

18.Settembre

Lo straordinario potere degli occhi delle macchine

*Man mano che le macchine diventano sempre più efficienti e perfette,
diventerà chiaro che l'imperfezione è la grandezza dell'uomo.*

Ernst Fischer

Tradizionalmente, le scoperte mediche vengono effettuate osservando le associazioni, formulando ipotesi a partire da esse e quindi progettando ed eseguendo esperimenti per verificare le ipotesi. Tuttavia, con le immagini mediche, osservare e quantificare le associazioni può spesso essere difficile a causa dell'ampia varietà di caratteristiche, modelli, colori, valori e forme presenti nei dati reali.

Negli ultimi anni, ci sono stati un fiume di studi che hanno costantemente dimostrato quanto potenti possano essere gli "occhi macchina", non solo rispetto agli esperti medici, ma anche nel rilevare caratteristiche nelle immagini mediche che non sono facilmente distinguibili dagli esseri umani.



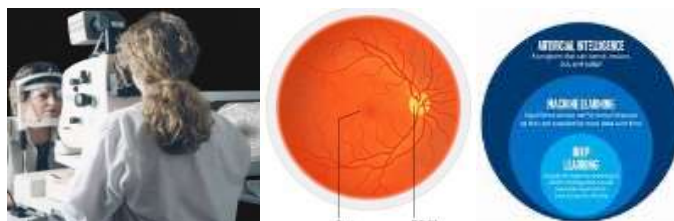
Il team di ricercatori del **Google Research, Mountain View**, nel report

Poplin R et al.

Prediction of cardiovascular risk factors from retinal fundus photographs via deep learning.

Nat Biomed Eng. 2018 Mar;2(3):158-164.

Ha dimostrato che il **deep learning** può estrarre nuova conoscenza dalle immagini del fondo retinale.



Utilizzando **modelli di deep learning** addestrati su dati di **284.335 pazienti** e convalidati su due set di dati indipendenti di 12.026 e 999 pazienti, è possibile prevedere **fattori di rischio cardiovascolare** che in precedenza non si pensava fossero presenti o quantificabili nelle immagini retiniche, come l'età (errore assoluto medio entro 3,26 anni), sesso (area sotto la curva caratteristica operativa del ricevitore (AUC) = 0,97), abitudine al fumo (AUC = 0,71), pressione arteriosa sistolica (errore assoluto medio entro 11,23 mmHg) ed eventi cardiaci avversi maggiori (AUC = 0,70).

Una [scansione della retina](#) è ricca di informazioni che le persone non possono vedere, ma le macchine sì, fornendo un accesso a molteplici aspetti della fisiologia umana, inclusa la pressione del sangue e la glicemia.

Ma anche il rischio di **Parkinson, Alzheimer:**

Cheung CY et al. A deep learning model for detection of Alzheimer's disease based on retinal photographs: a retrospective, multicentre case-control study. Lancet Digit Health. 2022 Nov;4(11):e806-e815.

di **Malattie renali** ed **epatobiliari**

Retinal image-based artificial intelligence in detecting and predicting kidney diseases: Current advances and future perspectives

e la probabilità di **attacchi cardiaci** ed **ictus**

Predicting myocardial infarction through retinal scans and minimal personal information

Fino a poco tempo fa era impensabile che l'interpretazione automatica di **un elettrocardiogramma** avrebbe fornito informazioni **sull'età, sul sesso e sull'anemia del paziente**

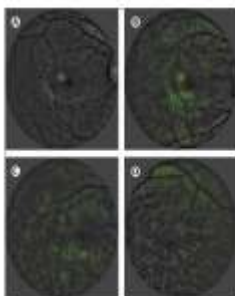
Age and Sex Estimation Using Artificial Intelligence From Standard 12-Lead ECGs

Sul rischio di sviluppare **diabete**

Machine-learning algorithm to non-invasively detect diabetes and pre-diabetes from electrocardiogram

What the Machine Sees in the Retina

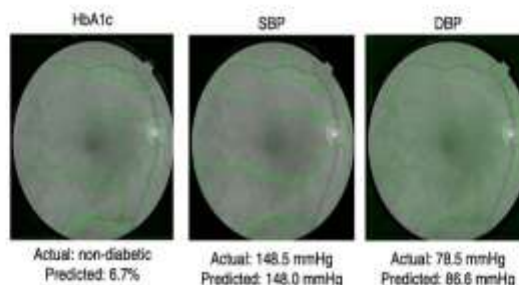
Kidney Disease



A deep learning algorithm to detect chronic kidney disease from retinal photographs in community-based populations

