di attivazione vengono utilizzate per trasformazione non lineari dei dati. Tra le principali utilizzate troviamo:

- **Sigmoide:** prende un valore reale  $x$  e lo comprime nell'intervallo tra 0 e 1 secondo la relazione

$$f(x) = \frac{1}{1 + e^{-x}}$$

- **Tangente iperbolica:** prende un valore reale  $x$  e lo comprime tra -1 e 1 secondo la relazione

$$f(x) = \frac{1 - e^{-2x}}{1 + e^{-2x}}$$

- **Unità lineare rettificata:** prende un valore  $x$  reale e, se è negativo, lo converte a 0 secondo la relazione

$$f(x) = \max(0, x)$$

## 5.1.1: Metodi di apprendimento

L'apprendimento di una rete neurale si basa, in generale, sulla disponibilità del training set, cioè di un insieme di addestramento costituito da coppie di dati ingresso-uscita interpretabili come esempi della relazione funzionale che si vuole approssimare.

Una rete addestrata sulla base dei campioni di training set deve essere poi in grado di generalizzare, ossia di dare la risposta corretta in corrispondenza a ingressi non considerati nell'insieme di addestramento e ciò costituisce l'uso applicativo della rete in problemi di classificazione o di regressione.

Si possono distinguere tre paradigmi principali di apprendimento:

1. Apprendimento supervisionato;
2. Apprendimento non supervisionato;
3. Apprendimento semi-supervisionato.

Nell'apprendimento supervisionato la rete viene addestrata con dati classificati; viene presentato alla rete un training set costituito da molte coppie input-output atteso e la rete, grazie all'input fornito, valuta l'output e poi calcola l'errore come differenza tra l'output ricavato e l'output atteso.

Il calcolo dell'errore serve a supervisionare l'apprendimento e per far capire alla rete quando sta sbagliando; infatti, l'obiettivo è quello di minimizzare l'errore andando a modificare ciascun peso dei collegamenti tra i neuroni. Ad esempio, viene detto al sistema di apprendimento a quale gruppo appartiene ciascun dato, ed il sistema in automatico cerca di estrarre dai dati le caratteristiche che meglio consentono di assegnare ciascun dato al proprio gruppo. Una volta individuate le caratteristiche, possono essere estratte da nuovi dati ed usarle per classificarli.

Nell'apprendimento non supervisionato la rete viene addestrata con dati non classificati; l'obiettivo è quello di far scoprire al sistema delle strutture nei dati, senza che gli venga detto a priori il compito da svolgere. È un apprendimento autonomo e non c'è controllo esterno sull'errore. Ad esempio, viene imposto al sistema di apprendimento di dividere i dati in due gruppi, ed il sistema in automatico cerca di estrarre dai dati le caratteristiche che meglio consentono di dividere i dati in due gruppi, sembra andando a modificare ciascun peso dei collegamenti tra i neuroni. Anche in questo caso, una volta individuate le caratteristiche, possono essere estratte da nuovi dati ed usarle per classificarli.

L'apprendimento semi-supervisionato utilizza la combinazione di entrambe le tecniche ed è molto utile qualora si possano avere sia dati classificati che non classificati.

## 5.1.2: Validazione di una rete neurale artificiale

Per sviluppare algoritmi robusti ed efficaci per la pratica clinica, è necessario addestrare la rete neurale grazie a set di dati contenuti all'interno di appositi database. Nello sviluppo di ampi database di formazione e valutazione, è fondamentale aumentare la quantità e diversità dei dati, al fine di garantire la generabilità del modello.

Le raccolte dati vengono divise in insiemi di:

- training set;
- tuning set;
- test set.

Il training set è utilizzato per l'apprendimento automatico delle caratteristiche, mentre il tuning set è un piccolo insieme di dati usati per l'analisi in tempo reale della performance della rete. Infine, c'è il test set, che analizza la prestazione finale della rete dopo la fine dell'addestramento.

È importante sottolineare come i processi di addestramento e di validazione di una rete neurale profonda sia molto impegnativo in termini di tempo, risorse computazionali e dati richiesti.

## 5.1.3: Metriche di valutazione delle prestazioni per l'elaborazione di immagini

Esistono diversi algoritmi di deep learning specificatamente studiati per l'elaborazione e l'analisi di immagini.

Per illustrarne la qualità di performance, si vanno a valutare le reti neurali di cui sono costituiti attraverso una serie di criteri fondamentali, il cui calcolo si basa sulla definizione di:

- Vero Positivo (True Positive, TP): indica un dato correttamente attribuito ai positivi;
- Falso Positivo (False Positive, FP): indica un dato erroneamente attribuito ai positivi;
- Vero Negativo (True Negative, TN): indica un dato correttamente attribuito ai negativi;
- Falso Negativo (False Negative, FN): indica un dato erroneamente attribuito ai negativi.

I parametri definiti sono:

- **Precisione:** indica nel complesso quante volte il risultato è vero.

Si calcola come:

$$precisione = \frac{TP + TN}{(TP + TN + FP + FN)}$$

- **Tasso di errore:** indica nel complesso quante volte il risultato è falso.

