



Università degli Studi di Padova

Facoltà di Ingegneria

Corso di Laurea Magistrale in Bioingegneria

Tesi di laurea

**Segmentazione della materia grigia in immagini MRI
di bambini pre-schizofrenici**

Relatore: Dott. Enrico Grisan

Correlatori: Dott.ssa Letizia Squarcina

Laureando: Andrea Nordio

11 Dicembre 2012

Indice

Ringraziamenti

Introduzione

1 Imaging a Risonanza Magnetica	1
1.1 Introduzione.....	1
1.2 <i>Spin</i> e momento angolare.....	2
1.3 Produzione del segnale NMR.....	4
1.3.1 Tempo di rilassamento <i>spin</i> -reticolo (T_1).....	5
1.3.2 Tempo di rilassamento <i>spin-spin</i> (T_2).....	7
1.4 Sequenze di acquisizione del segnale NMR.....	8
1.4.1 Sequenza 90-FID.....	9
1.4.2 Sequenza <i>spin-echo</i>	10
1.4.3 Sequenza <i>inversion-recovery</i>	10
1.5 <i>Imaging</i> MRI.....	11
1.5.1 Metodo di retroproiezione.....	12
1.5.2 Codifica di fase.....	14
1.5.3 Immagini T_1 , T_2 , ρ	14
2 Registrazione di immagini	17
2.1 Il problema della registrazione.....	17
2.2 Metodi di registrazione.....	18
2.2.1 Dimensioni.....	19
2.2.2 Concetti alla base dei metodi di registrazione.....	20
2.2.3 Natura e dominio della trasformazione.....	21
2.2.4 Interazione con l'utente.....	22
2.2.5 Procedura di ottimizzazione.....	22
2.2.6 Modalità coinvolte.....	23
2.2.7 Soggetto della registrazione.....	23
3 Segmentazione di immagini	25
3.1 Definizioni e principi di segmentazione.....	25
3.2 Segmentazione con sogliatura.....	27
3.3 Segmentazione basata sull'estrazione di bordi.....	28

3.4 Segmentazione basata sulle regioni.....	29
3.4.1 Segmentazione <i>region splitting and merge</i>	29
3.5 Segmentazione basata su PDE.....	30
4 Level Set	33
4.1 Formulazione tradizionale della funzione <i>Level Set</i>	33
4.2 Funzionale di Energia.....	36
4.3 Metodo di <i>Chan-Vese</i>	37
4.3.1 Metodo Multifase di <i>Chan-Vese</i>	42
5 Software per la segmentazione cerebrale	47
5.1 <i>Statistical Parametric Mapping</i> (SPM).....	47
5.1.1 Segmentazione con SPM.....	49
5.2 FSL.....	53
5.2.1 <i>Brain Extraction Tool</i> (BET).....	54
5.2.2 FLIRT.....	55
5.2.3 FAST.....	56
6 Multi Level Set con medie locali	59
6.1 Introduzione e motivazioni.....	59
6.2 Aspetti teorici dell'algoritmo.....	61
6.3 Implementazione.....	65
6.3.1 Versione 3D.....	70
7 Risultati	71
7.1 Analisi qualitativa.....	71
Conclusioni	87
Bibliografia e Sitografia	89

Ringraziamenti

Vorrei innanzitutto ringraziare sia il prof. Enrico Grisan che la Dott.ssa Letizia Squarcina per l'aiuto e la disponibilità nei miei confronti durante la stesura di questa tesi. Un grazie anche alla Dott.ssa Elisa Veronese, che ha sempre dato risposta in maniera tempestiva anche ai miei dubbi più banali. Inoltre desidero ringraziare sentitamente la mia famiglia, che mi ha educato e mi ha fornito i mezzi necessari per crescere e diventare la persona che sono ora. Un grazie speciale va anche agli amici dell'università, che hanno arricchito questi anni di duro lavoro con momenti di gioia e di spensieratezza. Infine un grazie particolare a mia sorella Stefania, che mi ha sempre sostenuto nei momenti difficili con i suoi preziosi consigli e la sua presenza, e al mio fratello "acquisito" Francesco, compagno di mille avventure e amico su cui posso sempre contare.

Introduzione

La Schizofrenia è una forma di psicosi caratterizzata, secondo le convenzioni scientifiche, dalla persistenza di sintomi di alterazione del pensiero, del comportamento e dell'affettività, dal carattere tendenzialmente cronico e recidivante, con una gravità tale da limitare le normali attività della persona. Staticamente la malattia si manifesta tra i 17 e i 25 anni per i maschi, e tra i 25 e i 35 anni per le femmine, con un'incidenza statistica simile per entrambi i sessi, ossia circa l'1.1% della popolazione mondiale. Raramente i sintomi si manifestano nell'infanzia o in età senile. Inoltre diversi studi hanno dimostrato che si tratta di un disturbo a trasmissione poligenica: circa il 10% delle persone con parenti di primo grado schizofrenici sviluppano la malattia, circa il 40% dei gemelli omozigoti presentano una concordanza del disturbo, mentre per i gemelli dizigoti la percentuale scende al 15%. Proprio a causa dell'assenza di sintomi in età infantile si può intuire quindi l'importanza di uno strumento diagnostico, capace di individuare le anomalie anatomico-cerebrali caratteristiche della malattia quando ancora essa non sia manifesta. Studi medici dimostrano infatti l'esistenza di differenze anatomico/funzionali tra strutture cerebrali di individui sani e individui schizofrenici, in particolare si nota che i soggetti patologici presentano: ingrandimento dei ventricoli, ingrandimento della zona dell'amigdala, diminuzione dell'attività della corteccia prefrontale, diminuzione generale dell'attività cerebrale, percentuali di perdita di materia grigia fino al 25% della massa totale per soggetti adolescenti.

Il fine ultimo di questa ricerca è quindi quello di individuare tali anomalie in soggetti adolescenti e pre-adolescenti (16 anni o inferiore), valutando nel contempo le prestazioni di diversi software e tecniche di segmentazione. In particolare i software analizzati sono: SPM nell'attuale versione SPM8, FSL versione 5.0, e l'algoritmo sviluppato in questo lavoro di tesi. Questi sono stati testati su volumi MRI di soggetti tra gli 11 e i 16 anni, con parenti di primo grado schizofrenici o monitorati per sospetta schizofrenia. Prima di arrivare ai risultati ottenuti verranno forniti cenni teorici sull'acquisizione MRI, e sulle tecniche di registrazione e segmentazione delle immagini, fondamentali per la comprensione

della procedura adottata. In seguito verranno illustrati nello specifico gli algoritmi adottati dai software in esame, lasciando infine spazio ai risultati e alle conclusioni a cui si è giunti.

Capitolo 1

Imaging a Risonanza Magnetica

1.1 Introduzione

La Risonanza Magnetica per *Imaging* (MRI) è una tecnica utilizzata principalmente in campo medico per generare immagini ad alta definizione dell'interno del corpo umano, senza l'utilizzo di radiazioni ionizzanti. L'MRI è basata sui principi della Risonanza Magnetica Nucleare (NMR), producendo immagini sulla base di variazioni, in fase e in frequenza, dell'energia nel *range* delle frequenze radio (RF) assorbita ed emessa dall'oggetto esaminato.

Inizialmente questa tecnica è stata progettata per l'*imaging* tomografico, ossia per la riproduzione di una sottile fetta del corpo umano a partire dal segnale NMR, e solo in seguito la tecnica è stata estesa al campo dell'*imaging* volumetrico. Il segnale utile proviene da nuclei di idrogeno caratterizzati da *spin* non nulli, soggetti ad intensi campi magnetici posti in condizione di risonanza.

