



ACTOR
Analytics Control Technology
OPERATIONS
RESEARCH



Presentazione dei Risultati del progetto PACIB

PACIB - Piattaforma per l'Acquisizione, Analisi e Classificazione di
Immagini Biomediche

27 Luglio 2020



REGIONE
LAZIO



PROGETTO COFINANZIATO DALL'UNIONE EUROPEA

Sommario

Presentazione dell'Azienda Capofila,
dei Partner di Progetto e dei Consulenti
Sintesi del progetto

- Motivazioni, Oggetto e Obiettivi

Risultati OR 1

- Progettazione e realizzazione della base di conoscenza

Risultati OR 2

- Progetto dell'architettura della piattaforma e dei moduli da integrare

Risultati OR 5

- Robot per la correzione dell'effetto di volume parziale

Risultati OR 4

- Robot per il controllo degli effetti dei farmaci
- Rinominato: Robot **per il change detection**

Risultati OR 3

- Robot per la diagnosi e stratificazione
- **DEMO su diagnosi basata su ML**

Risultati OR 6

- Realizzazione del servizio digitale erogato dalla Piattaforma
- **DEMO sulla sperimentazione del sistema**



ACTOR
Advanced Control Technology
OPERATIONS
RESEARCH



Presentazione dell'Azienda Capofila



Società di ingegneria
(1996)

Sistemi di Supporto alle
decisioni

Modelli matematici
Strutturazione dei dati

Relazioni con centri di
ricerca e università

realizzazione di sistemi
formazione di giovani
dottorandi e post doc
per l'inserimento
successivo in azienda

Competenze nel progetto

Strutturazione dei dati

Molteplicità di domini
applicativi

Piattaforma Bloomy per la
progettazione dei data
base che alimentano
modelli

Piattaforma Bloomy per
l'orchestrazione dei motori
di calcolo



Presentazione dei Partner di Progetto



Istituto CNR di ricerca in
Sistemistica e Informatica (1974)

Modelli matematici
e logici

Teoria dell'ottimizzazione e del
controllo

Complessità e Semantica

Basi di Dati e di Conoscenza

Settori Applicativi

Industria
Servizi
Salute
Software Engineering

Attività di formazione

Tesi di master e di dottorato, corsi
universitari

Collaborazioni

Decine di centri di ricerca e
università eccellenti

Competenze nel progetto

Gruppo di ricercatori in
biomedicina sin dalle origini

Più recentemente sviluppo delle
metodologie per l'analisi di
immagini

Metodi per la gestione e
integrazione di dati eterogenei



Presentazione dei Consulenti



Istituto di Biologia Cellulare
e Neurobiologia
(data di istituzione)

competenze

Nasce dalla fusione
dell'Istituto di Biochimica
delle Proteine con
l'Istituto di Biologia
Cellulare e Neurobiologia

Sede delle infrastrutture
europee Infrafrontier:
Euro-Bioimaging
Mouse Clinic-EMMA facility

Competenze nel progetto

Metodi per la ricostruzione di
immagini

Simulazione Monte Carlo di
sistemi di imaging

Metodi di correzione delle
immagini



ACTOR
Analytical Control Technology OPERATIONS
RESEARCH



Presentazione dei Consulenti



Dipartimento di Matematica
Università di Salerno
(2011)

Comunità di matematici dal
1973

Ricerca Operativa

Logica Matematica

Formazione di dottorandi e
post doc

Relazioni con centri di
ricerca e università

Dottorato di ricerca in
Matematica, Fisica ed
Applicazioni

Competenze nel progetto

Metodi logici applicati
all'intelligenza artificiale

Reti neurali

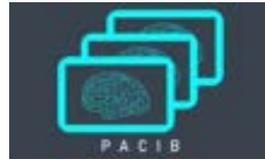
Applicazioni di modelli e
metodi matematici a problemi
di machine learning



Presentazione dei Consulenti

- **Dott.ssa Giulia Antognoli**, specializzanda in neuropsicologia presso la Fondazione Santa Lucia IRCCS, Roma
- **Dott. Oreste Bagni**, Direttore Unità operativa complessa Medicina Nucleare, Ospedale S. Maria Goretti, Latina
- **Ing. Filippo Carducci**, responsabile del Laboratorio di Neuro Immagini del Dipartimento di Fisiologia e Farmacologia “Vittorio Erspamer”, Sapienza Università di Roma
- **Prof. Francesco Scopinaro**, è stato primario del Centro di Medicina Nucleare dell’Ospedale Sant’Andrea, Roma
- **Prof. Orazio Schillaci**, attuale Rettore dell’Università di Tor Vergata, professore di Medicina Nucleare responsabile della UOC di medicina nucleare dell’omonimo policlinico.

Sintesi del progetto: motivazioni, oggetto e obiettivo complessivo



MOTIVAZIONI

Le **malattie neurodegenerative** e le ricadute economiche e sociali

L'assenza di diagnosi precoce e di farmaci

OGGETTO

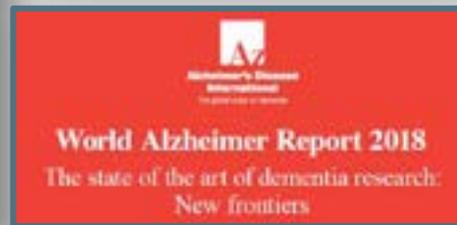
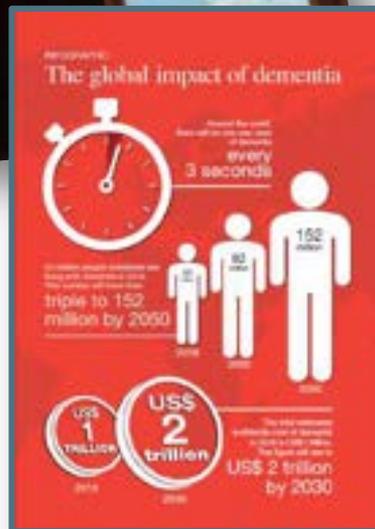
Diagnosi precoce nelle malattie neurodegenerative

OBIETTIVO

Una piattaforma che offra un servizio a disposizione di centri di ricerca, unità ospedaliera e singoli medici per la **raccolta, gestione e analisi dei dati e immagini** ai fini di una **diagnostica precoce** e non invasiva

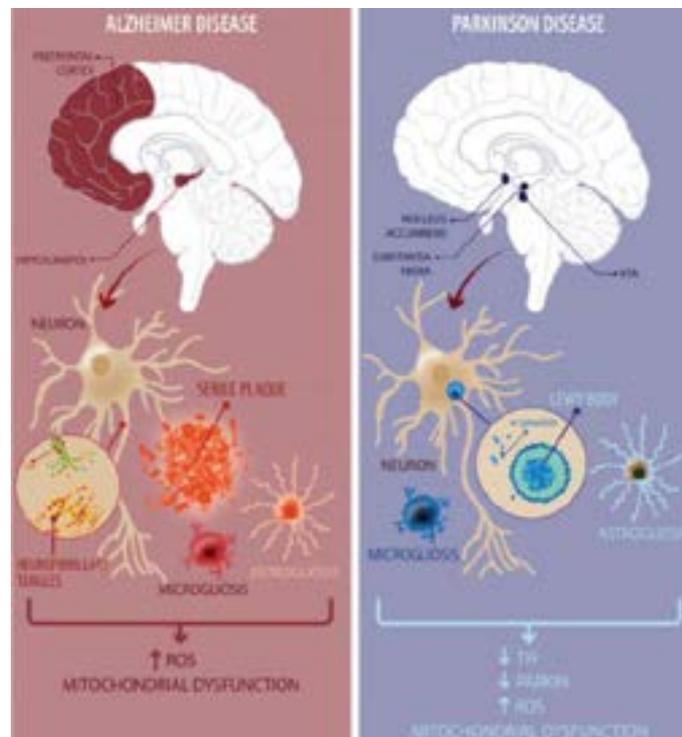
Motivazioni

- Le sindromi demenziali, priorità sanitaria e sociale, coinvolgono prevalentemente memoria, abilità cognitive e comportamento.
- Le malattie neurodegenerative di Alzheimer (AD) e di Parkinson (PD), la cui prevalenza aumenta con l'età, rappresentano le principali cause di demenza nel mondo.
- A livello mondiale:
 - circa l'1% intorno ai 60-64 anni
 - > del 25% dopo gli 80 anni di età,
 - media del 5%-7%
- Nel 2018 le persone affette da demenza nel mondo erano circa 50 milioni
- Ogni anno 10 milioni in più



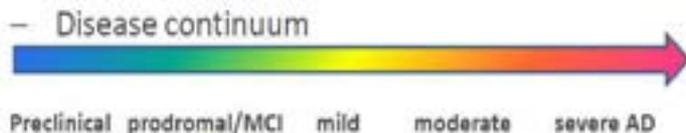
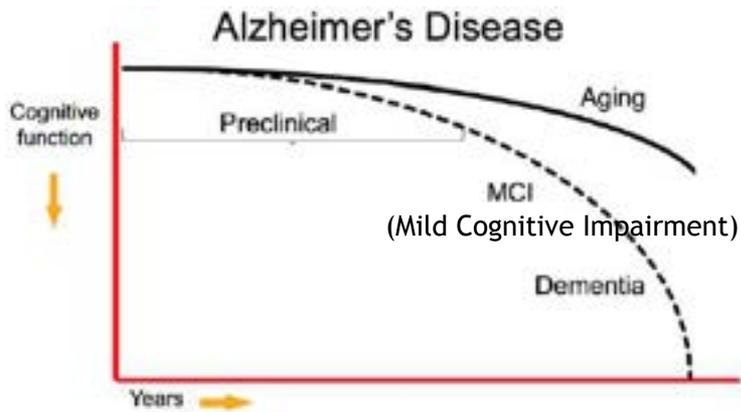
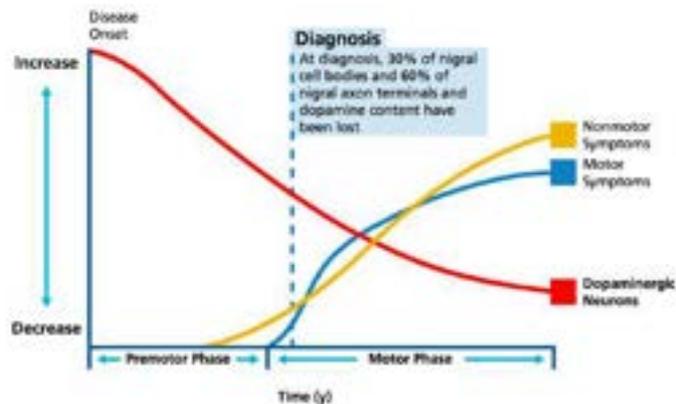
Oggetto: il problema della diagnosi precoce

- Molti sistemi contribuiscono alla neurodegenerazione
- Sovrapposizione di diverse forme di malattia
- Vulnerabilità di specifiche popolazioni neuronali
- Sinaptopatia
- Aggregazione proteica e misfolding come meccanismi di malattia



Oggetto: il problema della diagnosi precoce

Parkinson's disease





Obiettivo: piattaforma per l'elaborazione di dati e immagini per il supporto alla diagnosi precoce nelle malattie neurodegenerative

Scelte progettuali

- Dominio di indagine
 - La patologia di Alzheimer
- Definizione del problema della diagnosi
 - Il paziente viene classificato secondo 3 stati
 - AD
 - MCI
 - CTR
 - Quali dati per la diagnosi
 - Immagini
 - Test neuropsicometrici
- Problemi e algoritmi studiati per le immagini
 - Correzione dell'effetto dell'errore di volume parziale
 - Change detection
 - Riconoscimento di forme anomale con tecniche di reti convoluzionali



Obiettivo: piattaforma per l'elaborazione di dati e immagini per il supporto alla diagnosi precoce nelle malattie neurodegenerative

OR 1: Progettazione e realizzazione della base di conoscenza

OR 2: Progetto dell'architettura della piattaforma e dei moduli da integrare

OR 3: Robot per la diagnosi e stratificazione

OR 4: Robot per il controllo degli effetti dei farmaci

OR 5: Robot per la correzione dell'effetto di volume parziale

OR 6: Realizzazione e Sperimentazione del servizio digitale erogato dalla Piattaforma



OR1 Progettazione e realizzazione della base di conoscenza: le opzioni e le scelte

Dominio di interesse:

Malattia di Alzheimer

Non solo immagini:

Cercare correlazioni fra i risultati delle rilevazioni radiografiche e quelli di alcuni tipi di test clinici

Fra i dati di una patologia si osservano:

dati relativi ai fenotipi
dati relativi alle cause

Nel contesto della diagnosi:

servirebbero biomarcatori

Attualmente vengono usati:

dati da fenotipi

Bioimmagini (PET, RMI) descrivono modifiche morfologiche e funzionali

Dati dai test neuropsicometrici descrivono modifiche nelle funzioni cerebrali nel comportamento



ACTOR
Analytics Central Technology OPERATIONS
RESEARCH



OR1 Progettazione e realizzazione della base di conoscenza: fonti e tipi di dati

DB pubblici e dati da Centri clinici Italiani Patologia di Alzheimer

ADNI: "Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative"

2757 soggetti (AD, MCI, controlli) seguiti dal 2009

2500 variabili misurate

Fondi pubblici e privati per 144 milioni di dollari

AddNeuroMed (<https://www.synapse.org>)

800 soggetti (AD, MCI, controlli), standard clinici sono europei

800 variabili misurate

Partnership pubblico-privato supportato EFPIA nell'ambito del progetto InnoMed (Innovative Medicines in Europe).

Unità operativa complessa Medicina Nucleare, Ospedale
S. Maria Goretti, Latina

Dati di interesse per PACIB

Dati dai test neuropsicometrici

Clinical Dementia Rating Scale (CDR)

Functional Activities Questionnaire (FAQ)

Geriatric Depression Scale (GDS)

Mini-Mental State Examination (MMSE)

Modified Hachinski Ischemia Scale

Neuropsychiatric Inventory (NPI)

Neuropsychiatric Inventory Questionnaire (NPI-Q)

Neuropsychological Battery

Immagini

PET e RMI



OR1 Progettazione e realizzazione della base di conoscenza: schemi concettuali e tecnologie

Annotazione dei dati da test

DA:

DB SQL: data base che organizza i dati raccolti dal personale sanitario durante le visite



A:

DB Ontologico: basato su una ontologia costruita sino a annotare le singole variabili

Immagini da RMI e PET

Il DB di immagini nella sua realizzazione futura

- NoSQL database (CauchDB, MongoDB)
- Utilizzo di API REST per interagire con il repository o database NoSQL

Il DB di immagini nella sua realizzazione attuale

- Cloud file repository (Google Drive)

OR1 Popolamento del data base delle immagini

TIPOLOGIE DI IMMAGINI 3D

- RMI
- PET

DA ADNI

- Risonanza magnetica (sequenze strutturali, di imaging ponderate per diffusione, perfusione e sequenze di stati di riposo) 160
- PET amiloide con florbetapir F18 (florbetapir) o florbetaben F18 (florbetaben);
- 18F-FDG-PET (FDG-PET);
- AV-1451 PET

DA LATINA

- VIZAMYL (florbetapir F18 (florbetapir)
- Neuraceq florbetaben F18 (florbetaben)

CARATTERISTICHE IMMAGINI PET

PET ADNI

- Identificano la presenza di Amiloide (placche)
- Sono affiancate da RMI
- Esistono casi longitudinali