Si calcola come:

$$tasso\ di\ errore = \frac{FP - FN}{(TP + TN + FP + FN)}$$

- **Sensibilità:** è la frequenza di previsione del vero quando il risultato è effettivamente vero

Si calcola come:

$$sensibilità = \frac{TP}{(TP + FN)}$$

- **Specificità:** è la frequenza di previsione del falso quando il risultato è effettivamente falso.

Si calcola come:

$$specificità = \frac{TN}{(TP + TN)}$$

- **Caratteristica operativa del ricevitore (ROC):** è un grafico comunemente utilizzato per riassumere le prestazioni di un classificatore considerando tutti i possibili risultati. Consiste nella rappresentazione della sensibilità contro la specificità in un piano cartesiano.
- **Area sotto la ROC (AUC):** è una misura di accuratezza diagnostica e può essere estratta dalla caratteristica operativa del ricevitore. Il suo valore va da 0.5 (test non informativo) ad 1 (test perfetto).

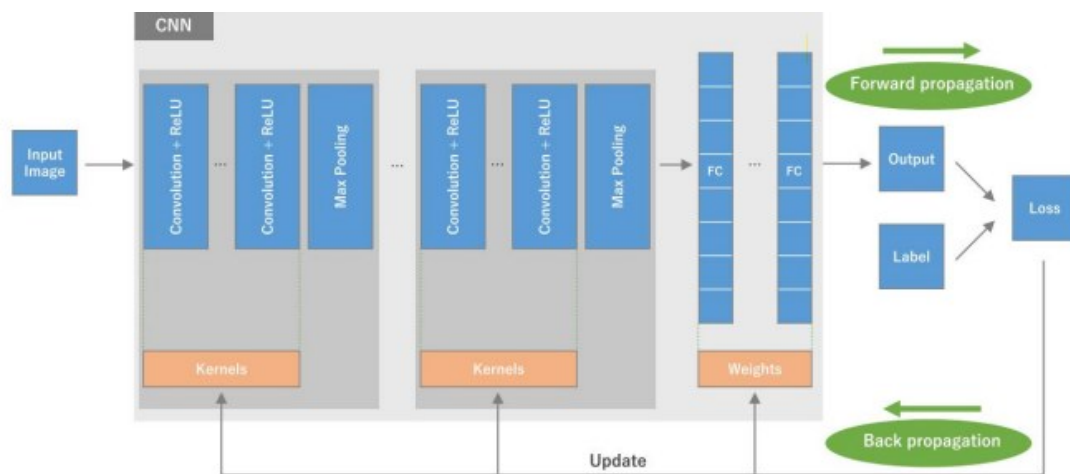
## 5.2: Reti neurali convoluzionali

Le reti neurali convoluzionali (CNN) sono una sottoclasse delle reti neurali artificiali e sono molto importanti perché hanno permesso un salto di qualità nel campo della comprensione delle immagini. Le reti neurali convoluzionali sono basate sul concetto di operazione matematica di “convoluzione” e accettano in input i tensori, che sono matrici in cui sono memorizzati i valori dei livelli dei pixel delle immagini digitali.

L'architettura di queste reti profonde è strutturata su una catena di diversi blocchi costituiti da:

- Livelli di convoluzione;

- Livelli di pooling;
- Livelli pienamente connessi;
- Livello finale di classificazione.



*Figura 27: Struttura di una CNN*

I livelli di convoluzione sono i componenti fondamentali della rete e servono per ottenere l'estrazione delle caratteristiche. In questi livelli viene svolta la convoluzione, un'operazione lineare in cui una piccola matrice di numeri viene applicata al tensore in input. Le matrici applicate si chiamano kernel e svolgono la funzione di filtro. Su ogni livello di convoluzione, viene calcolato il prodotto tra ciascun elemento del kernel e del tensore. I risultati vengono poi sommati per ottenere il valore dell'intensità del pixel nella posizione corrispondente del tensore di output, chiamato mappa delle caratteristiche. Tali filtri corrispondono quindi ai nodi (o neuroni) delle reti neurali precedentemente descritte, e gli elementi al loro interno corrispondono quindi ai pesi assegnati a ciascun ingresso di un nodo. La novità introdotta dalle CNN è che i filtri (o nodi) scorrono sull'immagine (mediante l'operazione di convoluzione) ottenendo una nuova immagine appositamente elaborata.

L'obiettivo dei livelli convoluzionali è quello di estrarre dall'input varie caratteristiche, che nei primi strati corrispondono a punti, linee rette, circonferenze, ecc, che vengono poi combinate insieme fino a diventare forme più complesse man mano che si procede negli strati più profondi (ad esempio una bicicletta può essere riconosciuta come una apposita combinazione di due circonferenze ed alcune rette).

Infatti, la procedura convolutiva viene ripetuta applicando più kernel per formare un numero arbitrario di mappe che rappresentano diverse caratteristiche dei tensori di input; kernel diversi possono, quindi, essere considerati come estrattori di caratteristiche diverse.



Al fine di applicare lo stesso kernel a più livelli di convoluzione, le moderne architetture CNN di solito utilizzano zero padding per mantenere le dimensioni nel piano, infatti, senza riempimento tramite zeri, ogni mappa delle caratteristiche successiva diventerebbe più piccola dopo l'operazione di convoluzione.