Per comprendere le applicazioni dell'MRI in questo capitolo verrà illustrata la fisica di base della risonanza magnetica nucleare, e come il segnale MR possa essere manipolato sperimentalmente.

1.2 *Spin* e momento angolare

Lo *spin* è una proprietà fondamentale della natura, assieme alla massa e alla carica elettrica, e rappresenta il momento angolare (o magnetico) intrinseco di una particella.

Sono osservabili dall'NMR solo i nuclei che hanno un momento magnetico nucleare di *spin*, e che quindi si comportano come l'ago di una bussola che si orienta in un campo magnetico applicato. Il *momento magnetico nucleare di spin* μ è dato dalla relazione

$$\mu = \frac{\gamma I h}{2\pi} \quad (1.1)$$

dove γ è il rapporto giromagnetico, I è il numero quantico di spin nucleare, h è la costante di Planck ($6.626 \times 10^{-34} Js$).

Lo *spin* nucleare viene prodotto dalle particelle che costituiscono il nucleo, ossia da protoni e neutroni. Queste si comportano come se fossero in rotazione attorno al loro asse, e hanno *spin* $\frac{1}{2}$. In molti atomi (come nel ^{12}C) gli *spin* sono tutti appaiati, uno in opposizione all'altro, annullandosi reciprocamente: di conseguenza il nucleo atomico ha uno *spin* risultante $I = 0$. In altri atomi però, (come in 1H e in ^{13}C) il nucleo possiede uno *spin* risultante $I \neq 0$.

Se posto sotto l'influenza di un campo magnetico di intensità B_0 , lo *spin* si comporta come un vettore di momento magnetico, e si allinea al campo magnetico proprio come se fosse un magnete caratterizzato da un polo nord e un polo sud. Le possibili orientazioni che il nucleo può assumere in un campo magnetico sono governate dal numero quantico m , che può assumere valori da $-I$ a $+I$ (con incrementi di un'unità) per un totale di $2I + 1$ valori diversi. Nel caso di un nucleo con *spin* $\frac{1}{2}$ (come 1H) ci sono 2 possibili orientazioni: una con $m = +\frac{1}{2}$, e una con $m = -\frac{1}{2}$, ossia rispettivamente una configurazione detta a bassa energia (N-S-N-S) e una

configurazione detta ad alta energia (N-N-S-S). Tuttavia l'assorbimento di un fotone con energia

$$E = h\nu \quad (1.2)$$

dove ν è la sua frequenza, è in grado di avviare una transizione tra i due stati energetici.

L'allineamento al campo magnetico comunque non è perfetto, e il momento magnetico μ continua ad oscillare attorno a B_0 compiendo un moto di precessione (Figura 1) con una frequenza proporzionale alla differenza tra i due livelli energetici, detta *frequenza di Larmor*

$$\nu = \frac{\gamma B_0}{2\pi} \quad (1.3)$$

in cui si osserva che, all'aumentare dell'intensità del campo magnetico, aumenta la frequenza del moto di precessione, e quindi la differenza di energia tra i due livelli.

L'energia di cui un fotone ha bisogno per provocare nella particella una transizione di stato energetico (*condizione di risonanza*) è data dalla relazione

$$E = h\gamma B_0 \quad (1.4)$$

dove, nel caso particolare dell'idrogeno, $\gamma = 42.58 \frac{\text{MHz}}{\text{T}}$. Per gli esperimenti NMR la frequenza del fotone è dell'ordine della radiofrequenza, mentre nella MRI clinica abbiamo frequenze di circa 15-80 MHz per l'*imaging* con nuclei di idrogeno.

A temperatura ambiente, ponendo un gruppo di particelle in un campo magnetico esterno, il numero di *spin* a livello energetico più basso N^+ supera lievemente il numero di *spin* a livello energetico più alto N^- , e il loro rapporto è descritto dalla statistica di *Boltzmann*:

$$\frac{N^-}{N^+} = e^{-\frac{\Delta E}{kT}} \quad (1.5)$$

dove ΔE è la differenza energetica tra le due configurazioni, il parametro

$k = 1.3805 \times 10^{-23} \frac{J}{\text{Kelvin}}$ è la costante di *Boltzmann* e T è la temperatura in gradi *Kelvin*.

In una popolazione di particelle, *spin* che assorbono energia subiscono una transizione da stato energetico basso a stato energetico alto, viceversa *spin* che emettono energia subiscono la transizione opposta: il segnale di risonanza magnetica ha origine dalla differenza tra energia assorbita ed energia emessa, di conseguenza risulta proporzionale alla differenza di popolazione dei due stati.

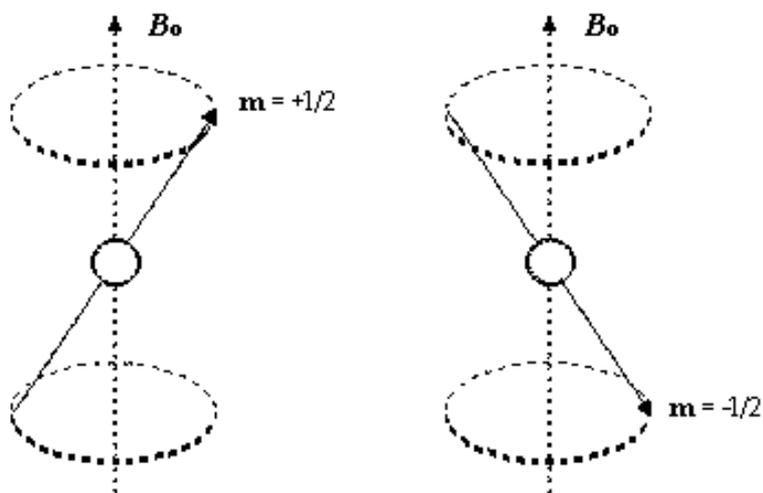


Figura 1 : Movimento di Precessione del momento magnetico nucleare in presenza di un campo magnetico esterno [11]

1.3 Produzione del segnale NMR

Si consideri una popolazione di *spin* sottoposta all'azione di un campo magnetico esterno. Se tale radiazione elettromagnetica ha la medesima frequenza della

frequenza di *Larmor* la sua energia potrà essere trasferita ai nuclei, generando allineamenti od opposizioni al campo magnetico degli *spin* nucleari. La somma vettoriale dei vettori di magnetizzazione degli *spin* è definita come *magnetizzazione netta o macroscopica* M_0 . Dato che esiste un piccolissimo sovrannumero di *spin* allineati con il campo magnetico B_0 , la magnetizzazione netta sarà di bassa intensità e allineata con il campo convenzionalmente lungo la direzione dell'asse Z (Figura 2). In tal caso la magnetizzazione netta prende il nome di *magnetizzazione longitudinale* M_z .

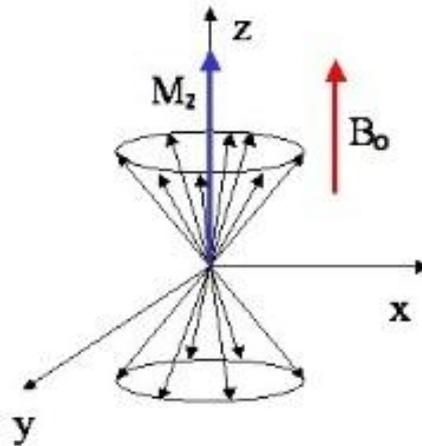


Figura 2 : Magnetizzazione longitudinale M_z [18]

Il segnale NMR negli strumenti più moderni viene generato con il *metodo ad impulso*: con questa tecnica tutti i nuclei di una specie vengono eccitati contemporaneamente da un impulso che contiene tutto l'intervallo di frequenza necessario.