PET LATINA

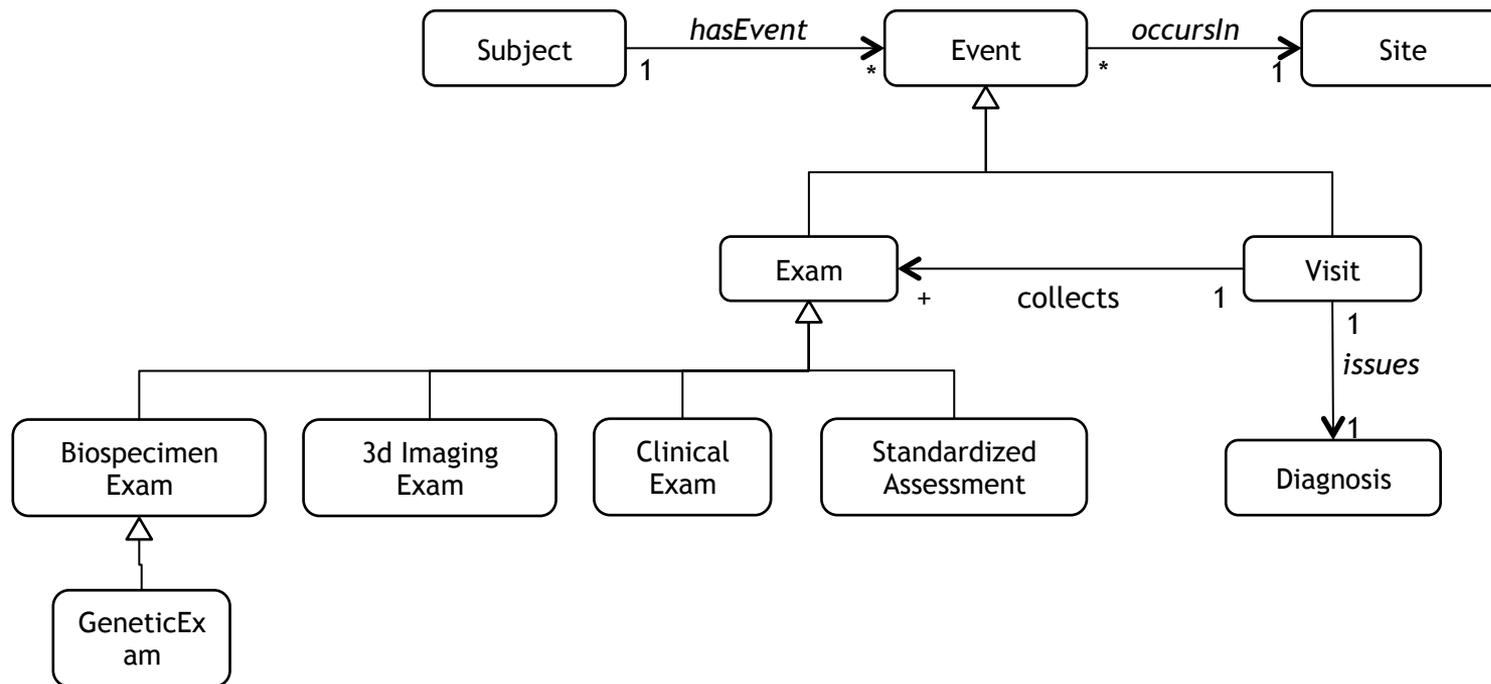
- Sono di tipo funzionale (metabolismo)
- Non hanno la corrispondente RMI perché la macchina è più recente

QUANTITA' IMMAGINI ADNI (PET+RMI)

- 99 AD
- 106 CTR
- 29 AD longitudinali (da 2 A 4 repliche)
- 36 CTR longitudinali (idem)

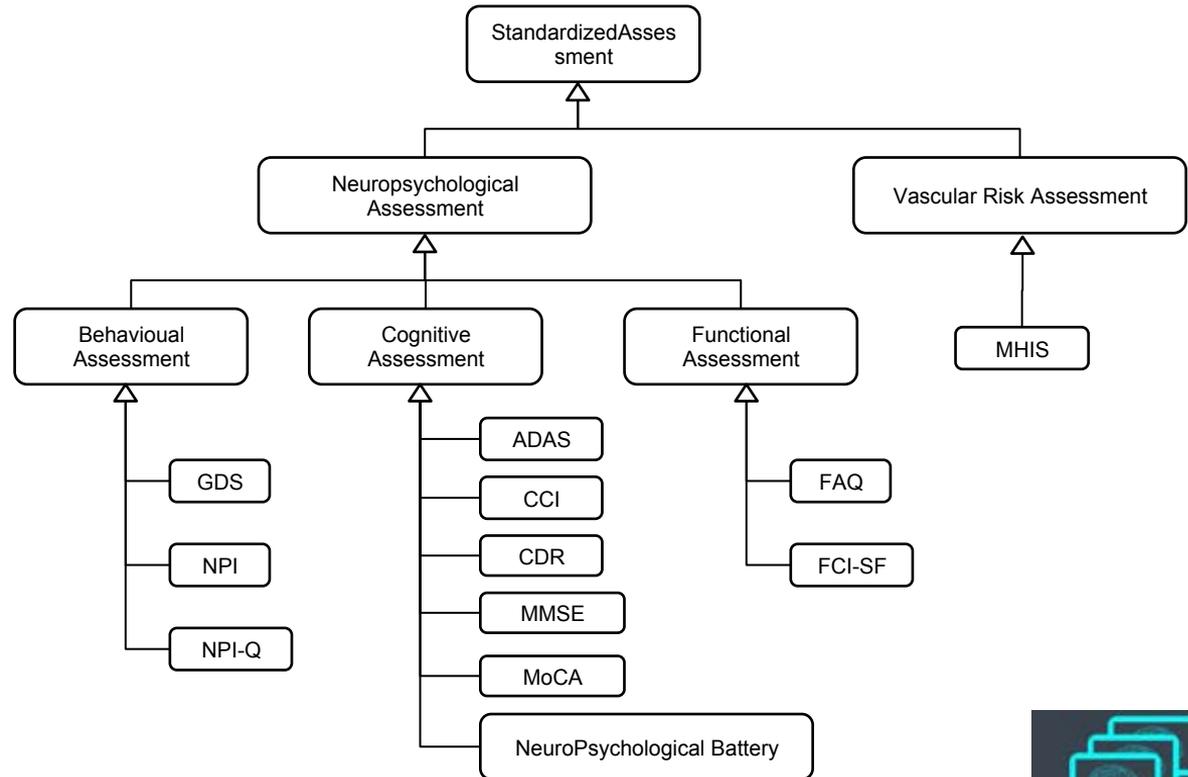
Possiamo stimare circa 10 Giga in termini di immagini assiali

OR1 Il database Ontologico: l'ontologia da ADNI - Sintesi



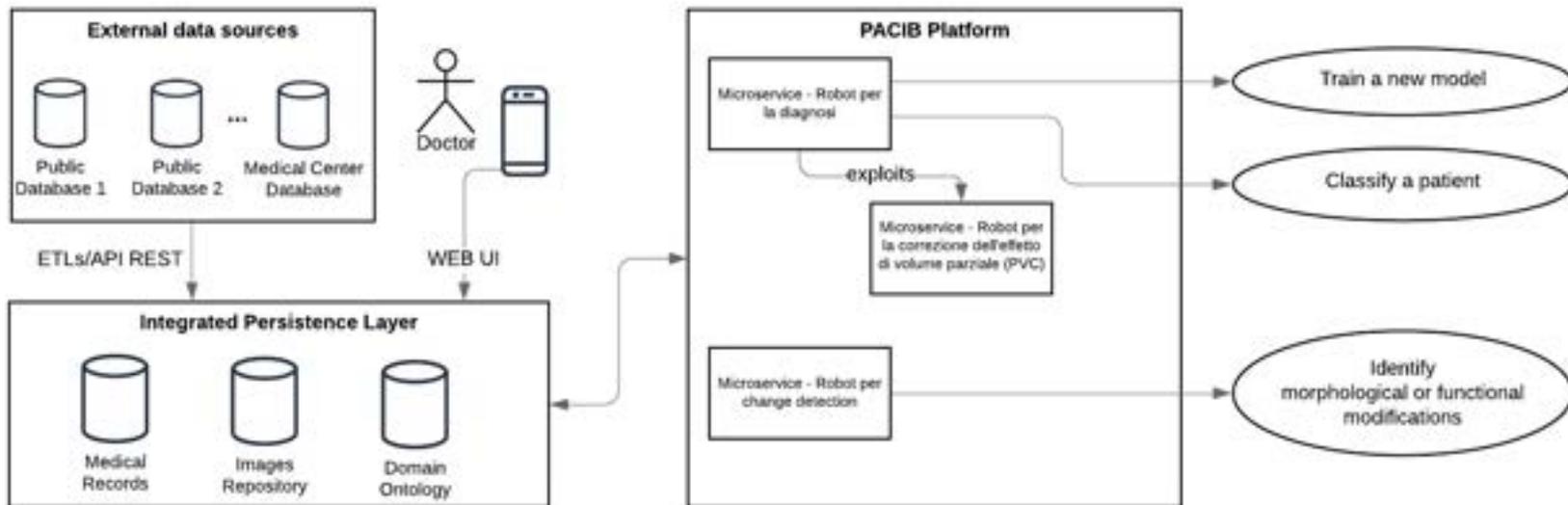
OR1 Il database Ontologico: l'ontologia da ADNI - sintesi

Tassonomia test neuropsicometrici



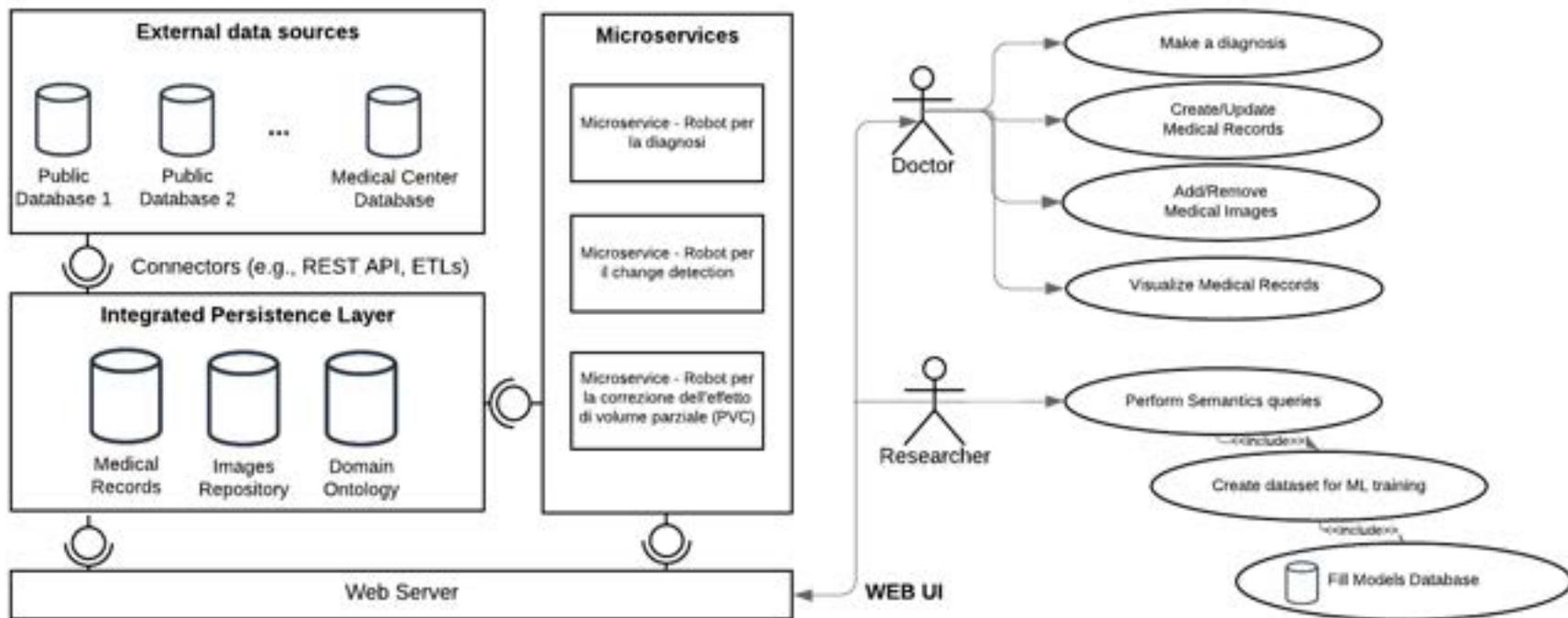
OR2: Progetto dell'architettura della piattaforma e dei moduli da integrare

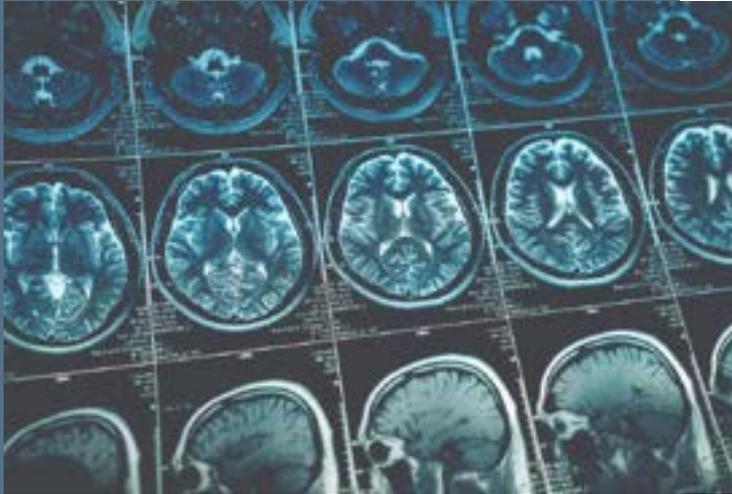
Schema Funzionale



OR2: Progetto dell'architettura della piattaforma e dei moduli da integrare

Casi d'uso





OR 5: Robot per la correzione dell'effetto di volume parziale (PVC)

Correzione mediante metodi Monte Carlo
Roberto Massari

BASATO SU IMMAGINI PET LATINA

Metodo Reblurred Van-Cittert (RVC)

Filippo Carducci

BASATO SU IMMAGINI PET+RMI ADNI

OR1 Popolamento del data base delle immagini

TIPOLOGIE DI IMMAGINI 3D

- RMI
- PET

DA ADNI

- Risonanza magnetica (sequenze strutturali, di imaging ponderate per diffusione, perfusione e sequenze di stati di riposo) 160
- PET amiloide con florbetapir F18 (florbetapir) o florbetaben F18 (florbetaben);
- 18F-FDG-PET (FDG-PET);
- AV-1451 PET

DA LATINA

- VIZAMYL (florbetapir F18 (florbetapir)
- Neuraceq florbetaben F18 (florbetaben)

CARATTERISTICHE IMMAGINI PET

PET ADNI

- Identificano la presenza di Amiloide (placche)
- Sono affiancate da RMI
- Esistono casi longitudinali

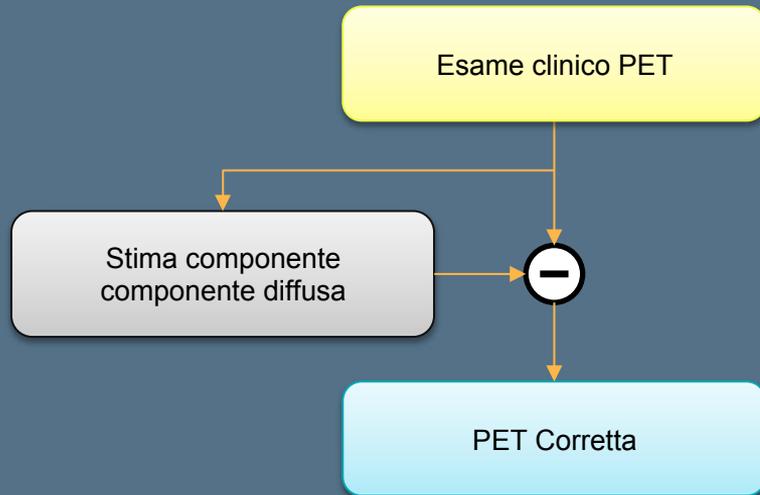
PET LATINA

- Sono di tipo funzionale (metabolismo)
- Non hanno la corrispondente RMI perché la macchina è più recente

QUANTITA' IMMAGINI ADNI (PET+RMI)

- 99 AD
- 106 CTR
- 29 AD longitudinali (da 2 A 4 repliche)
- 36 CTR longitudinali (idem)

Possiamo stimare circa 10 Giga in termini di immagini assiali

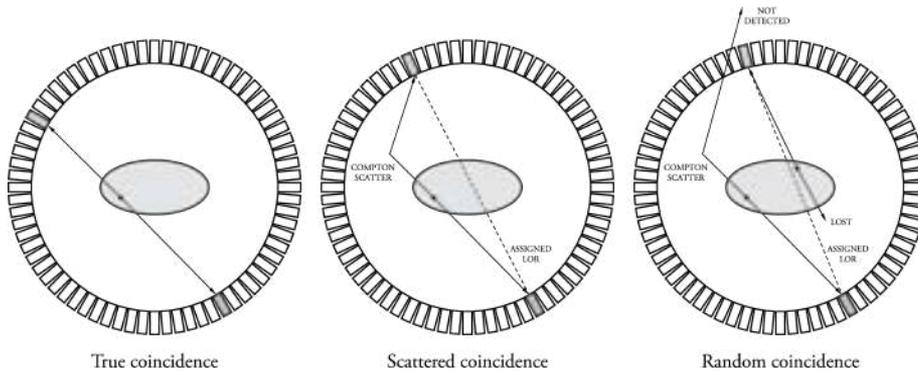


Correzione mediante metodi Monte Carlo

Nella tecnica PET la presenza di una componente di radiazione diffusa degrada il contrasto dell'immagine, pertanto è desiderabile lo sviluppo di un metodo di correzione atto a ottenere miglioramenti in termini di risoluzione spaziale e rapporto segnale-rumore.