È utile sottolineare come il processo di addestramento di un modello CNN, per quanto riguarda il livello di convoluzione, consista nell'identificare gli elementi dei kernel che funzionano meglio per una determinata attività sulla base di un determinato set di dati di addestramento.

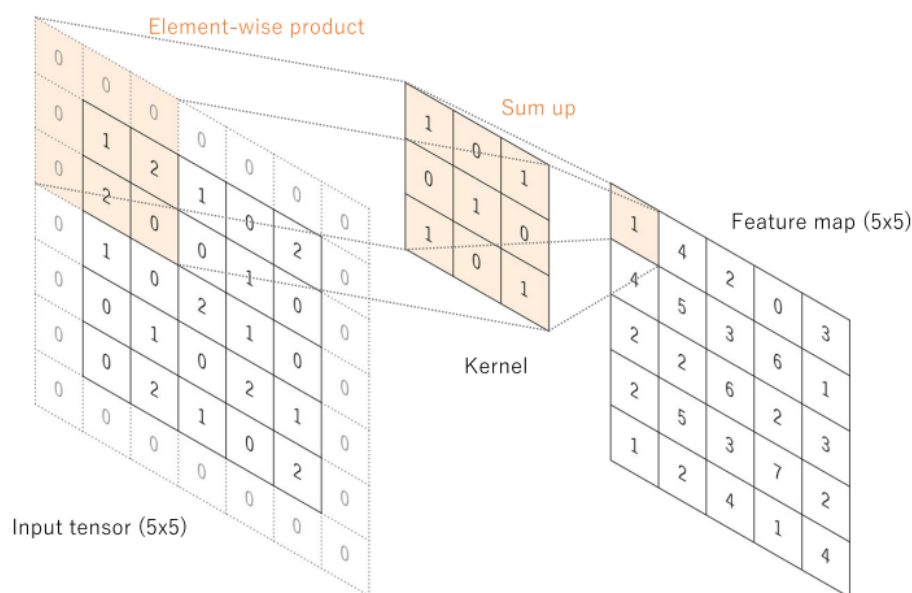


Figura 28: Esempio di operazione di convoluzione con zero padding

I livelli di pooling permettono di ridurre le dimensioni delle immagini. Eseguono un'aggregazione delle informazioni in input, generando delle immagini di dimensioni inferiori.

L'obiettivo è quello di conferire invarianza rispetto a semplici trasformazioni dell'input mantenendo allo stesso tempo le informazioni significative. Gli operatori di pooling più utilizzati sono il pooling del massimo e il pooling di media globale.

Invece, un livello pienamente connesso, o strato denso, è formato da nodi che sfruttano le stesse funzioni non lineari che costituiscono una rete neurale artificiale.

In questo livello ogni nodo viene collegato a tutti quelli dello strato successivo e ciascuna connessione sarà caratterizzata da un peso che inizialmente è posto ad un valore casuale, ma che poi verrà corretto nella fase di addestramento.

La funzione di attivazione non lineare applicata all'ultimo livello pienamente connesso, è solitamente diversa dalle altre. Infatti, è una funzione di tipo softmax che funge da classificatore.

Essa normalizza gli output dell'ultimo livello pienamente connesso per calcolare le probabilità di distribuzione tra le classi.

### **5.3: Algoritmi di deep learning per analisi del fondo retinico**

Negli anni sono stati sviluppati algoritmi di deep learning per la valutazione della retinopatia diabetica grazie all'introduzione delle reti neurali convoluzionali, che hanno permesso un sostanziale miglioramento nell'elaborazione delle immagini.

Utilizzando l'intelligenza artificiale, è diventato possibile estrarre informazioni significative da grandi volumi di dati, in un lasso di tempo più breve e con un'interferenza umana molto ridotta.

In effetti, è stato insegnato alle reti neurali convoluzionali a riconoscere in maniera autonoma le lesioni patologiche a partire dall'analisi delle immagini.

Convenzionalmente, la maggior parte degli algoritmi di deep learning per la diagnosi di DR, classifica immagini di oftalmoscopia in set di dati di addestramento e utilizza la tecnica di preelaborazione dei dati per aumentare la qualità e il numero di campioni addestrati.

Poiché la determinazione della gravità della retinopatia è attualmente qualitativa e richiede una vasta conoscenza professionale, le tecniche di analisi di deep learning e di apprendimento automatico possono offrire un grande vantaggio per identificare lesioni e fattori di rischi della malattia, con elevata precisione ed affidabilità, agevolando il processo di diagnosi e rendendolo oggettivo e riproducibile.

#### **5.3.1: Preelaborazione e classificazione di immagini per retinopatia diabetica**

Gli algoritmi di deep learning per la rilevazione di retinopatia diabetica si basano su database di dati (immagini) che, al momento, non sono ancora sufficientemente completi. Infatti, per rendere questi algoritmi efficienti, il numero e la qualità dei campioni di un database devono essere sufficienti a garantire la realizzazione del modello di analisi. Per questo la fase di preelaborazione delle immagini acquisite risulta essere un passaggio necessario.