Lancet Digital Health May 2020

Diabetes and Blood Pressure Control



Prediction of cardiovascular risk factors from retinal fundus photographs via deep learning

nature biomedical engineering March 2018

Alzheimer's Disease

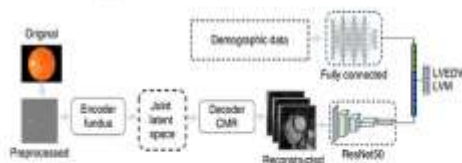


A system based on AI will scan the retina for signs of Alzheimer's

AlzEye Moorfields Eye Hospital NHS Foundation Trust

Lancet Digital Health Sept 2022

Predicting heart attack

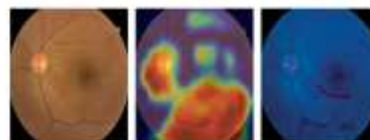


machine intelligence

Predicting myocardial infarction through retinal scans and minimal personal information

Jan 2022

Liver and Gall Bladder Disease



Lancet Digital Health Feb 2021

Heart Calcium Score



Lancet Digital Health Apr 2021



come dimostrato dal team di **Peter Noseworthy** del Department of Cardiovascular Medicine, Mayo Clinic, Rochester

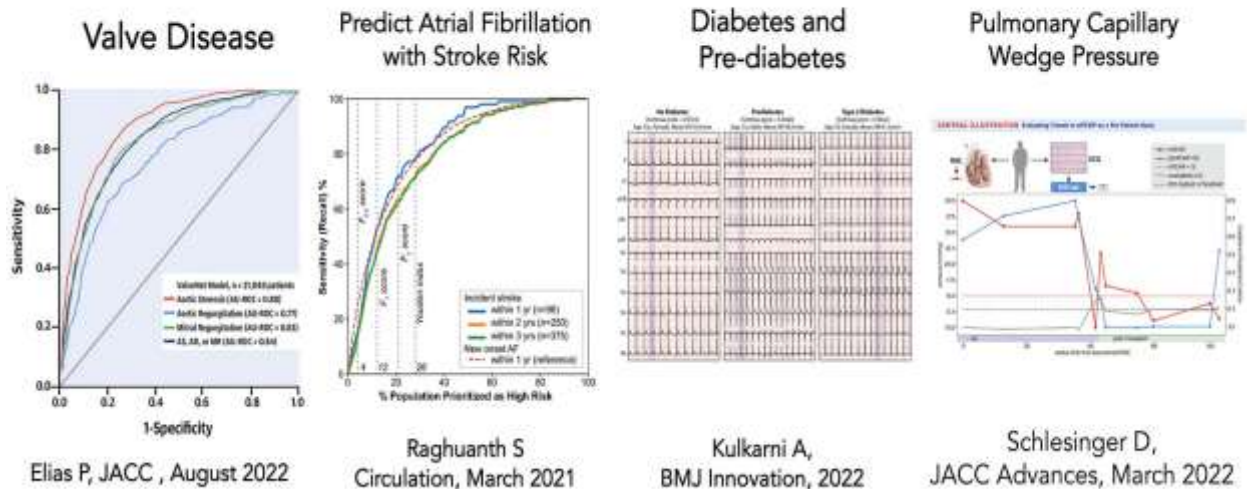
Noseworthy PA et al.

Artificial intelligence-guided screening for atrial fibrillation using electrocardiogram during sinus rhythm: a prospective non-randomised interventional trial.

Lancet. 2022 Oct 8;400(10359):1206-1212.

1.003 pazienti con un'età media di 74 anni (SD 8,8) provenienti da 40 stati degli Stati Uniti hanno completato lo studio. Nel corso di una media di 22,3 giorni di monitoraggio continuo, la fibrillazione atriale è stata rilevata in sei (1,6%) su 370 pazienti a basso rischio e 48 (7,6%) su 633 ad alto rischio (odds ratio 4,98, 95). %IC 2·11-11·75, $p=0\cdot0002$). Rispetto alle cure abituali, lo screening guidato dall'IA è stato associato a un aumento del rilevamento della fibrillazione atriale (gruppo ad alto rischio: 3,6% [IC 95% 2,3-5,4] con cure abituali vs 10,6% [8· 3-13·2] con screening guidato dall'IA, $p<0\cdot0001$; gruppo a basso rischio: 0·9% vs 2·4%, $p=0\cdot12$) su un follow-up mediano di 9·9 mesi (IQR 7·1-11·0).