1.3.1 Tempo di rilassamento *spin-reticolo* (T_1)

All'equilibrio dell'azione del campo magnetico esterno, la magnetizzazione netta avrà solo una componente lungo l'asse Z, e non si avrà alcuna componente trasversale sul piano XY ($M_{XY} = 0$).

Se ora si trasferisce energia ai nuclei per mezzo di un impulso di frequenza pari alla frequenza di *Larmor*, è possibile modificare l'intensità del vettore di magnetizzazione: trasferendo energia sufficiente, è possibile saturare la componente lungo Z ($M_Z = M_0$). Al termine dell'eccitazione il sistema tende a tornare nella condizione di equilibrio iniziale secondo la relazione

$$M_Z = M_0 \left(1 - e^{-t/T_1}\right) \quad (1.6)$$

dove T_1 è chiamato *tempo di rilassamento spin-reticolo*, ed è definito come il tempo necessario per far sì che la componente M_Z riacquisti il 63% del suo valore iniziale (Figura 3).

Effetto simile si ottiene se invece di annullare la componente longitudinale, la si inverte lungo l'asse $-Z$. Anche in questo caso, una volta esaurita l'eccitazione, il vettore magnetizzazione ritornerà progressivamente alla condizione di equilibrio lungo $+Z$, questa volta secondo la relazione

$$M_Z = M_0 \left(1 - 2e^{-t/T_1}\right) \quad (1.7)$$

ancora una volta T_1 è il tempo di rilassamento spin-reticolo necessario a ridurre la differenza tra M_Z e il suo valore di equilibrio di un fattore $1/e$.

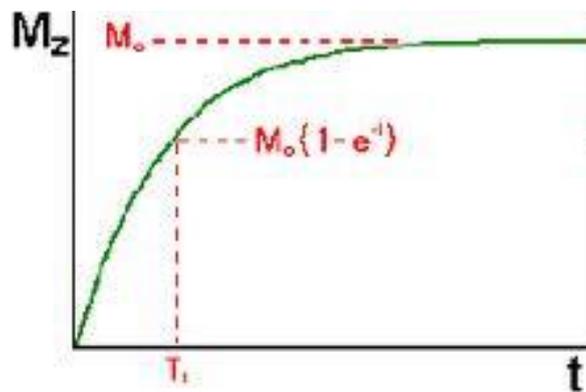


Figura 3 : Andamento dell'intensità della componente M_Z una volta esaurita l'eccitazione, secondo la relazione 1.6 [10]

1.3.2 Tempo di rilassamento *spin-spin* (T_2)

Se gli *spin* vengono irradiati lungo l'asse X (o analogamente lungo l'asse Y) da un impulso contenente la frequenza di *Larmor* specifica delle particelle in esame, a livello macroscopico M_0 si allontanerà progressivamente dall'asse Z per portarsi sul piano XY, iniziando un moto di precessione attorno a Z. Compare dunque la componente trasversale M_{XY} . Oltre a ruotare, la magnetizzazione risultante inizia a perdere fase, perché gli *spin* tra loro sono sottoposti ad un campo magnetico leggermente diverso. Di conseguenza più passa il tempo, maggiore sarà la perdita di fase. Cessato l'impulso, la magnetizzazione si riporta alla condizione iniziale.

Il decadimento della componente trasversale è rappresentato dalla relazione

$$M_{XY} = M_{XY0} e^{-t/T_2} \quad (1.8)$$

dove T_2 è la costante temporale di *rilassamento spin-spin*, ossia il tempo necessario a far sì che la componente trasversale M_{XY} si riduca del 63% rispetto al valore iniziale (Figura 4). Il fenomeno quindi consiste in un progressivo annullamento della componente trasversale, e contemporaneamente un aumento della componente longitudinale, fino a tornare all'equilibrio iniziale. Si nota inoltre che $T_2 \leq T_1$.

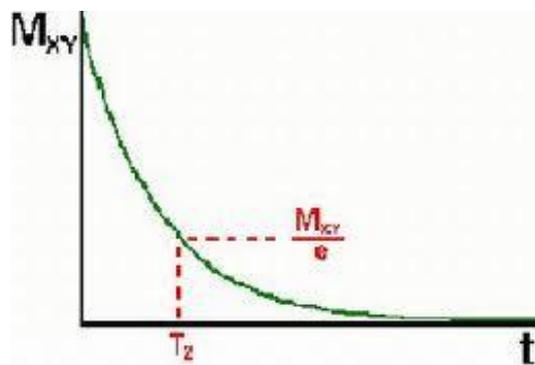


Figura 4 : Andamento dell'intensità della componente M_{XY} una volta esaurita l'eccitazione, secondo la relazione 1.8 [10]

Andando a valutare nello specifico i fattori che contribuiscono al decadimento della componente trasversale, questi sono:

- 1) le interazioni molecolari che contribuiscono ad un effetto molecolare detto T_2 *puro*;
- 2) variazioni del campo magnetico statico B_0 che portano ad un effetto detto T_2 di *disomogeneità del campo*;

La costante di tempo combinata T_2^* è legata a T_2 dei processi molecolari e a T_2 della disomogeneità del campo magnetico dalla relazione

$$1/T_2^* = 1/T_2 + 1/T_{2,disom} \quad (1.9)$$

1.4 Sequenze di acquisizione del segnale NMR

Fino a qui abbiamo visto come l'induzione di impulsi opportuni in un sistema di *spin* provochi la produzione di un segnale rilevabile. La rotazione del vettore di magnetizzazione trasversale attorno alla direzione del campo magnetico statico B_0 (asse Z), induce una corrente nella bobina posizionata attorno all'asse X. Riportando in un grafico l'intensità di tale corrente in funzione del tempo, si otterrà un'onda sinusoidale che decade naturalmente secondo la costante temporale T_2^* (Figura 5).

Il segnale originato dal libero decadimento della componente trasversale della magnetizzazione è chiamato FID (*Free Induction Decay*). Vedremo nel seguito alcune sequenze d'impulsi di diverse intensità e tempi di attivazione, attraverso cui è possibile ottenere segnali NMR con caratteristiche specifiche.

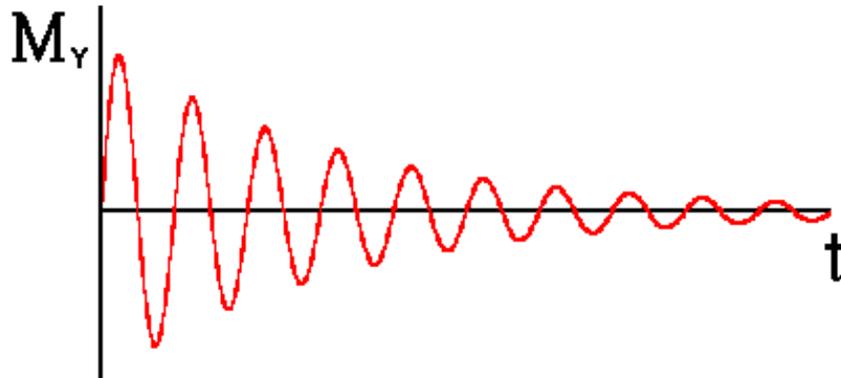


Figura 5 : FID [10]

1.4.1 Sequenza 90-FID

Una semplice sequenza è ottenuta applicando un impulso a 90° per ribaltare la magnetizzazione risultante sul piano XY. Terminato l'impulso la magnetizzazione inizia un moto di precessione attorno all'asse $+Z$, generando un segnale di decadimento della magnetizzazione trasversale di tipo FID. Questa sequenza può essere ripetuta più volte (ad esempio per migliorare il rapporto SNR) ottenendo un segnale S , che dipenderà da T_1 e dall'intervallo di tempo che intercorre tra due impulsi successivi TR , *tempo di ripetizione*, secondo la relazione

$$S = k\rho \left(1 - e^{-TR/T_1}\right) \quad (1.10)$$

nel quale k è una costante di proporzionalità e ρ è la densità degli *spin*.