I processi di preelaborazione di un'immagine possono includere:

- **Miglioramento del contrasto:** è una tecnica utilizzata per evidenziare il primo piano dallo sfondo. Infatti, regolando il contrasto dell'immagine, le strutture sottili della retina diventano più visibili e più facili da rilevare. Alcuni metodi per aumentare il contrasto

dell'immagine sono l'equalizzazione dell'istogramma e l'equalizzazione adattativa dell'istogramma.

- **Denoising e normalizzazione:** si tratta di algoritmi per la rimozione di potenziali disturbi e rumori indotti dai dispositivi e dalle condizioni ambientali in cui vengono acquisite le immagini. Tuttavia, va notato che tanto più l'algoritmo di denoising è forte, tanto più eliminerà il rumore ma allo stesso tempo degraderà anche i dettagli fini dell'immagine. Altri algoritmi applicati alle immagini riguardano la normalizzazione dei livelli di intensità dei pixel. Ad esempio, i livelli di grigio vengono scalati entro un prefissato range di valori, oppure vengono divisi per la deviazione standard, in modo da rendere paragonabili immagini inizialmente diverse tra loro.
- **Trasformazione dello spazio colore:** la trasformazione dell'immagine a colori in un altro modello di colore o il semplice utilizzo di uno solo dei canali RGB (red-green-blue) può aumentare le prestazioni del modello.
- **Ritaglio e dimensionamento:** i set di dati possono contenere immagini che variano in termini di risoluzione e proporzioni, o che potrebbero anche contenere aree di spazio nero non informative. Per standardizzare la dimensione dell'immagine e rimuovere tali spazi neri, le immagini possono essere ritagliate e ridimensionate ad una risoluzione specifica.
- **Aumento:** al fine di migliorare la robustezza e accuratezza del modello, vengono utilizzate tecniche di aumento dei dati. Per database di immagini, tali tecniche consistono in rotazione, traslazione, riscalatura, taglio e capovolgimento delle immagini, aumento del colore e luminosità.

### 5.3.3: Prestazioni di algoritmi di deep learning per DR

Nel deep learning, le prestazioni di un modello possono essere valutate in base all'accuratezza della sua previsione su campioni di dati di test che non erano presenti nel set di dati di addestramento.

Se le prestazioni di un modello sono buone nel set di dati di addestramento, ma scarse nel set di dati di test, il modello ha appreso modelli molto specifici e viene definito "sovra adattato" ai dati di addestramento. Al contrario un modello "ben adattato" funziona accuratamente su entrambi i set di dati.

Le prestazioni degli algoritmi di deep learning si basano quindi sulla disponibilità e varietà dei dati; di conseguenza risulta molto importante aumentare la quantità, la qualità, l'uniformità e la coerenza delle immagini nei database.

La performance dell'algoritmo si basa anche sulla soddisfazione di un serie di metriche che valutano la bontà delle immagini in base al fine per cui sono state collezionate (paragrafo 5.1.3).

Inoltre, le raccolte di dati dovrebbero essere classificate più volte da professionisti diversi, per aumentare la robustezza della verità di base e, a sua volta, l'accuratezza del modello.

Anche controllando le impostazioni delle fotocamere e le condizioni ambientali durante l'acquisizione dell'immagine retinica, è possibile migliorare le prestazioni dell'algoritmo e facilitarne anche la procedura di addestramento.

## Capitolo 6: Algoritmo di DL per DR sviluppato da Google

Grazie al recente progresso delle tecnologie di apprendimento profondo, i ricercatori hanno dimostrato che lo screening e la classificazione automatizzata di retinopatia diabetica sono efficienti per risparmiare tempo e forza lavoro.

Nel 2016 il ricercatore di Google Varun Gulshan, assieme ad un team di 10 professionisti, ha sviluppato un algoritmo di deep learning (DL) per la valutazione della DR. Il progetto nasce dalla volontà e dall'interesse di Varun di utilizzare i sistemi di riconoscimento di immagini per far fronte al grave aumento di DR in India, il suo paese natale.

In India la difficoltà maggiore nella diagnosi di retinopatia diabetica riguarda il numero di pazienti da dover sottoporre a screening (circa 70 milioni). Lo screening retinico va eseguito agli stadi iniziali della patologia, ma il personale medico non è sufficientemente numeroso né per eseguire e né esaminare le immagini del fondo. Tutto ciò porta sfortunatamente ad avere un ritardo nella diagnosi della patologia, e di conseguenza ad avere un peggioramento progressivo delle condizioni del paziente.

### 6.1: Set di dati e validazioni

Il modello su cui si basa l'algoritmo è costituito da una rete neurale convoluzionale profonda ed è stato addestrato su un set di dati di sviluppo retrospettivo di 128.175 immagini retiniche che sono state manualmente classificate da 3 a 7 volte per retinopatia diabetica.

Inizialmente furono raccolte numerose immagini retiniche da tre ospedali oculistici in India e già dopo pochi mesi il modello fu addestrato per identificare i principali marcatori della DR.

In seguito, vennero forniti dal sistema EyePACS, dati riferiti ad una vasta gamma di pazienti delle zone rurali degli Stati Uniti e che erano cento volte più numerosi rispetto a quelli a disposizione del team. Questo permise di avere un set di dati più ampio e vario per rafforzare e rendere più preciso il modello di analisi.