What the Machine Sees in the ECG



Ed ancora la **funzionalità cardiaca** (La disfunzione ventricolare sinistra asintomatica ALVD)

Attia ZI et al.

Screening for cardiac contractile dysfunction using an artificial intelligence-enabled electrocardiogram.

Nat Med. 2019 Jan;25(1):70-74.

Applicando l'intelligenza artificiale (AI) all'elettrocardiogramma (ECG), un metodo di routine per misurare l'attività elettrica del cuore, potesse identificare condizioni disfunzionali Utilizzando dati accoppiati di ECG a 12 derivazioni ed ecocardiogramma, inclusa la frazione di eiezione ventricolare sinistra (una misura della funzione contrattile), di 44.959 pazienti presso la Mayo Clinic, è stata addestrata una rete neurale convoluzionale per identificare i pazienti con disfunzione ventricolare, definita come frazione di eiezione $\leq 35\%$, utilizzando solo i dati ECG. Quando testato su un gruppo indipendente di **52.870 pazienti**, il modello di rete ha prodotto valori per l'area sotto la curva, sensibilità, specificità e accuratezza rispettivamente di 0,93, 86,3%, 85,7% e 85,7%. Nei pazienti senza disfunzione ventricolare, quelli con uno screening AI positivo avevano un rischio 4 volte maggiore (rapporto di rischio, 4,1; intervallo di confidenza al 95%, da 3,3 a 5,0) di sviluppare futura disfunzione ventricolare rispetto a quelli con uno screening negativo. L'applicazione dell'intelligenza artificiale all'ECG, un test onnipresente e a basso costo, consente all'ECG di fungere da potente strumento di screening in individui asintomatici.

Malattie valvolari

Elias P et al

**Deep Learning Electrocardiographic Analysis
for Detection of Left-Sided Valvular Heart Disease.**
J Am Coll Cardiol. 2022 Aug 9;80(6):613-626.

La **funzionalità renale** o della **tiroide**

Kooman Jpet al. Detecting chronic kidney disease by electrocardiography. Commun Med (Lond). 2023 May 26;3(1):74.

Artificial Intelligence Enabled Electrocardiography Contributes to Hyperthyroidism Detection and Management Strategy

Allo stesso modo, applicando il **deep learning** a un **preparato istologico tumorale** può anche fornire informazioni sul sito di origine, sulle mutazioni driver, sulle varianti genomiche strutturali e sulla prognosi

Coudray N, Tsirigos A. Deep learning links histology, molecular signatures and prognosis in cancer. Nat Cancer. 2020 Aug;1(8):755-757.

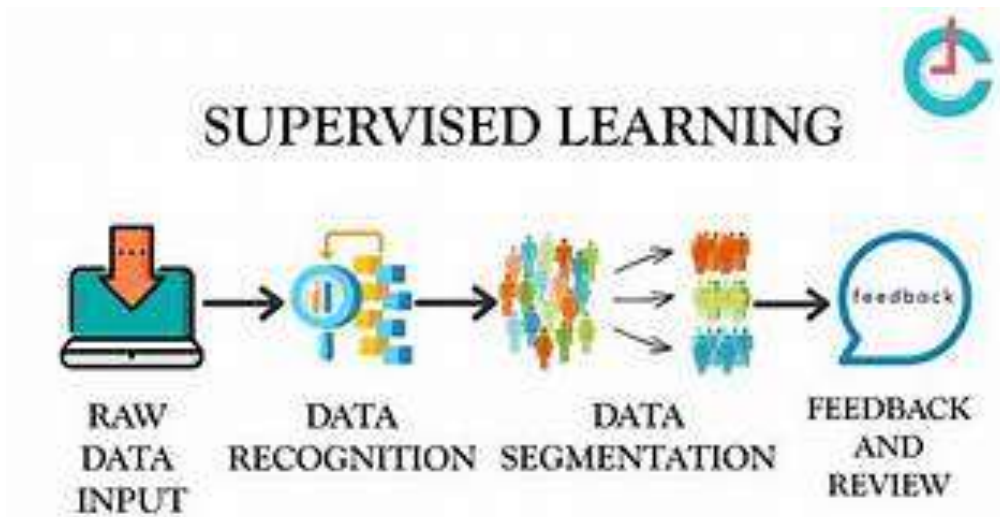
Sebbene queste capacità di visione artificiale per l'interpretazione delle immagini mediche possano sembrare "impressionanti", prefigurano quello che è un terreno potenzialmente molto più ampio su cui l'intelligenza artificiale (AI) può trasformare la medicina.