1.4.2 Sequenza *spin-echo*

Questa sequenza viene comunemente usata per produrre un segnale NMR detto di *echo*. Ad un sistema di *spin* viene applicato un impulso di abbattimento a 90° , generando la componente sul piano XY della magnetizzazione. Questa in seguito inizia a perdere fase. Dopo un certo intervallo di tempo viene applicato un impulso a 180° che ribalta la magnetizzazione a 180° rispetto all'asse X; in questo modo la magnetizzazione ritorna almeno parzialmente in fase producendo un segnale chiamato *echo*. L'equazione del segnale S per una sequenza *spin-echo* ripetuta è data da

$$S = k\rho \left(1 - e^{-TR/T_1}\right) e^{-TE/T_2} \quad (1.11)$$

dove TR è il *tempo di ripetizione* e TE è definito *tempo di echo*, ovvero l'intervallo di tempo che intercorre tra un impulso a 90° e la massima ampiezza dell'*echo*. Tale equazione è valida a condizione che $TR \gg TE$.

1.4.3 Sequenza *inversion recovery*

In questa sequenza viene prima applicato un impulso a 180° , portando la magnetizzazione sull'asse $-Z$. In seguito la magnetizzazione tende a riportarsi sull'asse $+Z$ attraverso un processo di rilassamento *spin-reticolo*. Prima del raggiungimento dell'equilibrio, dopo un tempo TI (*tempo di inversione*) dall'impulso a 180° , viene applicato un impulso a 90° che ruota la magnetizzazione longitudinale sul piano XY. A questo punto la magnetizzazione inizia a ruotare su Z perdendo fase, e generando un segnale FID. Il segnale S per una sequenza singola di questo tipo sarà

$$S = k\rho \left(1 - 2e^{-TI/T_1}\right) \quad (1.12)$$

per una sequenza ripetuta ogni TR secondi sarà invece

$$S = k\rho \left(1 - 2e^{-TI/T_1} + e^{-TR/T_1}\right) \quad (1.13)$$

1.5 *Imaging* MRI

Come già è stato detto, l'*imaging* MRI è una modalità di *imaging* per la ricostruzione di oggetti, a partire dal segnale NMR provenienti dai nuclei degli atomi di idrogeno dell'oggetto esaminato. Il principio su cui si basa l'*imaging* MRI è l'equazione di risonanza 1.3, che lega con una relazione di proporzionalità la frequenza di risonanza degli *spin* al campo magnetico a cui sono sottoposti. Le informazioni richieste per la ricostruzione di un oggetto sono diverse, ed una di queste è senza dubbio la localizzazione spaziale dello stesso. Questa informazione tuttavia non è ottenibile da un solo campo magnetico costante, infatti in tal caso lo spettro del segnale NMR mostrerebbe un solo picco anche in presenza di più oggetti. La codifica spaziale dell'oggetto è invece ricavabile applicando, oltre al solito campo magnetico statico di elevata intensità, dei gradienti di campo magnetico lineari mono-direzionali G_x , G_y , G_z , rispettivamente lungo X,Y,Z. Questi sono gradienti di bassa intensità (pochi mT) che permettono di sottoporre ogni elemento del corpo da esaminare ad un campo magnetico leggermente diverso, e di conseguenza una diversa frequenza di risonanza. In questa situazione il segnale NMR acquisito è dato dalla somma di segnali a frequenze diverse, ottenibili dalla trasformata di *Fourier*. Questa procedura è chiamata *codifica in frequenza*, e fa sì che la frequenza di risonanza risulti proporzionale alla posizione dello *spin*

$$\nu = \gamma(B_0 + xG_x) = \nu_0 + \gamma x G_x \quad (1.14)$$

da cui

$$x = \frac{(v-v_0)}{\gamma G_X} \quad (1.15)$$

1.5.1 Metodo di retroproiezione

Un'estensione della codifica in frequenza è la tecnica di *imaging con retroproiezione*: in questa tecnica viene applicato un campo magnetico statico e un gradiente di campo magnetico mono-dimensionale a varie angolazioni, registrando per ciascuno di esse il segnale NMR. Se per esempio si vuole ricavare l'immagine di un oggetto sul piano YZ si applicano gradienti lungo la direzione +Y, e lungo le 360 direzioni corrispondenti ai 360 angoli compresi tra 0° e 359° con il medesimo asse. Registrati i segnali questi vengono poi retroproiettati nello spazio. Tale procedura di retroproiezione viene chiamata *trasformata di Radon*. Nei metodi convenzionali si usano solitamente 2 gradienti monodimensionali (lungo X e Y) e le loro combinazioni lineari conseguenti, per ottenere il gradiente di codifica richiesto

$$\begin{aligned} G_Y &= G_f \sin \theta \\ G_X &= G_f \cos \theta \end{aligned} \quad (1.16)$$

Un'altra fase importante per la retroproiezione è il processo di selezione della "fetta" da visualizzare. La selezione è realizzata applicando un impulso a RF contemporaneamente ad un gradiente di campo magnetico (lineare mono-dimensionale), di direzione perpendicolare al piano da acquisire. Un impulso a 90° ruoterà gli *spin* che sono localizzati in una fetta dell'oggetto. Tale impulso contiene un intervallo di frequenze, come evidenziato dalla trasformata di *Fourier* dell'impulso, che ha la forma di una funzione *sinc*. L'ampiezza della funzione *sinc* è massima alla frequenza della RF attivata; questa frequenza sarà ruotata di 90°,

mentre le frequenze minori e maggiori di questa saranno ruotate di angoli inferiori. L'applicazione di questo impulso a 90° , con un gradiente di campo magnetico nella direzione X, ruoterà di 90° alcuni degli *spin* in un piano perpendicolare all'asse X. Una soluzione alla scarsa definizione del profilo della fetta consiste nel modellare l'impulso a 90° secondo la forma di un impulso *sinc* con una distribuzione in frequenza a onda quadra. In conclusione nel metodo di retroproiezione un impulso a 90° , modellato come una funzione *sinc*, è applicato in congiunzione con un gradiente di selezione della fetta (G_Z). Un gradiente di codifica in frequenza viene applicato non appena il gradiente di selezione della fetta è stato spento. Il gradiente di codifica in frequenza è composto, in questo esempio, da una coppia di gradienti G_X e G_Y . I FID sono trasformati secondo *Fourier* per produrre gli spettri nel dominio delle frequenze, che retroproiettati produrranno l'immagine (Figura 6).