Più di 50 oftalmologi hanno esaminato manualmente oltre 1 milione di scansioni di retina anonime, suddividendole ed etichettandole in base ai diversi gradi di gravità. Ogni scansione è stata classificata su una scala da 1 (nessun segno di DR presente) a 5 (segni estremi presenti).

Le immagini sono state successivamente inserite nell'algoritmo di riconoscimento, che ha iniziato il suo addestramento imparando a comprendere i segni della retinopatia diabetica proprio come un oftalmologo.

## 6.2: Prestazioni e risultati

Dopo l'addestramento, l'algoritmo è stato clinicamente convalidato da un gruppo di 7 oftalmologi. Per la convalida sono stati utilizzati due set di dati separati (9963 immagini nel primo e 1748 nel secondo). Il primo era un campione casuale di immagini scattate nei siti di screening EyePACS e che non si sovrapponeva a quello utilizzato per lo sviluppo dell'algoritmo. Il secondo invece era il set di dati pubblico Messidor-2, le cui immagini sono state acquisite presso tre ospedali in Francia. Per la retinopatia diabetica riferibile, l'algoritmo ha raggiunto un'AUC di 0,991 (IC 95%, 0,988-0,993) su EyePACS-1 e un'AUC di 0,990 (IC 95%, 0,986-0,995) su Messidor-2.

Le prestazioni sono state valutate utilizzando due punti operativi. Per il primo punto operativo ad alta specificità, su EyePACS-1 la sensibilità dell'algoritmo era del 90,3% e la specificità era del 98,1%. Invece su Messidor-2 la sensibilità era dell'87,0% e la specificità del 98,5%.

Per il secondo punto di lavoro ad alta sensibilità, su EyePACS-1 l'algoritmo aveva una sensibilità del 97,5% e una specificità del 93,4%. Invece su Messidor-2, la sensibilità era del 96,1% e la specificità era del 93,9%.

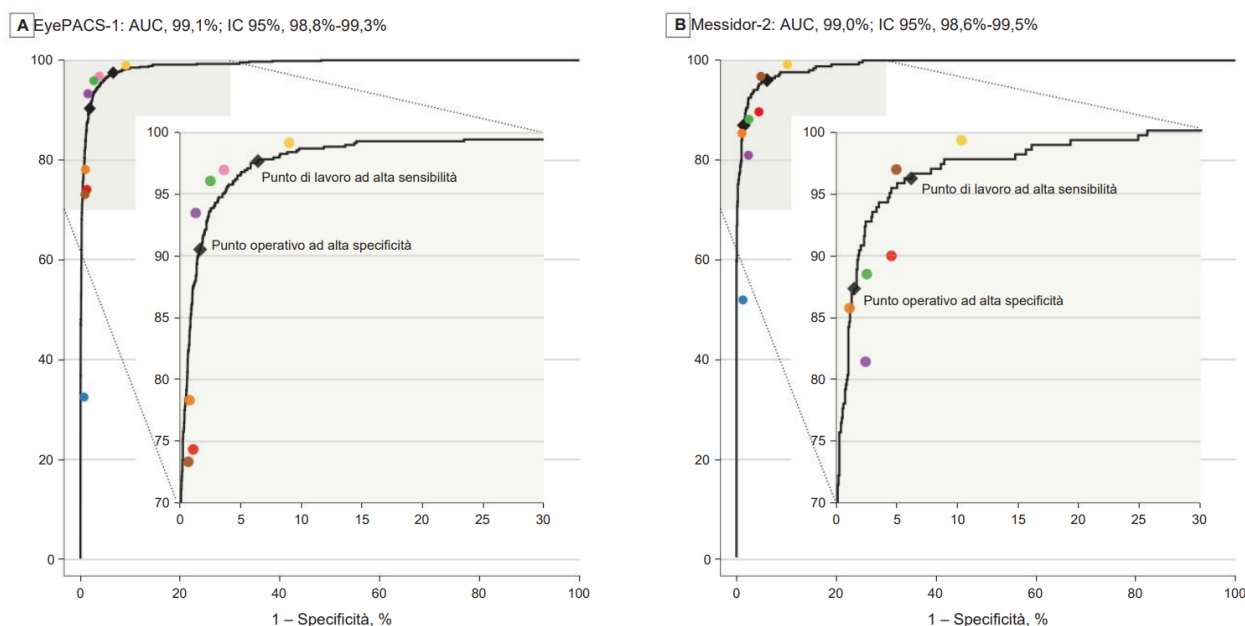


Figura 29: Prestazioni dell'algoritmo sui set di validazione clinica

I risultati ottenuti dimostrano che le reti neurali profonde possono essere addestrate utilizzando grandi set di dati e senza dover specificare quali sono le caratteristiche principali della lesione.

Questo sistema automatizzato per il rilevamento della DR offre numerosi vantaggi, compresa la coerenza dell'interpretazione, alta specificità e sensibilità e reporting quasi istantaneo dei risultati. Sono però necessarie ulteriori ricerche per determinare la fattibilità dell'applicazione di questo algoritmo in ambito clinico e per determinare se l'uso dell'algoritmo potrebbe portare a cure e risultati migliori rispetto all'attuale valutazione oftalmologica.