In effetti, la necessità di una correzione rispetto al fenomeno di diffusione è ben nota nella modalità di acquisizione PET 3D dove la questa componente può essere superiore al 40%.

Il metodo prevede la possibilità di stimare la componente diffusa presente in un esame clinico PET/CT in modo da poter effettuare una correzione.



Il radionuclide utilizzato nella PET decade emettendo un positrone (decadimento β^+) che per annichilazione genera due fotoni gamma di energia pari a 511 keV. Detti fotoni emessi a 180° l'uno dall'altro sono rivelati contemporaneamente dal tomografo PET definendo così la direzione lungo cui si trova il punto in cui sono stati generati (line of response o LOR).

Durante l'acquisizione degli eventi di coincidenza si possono verificare tre tipo di occorrenze:

- I fotoni prodotti nell'annichilazione raggiungono i rivelatori senza subire interazioni: l'evento è detto **TRUE**;
- I fotoni prodotti nell'annichilazione raggiungono i rivelatori ma almeno uno di essi subisce diffusione Compton: l'evento è detto **SCATTERED**;
- Due fotoni provenienti da diversi processi di annichilazione vengono rivelati senza che il corrispettivo fotone della coppia venga rivelato da alcun rivelatore: l'evento è detto **RANDOM**.

Evidentemente le LOR assegnate nel caso di eventi scattered e random sono o inesatte o addirittura non correlate eventi di annichilazione, e provocano un degrado della qualità dell'immagine.



Correzione mediante metodi Monte Carlo



ACTOR
Advanced Technology OPERATIONS
RESEARCH



Il metodo Monte Carlo è un metodo di calcolo numerico basato sul campionamento di variabili casuali, poiché il trasporto di particelle e la loro interazione con la materia sono processi stocastici, l'applicazione di metodi Monte Carlo per il calcolo di soluzioni a problemi in tali ambiti è particolarmente vantaggiosa.

Mediante simulazione Monte Carlo si può stimare la componente diffusa/random e correggere opportunamente una acquisizione PET migliorandone il rapporto segnale-rumore e di conseguenza il contrasto d'immagine e la risoluzione spaziale.

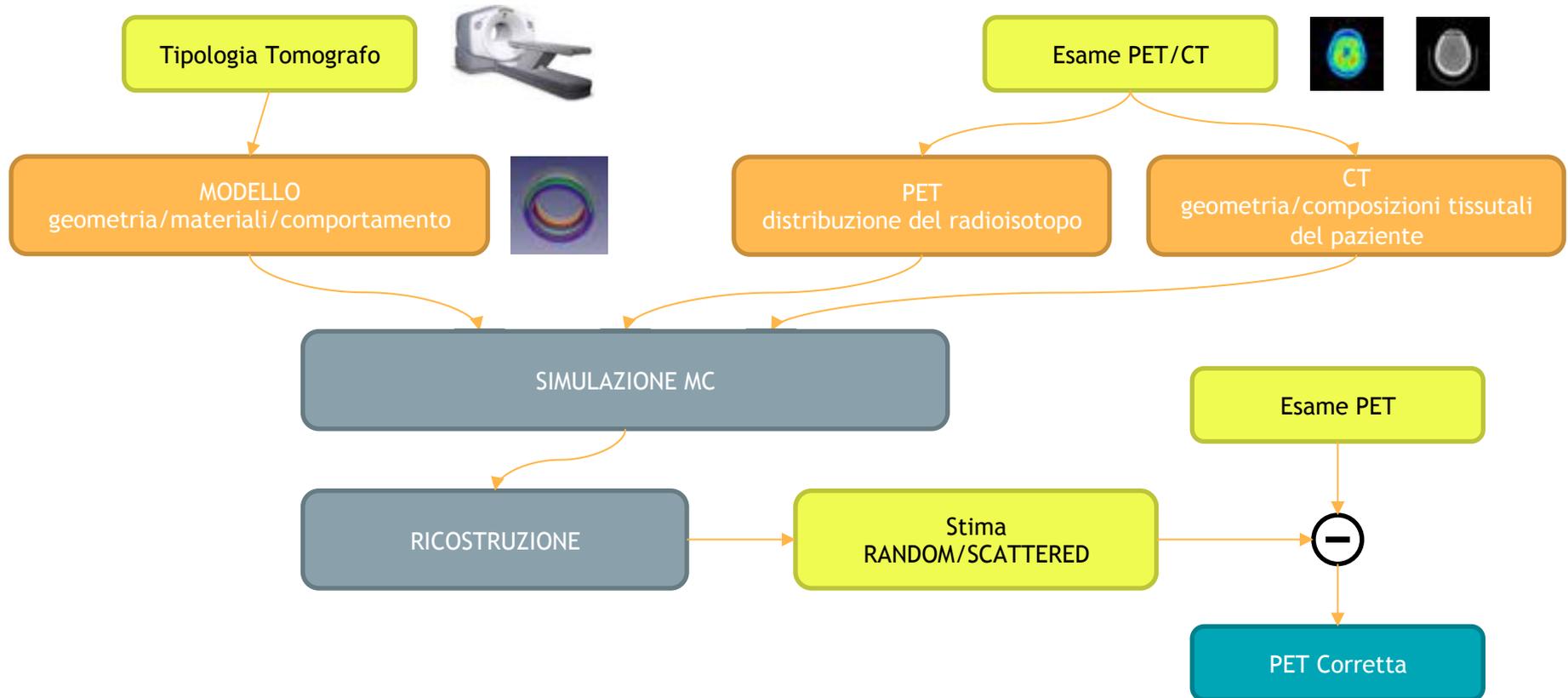
GATE (GEANT4 Application for Tomographic Emission) che è una piattaforma di simulazione basata su un codice generico GEANT4 e progettata per le esigenze di simulazione specifiche delle applicazioni PET/SPECT.

In combinazione con GATE è stato utilizzato il software **STIR** (Software for Tomographic Image Reconstruction) dedicato alla ricostruzione d'immagine, ampiamente utilizzato in letteratura specialmente per la ricostruzione iterativa di immagini PET.

Per effettuare la simulazione si deve partire dai dati di ricostruzione PET/CT misurati ed è necessario conoscere la tipologia di tomografo utilizzato per poter inserire nella simulazione tutte le geometrie e i materiali che costituiscono il sistema di rivelazione. Ovviamente, tanto più è realistica la descrizione del sistema fornita, quanto più sarà accurata la stima ottenuta dalla simulazione Monte Carlo.



Correzione mediante metodi Monte Carlo

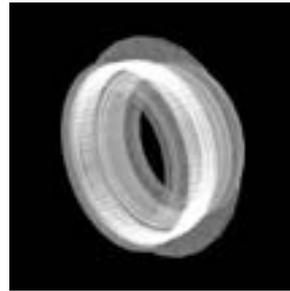




Correzione mediante metodi Monte Carlo



GE Discovery ST PET/CT



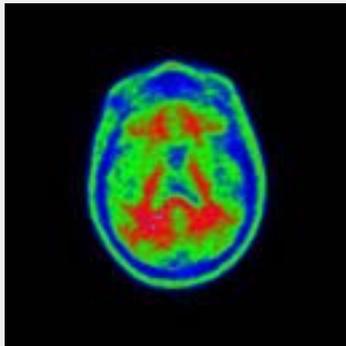
MC MODEL



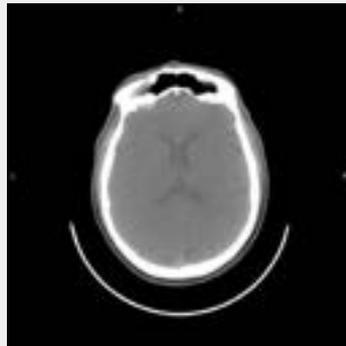
Simulazione Monte Carlo
GATE v8.2/STIR v3.0
Workstation dual processor
Intel Xeon E5-2630 v4 @2.2GHz
64 GB di RAM - HDD 12Gb/s SAS interface



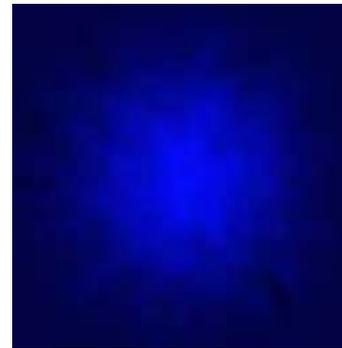
Esame clinico



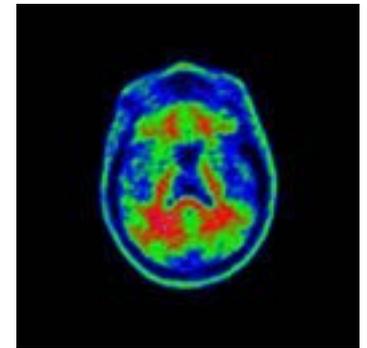
PET



CT



Stima della frazione
Random/Scattered



PET Corretta



Correzione mediante metodi Monte Carlo



I risultati preliminari ottenuti hanno evidenziato risultati compatibili con quelli in letteratura*,
il metodo presenta però punti critici:

- Necessità di avere a disposizione una esatta descrizione dei tomografi.
- Alto costo in termini di lavoro nell'implementazione e validazione dei modelli dei tomografi.
- Consigliato l'uso dei software proprietari dei tomografi.
- Necessità di molto tempo macchina per espletare una simulazione MC statisticamente significativa.

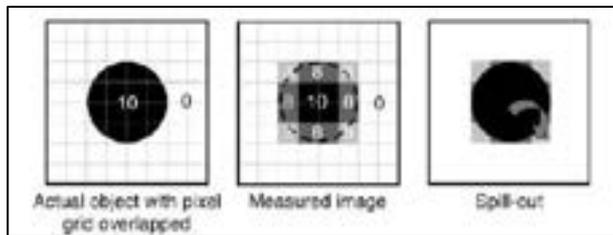
Fase molto onerosa nel processo di messa a punto del sistema di correzione. Non è sempre semplice reperire queste informazioni da parte delle case produttrici.

I calcoli MC sono adatti ad essere svolti tramite il calcolo distribuito. Si può pensare di diminuire i tempi utilizzando più risorse con costi ovviamente maggiori. Altra possibilità sarebbe l'uso di GPU, ma attualmente non supportate da GATE.

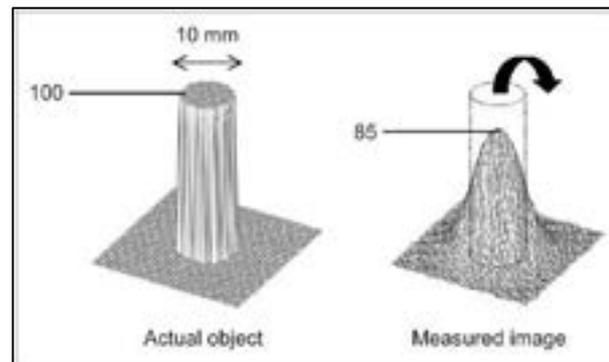
Castiglioni et al., "Scatter correction techniques in 3D PET: a Monte Carlo evaluation," 1998 IEEE Nuclear Science Symposium Conference Record. 1998 IEEE Nuclear Science Symposium and Medical Imaging Conference (Cat. No.98CH36255), Toronto, Ontario, Canada, 1998, pp. 738-742 vol.1, doi: 10.1109/NSSMIC.1998.775241
C. S. Levin, M. Dahlbom and E. J. Hoffman, "A Monte Carlo correction for the effect of Compton scattering in 3-D PET brain imaging," in IEEE Transactions on Nuclear Science, vol. 42, no. 4, pp. 1181-1185, Aug. 1995, doi: 10.1109/23.467880
M. Gaens, J. Bert, U. Pietrzyk, N. Jon Shah and D. Visvikis, "GPU-accelerated Monte Carlo based scatter correction in brain PET/MR," 2013 IEEE Nuclear Science Symposium and Medical Imaging Conference (2013 NSS/MIC), Seoul, 2013, pp. 1-3, doi: 10.1109/NSSMIC.2013.6829265
B. Ma et al., "Scatter Correction Based on GPU-Accelerated Full Monte Carlo Simulation for Brain PET/MRI," in IEEE Transactions on Medical Imaging, vol. 39, no. 1, pp. 140-151, Jan. 2020, doi: 10.1109/TMI.2019.2921872

Immagine PET - effetto del volume parziale:

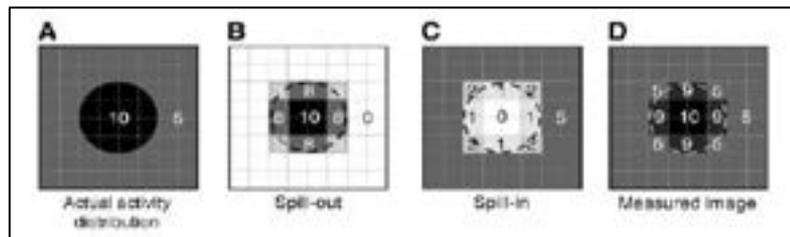
- a) sfocatura 3D (spill-out) e attenuazione del segnale
- b) discretizzazione del segnale PET
- c) Effetti combinati di spill-out e spill-in



b



a



c

Moses W, Derenzo S. Empirical observation of resolution degradation in positron emission tomographs utilizing block detectors [abstract].
J Nucl Med. 1993;34(suppl):101P.



Metodo Reblurred Van-Cittert (RVC)

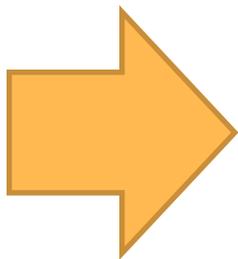


ACTOR
Advanced Cerebral Tomography OPERATIONS RESEARCH

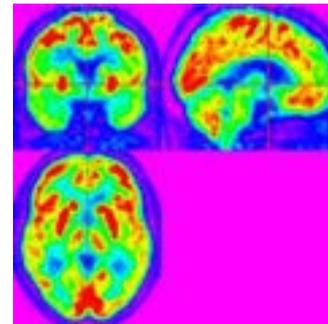


Risoluzione spaziale delle immagini PET: $5 \div 6$ mm

Strutture con una estensione spaziale inferiore a circa 2,5 volte questa risoluzione spaziale, mostrano riduzioni del valore massimo del segnale PET a causa del PVE



- Ne consegue che le aree cerebrali dove si verificano significative riduzioni volumetriche di GM e/o WM mostrano una maggiore sensibilità locale al PVE
- In presenza di atrofia, apparenti cambiamenti nel valore del segnale PET possono, almeno in parte, essere attribuiti al PVE e non alla malattia, rendendo difficoltoso l'interpretazione dei dati e l'utilizzo della PET nello studio di biomarcatori dell'AD



AD PET

Soret M. et al. Partial-volume effect in PET tumor imaging. J Nucl Med. 2007;48:932-45



Metodo Reblurred Van-Cittert (RVC)



ACTOR
Advanced Technology OPERATIONS
RESEARCH



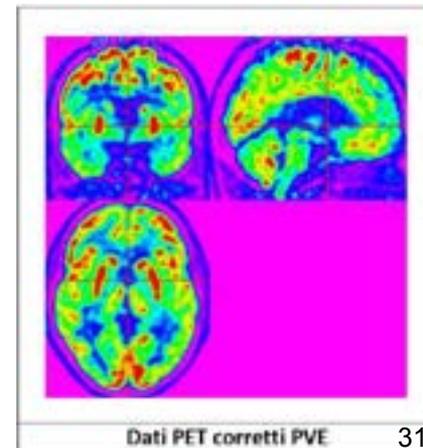
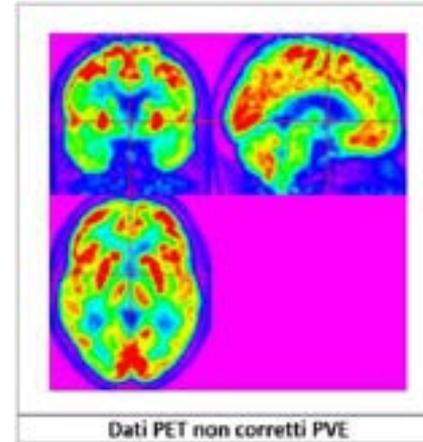
Una tecnica per la correzione del PVE di deconvoluzione largamente e idoneamente utilizzata negli studi quantitativi del segnale PET con 18F-Fludeoxyglucose (18-FDG) nell'AD è denominata **Reblurred Van-Cittert (RVC)**