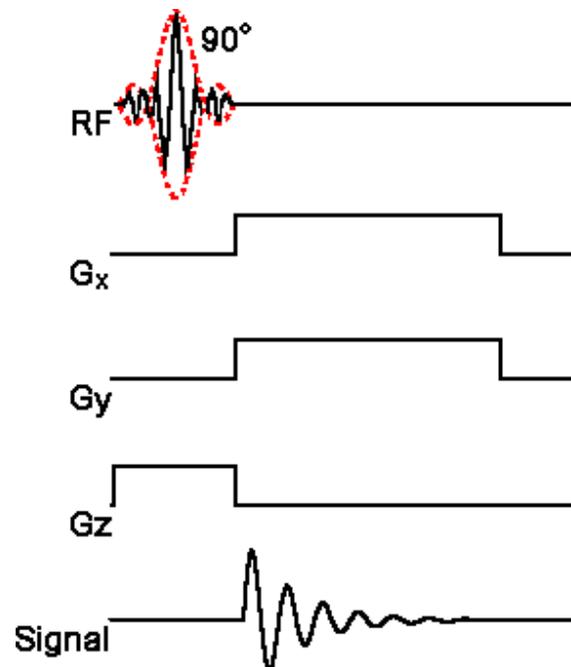


Figura 6 : Sequenza di impulsi e gradienti applicati per il metodo di retroproiezione [10]

1.5.2 Codifica di fase

Il gradiente di codifica di fase è un gradiente del campo magnetico B_0 , usato per impartire al vettore di magnetizzazione trasversale un angolo di fase specifico. L'angolo di fase dipende dalla localizzazione, in un determinato istante temporale, del vettore di magnetizzazione trasversale. Mentre il gradiente di codifica di fase è acceso, ciascun vettore di magnetizzazione trasversale ha la propria (unica) frequenza di *Larmor*. Se il gradiente nella direzione X viene spento, il campo magnetico esterno subito da ciascuno *spin* è, per tutti gli scopi pratici, identico. Perciò la frequenza di *Larmor* di ciascun vettore di magnetizzazione trasversale risulterà identica. L'angolo della fase ϕ di ciascun vettore, d'altra parte, non è lo stesso. L'angolo della fase è l'angolo che il vettore di magnetizzazione forma con un asse di riferimento, detto asse Y, al tempo in cui il gradiente di codifica di fase viene spento: la valutazione delle varie fasi degli *spin* ci permette quindi di distinguerli nella loro posizione lungo l'asse X.

1.5.3 Immagini T_1 , T_2 , ρ

Il tempo di rilassamento *spin*-reticolo T_1 , il tempo di rilassamento *spin*-*spin* T_2 e la densità di *spin* ρ , sono proprietà degli *spin* dei tessuti. Il loro valore cambia da un tessuto normale all'altro, e da un tessuto patologico all'altro; sono dunque responsabili del contrasto tra tessuti nei vari tipi di immagine.

Considerando le sequenze di tipo *spin-echo* viste in precedenza, l'aspetto di un'immagine MR può essere modificato drasticamente variando i tempi TE e TR .

L'espressione del momento magnetico combinato (trasversale e longitudinale) è data dal segnale 1.11, con la condizione $TR \gg TE$.

Sequenze con TR lungo ($> 2000\ ms$) e TE breve ($< 30\ ms$), danno immagini quasi indipendenti da T_1 e T_2 e vengono chiamate immagini a densità protonica pesata.

Sequenze con TR breve ($< 600\ ms$) e TE breve ($< 30\ ms$), danno immagini T_1 pesate, perché sarà T_1 a provocare la maggior parte della variazione del segnale.

Se infine si adottano sequenze con TR lungo ($> 2000\ ms$) e TE lungo ($> 80\ ms$), domina il termine di decadimento trasverso e quindi ottengo immagini T_2 pesate.

Come è possibile vedere in Figura 7, nelle immagini T_1 pesate le strutture con T_1 lungo (fluido) hanno un segnale più basso (scuro), mentre le strutture grasse hanno un segnale più elevato; viceversa nelle immagini T_2 pesate le strutture con T_2 lungo (fluido) hanno un segnale più alto, mentre il grasso presenta un segnale più basso; infine immagini a densità protonica pesata presentano un segnale di liquor intermedio tra le due.

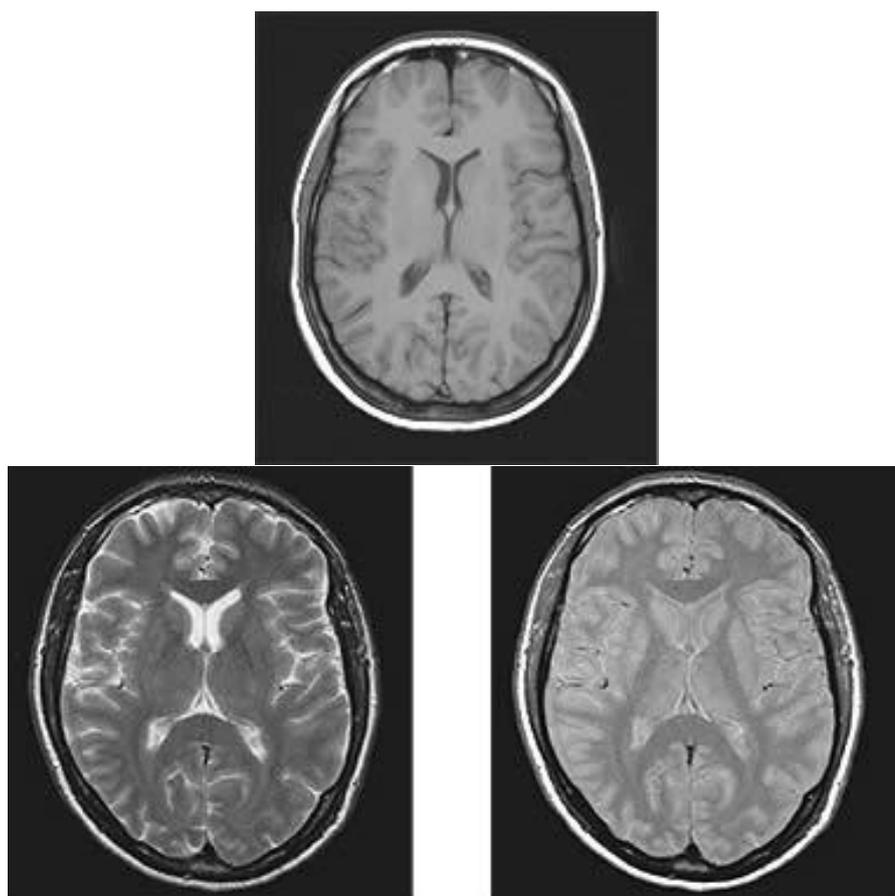


Figura 7 : Esempi di immagine T_1 pesata(in alto), T_2 pesata (in basso a sinistra) e ρ -pesata (in basso a destra)

Capitolo 2

Registrazione di immagini

2.1 Il problema della registrazione

Il processo di registrazione e co-registrazione è un passo cruciale per qualunque tipo di analisi di immagini biomedicali, in quanto solitamente l'informazione finale è ottenuta dalla combinazione di dati proveniente da diverse immagini. *La registrazione è il processo di allineamento di immagini con il quale oggetti corrispondenti possono essere facilmente confrontati tra loro* (D.J. Hawkes, *Medical Image Registration*).

In termini matematici, date le coordinate di un insieme di punti corrispondenti in un'immagine $\{(x_i, y_i)(X_i, Y_i): i = 1, \dots, N\}$ è necessario determinare la funzione $f(x_i, y_i)$ le cui componenti sono tali per cui $X_i = f_x(x_i, y_i)$ e $Y_i = f_y(x_i, y_i)$ con $i = 1, \dots, N$. Esiste quindi un'immagine detta *immagine reference* (o *sorgente* o *fissa*) che viene lasciata inalterata e usata, appunto come riferimento, e un'immagine *target* (o *moving*), che viene trasformata geometricamente per allinearla spazialmente all'immagine reference; la *trasformazione* (o *funzione trasformazione*) viene infine usata per deformare l'immagine *target*, affinché abbia la stessa geometria dell'immagine *reference*.