## **6.2: Limitazioni di applicazione**

Questo sistema di screening presenta alcune limitazioni. Lo standard di riferimento utilizzato per questo studio è stata la decisione a maggioranza di tutti i selezionatori. Ciò significa che l'algoritmo potrebbe non funzionare altrettanto bene per immagini con risultati non identificabili dalla maggior parte degli oftalmologi.

Un'altra limitazione fondamentale deriva dalla natura delle reti profonde. Alla rete neurale sono state fornite solo le immagini e il grado associato, senza definizioni esplicite delle caratteristiche (es. microaneurismi, essudati). Poiché la rete ha "appreso" implicitamente le funzionalità che erano più predittive per la riferibilità di DR, è possibile che l'algoritmo utilizzi funzionalità precedentemente sconosciute o ignorate dagli esseri umani.

Un'altra questione aperta è se il design dell'interfaccia utente e l'impostazione online per la classificazione utilizzata dagli oftalmologi, abbiano qualche influenza sulle loro prestazioni rispetto a un ambiente clinico.

Inoltre, l'algoritmo è stato addestrato a identificare solo la retinopatia di tipo diabetica e perciò può non essere in grado di rilevare lesioni da retinopatia di tipo non diabetica e che non è stato addestrato a identificare. Pertanto, questo algoritmo non sostituisce un esame oculistico completo.

## **6.3: Da modello a dispositivo**

Dopo che l'algoritmo è stato addestrato e convalidato, è stato poi specificatamente adoperato per il funzionamento di un'applicazione di analisi automatica delle patologie retiniche o ARDA (Automated Retinal Disease Assessment).

Per la successiva realizzazione di un dispositivo medico la squadra di Google si è rivolta a Verily, una società del settore sanitario. Dopo che la tecnologia ARDA è stata approvata dalla Food and Drug Administration (FDA), Verily ha cominciato a condurre varie ricerche in India per determinare la sua applicabilità e dare un impulso allo sviluppo del dispositivo.

In un recente studio clinico, l'ARDA è stato utilizzato per classificare le immagini di 3000 pazienti diabetici in due ospedali in India. I risultati sono stati confrontati con le valutazioni dei medici, i

quali hanno confermato lo studio del 2016: il modello si stava comportando allo stesso livello del personale sanitario che visitava i pazienti.

I risultati sono stati molto incoraggianti e sia il gruppo di Google, che quello di Verily, sono ottimisti riguardo le possibilità di ARDA.

Lo scopo è quello di realizzare uno strumento facilmente utilizzabile nello studio del medico di base, in modo da permettere ai medici di visitare in un tempo ristretto un numero sempre maggiore di pazienti.

Per il futuro i medici immaginano uno strumento diagnostico che le persone diabetiche possano portare sempre con loro e che sia di uso comune, come può esserlo ad esempio un glucometro. Nel frattempo però, una miglior prevenzione e una diagnosi precoce di retinopatia diabetica, rimangono gli unici modi per poter salvare la vista a moltissimi pazienti.



## **Capitolo 7: Applicazione dell'algoritmo Dairet nella sanità italiana**

Nel 2019, l'ASL TO 5, un'Azienda Sanitaria Locale dell'Area Metropolitana di Torino, ha dato inizio ad un percorso assistenziale integrato dedicato alla retinopatia diabetica, al fine di rendere più efficace il processo diagnostico e terapeutico nei pazienti.

A partire dal 2021 è in corso uno studio per valutare le prestazioni di screening per retinopatia diabetica attraverso l'algoritmo Dairet.

Dairet è un sistema di intelligenza artificiale distribuito dall'azienda italiana Meteda e che è in grado di riconoscere lesioni elementari di retinopatia, effettuando una prima diagnosi di presenza/assenza di DR.

Nel primo rapporto stilato per questo studio i risultati sono stati molto incoraggianti, ma dovranno essere confermati dai rapporti successivi.

### **7.1: Metodologia e processo di osservazione**

Per questo rapporto preliminare, lo studio è stato condotto su un gruppo di 85 partecipanti di età compresa tra i 38 e i 92 anni e con diagnosi di diabete mellito di tipo 1 o 2. La maggior parte delle immagini retiniche utilizzate è stata ottenuta con un sistema di imaging del fondo non midriatico, a colori reali e completamente automatizzato.

Altre immagini sono state raccolte da alcuni infermieri grazie all'utilizzo di una telecamera non midriatica, e allo stesso modo, senza dilatazione pupillare.

Ciascun partecipante è stato prima sottoposto ad un esame oftalmico, in cui è stato valutato il livello di gravità della DR presente. I medici hanno eseguito una classificazione manuale secondo 4 livelli di gravità, da nessuna retinopatia a retinopatia non proliferativa grave.

Un solo paziente sottoposto ad esame del fondo oculare ha mostrato una grave retinopatia. Ciò è evidenza sia di un adeguato controllo metabolico, sia dell'efficacia del percorso clinico integrato in grado di prendersi cura dei pazienti sin dalla prima diagnosi di diabete, prevenendo così forme evolute di retinopatia. Una retinopatia lieve era presente in 12 pazienti mentre una retinopatia moderata era presente in 20 pazienti.

In seguito, la valutazione data dall'oftalmologo è stata confrontata con la risposta all'esame di screening con intelligenza artificiale.