Il grande cambiamento che ci aspetta è la capacità di trascendere compiti ristretti e unimodali, confinati alle immagini, e di ampliare le capacità della macchina per includere testo e parlato, comprendendo tutte le modalità di input, ponendo le basi per **l'intelligenza artificiale multimodale**.

Sebbene la maggior parte dei progressi nell'interpretazione delle immagini sia attribuibile **all'apprendimento supervisionato**, che richiede input completamente annotati e verità fondamentali, un requisito importante per passare all'intelligenza artificiale multimodale è l'uso di forme di apprendimento auto supervisionate e non supervisionate

Krishnan R et al

Self-supervised learning in medicine and healthcare.
Nat Biomed Eng. 2022 Dec;6(12):1346-1352.



La memoria di lavoro è una componente fondamentale delle funzioni cognitive critiche come la pianificazione e il processo decisionale. L'attività persistente che dura molto tempo dopo la compensazione dello stimolo è stata considerata un substrato neurale per la memoria di lavoro. Le dinamiche degli attrattori basate sulle interazioni di rete possono riprodurre con successo tale attività persistente. Tuttavia, è necessaria una messa a punto della connettività di rete, in particolare, per formare attrattori continui suggeriti per codificare segnali continui nella memoria di lavoro.



Jintao Gu e Subkin lim del *NYU-ECNU Institute of Brain and Cognitive Science* presso la NYU Shanghai nel report e

Gu J & Lim S.

Unsupervised learning for robust working memory.

PLoS Comput Biol. 2022 May 2;18(5):e1009083.

analizzano se una *forma specifica di regole di plasticità sinaptica* può mitigare tali problemi di sintonizzazione in due modelli rappresentativi di memoria di lavoro, vale a dire l'attività persistente codificata in base alla velocità e codificata per posizione.

Consideriamo due tipi importanti di regole di plasticità, plasticità differenziale che corregge i rapidi cambiamenti di attività e plasticità omeostatica che regolarizza la media di attività a lungo termine, entrambe proposte per ottimizzare i pesi in modo non supervisionato. Coerentemente con i risultati dei lavori precedenti, la sola plasticità differenziale è stata sufficiente per ripristinare un'attività persistente di livello graduale dopo perturbazioni nella connettività. Per la memoria localizzata, la plasticità differenziale potrebbe anche ripristinare l'attività persistente. Tuttavia, il suo modello può essere irregolare per diverse posizioni di stimolo in caso di velocità di apprendimento lenta o di grandi perturbazioni nella connettività. D'altra parte, la plasticità omeostatica mostra un robusto recupero di schemi spaziali regolari

sotto particolari tipi di perturbazioni sinaptiche, come perturbazioni nelle sinapsi in entrata sull'intera popolazione o sulle popolazioni locali. Tuttavia, la plasticità omeostatica non era efficace contro le perturbazioni nelle sinapsi in uscita delle popolazioni locali. Combinandolo invece con la plasticità differenziale si recupera l'attività persistente codificata per la posizione per una gamma più ampia di perturbazioni, suggerendo una compensazione tra due regole di plasticità.

Questo espediente ha evitato la laboriosa necessità di annotazione dei dati che non sarebbe stata possibile con l'enorme scala di input, come visto con i modelli linguistici di grandi dimensioni (**LLM, noti anche come AI generativa**). Ma non era solo la differenza nei tipi di apprendimento o gli input massicci necessari per ottenere **LLM** come ChatGPT.