Questa tecnica assume un modello di rumore gaussiano ed è basata su correzioni iterative effettuate voxel-by-voxel, come espresso dalla seguente formula:

$$f_{k+1}(x) = f_k(x) + \alpha \cdot h(x) \otimes [f(x) - h(x) \otimes f_k(x)]$$

dove: il parametro α definisce lo step iterativo e può assumere valori compresi tra 0 e 2, $h(x)$ è il PSF dello scanner, \otimes è l'operatore di convoluzione

L'algoritmo è inizializzato con $f_0(x) = f(x)$ dove $f(x)$ è l'immagine PET originale



Yang et al. Partial volume correction for PET quantification and its impact on brain network in Alzheimer's disease. Sci Rep. 2017 Oct 12;7(1)



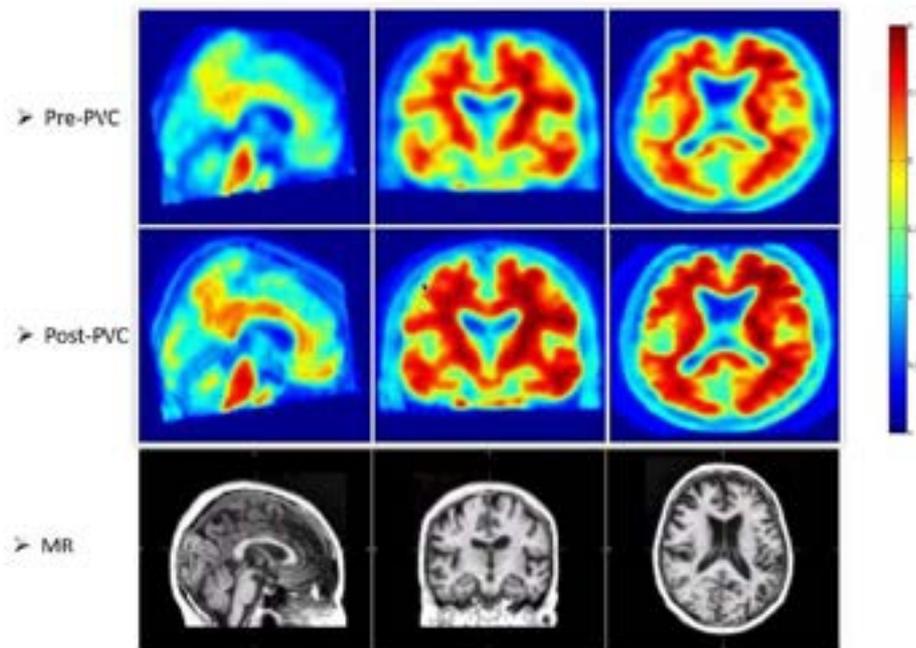
Metodo Reblurred Van-Cittert (RVC)



ACTOR
Advanced Technology OPERATIONS
RESEARCH

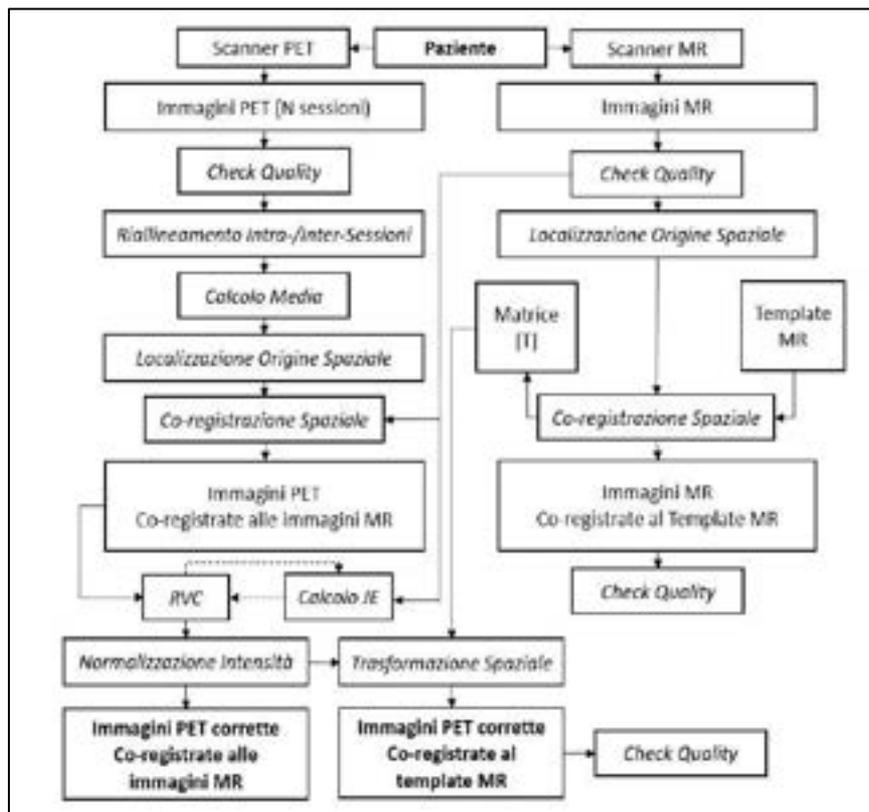


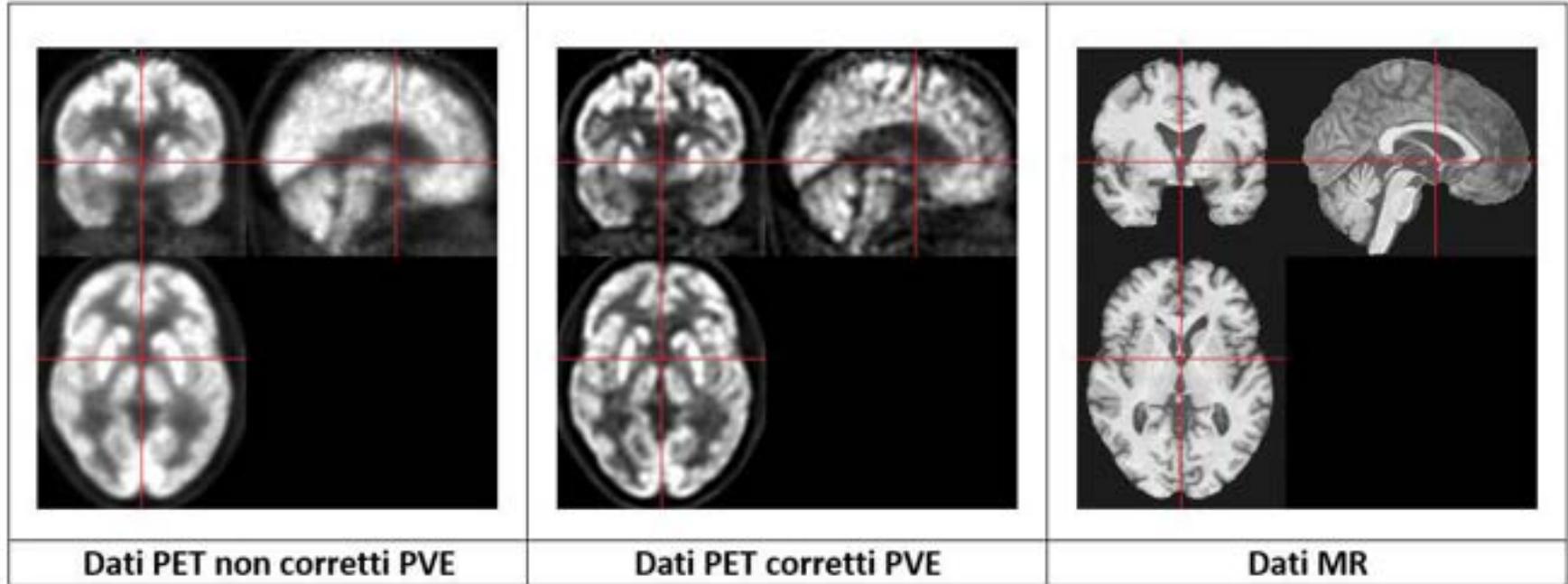
Il processo iterativo viene arrestato sulla base del valore dell'entropia congiunta (Joint Entropy - JE) computato sulla base della funzione di densità di probabilità congiunta (Probability Density Function - PDF) delle immagini funzionali PET e neuroanatomiche di risonanza magnetica (MR) ad alta risoluzione acquisite sullo stesso paziente in esame

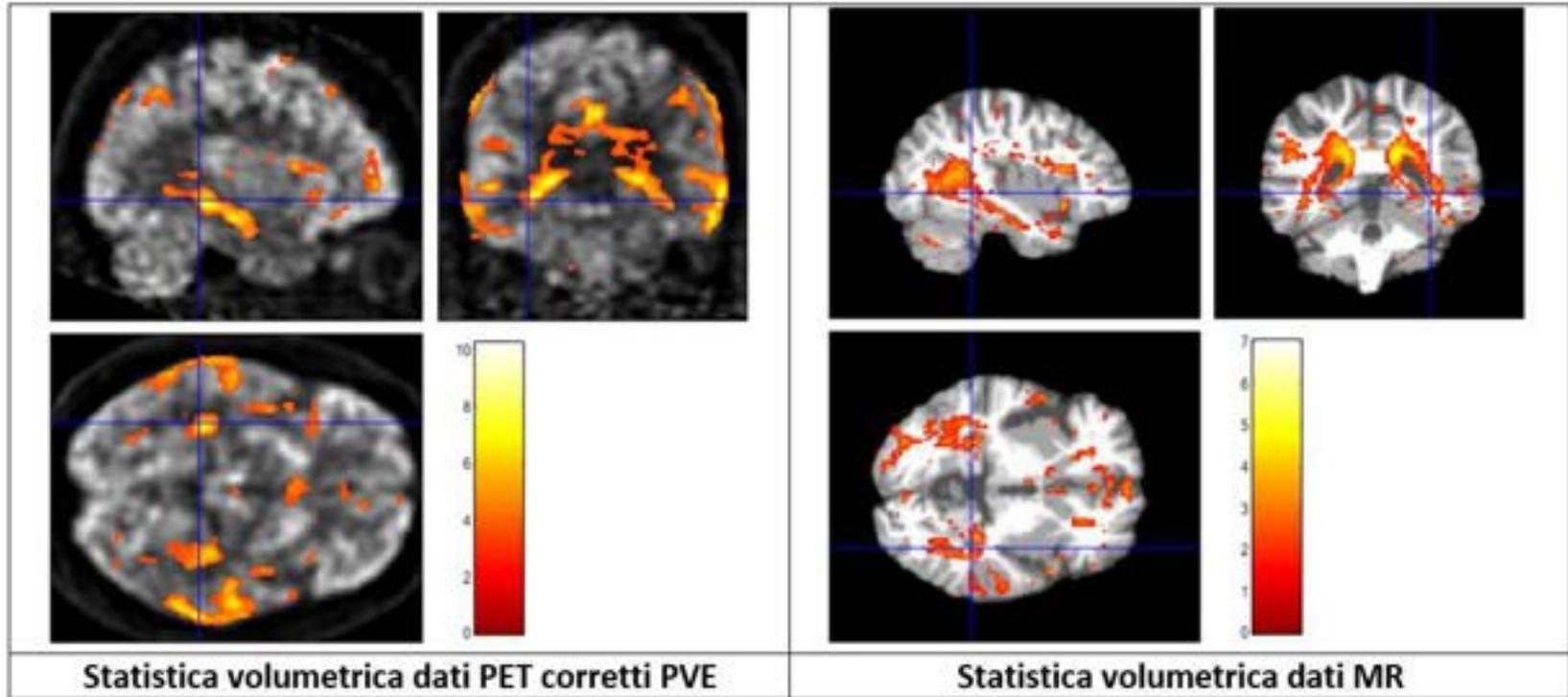




Metodo Reblurred Van-Cittert (RVC)







($p < 0.001$)



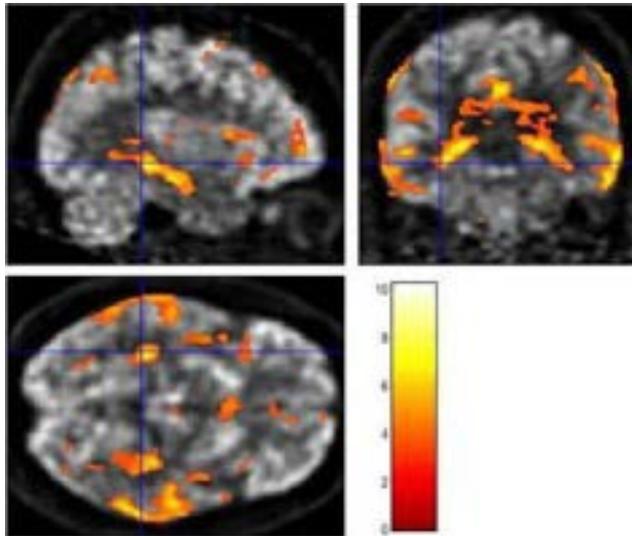
Metodo Reblurred Van-Cittert (RVC)



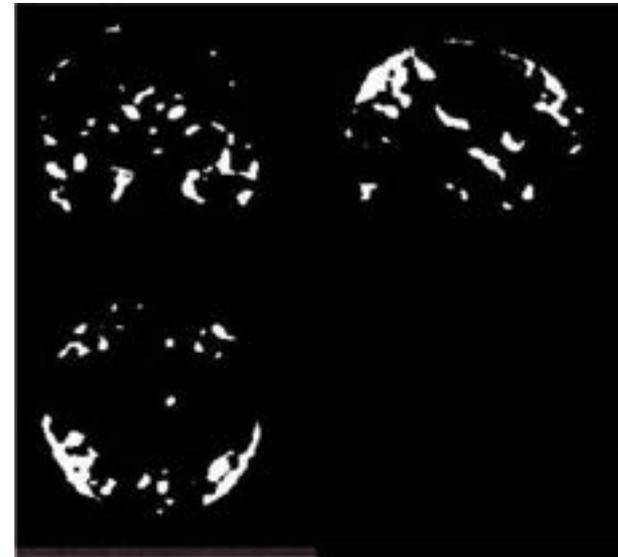
ACTOR
Advanced Technology OPERATIONS
RESEARCH



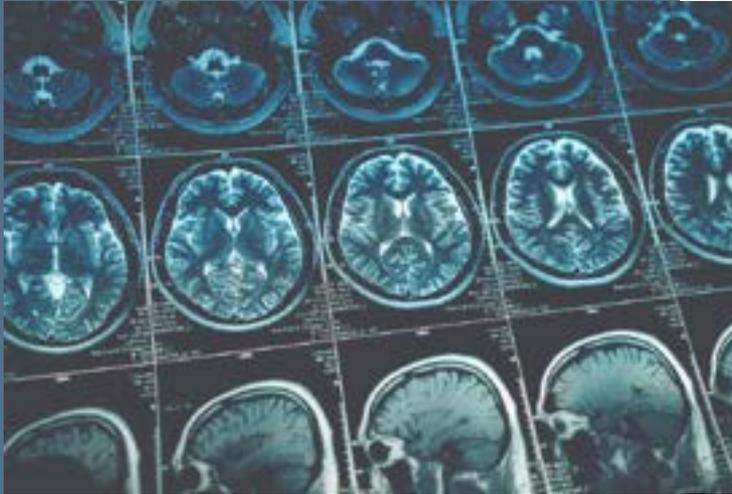
Utilizzo dei dati nella classificazione basata su machine learning



single-case whole-brain



Ground Truth (GT)



OR 4: Robot per il Change Detection

Metodi non supervisionati per l'identificazione di cambiamenti nel tempo in immagini da PET
Mauro Mazzei

BASATO SU IMMAGINI PET ADNI



OR 4: Robot per il Change Detection

Dominio applicativo e scelte adottate

In questo contesto applicativo il monitoraggio della diagnostica precoce di malattie neurodegenerative attraverso l'analisi e la classificazione di immagini biomediche rappresenta uno degli aspetti di particolare importanza per una valutazione oggettiva dell'andamento della malattie come l'Alzheimer.

La scarsa conoscenza di significativi elementi che possano introdurre delle valutazioni oggettive sull'andamento di malattie neurodegenerative ci ha indotto ad intraprendere una metodologia basata su tecniche di riconoscimento immagini non supervisionate.

L'attività di ricerca ha focalizzato i risultati su analisi dati di immagini PET fornendo dei cluster che sintetizzano le componenti estratte per una valutazione **ex ante ex post** rispetto ai tempi di evoluzione e/o al raffronto con altri soggetti analizzati.

Il rilevamento dei cambiamenti (Change Detection) è un problema fondamentale in vari campi, come la sorveglianza delle immagini, telerilevamento, imaging medico, ecc.