Gli ambiti di applicazione della registrazione sono molteplici, solitamente viene utilizzata per:

- 1) Integrare le informazioni di immagini acquisite con modalità diverse (*Registrazione multi-modale intra-paziente*);
- 2) Monitorare i cambiamenti, in termini di dimensione e forma, in determinati intervalli di tempo (*Registrazione mono-modale intra-paziente*);
- 3) Registrare da molti soggetti per sviluppare un atlante d'organo (*Registrazione mono-modale multi-paziente*).

2.2 Metodi di registrazione

In generale non esiste un metodo di registrazione “*all purpose*”, in quanto i metodi si diversificano in base a diversi fattori (tipo di deformazione geometrica voluta, tipologia di rumore presente nelle immagini, grado di esattezza richiesta dall'operatore, e via dicendo...). Tuttavia è possibile riconoscere alcune fasi salienti del processo di registrazione attraversate dalla maggior parte dei metodi, ossia

- 1) *Riconoscimento delle caratteristiche*: consiste nel riconoscimento di caratteristiche quali bordi, linee chiuse, intersezioni, ecc..., tale processo può essere effettuato manualmente o, preferibilmente, automaticamente e le varie caratteristiche possono essere rappresentate ed individuate per una successiva analisi tramite *control points* (CPs);
- 2) *Matching delle caratteristiche*: si vanno a valutare le corrispondenze tra le caratteristiche tra immagine target e immagine di riferimento;
- 3) *Stima dei modelli di trasformazione*: in questo passaggio vengono stimati sia il tipo di trasformazione necessaria per l'allineamento dei punti tra

target e reference, sia i parametri della trasformazione. La scelta della funzione di mappatura viene effettuata sulla base dei risultati del passo precedente;

- 4) *Ricampionamento e trasformazione delle immagini*: è la trasformazione dell'immagine sotto esame tramite la funzione di mappatura.

Gli algoritmi di registrazione possono essere suddivisi secondo diversi criteri, nel seguito verrà presentata la classificazione proposta da *Van den Elsen et al.* [20]

I criteri di suddivisione per questa classificazione sono:

- 1) Dimensioni;
- 2) Concetti alla base dei metodi di registrazione;
- 3) Natura e dominio della trasformazione;
- 4) Interazione dell'utente;
- 5) Procedura di ottimizzazione;
- 6) Modalità coinvolte;
- 7) Soggetto della registrazione.

2.2.1 Dimensioni

La registrazione può avvenire solo nello spazio nelle modalità 2D/2D, 2D/3D, 3D/3D, oppure nello spazio e nel tempo. Una registrazione di tipo 3D/3D comporterà in generale una mole maggiore di dati da trattare rispetto ad una registrazione 2D/2D, e conseguentemente una maggiore complessità computazionale. Tale fattore potrebbe essere di scarsa importanza per quanto riguarda un'applicazione offline, tuttavia risulta un parametro critico nelle applicazioni in tempo reale (in sala operatoria).

La registrazione nello spazio e nel tempo viene applicata invece quando si ha a che fare con acquisizioni multiple nel tempo di uno stesso soggetto, come nel caso di monitoraggio della crescita di un tessuto, per esempio.

2.2.2 Concetti alla base dei metodi di registrazione

La distinzione si basa fondamentalmente sul tipo di acquisizione effettuata oltre che sulle scelte tecnologiche, e successivamente metodologiche, per la registrazione. In generale si distinguono 3 categorie: *acquisizione simultanea*, *allineamento estrinseco* e *allineamento intrinseco*.

Nell'acquisizione simultanea si ha a che fare sostanzialmente con particolari macchinari (TAC_PET, TAC_SPECT) in grado di acquisire due tipologie diverse di immagini nella stessa seduta. Chiaramente le due acquisizioni non avverranno realmente in simultanea, in quanto le immagini provenienti da diverse tecnologie richiederanno diverse tempistiche di acquisizione. Tuttavia nelle ipotesi di paziente immobile durante tutto il processo e perfetta calibrazione mutua tra i sistemi di riferimento dei macchinari utilizzati, la registrazione sarà già compiuta in fase di acquisizione.

I metodi basati sull'*allineamento estrinseco* sfruttano invece la presenza di *markers* che possono essere esterni o interni. Nel primo caso avremo il vantaggio della non invasività, tuttavia avremo grossi limiti sull'accuratezza (si possono muovere con la cute del paziente); nel secondo caso avremo risultati migliori a discapito di una maggiore invasività. In generale questi metodi sfruttano algoritmi di registrazione semplici e veloci, ma portano con se problemi legati alla correttezza del posizionamento dei *markers*, oltre al fatto che come detto i metodi più efficaci risultano anche i più invasivi.

Infine i metodi basati sull'*allineamento intrinseco* sfruttano esclusivamente caratteristiche presenti nelle immagini stesse in cui è presente solo il paziente. Possono essere distinte in questo caso 2 sottocategorie:

- 1) *Metodi basati sulle caratteristiche*: i punti caratteristici possono essere *anatomici* (identificati dall'utente come importanti nell'anatomia generale del soggetto), o *geometrici* (punti di massima curvatura, angoli, ecc..). I primi forniscono risultati migliori ma richiedono competenza da parte dell'utente. Le *features* vengono acquisite tramite algoritmi di segmentazione, che determinano di conseguenza la bontà della registrazione.
- 2) *Metodi basati sulle proprietà dei voxel*: a differenza dei precedenti operano direttamente sui livelli di grigio dell'immagine senza, in teoria, l'uso di segmentazioni o di intervento da parte dell'utente. Una prima categoria di questi metodi trasforma l'informazione dei livelli di grigio in un set di scalari o direzioni, calcolando il centro di gravità delle immagini e i loro assi principali, i quali sono poi allineati nella registrazione. I vantaggi sono la velocità e la semplicità di implementazione, gli svantaggi invece sono la scarsa accuratezza e la necessità a volte di una pre-segmentazione. La seconda categoria invece sfrutta l'intera immagine durante tutta la registrazione, fornendo una tecnica flessibile in quanto non trasforma i dati originali. Tuttavia sono algoritmi caratterizzati tendenzialmente da una elevata complessità computazionale.

2.2.3 Natura e dominio della trasformazione

La registrazione sostanzialmente applica all'immagine target una trasformazione T che può avere diverse caratteristiche. Partendo dalla tipologia più particolare a quella più generale si possono avere trasformazioni: *rigide*, *affini*, *proiettive*, *non rigide*.

Le *trasformazioni rigide* mantengono invariate le distanze tra punti, di conseguenza in questa categoria troviamo solo rotazioni, traslazioni e riflessioni.

Le *affini* mantengono il parallelismo tra rette e comprendono trasformazioni di scala, di similitudine o di *shear*. Le *proiettive* mappano rette in rette. Infine le *trasformazioni non rigide* mappano rette in curve e possono essere polinomiali, non-lineari o deformabili (basate su *splines* o su leggi fisiche).

Per quanto riguarda il dominio della trasformazione, si definisce *trasformazione globale* quella trasformazione che opera su tutta l'immagine, mentre se si opera su porzioni della stessa si parla di *trasformazione locale*.

2.2.4 Interazione con l'utente

Possiamo avere 3 diversi gradi di interazione dell'utente. Nel primo livello vi sono i *metodi interattivi*, in cui è l'utente stesso ad effettuare la registrazione mentre il software fornisce solo gli strumenti necessari ad eseguirla. Nel secondo livello vi sono i *metodi semi-automatici* in cui all'utente spetta solo una parte della fase di registrazione (generalmente l'inizializzazione, o brevi interazioni durante il processo). Infine nell'ultimo livello si hanno i *metodi completamente automatici* in cui l'interazione con l'utente risulta essere minima, sufficiente a fornire all'algoritmo i dati da elaborare e i parametri. Questi ultimi metodi hanno l'indubbio vantaggio della velocità di esecuzione oltre al fatto di poter essere sfruttati anche da utenti con scarse competenze nel campo, tuttavia a seconda delle applicazioni è possibile ottenere risultati poco robusti. Viceversa una maggiore interazione da parte dell'utente richiede da quest'ultimo una competenza notevole, oltre che tempistiche decisamente superiori.