Ciò ha richiesto una nuova architettura modello nota come **trasformatori**, introdotta dal team di Vaswani nel report :

Attention Is All You Need

*I modelli di trasduzione della sequenza dominante si basano su complesse reti neurali ricorrenti o convoluzionali in una configurazione codificatore-decodificatore. I modelli più performanti collegano anche encoder e decoder tramite un meccanismo di attenzione. Viene proposta una nuova e semplice architettura di rete, il **Transformer**, basata esclusivamente su meccanismi di attenzione, eliminando completamente la ricorrenza e le convoluzioni. Esperimenti su due attività di traduzione automatica mostrano che questi modelli sono di qualità superiore pur essendo più parallelizzabili e richiedendo molto meno tempo per l'addestramento. Il nostro modello raggiunge 28,4 BLEU nell'attività di traduzione dall'inglese al tedesco del WMT 2014, migliorando rispetto ai migliori risultati esistenti, inclusi gli insiemi, di oltre 2 BLEU. Nell'attività di traduzione dall'inglese al francese WMT 2014, il nostro modello stabilisce un nuovo punteggio BLEU all'avanguardia per modello singolo pari a 41. 8 dopo un allenamento di 3,5 giorni su otto GPU, una piccola frazione dei costi di training dei migliori modelli della letteratura. Mostriamo che il Transformer si generalizza bene ad altri compiti applicandolo con successo al collegio elettorale inglese analizzando sia con dati di formazione ampi che limitati.*

La progressione di questi **LLM** ha infine portato a **GPT-4**, che è **multimodale** e quindi in grado di funzionare con tutte le forme di dati, inclusi testo, audio, parlato e immagini. Non è stata un'impresa da poco.

Per **GPT-4** , sono stati necessari oltre 1 trilione di parametri del modello (il numero di connessioni tra neuroni), oltre 24.000 unità di elaborazione grafica, più di 10²⁴ operazioni in virgola mobile al secondo di prestazioni del computer, 45 gigabyte di dati di addestramento e apprendimento auto-supervisionato. .

In particolare, gli ingressi per **GPT-4** e gli altri principali modelli baseoggi, come **Bard, LLaMa** e **PALM-2**, derivano da Wikipedia, Internet e decine di migliaia di libri .

Non sono stati utilizzati dati medici specifici per la formazione, il che richiede un perfezionamento supervisionato , che viene perseguito intensamente per molti condizioni mediche.

Ora che gli **LLM sono multimodali**, non più vincolati esclusivamente a input e output di testo, il loro nome dovrebbe essere considerato un termine improprio, così come lo è "IA generativa", perché questi modelli eseguono ed eccellono in molte altre funzioni oltre alla generazione, come la modifica del testo. L'incapacità di nominare con precisione questi modelli riflette la loro ampia funzionalità, un concetto che viene ulteriormente accentuato quando si considerano i loro casi

d'uso in medicina. E qualunque modello stiamo valutando oggi rappresenta un lavoro in corso, con miglioramenti sostanziali da aspettarsi, come la capacità di fornire conoscenze mediche aggiornate in tempo reale e il miglioramento dell'accuratezza e della qualità delle prestazioni.

Inizio modulo

I **modelli Transformer** hanno la nuova capacità di eseguire un'intelligenza **artificiale multimodale** in medicina, analizzando in tempo reale i numerosi strati di big data di una persona e la nostra base di conoscenza. Gran parte dei dati ad alta dimensione che sono alla base dell'unicità di ogni essere umano possono attualmente essere catturati ora essere catturati

Topol EJ.

Individualized medicine from prewomb to tomb.

Cell. 2014 Mar 27;157(1):241-53.

Questi strati includono l'anatomia attraverso l'imaging, i biomarcatori della fisiologia attraverso i sensori, il genoma, il microbioma, il metaboloma, l'immunoma, il trascrittoma a livello cellulare, il proteoma e l'epigenoma. Anche i dati delle cartelle cliniche elettroniche, che incorporano risultati di laboratorio, storia familiare, testo non strutturato e follow-up longitudinale di un individuo, rappresentano una ricca fonte di dati.

L'esposizione della persona, come l'indice di inquinamento atmosferico e altri dati disponibili attraverso i sensori ambientali, insieme ai determinanti sociali, aggiunge altre dimensioni che possono fornire informazioni sullo stato di salute di un individuo. A complemento di tutte queste modalità di dati c'è il corpus della conoscenza medica, che farà sempre più parte dei LLM utilizzati nel futuro dell'assistenza sanitaria.

Questa **IA multimodale** ha il potenziale per un'ampia gamma di applicazioni basate sui dati. Per le persone a rischio di sviluppare patologie croniche, un assistente sanitario virtuale potrebbe fornire feedback frequenti sui propri dati per ottenere la prevenzione o gestire meglio le condizioni preesistenti.