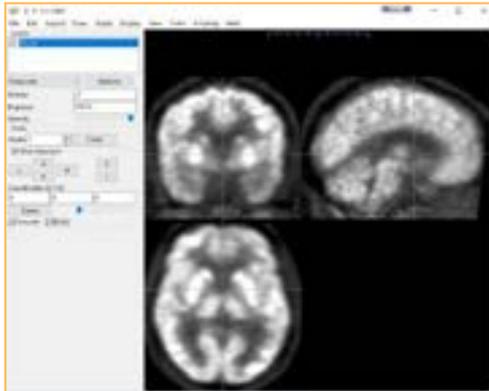
OR 4: Robot per il Change Detection



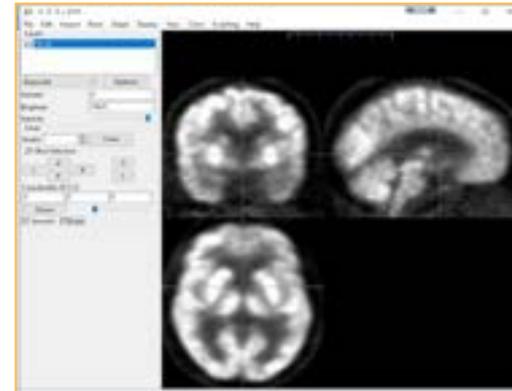
Metodologia applicata

Metodo automatico non supervisionato, attraverso la definizione di un algoritmo di feature selection ed estrazione di significativi attributi numerici relativi alle proprietà degli elementi di studio appartenenti ai cluster selezionati.

Per questo lavoro sono state elaborate immagini PET dal protocollo Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI) è un progetto mondiale che fornisce dati clinici affidabili per la ricerca del principio della patologia, la prevenzione ed il trattamento della malattia di Alzheimer.



Condizioni a contorno: Darkset = -1; Brightest =14152 immagine PET a 12 mesi



Darkset = 0; Brightest = 19621 immagine PET a 24 mesi



OR 4: Robot per il Change Detection



Tomografia, voxel analysis, sezioni, algoritmi di feature selection

Dalla tomografia longitudinale mantenendo l'asse Z ortogonalmente fisso, sono state estratte 9 sezioni longitudinali, la sezione nominata Z=0 risulta essere quella centrale.

Applicazioni di algoritmi per identificare le feature e i loro attributi attraverso indici spaziali di cui:

- Indice di distanza spaziale $d = \sqrt{(X' - X'')^2 + (Y' - Y'')^2}$
- Media quadratica della distanza dal centro di gravità $d_1 = \sqrt{\sum_{i=1}^n \frac{d_{ic}^2}{n}}$
- Indici di forma $\gamma_1 = \frac{2\sqrt{\pi A}}{p}$ $\gamma_3 = \frac{A}{p^3}$
- Indice di edge detection $G_x = \begin{bmatrix} +1 & 0 & -1 \\ +2 & 0 & -2 \\ +1 & 0 & -1 \end{bmatrix} * A$ e $G_y = \begin{bmatrix} +1 & +2 & +1 \\ 0 & 0 & 0 \\ -1 & -2 & -1 \end{bmatrix} * A$
- Indici di connettività $K_i = \max d_{ii}$ $A_i = \sum_{i=1}^n d_{ij}$



OR 4: Robot per il Change Detection



ACTOR
Advanced Technology OPERATIONS RESEARCH

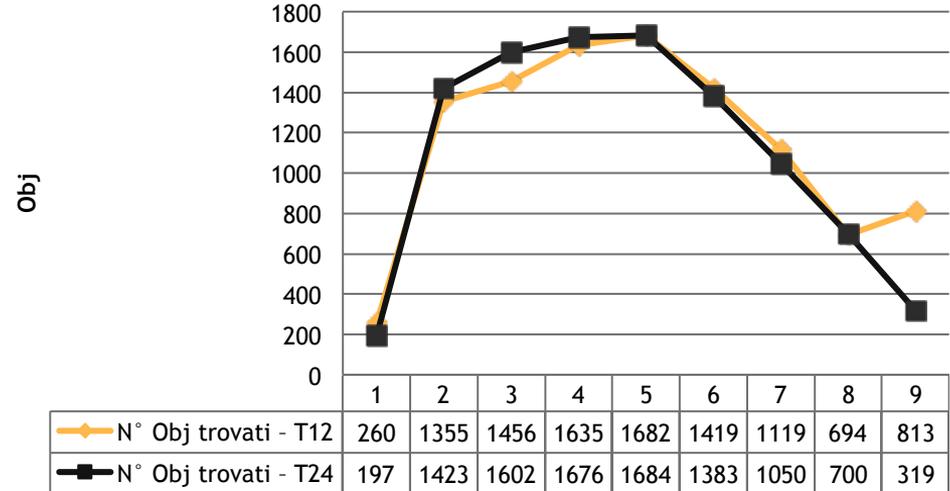


Feature selection, oggetti trovati, modello dei dati realizzato (modello di predizione)

Z	N° Obj trovati - T12	N° Obj trovati - T24
80	260	197
60	1355	1423
40	1456	1602
20	1635	1676
0	1682	1684
-20	1419	1383
-40	1119	1050
-60	694	700
-80	813	319

Variable	Description
Nz	Z coordinate - Average depth
Nt	N.ro of pixels of the object
Area	Attributes of the object:-Area
DeltaX	Xmx-Xmn
DeltaY	Ymx-Ymn
IdealArea	Ideal Area=DeltaX * DeltaY
Gx	- barycentre X
Gy	- barycentre Y
Jx	- moment of inertia with respect to the X axis
Jy	- moment of inertia with respect to the Y axis
Rx	- radius of inertia X
Ry	- radius of inertia Y
AreaRect	- area of the circumscribed rectangle.
RapportAAR	- relationship between area and area of the circumscribed

Oggetti classificati



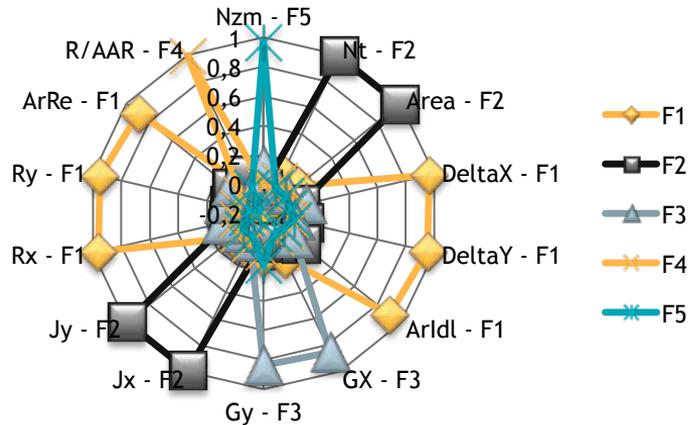


OR 4: Robot per il Change Detection



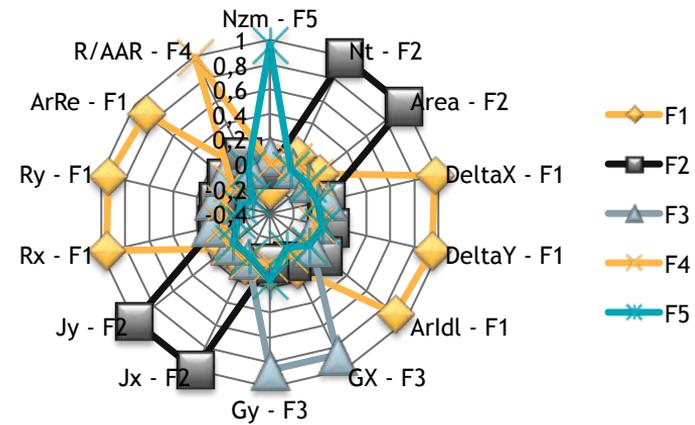
PCA Analysis

Corrispondenza fattori/variabili in T12



Percentuale varianza complessiva spiegata:
 0,42 0,68 0,79 0,86 0,92

Corrispondenza fattori/variabili in T24



Percentuale varianza complessiva spiegata:
 0,41 0,68 0,78 0,85 0,92



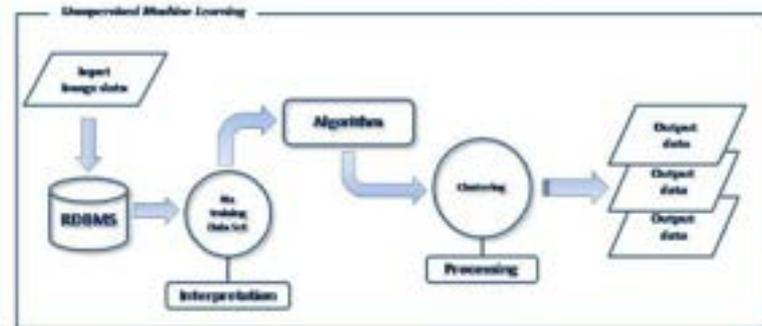
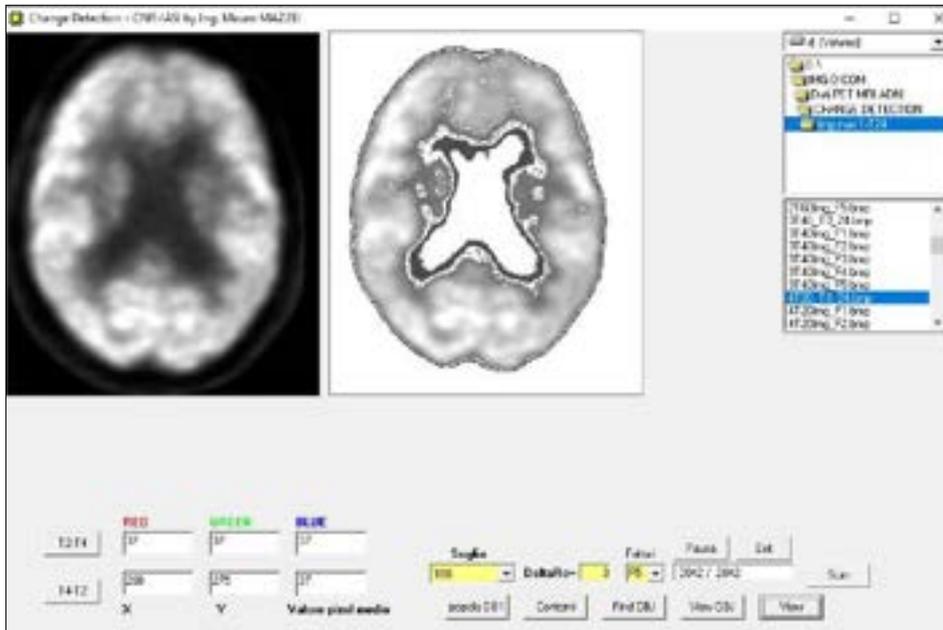
OR 4: Robot per il Change Detection



ACTOR
Advanced Technology OPERATIONS
RESEARCH



Software di ricostruzione immagini in base al modello non supervisionato utilizzato



Esempio di estrazione di F5 sull'immagine longitudinale in Z4 del tempo T24 tramite modello non supervisionato



OR 4: Robot per il Change Detection



ACTOR
Advanced Technology OPERATIONS
RESEARCH



Si riportano i risultati ottenuti dalle immagini ricostruite con il modello non supervisionato

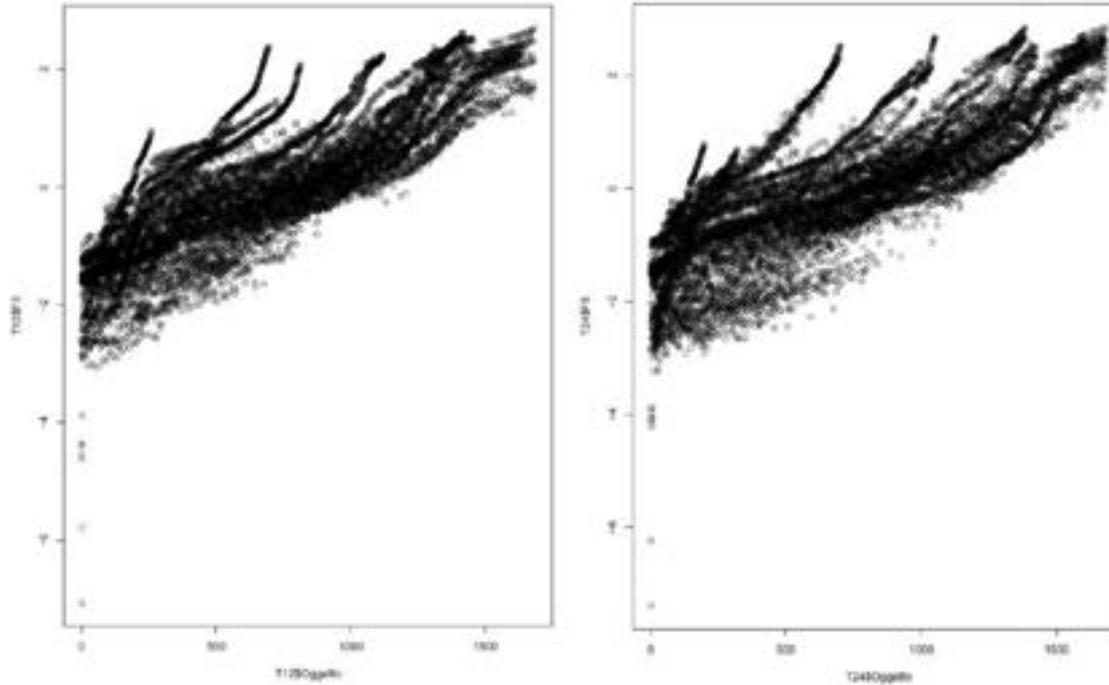
Z	60	40	20	0	-20	-40	-60	-80
T12								
T24								



OR 4: Robot per il Change Detection



Classificazione degli oggetti in F5 su software R



OR 3

Robot per la diagnosi e stratificazione



3.1: Scelta di un nucleo di metodi per il robot: metodi statistici e metodi di machine learning basati su funzioni e su regole