2.2.5 Procedura di ottimizzazione

Riguarda fundamentalmente il processo di derivazione dei parametri per l'allineamento delle immagini. Tale processo può avvenire direttamente tramite calcolo esplicito, oppure ricavati attraverso la ricerca dell'ottimo di una funzione. Quest'ultimo metodo è sicuramente il più usato in generale: si ha una funzione realizzata ad hoc contenente i parametri della registrazione, e si ricercano quei parametri che la ottimizzano. Il calcolo diretto dei parametri è invece relegato alle applicazioni più semplici.

2.2.6 Modalità coinvolte

Questo tipo di classificazione si basa sulla natura delle immagini da registrare: possiamo avere a che fare, infatti, con immagini ricavate con la medesima modalità, come per esempio due TAC o due radiografie (*Monomodale*), oppure è possibile fare una registrazione tra due immagini ottenute con modalità diverse (*Multimodale*). In alternativa è possibile effettuare una registrazione tra un'immagine ricavata con una certa modalità e un modello, o ancora il paziente stesso.

2.2.7 Soggetto della registrazione

Tale classificazione è suddivisa semplicemente in 2 categorie: *intrasubject* o *intersubject*. Nel primo caso tutte le immagini coinvolte nella registrazione

provengono dal medesimo paziente, nel secondo caso invece almeno una immagine proviene da un soggetto diverso (o da un modello).

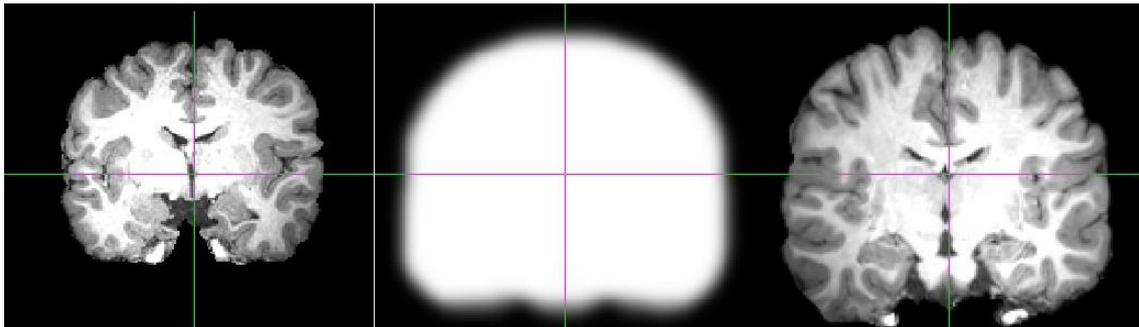


Figura 8: Esempio del risultato (a destra) della registrazione di un'immagine T1 (a sinistra) usando un *template* di riferimento (al centro)

Capitolo 3

Segmentazione di immagini

3.1 Definizioni e principi di segmentazione

In generale un'immagine contiene un insieme di oggetti diversi ivi rappresentati: lo scopo degli algoritmi di segmentazione è quello di dividere l'immagine in regioni differenti, ognuna delle quali contenente uno solo degli oggetti in esame. La segmentazione di un'immagine non implica una classificazione, bensì solo la partizione della stessa in regioni omogenee senza alcuna informazione su tali regioni, o sulla relazione tra le stesse. Essendo inoltre gli algoritmi di segmentazione non basati su particolari teorie fisico-matematiche, esiste una grande varietà di algoritmi a disposizione, molti dei quali basati su metodi *ad hoc* per specifiche applicazioni.

Gli algoritmi di segmentazione possono essere suddivisi come segue:

- Algoritmi basati sulla conoscenza globale o parziale dell'immagine (*knowledge based*), in cui la conoscenza è basata, ad esempio, sugli istogrammi di alcune caratteristiche dell'immagine;
- Algoritmi basati sui contorni (*edge-based*);

- Algoritmi basati sulle regioni (*region-based*)

Per un'immagine ideale, i metodi *edge* e *region based* producono gli stessi risultati per vie diverse, i primi ricercando i contorni chiusi a partire da regioni tramite metodi di inseguimento dei bordi stessi (*border following* o *tracker following*), i secondi a partire dai contorni con tecniche di riempimento delle regioni (*region filling*). Nelle immagini reali tuttavia risulta difficile riconoscere univocamente regioni e contorni, a causa del rumore normalmente presente. Di conseguenza algoritmi diversi produrranno diversi risultati.

La partizione dell'immagine $f(i, j)$ in regioni diverse R_1, R_2, \dots, R_n deve soddisfare alcune proprietà fondamentali

- 1) *Partizione esaustiva*:

$$\bigcup_{k=1}^n R_k = f(i, j)$$

- 2) Ogni regione R_i deve soddisfare un determinato predicato (o criterio)

$$P(R_i) : \text{vero } \forall i = 1, \dots, n$$

- 3) Ogni regione R_i risulta spazialmente connessa (nel caso di porzioni di immagine non appartenenti alla stessa classe)
- 4) Pixel appartenenti a regioni R_i e R_j , quando considerati congiuntamente, non soddisfano il predicato

$$P(R_i \cup R_j) = \text{Falso}$$

- 5) *Partizione esclusiva*:

$$R_i \cap R_j = \emptyset \text{ con } i \neq j$$

3.2 Segmentazione con sogliatura

Si tratta del metodo di segmentazione più semplice, e consiste sostanzialmente nel fissare una certa soglia S sui livelli di grigio allo scopo di distinguere gli oggetti dallo sfondo. La segmentazione è ottenuta semplicemente ponendo a valori di luminosità diversi i pixel dell'immagine, sopra e sotto il valore di S . Naturalmente è anche possibile fissare più soglie S_1, S_2, \dots, S_n allo scopo di distinguere gli oggetti usando diversi livelli di grigio.

La scelta della soglia solitamente è basata sull'analisi dell'istogramma dell'immagine. In Figura 9 viene mostrato l'istogramma di un'immagine, in cui la scelta delle soglie risulta piuttosto ovvia ed intuitiva.

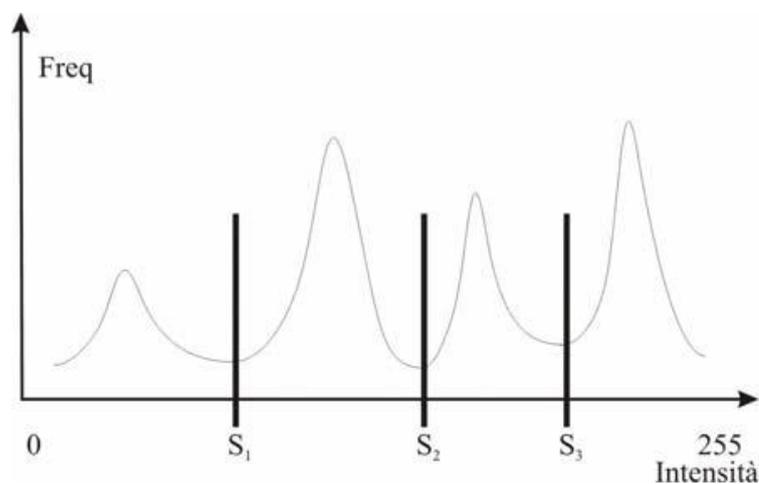


Figura 9 : Selezione delle soglie ottimali basata sull'osservazione dell'istogramma di un'immagine [8]

Chiaramente si intuisce come l'effettiva semplicità di questa tipologia di segmentazione sia però accompagnata da forti limitazioni: la segmentazione con

sogliatura porta a buoni risultati nel caso di immagini che presentano un istogramma bimodale (o con più modi purché ben distinguibili come nell'esempio in figura); nel caso contrario invece, non solo risulterà difficile la scelta della soglia, ma il risultato ottenuto con la segmentazione sarà inevitabilmente di scarsa qualità.