Prendiamo l'esempio di una persona che ha la pressione alta e il diabete e ha un alto punteggio di rischio poligenico per lo sviluppo di malattie cardiache. L'assistente virtuale non solo aiuterebbe a raggiungere il controllo della pressione sanguigna e del glucosio, per ridurre l'impatto di questi fattori di rischio modificabili, ma analizzerebbe e istruirebbe anche la persona sulla base della sua attività fisica, sonno, stress, foto della retina, testo non strutturato di medici documenti e la letteratura medica più recente.

Esistono già assistenti sanitari chatbot virtuali con intelligenza artificiale per condizioni specifiche come diabete, ipertensione, obesità e depressione, ma nessuno di essi al momento è ancora diventato ostico o preventivo

I

dati multimodali per un individuo possono anche rendere il monitoraggio remoto una realtà, consentendo un “ospedale a casa” con acquisizione continua di segni vitali equivalente a un’unità di terapia intensiva.

"Hospital at Home" Programs Improve Outcomes, Lower Costs But Face Resistance from Providers and Payers

Con algoritmi validati per prevedere con precisione i segni del peggioramento di una persona ben prima che si manifestino i sintomi e la necessità di intervenire, sia a distanza che con l’invio di personale medico, molti pazienti potrebbero evitare di essere ricoverati in ospedale in futuro. Esistono molti altri casi d’uso dell’intelligenza artificiale multimodale, come un gemello digitale che fornirebbe informazioni a una persona con una nuova diagnosi fornendo un facsimile digitale su cui trovare un trattamento di successo.

Un’altra applicazione è la **sorveglianza pandemica** una valutazione del rischio spazio-temporale personalizzata in tempo reale con geolocalizzazione, sensori indossabili, sintomi, stato di vaccinazione, risultati delle acque reflue e altri livelli di dati.

Pandit JA et al

Smartphone apps in the COVID-19 pandemic.

Nat Biotechnol. 2022 Jul;40(7):1013-1022.

All’inizio della pandemia di **COVID-19**, strumenti analoghi come i tamponi nasofaringei per i test PCR erano al centro della scena e le principali tattiche di prevenzione quali il mascheramento e il distanziamento fisico erano un ritorno alla pandemia influenzale del 1918. Nel complesso, c’è stata scarsa considerazione per gli strumenti digitali, in particolare quelli basati su app per smartphone, il che è sorprendente data l’ubiquità degli smartphone in tutto il mondo.

Le app per smartphone, data l’accessibilità ai tempi del distanziamento fisico, sono state ampiamente utilizzate per tracciare, rintracciare ed educare il pubblico sul **COVID-19**.

Nonostante le limitazioni, come le preoccupazioni relative alla privacy e alla sicurezza dei dati, all’analfabetismo sanitario digitale e alle disuguaglianze strutturali, vi sono ampie prove che le app siano utili per comprendere l’epidemiologia delle epidemie, lo screening individuale e il tracciamento dei contatti. Nonostante ci siano stati successi e fallimenti in ciascuna categoria, l’epidemiologia dell’epidemia e lo screening individuale sono stati sostanzialmente migliorati dalla portata delle app per smartphone e degli accessori indossabili. L’uso continuato delle app all’interno dell’infrastruttura digitale promette di fornire uno strumento importante per un’indagine rigorosa dei risultati sia dell’epidemia in corso che delle epidemie future.

Sebbene gran parte dell’attenzione sulle prime applicazioni *LLM* nel settore sanitario sia stata posta, ad esempio, sulla loro capacità di superare l’esame di licenza medica statunitense, fornire risposte alle domande mediche dei pazienti o ridurre il carico d’ufficio dei medici con l’elaborazione del linguaggio naturale dei pazienti. conversazioni con i pazienti, **l’intelligenza artificiale multimodale rappresenta una sfida analitica più profonda.**

Finora c'è stata l'integrazione di pochi strati di dati, come le registrazioni sanitarie elettroniche e la genomica, ma nulla si è avvicinato alla complessità, alla profondità e all'ampiezza di ciò che può essere rilevante e analizzabile. Ciò rappresenta una considerevole sfida continua per realizzare lo straordinario potenziale dell'intelligenza artificiale multimodale in medicina.