3.2: Progetto e realizzazione del framework che integri tali metodi

3.3 Training dei moduli di machine learning sui dati della base di conoscenza generata da OR1

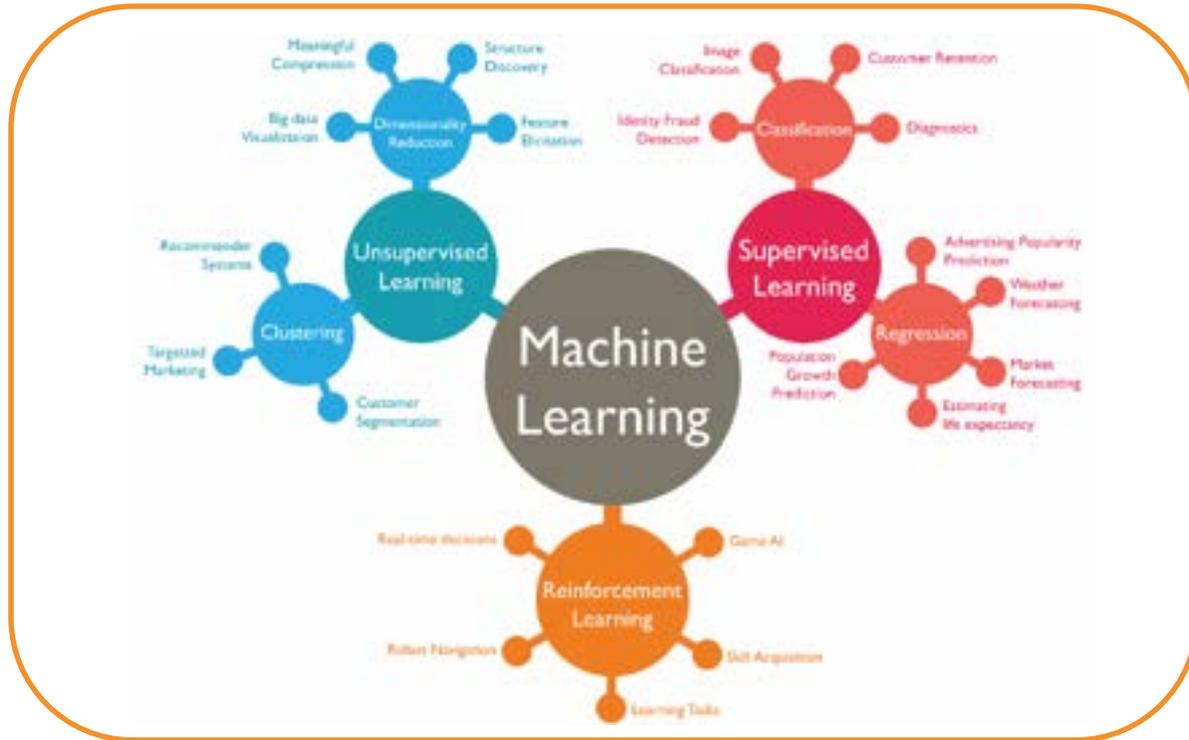
Gaetano VITALE

DEMO sull'algoritmo per il riconoscimento di situazioni patologiche

Domenico PASCUCCI

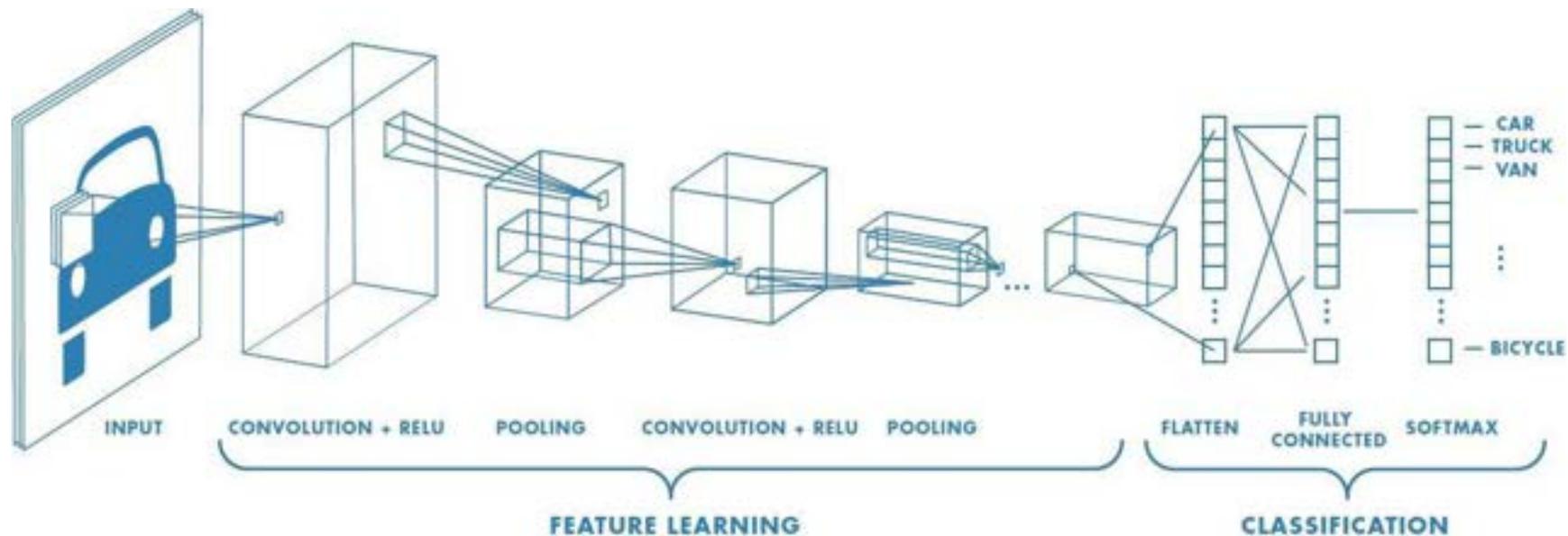


OR 3.1: Scelta di un nucleo di metodi per il robot



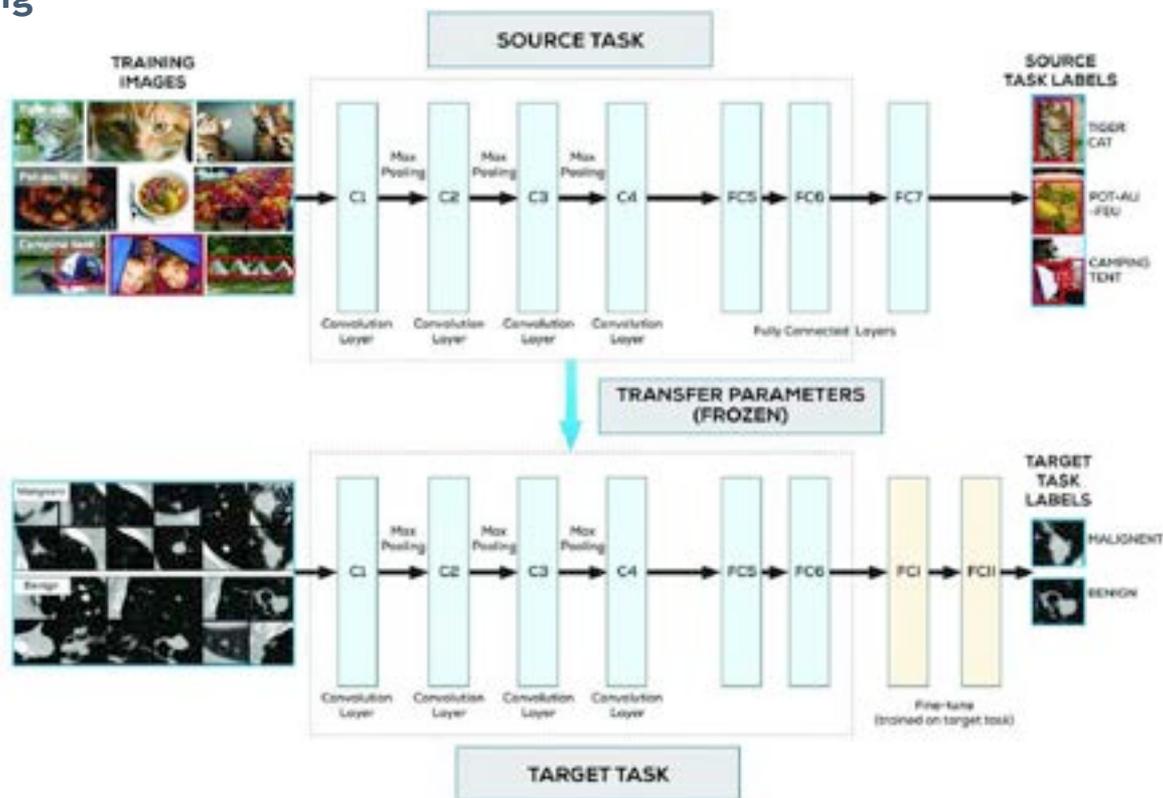
OR 3.1 Scelta di un nucleo di metodi per il robot

Reti Neurali Convoluzionali (CNN)



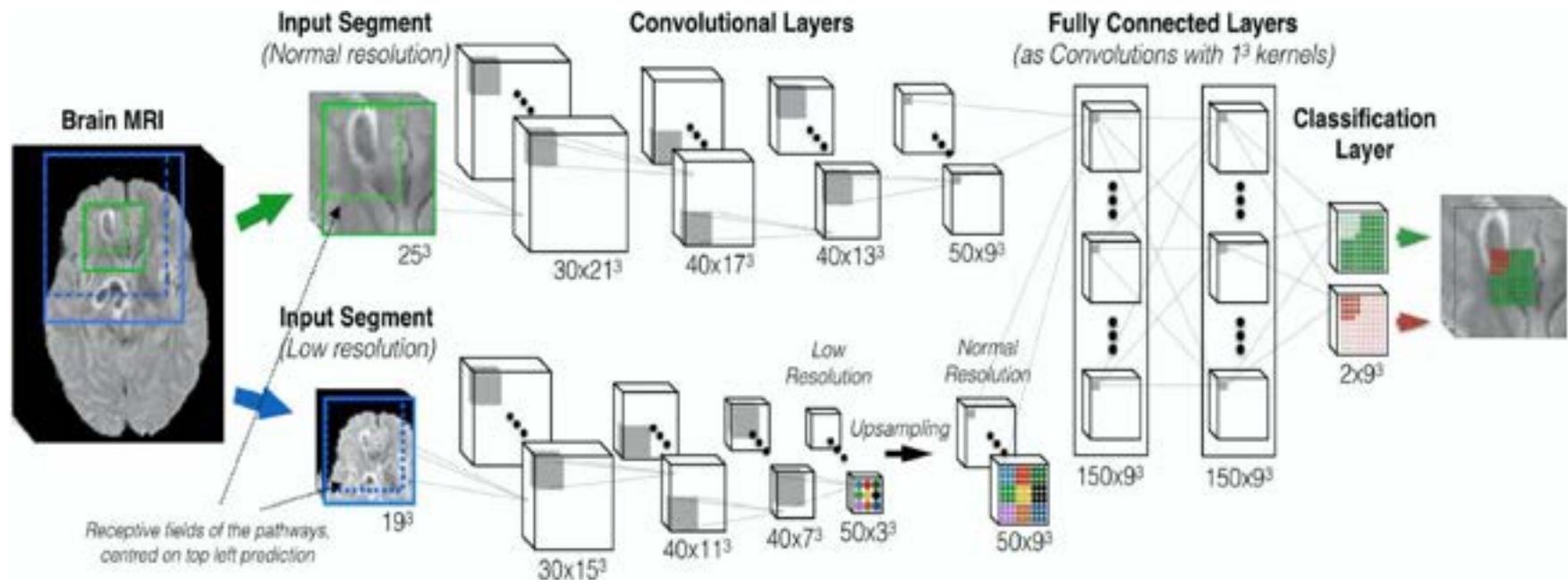
OR 3.2 Progetto e realizzazione del framework

Transfer Learning



OR 3.2 Progetto e realizzazione del framework

Transfer Learning - Deep Medic Network





OR 3.2 Progetto e realizzazione del framework

- Transfer Learning
- Dati

a) MRI del cervello

b) ROI Mask (Region of Interest/regione di interesse su cui focalizzare la rete)

c) la ground-truth label (il pattern da riconoscere, cioè le anomalie riconducibili alla malattia con le indicazioni dei medici esperti).

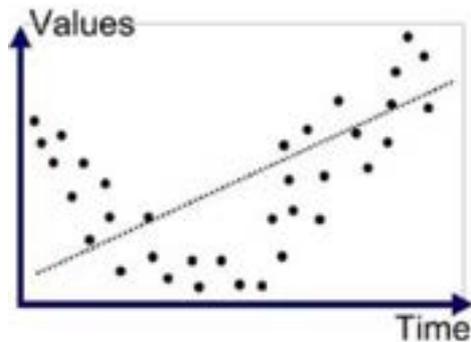
OR 3.2 Progetto e realizzazione del framework

- Transfer Learning

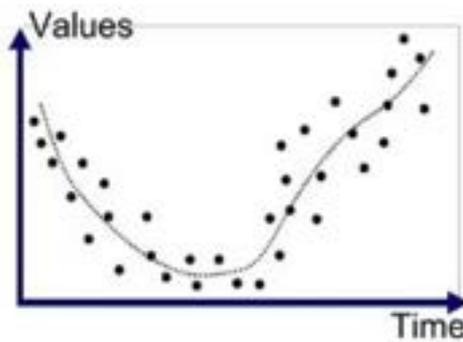
- Dati

- Ottimizzazione Rete

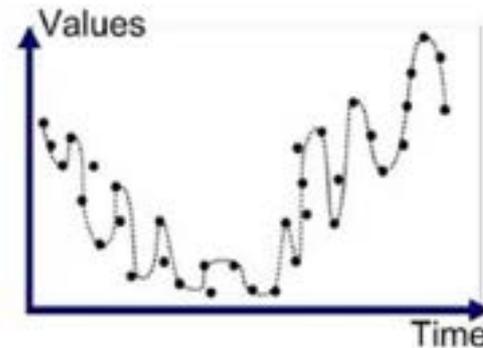
Comprensione dei dati



Underfitted



Good Fit/Robust



Overfitted

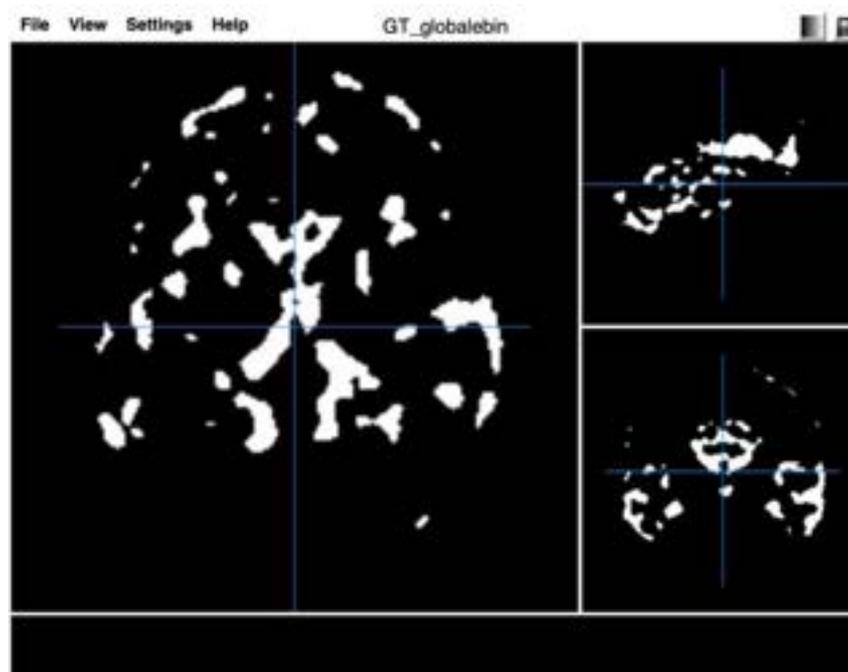
OR 3.3 Training dei moduli di machine learning

Strumenti software



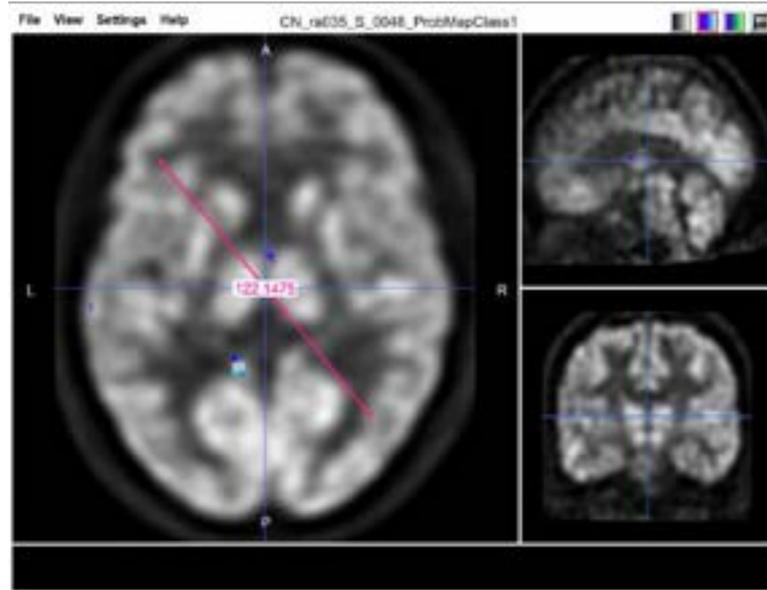
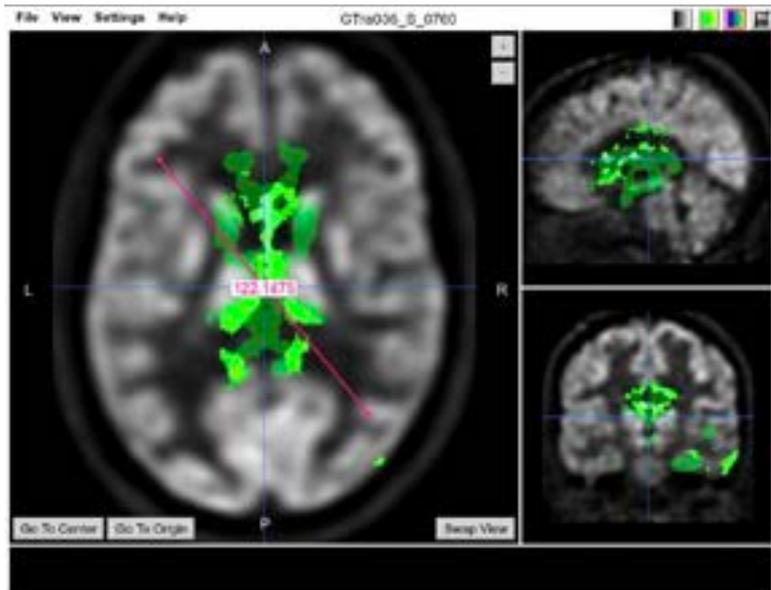
OR 3.3 Training dei moduli di machine learning

- Strumenti software
 - Roi Mask Statistica



OR 3.3 Training dei moduli di machine learning

- Strumenti software
 - Roi Mask Statistica
 - Risultati





OR 6: Realizzazione e Sperimentazione del servizio digitale erogato dalla Piattaforma