### **7.2: Risultati e conclusioni**

Dairet ha mostrato un grado di sensibilità del 100% nel rilevare i pazienti con DR moderata, mentre una sensibilità del 91,6% per quelli con DR lieve. In entrambi i casi l'intervallo di confidenza era al

95%. Inoltre, l'algoritmo ha mostrato un'elevata specificità nel campione analizzato per lo studio. Il tasso di falsi positivi era molto basso (rispetto anche ad altri sistemi di valutazione automatica delle immagini): 9 su 52 casi classificati con assenza di DR, che indica un tasso di specificità dell'82,6%. Questo sistema di intelligenza artificiale può migliorare lo screening e il monitoraggio della retinopatia diabetica da parte di professionisti non oculisti.

Infatti, le prestazioni molto interessanti di Dairet sono possibili grazie alle nuove generazioni di fundus camere, che ottengono immagini senza dilatazione della pupilla. Quindi, i pazienti possono ricevere un rilevamento tempestivo e accurato della DR, in un ambiente di cure primarie e senza il coinvolgimento dell'oftalmologo.

## Capitolo 8: Conclusioni e previsioni future

Negli ultimi anni, l'integrazione dell'intelligenza artificiale nell'analisi di immagini mediche ha cominciato a cambiare radicalmente la pratica clinica, allentando la pressione sul sistema sanitario in molti paesi. In particolare, la diffusione dell'intelligenza artificiale nel campo dell'oftalmologia permetterà di rivoluzionare la diagnosi ed il trattamento di patologie oculari.

L'analisi automatizzata tramite l'integrazione dell'IA nel rilevamento della retinopatia diabetica può essere implementata in modo sicuro e sembra promettente per lo screening retinico.

Finora i metodi di screening DR automatizzati, basati su algoritmi di deep learning, hanno mostrato risultati impressionanti, di elevata sensibilità e specificità, oltre a rendere il processo di diagnosi più efficiente e conveniente.

Inoltre, il futuro dello screening di massa della DR, si sta dirigendo verso l'uso di dispositivi diagnostici portatili, integrati con software automatizzati di classificazione della malattia.

Una delle sfide attuali è quello di incorporare l'IA in un dispositivo di imaging retinico che possa essere utilizzato in luoghi come studi medici, farmacie e negozi di ottica, in modo da abbattere barriere finanziarie e geografiche per permettere a tutti i pazienti diabetici di sottoporsi con facilità a regolari controlli del fondo retinico.

In conclusione, il deep learning ha spianato la strada a diagnosi e trattamenti sempre più accurati e, grazie al progresso tecnologico, nei prossimi anni il suo impiego potrà crescere fino ad affiancare o sostituire l'esame del medico specialista.

## Capitolo 9: Bibliografia

- Trattato di anatomia umana. Autori vari, 2010
- Netter: Atlante di anatomia umana. Frank H. Netter, M.D, 2019
- Enciclopedia Treccani
- <http://www.emilianoghinelli.com/anatomia-occhio-umano/>
- Rikiya Yamashita, Mizuho Nishio, Richard Kinh Gian Do, Kaori Togashi. “Convolutional neural networks: an overview and application in radiology”, 2018
- Nikos Tsiknakis, Dimitris Theodoropoulos, Georgios Manikis, Emmanouil Ktistakis, Ourania Boutsora, Alexa Berto, Fabio Scarpa, Alberto Scarpa, Dimitrios I. Fotiadis, Kostas Marias. “Deep learning for diabetic retinopathy detection and classification based on fundus images: A review”, 2021
- Pia Clara Pafundi, Raffaele Galiero, Aldo Gelso, Valeria Bono, Ciro Costagliola, Raffaele Marfella, Carlo Acierno, Alfredo Caturano, Chiara de Sio, Ferdinando Carlo Sasso. “La Telemedicina come metodo di screening per la retinopatia diabetica (RD): risultati dal primo studio multicentrico italiano”, 2019
- Dr. Umberto Benelli, Dipartimento di Neuroscienze - Sezione di Oftalmologia - Università di Pisa. “Anatomia e patologia della retina”, 2009
- D. R. Sarvamangala, Raghavendra V. Kulkarni. “Convolutional neural networks in medical image understanding: a survey “, 2021
- Rajiv Raman, Sangeetha Srinivasan, Sunny Virmani, Sobha Sivaprasad, Chetan Rao, Ramachandran Rajalakshmi. “Fundus photograph-based deep learning algorithms in detecting diabetic retinopathy”, The Royal College of Ophthalmologists 2018
- Lokman Balyen, MD and Tunde Peto, MD. “Promising Artificial Intelligence–Machine Learning–Deep Learning Algorithms in Ophthalmology”, Asia-Pacific Academy of Ophthalmology, 2019
- <https://www.esavision.it/wp-content/uploads/2018/02/DEYE.pdf>
- [https://peekvision.org/en\\_GB/about-peek/peek-retina/](https://peekvision.org/en_GB/about-peek/peek-retina/)
- <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/diabetic-retinopathy/symptoms-causes/syc-20371611>
- [https://www.sas.com/it\\_it/insights/analytics/machine-learning.html#machine-learning-workings](https://www.sas.com/it_it/insights/analytics/machine-learning.html#machine-learning-workings)
- Ping-Nan Chen, Chia-Chiang Lee, Chang-Min Liang, Shu-I Pao, Ke-Hao Huang and Ke-Feng Lin. “General deep learning model for detecting diabetic retinopathy”, International Conference on Biomedical Engineering Innovation 2019 Kaohsiung, Taiwan, November 2019
- Syed Muhammad Anwar, Muhammad Majid, Adnan Qayyum, Muhammad Awais, Majdi Alnowami, Muhammad Khurram Khan. “Medical Image Analysis using Convolutional Neural Networks: A Review”, Springer Science+Business Media, LLC, part of Springer Nature 2018
- [https://www.aemmedi.it/files/Linee-guida\\_Raccomandazioni/2002/2002-screening-diagnostica-trattamento-retinopatia-diabetica.pdf](https://www.aemmedi.it/files/Linee-guida_Raccomandazioni/2002/2002-screening-diagnostica-trattamento-retinopatia-diabetica.pdf)
- Francisco J. Pasquel, MD, Andrew M. Hendrick, MD, Martha Ryan, MD, Emily Cason, MPH, Mohammed K. Ali, MD, MBA, and K.M. Venkat Narayan, MD, MBA. “Cost-effectiveness of Different Diabetic Retinopathy Screening Modalities”, Journal of Diabetes Science and Technology 2016
- Thandalam Sundararajan Surendran, MS and Rajiv Raman, MS, DNB. “Teleophthalmology in Diabetic Retinopathy”, Journal of Diabetes Science and Technology 2014
- <https://www.jedmed.com/>
- <https://www.msmanuals.com/it-it/casa/disturbi-oculari/glaucoma/glaucoma>