Ci sono molte altre barriere oltre quella analitica. Gli LLM in genere sembrano troppo sicuri di sé nelle loro risposte, quella che considero una caratteristica "spesso sbagliata, mai in dubbio". Oltre alla propensione degli LLM a confabulare, ci sono pregiudizi incorporati, preoccupazioni sulla privacy e sulla sicurezza dei dati, il potenziale deterioramento delle prestazioni del modello nel tempo, domande su cosa costituirà motivo per l'approvazione normativa, la resistenza della pratica medica al cambiamento, la necessità per prove prospettiche convincenti per dimostrare i benefici e altro ancora.

Tuttavia, la convergenza di un'enorme potenza di calcolo senza precedenti e dell'apprendimento auto-supervisionato di un enorme corpo di dati di derivazione umana ha gettato le basi per applicazioni mediche che prima non erano a portata di mano. Negli anni a venire, la pluripotenza dei LLM per la medicina potrebbe portare ad assistenti sanitari virtuali e ospedali a domicilio che forniscono approcci altamente accurati e personalizzati all'assistenza sanitaria.

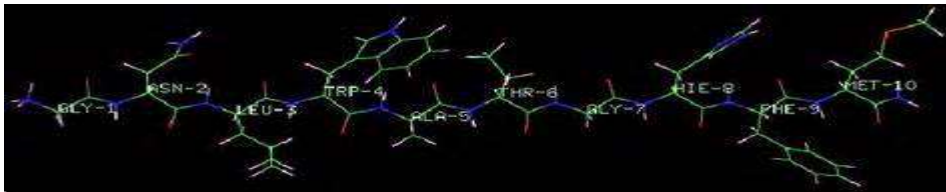
Considerazione finale:

L'uomo oggi sa perfezionare le macchine. Tutto andrà meglio il giorno in cui le macchine sapranno perfezionare l'uomo.

Albert Einstein

La Neuromedina promuove la protezione intestinale

Neuromedin U (NMU) è un neuropeptide che può guidare le risposte immunitarie di tipo 2 osservate nelle allergie e nella difesa dell'ospite antielmintico attivando le cellule linfoidi innate del gruppo 2 che esprimono il recettore NMUR1.

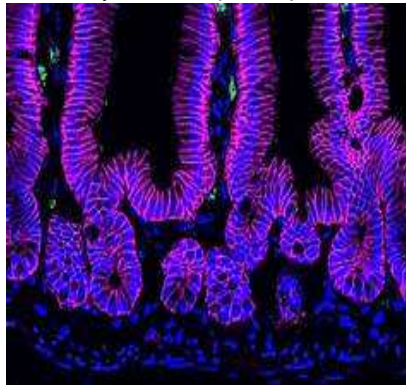


Rimane controverso se NMU attivi altri giocatori nell'immunità di tipo 2.

Il team della *School of Medicine, Zhejiang University, Hangzhou* coordinato da **Y Liu** utilizzando il sequenziamento dell'RNA a cellula singola e topi reporter per la mappatura del destino, *nel report*
Li Y, et al

Neuromedin U programs eosinophils to promote mucosal immunity of the small intestine.

Science. 2023 Sep 15;381(6663):1189-1196.



Alcuni eosinofili (verdi) nell'intestino tenue.

hanno scoperto che anche un sottoinsieme di eosinofili presenti nell'intestino tenue esprimono questo recettore. L'attivazione mediata da NMU degli eosinofili dell'intestino tenue alimenta la differenziazione delle cellule caliciformi e l'efficace espulsione dei vermi intestinali.



Gli eosinofili sono granulociti che svolgono un ruolo essenziale nell'immunità di tipo 2 e regolano molteplici processi omeostatici nell'intestino tenue (SI). Tuttavia, i segnali che regolano l'attività degli eosinofili nel SI allo stato stazionario rimangono poco compresi. Attraverso la profilazione del trascrittoma degli eosinofili di vari tessuti di topo, abbiamo scoperto che un sottogruppo di eosinofili SI

esprimeva il recettore 1 della neuromedina U (NMU) (NMUR1). Le analisi di mappatura del destino hanno mostrato che l'espressione di NMUR1 negli eosinofili SI era programmata dal microambiente locale e ulteriormente potenziata dall'infiammazione. Esperimenti di perturbazione genetica e di cocoltura eosinofili-organoidi hanno rivelato che l'attivazione degli eosinofili mediata da NMU promuove la differenziazione delle cellule mucipare caliciformi. Pertanto, NMU regola la differenziazione delle cellule epiteliali e l'immunità della barriera stimolando gli eosinofili che esprimono NMUR1 nell'intestino tenue.