6.1: Implementazione della piattaforma e del servizio digitale

6.2: Use Case

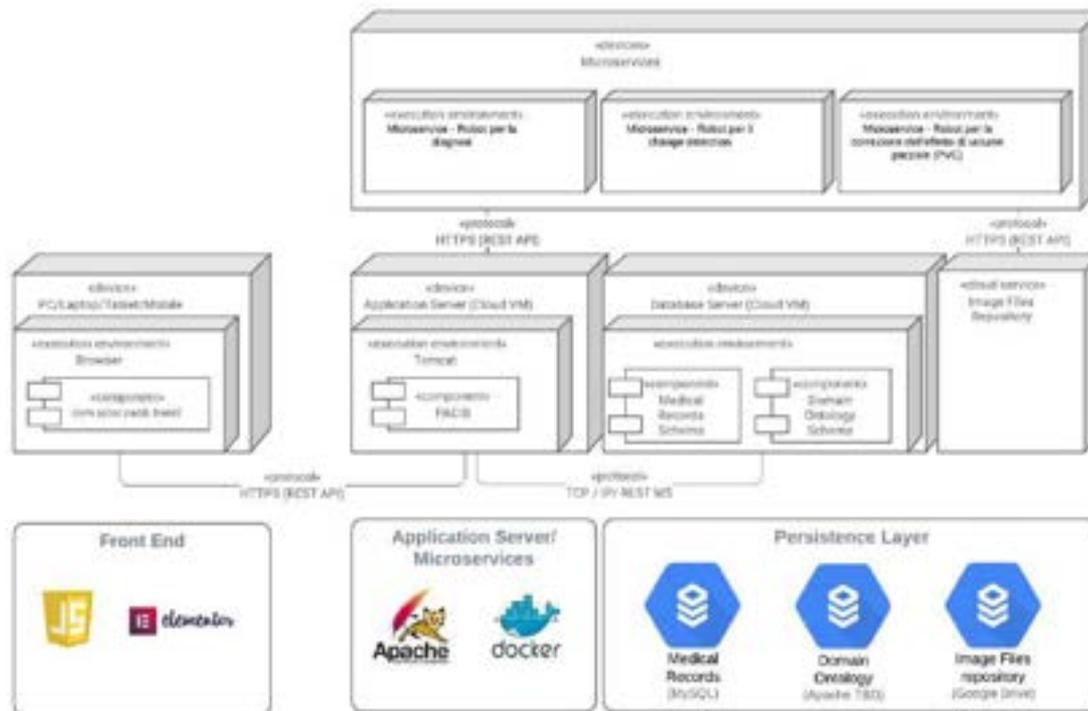
6.3: Sperimentazione da parte degli operatori sanitari

Alessandro PINZUTI

DEMO su alcuni casi d'uso del sistema

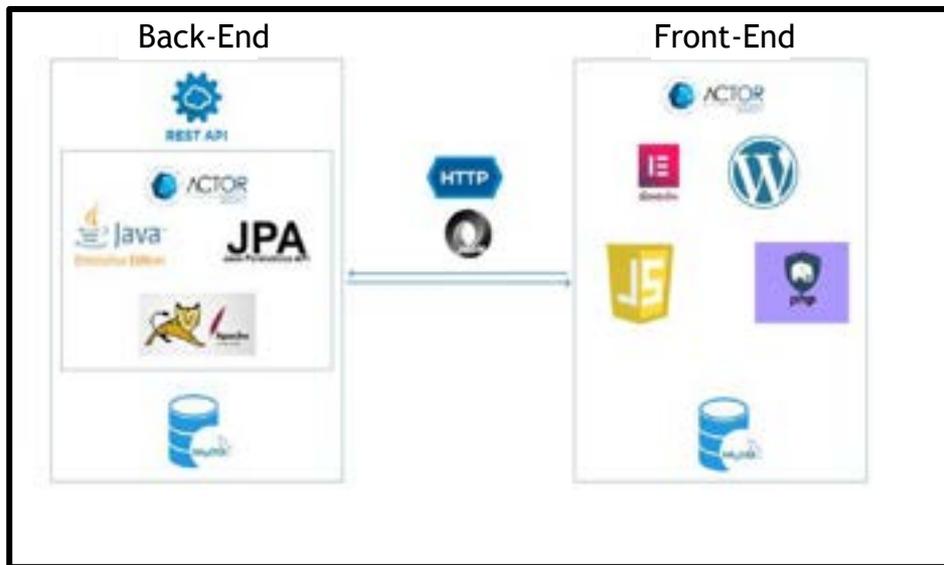
Elisabetta CORONIDI

6.1 Implementazione della piattaforma e del servizio digitale



6.1 Implementazione della piattaforma e del servizio digitale

Il sistema è suddiviso in due entità logicamente distinte, back-end e front-end



6.1: L'interfaccia e il data base SQL per i medici e il personale sanitario



Il design pattern utilizzato è quello dell'architettura a micro servizi.

Ciò rende il sistema flessibile e dinamico.

In particolare:

- È presente una divisione di ruoli e compiti che favorisce il riutilizzo di codice e l'interoperabilità dei sistemi.
- È possibile fare l'integrazione di sistemi diversi, anche non preventivamente previsti.
- Si ha una libertà tecnologica su entrambi i lati del sistema in modo da rendere lo sviluppo delle parti indipendente.
- È presente un basso livello di accoppiamento, cosicché eventuali errori presenti su una parte non pregiudichino (totalmente) il corretto funzionamento dell'altra.

6.1 Implementazione della piattaforma e del servizio digitale



Back-End:

- API-First
- RESTful API
 - Autenticazione sul sistema
 - Interrogazione della base di dati.
 - autenticazione ed autorizzazione alle risorse

Front-end:

- Il front-end ha un database per la persistenza autonomo
- Poggia su Wordpress:
 - Probabilmente il CMS più famoso attualmente
 - Al 2019 di oltre 75 milioni di installazioni.
 - Architettura modulare
 - design pattern basato su eventi ed hook
 - possibilità di customizzazione tramite plug-in

6.1 Implementazione della piattaforma e del servizio digitale



Elementor:

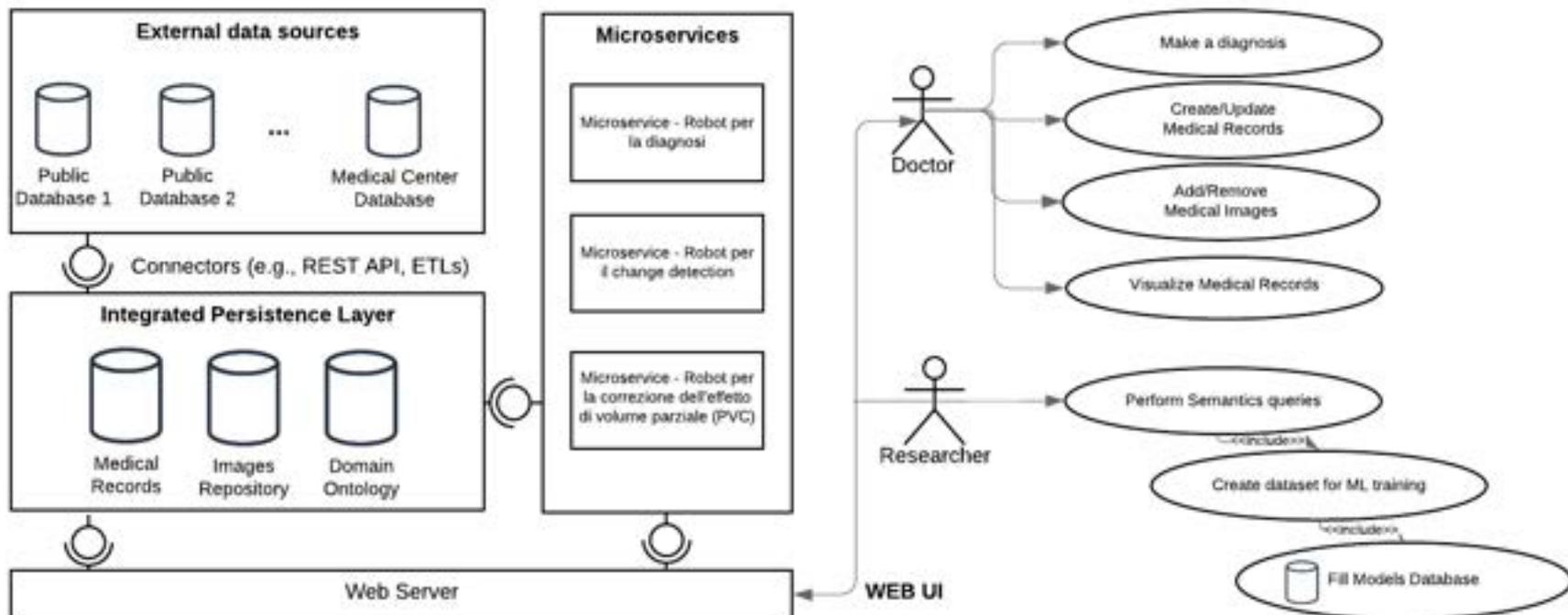
- Elementor è un plug-in di Wordpress
- Site builder
 - No code approach

Bloomy Elementor:

- Plug-in custom realizzato da ACTOR
 - Estende le funzionalità base di Elementor
 - Introduce numerosi widget custom

Note: A corredo di questo plug-in vi sono altre componenti software in grado di creare una comunicazione sicura con la controparte back-end che alimenta di dati l'interfaccia.

6.2: Use Case



6.3: Sperimentazione da parte degli operatori sanitari

Per la validazione della piattaforma sono stati effettuati test su di essa per confermarne la validità.



6.3 Sperimentazione da parte degli operatori sanitari



Centro Medico

Pazienti

+ ✎

Mostra

Nome	Cognome	Data Di Nascita	Sex	Escentile	Classe Paziente
+ Evi	Anna	17/08/1944	F	3	14
+ Lisa	Paola	18/12/1977	F	19	100
+ Lorenza	Anna	11/05/1947	F	3	76
+ Lucrezia	Paola	14/07/1970	F	19	100
+ Teresa	Paola	28/01/1958	F	19	100

Showing 1 to 5 of 2 entries

Mostra 1 | 2 | 5 | 10 | 20

- Scheda Paziente
- Novi Work
- Contatto Clinico
- Diagnostica
- Monitoraggio warning per diagnosi

6.3 Sperimentazione da parte degli operatori sanitari

Inoltre sempre dalla schermata principale è possibile accedere alle altre schermate dell'interfaccia, quali:



Ognuno di questi pulsanti permette al medico, o al personale sanitario, di effettuare diverse operazioni, una volta selezionato il paziente.

6.3 Sperimentazione da parte degli operatori sanitari

- La «Scheda Paziente» riporta sia un'anamnesi di tipo descrittivo che una tramite tooltips.
- Questo per dar modo al medico di compilare l'anamnesi, come fosse una cartella clinica e rendere la piattaforma più fruibile.

The screenshot shows a web application interface for a patient's medical record. The main title is 'Scheda Paziente'. The interface includes a form for patient details (Name, Surname, Birth Date, Sex, Religion, Blood Group) and a section for 'Anamnesi' (History) with multiple text input fields and a 'Salva' button. The bottom navigation bar contains 'Nuovo Paziente' and 'Anamnesi' buttons.

6.3 Sperimentazione da parte degli operatori sanitari



Cliccando su «Cartella Clinica» è possibile visualizzare la cartella clinica del paziente.

In particolare sono visibili 4 sezioni per tale pagina:

1. I dati del paziente selezionato
2. Le tabelle di taratura che possono essere scelte
3. Il sommario delle visite effettuate sul paziente (dalla più recente alla più lontana)
4. La data delle visite

6.3 Sperimentazione da parte degli operatori sanitari

Cartella clinica

Paziente

Nome: Laura
Cognome: Gatti

Data di Nascita: 18/10/1971
Sexo: Femmina
Scolarità: 18

Tabella di taratura

Memoria

15 Parole Rey Non tarare	Digit Span Indietro Non tarare	Digit Span Avanti Non tarare	Recconto di Bibcock Non tarare	Consi Span Non tarare	Free and Cued Non tarare
-----------------------------	-----------------------------------	---------------------------------	--------------------------------------	--------------------------	-----------------------------

6.3 Sperimentazione da parte degli operatori sanitari

Sommaro Visite						
						Search: <input type="text"/>
Domato	Test	Pg	Pe	Commento	Data	
Memoria	18 Parole Key Immediato	20	0	Deficit	15/12/2019	
Memoria	15 Parole Key Differita	6	0	Deficit	17/12/2019	
Memoria	Digi Span Avanti	5	1	A lato del cutoff normativo	17/12/2019	
Memoria	Digi Span indietro	3	0	Deficit	17/12/2019	
Linguaggio	Fluente Verbee Categorica	0	3	teste norme	17/12/2019	

Showing 1 to 5 of 8 entries

Previous **1** 2 Next

Data Visite	
2019/12/20	1
2019/12/17	0

6.3 Sperimentazione da parte degli operatori sanitari



Nella visita sono presenti diverse sezioni:

- Domini test psicometrici
 - Scale e questionari
 - Memoria
 - Attenzione
 - Intelligenza e Funzioni Esecutive
 - Linguaggio
 - Funzioni prassico-costruttive
- Immagini (meta-data)
 - Tipo
 - Radiofarmaco utilizzato
 - Dimensione
 - URL al repository

Le immagini sono visualizzabili dal medico scaricandole tramite la URL e utilizzando un programma di visualizzazione ad hoc (e.g., mricron)

6.3 Sperimentazione da parte degli operatori sanitari

Cartella clinica

Paziente

Nome: Laura
Cognome: Gatti

Data di Nascita: 18/10/1971
Sexo: Femmina
Scolarità: 18

Tabella di taratura

Memoria

15 Parole Rey Non tarare	Digit Span Indietro Non tarare	Digit Span Avanti Non tarare	Recountino di Bibcock Non tarare	Consi Span Non tarare	Free and Cued Non tarare
-----------------------------	-----------------------------------	---------------------------------	--	--------------------------	-----------------------------

6.3 Sperimentazione da parte degli operatori sanitari



Visita

Paziente

Nome	Cognome	
<input type="text" value="Giarini"/>	<input type="text" value="Armandi"/>	
Data di Nascita	Sesso	Scolarità
<input type="text" value="17/08/1943"/>	<input type="text" value="Maschio"/>	<input type="text" value="8"/>

Scale e questionari

NPI ADL IADL MMSE GDS CDR

6.3 Sperimentazione da parte degli operatori sanitari

Scale e questionari

API | ADL | IADL | SMDP | SOC | CDR

Search:

Score di 0	Score di stress	Score di stress	Devi frequente	Devi gravi	Devi frequente per gravi	Devi assente	Devi di stress	Devi non applicabile	Alucinazioni frequente	Agritudine gravi	Alucinazione gravi	Alu freq per
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Showing 1 to 1 of 1 entries. Previous Next

Memoria

15 Peace REY | Riforma di memoria | Digit Span Avanz | Corsi Span | Free And Span | Lettere Serial | Digit Span reverse

Search:

Score di	Score di	Score totale	Score esultant	Score equivalent
0	0	0	0	0

Showing 1 to 1 of 1 entries. Previous Next

6.3 Sperimentazione da parte degli operatori sanitari

Immagini

Search

Tipo Immagine	Radio/farmaco	Dimensione Voxel	Numero Immagini Assiali	Spessore	URL
PET	18F FDG	2.57 mm x 2.57 mm x 2.43 mm	63	2.43 mm	https://drive.google.com/file/d/1tF7W5Q1n3G0pC03gARd4pmd8Cv1v6i1u3p/view?usp=sharing

Showing 1 to 1 of 1 entries

Previous **1** Next

6.3 Sperimentazione da parte degli operatori sanitari

È inoltre possibile, passando il mouse sopra i test, visualizzare una dicitura parlante che descrive brevemente il test: questa funzionalità rende più facile al medico (se non conosce il suddetto test) valutare se è necessario o meno effettuare il suddetto test durante la visita

Questo test valuta l'apprendimento verbale e la memoria a breve e lungo termine verbale, tramite l'apprendimento e il richiamo (immediato e differito) di 15 parole.