- <https://www.fondazionebietti.it/patologie/retinopatia-diabetica/>
- <http://www.diag.uniroma1.it/~lucidi/didattica/Reti-Neurali-1.pdf>
- <https://www.grupposynergo.com/visita-ed-esame/fluorangiografia-retinica/>
- Edoardo Midena, Tommaso Torresin, Erika Velotta, Elisabetta Pilotto, Raffaele Parrozzani and Luisa Frizziero. “OCT Hyperreflective Retinal Foci in Diabetic Retinopathy: A Semi-Automatic Detection Comparative Study”, Department of Ophthalmology, University of Padova, Padova, Italy, IRCCS—Fondazione Bietti, Rome, Italy, 2021
- Nabila Eladawi, Mohammed Elmogy, Mohammed Ghazal, Omar Helmy, Ahmed Aboelfetouh, Alaa Riad, Shlomit Schaal, Ayman El-Baz. “Classification of retinal diseases based on OCT Images”.
- <https://www.csoitalia.it/de/prodotto/elenco>
- A. Moreno, M. Lonzano and P. Salinas. “Diabetic retinopathy”, Department of Ophtalmology. University of Málaga. Málaga. Spain, 2013
- <https://medicinaonline.co/2018/09/23/elettroretinografia-erg-come-si-esegue-lesame-e-in-cosa-consiste/>
- <http://www.oculistascuderi.it/visita-oculistica/fluorangiografia>
- <https://www.msmanuals.com/it-it/professionale/disturbi-oculari/malattie-retiniche/retinopatia-diabetica>
- <https://www.gvmnet.it/esami/oct>
- Rocio Vega, Manuel Carretero and Luis L. Bonilla. “Anomalous Angiogenesis in Retina”,2021
- <https://vision.unipv.it/IA/aa2001-2002/10-RetiNeurali.pdf>
- Wei Wang and Amy C. Y. Lo. “Diabetic Retinopathy: Pathophysiology and Treatments”, ID Department of Ophthalmology, Li Ka Shing Faculty of Medicine, The University of Hong Kong, Hong Kong, China,2018
- Aris N. Kollias, Michael W. Ulbig. “Diabetic Retinopathy Early Diagnosis and Effective Treatment”, Ludwig-Maximilians-Universität München 2010
- Olga Simó-Servata, Cristina Hernández, Rafael Simó. “Diabetic Retinopathy in the Context of Patients with Diabetes”, 2019
- Maryam Badar, Muhammad Haris, Anam Fatima. “Application of deep learning for retinal image analysis: A review”, 2019
- Panwar N, Huang P, Lee J, Keane PA, Chuan TS, Richhariya A, Teoh S, Lim TH, Agrawal R. “Fundus Photography in the 21st Century: A Review of Recent Technological Advances and Their Implications for Worldwide Healthcare”, 2016
- Davide Romano. “Studio di algoritmi di deep learning per la valutazione automatica del glaucoma”, Università degli studi di Padova,2021
- [https://about.google/intl/ALL\\_it/stories/seeingpotential/](https://about.google/intl/ALL_it/stories/seeingpotential/)
- Varun Gulshan e altri. “Development and Validation of a Deep Learning Algorithm for Detection of Diabetic Retinopathy in Retinal Fundus Photographs”, 2016
- Piatti A, Doglio M, Tartaglino B, Nada E and Giorda CB. “Diabetic Retinopathy Screening with Artificial Intelligence: A Pivotal Experience in Italian Healthcare System – Preliminary Report”, 2022