Memoria

15 Parole REY Recurso di Babcock Digit Span Avanti Corsi Span Free And Cued Selective Recall Digit Span Inverso

Search:

Score 0	Score 0	Score totale	Score adjustment	Score equivalent
0	0	10	0	0

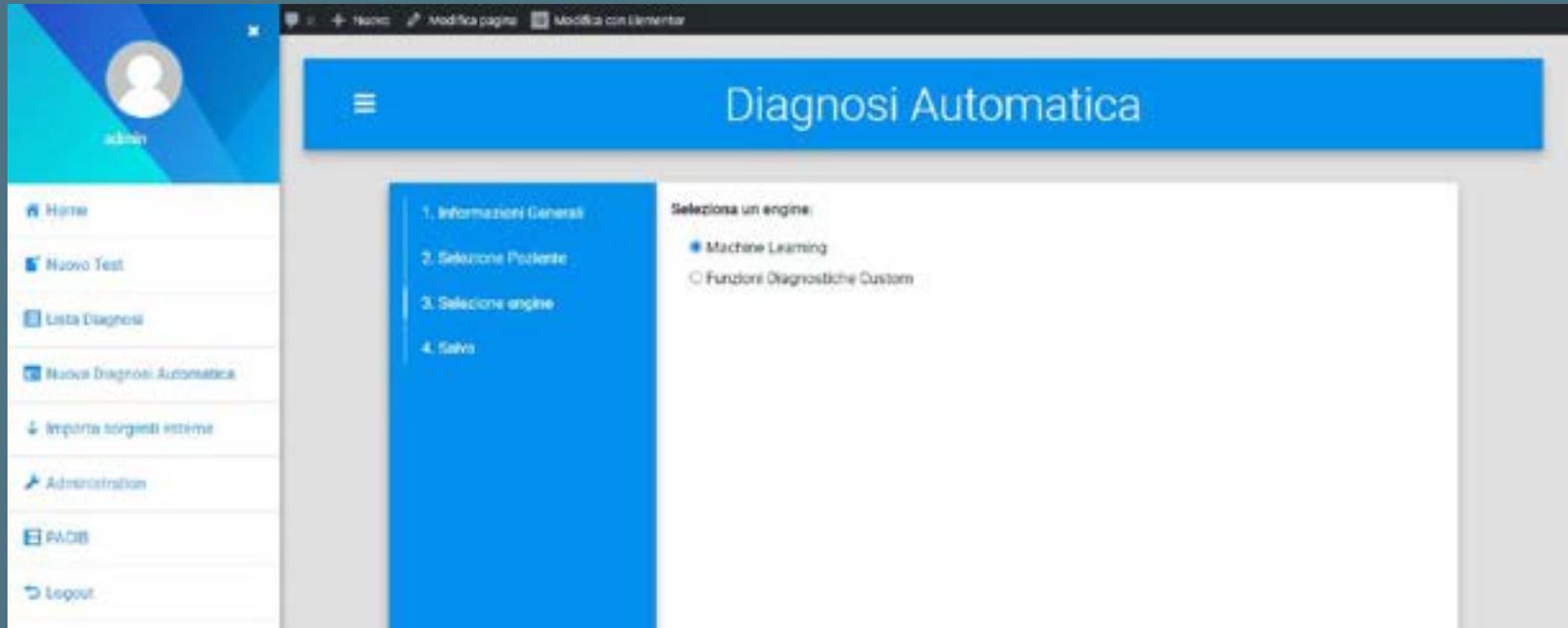
Showing 1 to 1 of 1 entries

Previous **1** Next

6.3 Sperimentazione da parte degli operatori sanitari

Dalla sezione nuova diagnosi automatica è possibile effettuare la diagnosi attraverso:

- Formule standard
- Algoritmi di apprendimento automatico (OR 3 Robot per la diagnosi)



Sviluppi futuri

Completamento del Data Base Ontologico con annotazione delle informazioni relative alle immagini

Realizzazione del repository con modelli NoSQL su cloud

Realizzazione dell'interfaccia per query semantiche verso il Data Base Ontologico e Repository delle Immagini

INFINE PER IL GO TO MARKET

Industrializzazione del sistema attraverso migrazione dell'architettura verso:
macchine per super calcolo
parallellizzazione degli algoritmi
orchestrazione dei microservizi

THANK YOU

Does anyone have any questions?

Privacy e gestione dei dati



SICUREZZA E PRIVACY

Nel workflow di acquisizione dei dati vi è un passaggio esplicito, esposto al paziente, circa la conferma del consenso al trattamento dei dati personali.

In particolare viene richiesto il permesso per conservare i dati nelle cartelle cliniche e per utilizzare i dati, opportunamente anonimizzati, per scopi di ricerca.

Inoltre il sistema dispone di tecnologie e meccanismi che assicurano elevati standard di sicurezza nella gestione, immagazzinamento e elaborazione dei dati.

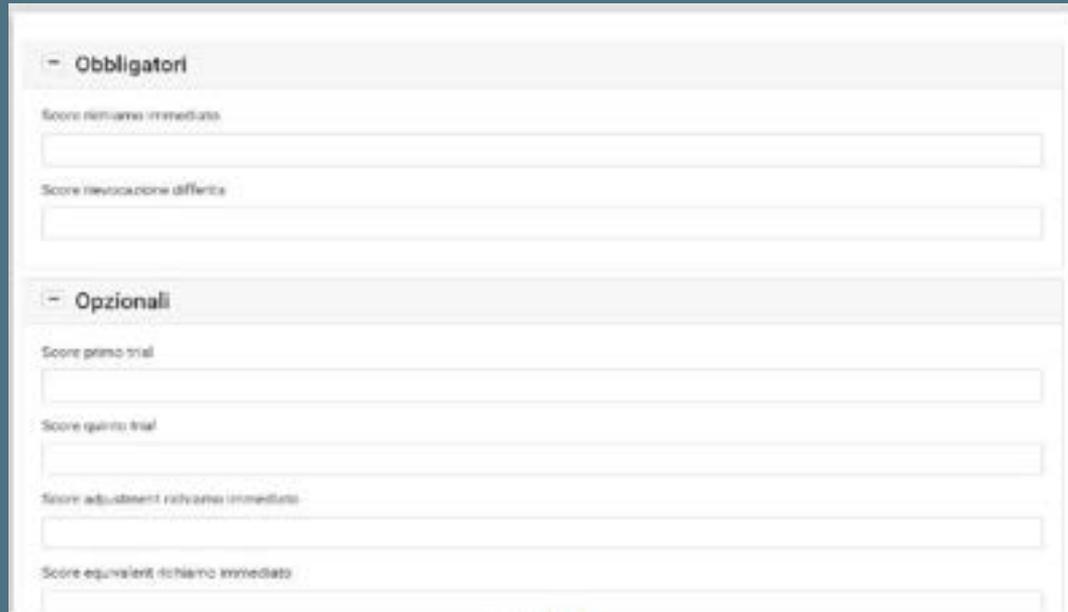
Le password di accesso vengono crittate ed i dati sono accessibili solo agli utenti autorizzati dal sistema.

I RDBMS selezionati hanno strumenti per crittare i dati inseriti e sistemi di sicurezza allo stato dell'arte.



6.3 Sperimentazione da parte degli operatori sanitari

Per quanto riguarda il tasto «Nuova Visita» è possibile aggiungere una visita, come quelle riportate nella «Cartella Clinica». In particolare, una volta scelto il test da aggiungere, vengono visualizzati quali campi sono obbligatori per avere il risultato del test e quali invece sono opzionali. Una volta aggiunto il test, esso verrà automaticamente inserito nel «Sommaro Visite».



The image shows a screenshot of a web form with two main sections: "Obbligatori" (Mandatory) and "Opzionali" (Optional). Each section contains several text input fields.

- Obbligatori:**
 - Score richiamo immediato
 - Score rievocazione differita
- Opzionali:**
 - Score primo trial
 - Score quinto trial
 - Score adjustment richiamo immediato
 - Score equivalent richiamo immediato

6.3 Sperimentazione da parte degli operatori sanitari



Tramite una drop down list è possibile selezionare una diversa taratura per ognuna di quelle disponibili: automaticamente verranno modificati i valori del PG (punteggio grezzo) e del PE (punteggio equivalente) presenti sul sommario visite, per il test corrispondente.

Il «sommario visite» inoltre riporta il commento del risultato del test, in particolare i valori visualizzati saranno:

- PE = 0, Deficit
- PE = 1, ai limiti del cutoff normativo
- PE = 2, PE = 3, PE = 4, nella norma

Nella «data visite» sono raggruppate le visite sostenute dal paziente: il numero a destra indica quanti test sono stati effettuati dal paziente in quella specifica data.

6.3 Sperimentazione da parte degli operatori sanitari

La diagnosi tramite formule standard permette di vedere la diagnosi sul paziente, in base al punteggio da esso ottenuto in due test: MMSE e CDR, presenti in «Scale e questionari».

In particolare i valori per la diagnosi sono i seguenti:

Rischio demenza

$MMSE < 24$ E $CDR > 0.5$

Rischio MCI $24 < MMSE < 30$ E $CDR \leq 0.5$

No Rischio $24 < MMSE < 30$ E $CDR = 0$

I suddetti test, e la diagnosi, viene effettuata su pazienti con età maggiore di 60 anni

The screenshot displays a web application titled "Diagnosi Overview". It features a patient information form with the following fields:

- Name: Lorenzo
- Cognome: Verdi
- Data di nascita: 11/05/1941
- Sesso: Maschio
- Scadenza: 2

Below the form is a table with the following columns: Data, Diagnosi, MMSE, and CDR. The table contains one entry:

Data	Diagnosi	MMSE	CDR
10/05/2020	MCI-MC	27	0.5

The interface also includes a search bar, a "Showing 1 of 1 entries" message, and a "Previous Next" button.

Image repository



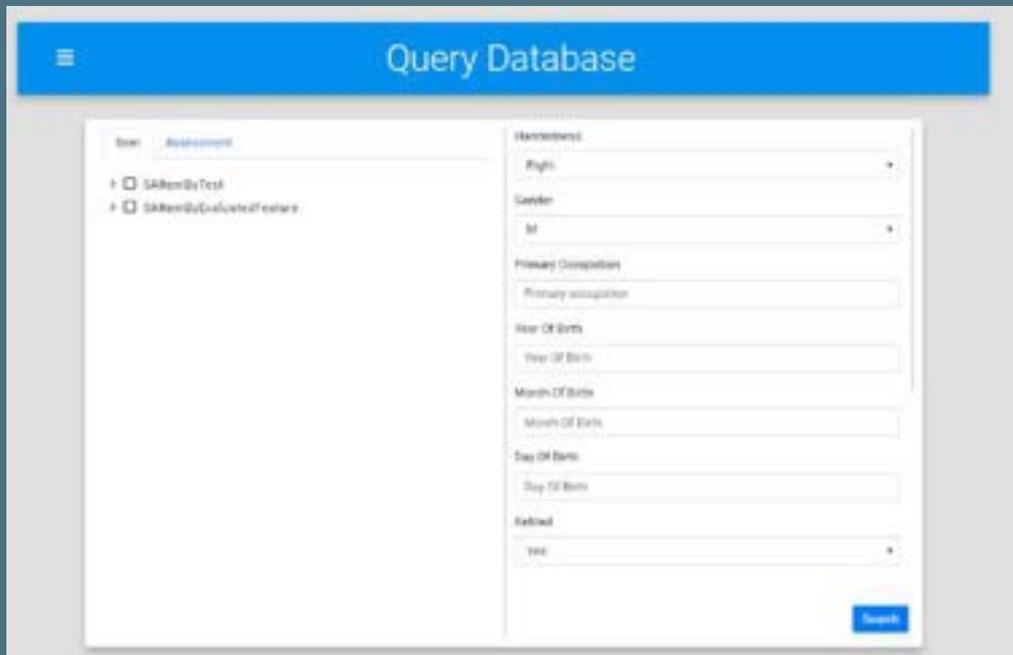
Image repository:

Il repository ha mantenuto persistenza di:

- immagini PET e MR.
- 120 immagini NiFTY e circa 5000 immagini assiali per un totale di 5GB di dati.

Database Ontologico - le query ontologiche

Una volta effettuato l'accesso nell'interfaccia, si può anche scegliere «Accedi alla banca dati» ed in seguito «Richiedi Accesso ai nostri dati».



The screenshot displays a web interface titled "Query Database". On the left, there is a sidebar with a "View" dropdown set to "Assessment" and two expandable sections: "SkillsByText" and "SkillsByEvaluatedValue". The main area contains a search form with the following fields:

- Handwritten:** A dropdown menu with "Right" selected.
- Gender:** A dropdown menu with "M" selected.
- Primary Occupation:** A text input field.
- Year Of Birth:** A text input field.
- Month Of Birth:** A text input field.
- Day Of Birth:** A text input field.
- Refined:** A dropdown menu with "Yes" selected.

A blue "Search" button is located at the bottom right of the form.

L'interfaccia e il database Ontologico, le query ontologiche



Con il pulsante «Search» è possibile effettuare interrogare il database Ontologico, al fine di poter selezionare quei dati che si vogliono utilizzare e visualizzare.

Il linguaggio per l'interrogazione è SPARQL.

È possibile selezionare diversi criteri per l'interrogazione del database: essi sono inviati al server che gestisce il database ontologico, mediante un web service restful, e consentono di formulare una query in SPARQL che viene eseguita sul database stesso.

L'interfaccia e il database Ontologico - le query ontologiche

Query Database

Item	Assessment
<input type="checkbox"/>	SAItemByTest
> <input type="checkbox"/>	NeuropsychologicalBatteryItem
> <input type="checkbox"/>	NPIQItem
> <input type="checkbox"/>	NPIItem
> <input type="checkbox"/>	MMSEItem
> <input type="checkbox"/>	GDSItem
> <input type="checkbox"/>	FACItem
> <input type="checkbox"/>	CDRItem
<input type="checkbox"/>	SAItemByEvaluatedFeature
> <input type="checkbox"/>	SleepingItem
> <input type="checkbox"/>	RegistrationItem
> <input type="checkbox"/>	OrientationItem
> <input type="checkbox"/>	MemoryItem
> <input type="checkbox"/>	LanguageItem
> <input type="checkbox"/>	EatingItem
> <input type="checkbox"/>	DepressionItem
> <input type="checkbox"/>	DailyFunctioningItem

Total 01 items

Year Of Birth

Month Of Birth

Month Of Birth

Day Of Birth

Day Of Birth

Retired

Yes

Most recent occupation

Most recent occupation

Marital Status

Married

Education

Education

Get more items

Search



Database Ontologico, esempio di query SPARQL

Cerca risposte a test neuropsicologici che vanno a valutare aspetti relativi alla memoria (classe <http://www.modiag.it#MemoryItem> nell'ontologia).

```
SELECT ?subject ?visitCode ?type ?score WHERE {?subject
<http://www.modiag.it#hasVisit> ?visit .
?visit <http://www.modiag.it#hasVisitCode> ?visitCode .
?visit <http://www.modiag.it#hasStandardizedAssesment> ?test .
?test <http://www.modiag.it#hasAssesmentItem> ?i .
?type <http://www.w3.org/2000/01/rdf-schema#subClassOf>*
<http://www.modiag.it#MemoryItem> .
?i <http://www.w3.org/1999/02/22-rdf-syntax-ns#type> ?type .
?i ?score_prop ?score .
?score_prop <http://www.w3.org/2000/01/rdf-
schema#subPropertyOf>* <http://www.modiag.it#itemScore> }
```

Database Ontologico, le query ontologiche

Di seguito riportiamo il risultato di una query prodotta dalla query precedente

http://www.modiag.it#2	sc	http://www.modiag.it#CDR_MemoryItem	0.0
http://www.modiag.it#2	sc	http://www.modiag.it#MMSE_RecallItem_1	1
http://www.modiag.it#2	sc	http://www.modiag.it#MMSE_RecallItem_2	1
http://www.modiag.it#2	sc	http://www.modiag.it#MMSE_RecallItem_3	1
http://www.modiag.it#2	f	http://www.modiag.it#CDR_MemoryItem	1
http://www.modiag.it#2	f	http://www.modiag.it#MMSE_RecallItem_1	1
http://www.modiag.it#2	f	http://www.modiag.it#MMSE_RecallItem_2	1
http://www.modiag.it#2	f	http://www.modiag.it#MMSE_RecallItem_3	1
http://www.modiag.it#3	sc	http://www.modiag.it#CDR_MemoryItem	1
http://www.modiag.it#3	sc	http://www.modiag.it#MMSE_RecallItem_1	1
http://www.modiag.it#3	sc	http://www.modiag.it#MMSE_RecallItem_2	1
http://www.modiag.it#3	sc	http://www.modiag.it#MMSE_RecallItem_3	1
http://www.modiag.it#3	f	http://www.modiag.it#CDR_MemoryItem	0.5
http://www.modiag.it#3	f	http://www.modiag.it#MMSE_RecallItem_1	1
http://www.modiag.it#3	f	http://www.modiag.it#MMSE_RecallItem_2	1
http://www.modiag.it#3	f	http://www.modiag.it#MMSE_RecallItem_3	1