3.3 Segmentazione basata sull'estrazione dei bordi

Un *bordo* (o *contorno*) può essere definito come un insieme di punti caratterizzati dalla massima variazione di luminosità in direzione normale alla tangente in ogni punto del bordo stesso. Per l'individuazione di tali punti è possibile considerare o il massimo della derivata prima dell'immagine, o gli zeri della derivata seconda. La derivata prima produce contorni più spessi e ha una risposta più forte a cambiamenti a rampa; la derivata seconda invece produce contorni più sottili, ha una risposta più forte al dettaglio fine (quindi accentua di più il rumore). inoltre produce un contorno doppio ai cambiamenti a gradino.

In uno spazio bidimensionale è possibile calcolare la derivata prima tramite il *gradiente* $\nabla f(x, y)$, e la derivata seconda tramite il *Laplaciano* $\nabla^2 f(x, y)$, dati da

$$\nabla f(x, y) = (f'_x, f'_y) \quad (3.1)$$

$$\nabla^2 f(x, y) = f''_{xx} + f''_{yy} \quad (3.2)$$

definendo opportune formulazioni discrete delle derivate.

A causa del rumore tuttavia molto spesso i bordi ottenuti risultano interrotti, è necessario dunque utilizzare delle tecniche che ricolleghino e chiudano i bordi spezzati (algoritmi di *Edge-linking*). Vi sono diverse strategie a tale scopo: metodi di approssimazione lineare e non lineare (se è possibile ricollegare i bordi con

segmenti rettilinei o curvilinei), metodi che sfruttano conoscenze a priori sui bordi, metodi basati sull'uso di grafi, ecc...

3.4 Segmentazione basata sulle regioni

Gli algoritmi di ricerca dei bordi sono limitati dalla presenza del rumore. Per immagini molto rumorose è possibile sfruttare la strategia opposta, ossia quella di partire da delle piccole regioni (*regioni seme*) che soddisfano pienamente un criterio di omogeneità, queste vengono espanse per iterazioni successive aggiungendo via via i pixel delle zone limitrofe, verificando sempre che il criterio venga rispettato. Il processo ha fine quando tutti i pixel dell'immagine vengono aggiunti a una regione.

3.4.1 Segmentazione *region splitting and merge*

Questa strategia combina assieme i vantaggi delle tecniche di suddivisione e fusione di regioni. Inizialmente l'intera immagine viene suddivisa (*Split*) in regioni chiamate *seme*, continuando a dividere finché le singole regioni non soddisfano un determinato predicato (solitamente una condizione sull'omogeneità). In seguito si passa a unire tra loro le regioni (*Merge*) per cui, una volta fuse, il predicato risulta verificato. I passaggi di divisione e fusione vengono reiterati più volte, fino a termine dell'algoritmo.

3.5 Segmentazione basata su PDE

A questa categoria appartengono tutte quelle tecniche di segmentazione che separano gli oggetti dell'immagine grazie alla propagazione di una curva (chiamata anche *contorno attivo*), basata sul raggiungimento del minimo di un funzionale ad hoc. Tale funzionale, o funzione energia, può essere realizzato tenendo conto di diversi aspetti dell'immagine, rendendo anche possibile utilizzare una notevole gamma di conoscenze a priori per far evolvere il contorno attivo in maniera opportuna.

In generale è possibile distinguere due approcci fondamentali:

- Contorni Attivi Espliciti (o *Snakes*), che seguono un approccio Lagrangiano;
- Contorni Attivi Impliciti (o *Level Set*), che seguono un approccio Euleriano;

Entrambi gli approcci hanno i loro vantaggi e svantaggi. Il primo è un modello basato sui contorni, e aggiunge al funzionale di evoluzione un termine che ferma la curva una volta raggiunto il bordo degli oggetti da segmentare (solitamente il termine è basato sul gradiente dell'immagine). Spesso inoltre viene usata una forza *balloon* per allargare l'influenza di questa azione di "guida" verso i bordi. Si può sin da subito osservare che questa categoria di contorni attivi ha il duplice problema della scelta della grandezza opportuna del balloon, e della difficoltà di riconoscimento dei bordi da parte del gradiente nel caso di immagini con contorni poco definiti. Il modello *Level Set* invece è un approccio basato sulle regioni ed ha indubbiamente vantaggi maggiori rispetto al modello esplicito: innanzitutto è meno sensibile all'inizializzazione della curva (la funzione evolverà opportunamente a prescindere dalla condizione iniziale), inoltre non sfruttando il gradiente può segmentare anche oggetti con bordi poco riconoscibili, o addirittura del tutto assenti.

Nel prossimo capitolo verrà trattata in maniera dettagliata la teoria sui *Level Set*, approccio scelto per questo lavoro di tesi.

Capitolo 4

Level Set

L'approccio *Level Set* è stato presentato ed ampiamente utilizzato, oltre che migliorato nelle sue successive versioni, da *Osher e Sethian* [1]. Nell'articolo originale del 1988 introdussero infatti il concetto di modelli geometrici deformabili, che davano una formulazione implicita del contorno deformabile secondo una rappresentazione di tipo *Level Set*. Tale approccio permette una modifica automatica della curva secondo la topologia dei bordi degli oggetti dell'immagine, tenendo conto di curve e cuspidi eventualmente presenti.

4.1 Formulazione tradizionale della funzione *Level Set*

La rappresentazione matematica della curva C è data in maniera implicita da

$$C = \{(x, y) \mid \Phi(x, y) = 0\} \quad (4.1)$$

dove Φ è una funzione di *Lipschitz*, denominata comunemente *funzione Level Set*. Da notare come C non abbia dipendenza esplicita da alcun parametro. Per far sì che Φ assuma valori nulli sui contorni, è necessario che essa abbia segni opposti all'interno e all'esterno di C , per cui Φ assumerà le seguenti proprietà

$$\Phi(x, y) \begin{cases} < 0: (x, y) \text{ all'interno di } C \\ = 0: (x, y) \in C \\ > 0: (x, y) \text{ all'esterno di } C \end{cases} \quad (4.2)$$

La scelta dei segni è arbitraria, tuttavia in 4.2 viene presentata quella trovata più conveniente dalla maggior parte degli autori.

Nell'approccio tradizionale [1] viene usata una forza artificiale per modificare e aggiornare Φ . Tale forza produce un movimento di C nel tempo artificiale t lungo la direzione normale, con velocità F . Definiamo $\Phi(t, x_p(t), y_p(t))$ il percorso di un punto appartenente al contorno, nell'istante arbitrario t e, seguendo la definizione di funzione Level Set, vale che

$$\Phi(t, x_p(t), y_p(t)) = 0 \quad (4.3)$$

In alternativa è possibile far valere la relazione 4.3 per $t = 0$: $\{\Phi(0, x_p(0), y_p(0)) = \Phi(0, \vec{x}_p(0)) = 0\}$ e imporre che non vi siano ulteriori cambiamenti di Φ nel dominio del tempo implementando il sistema

$$\begin{aligned} \Phi(0, \vec{x}_p(0)) = 0 & \iff \Phi(0, \vec{x}_p(0)) = 0 \\ \frac{d\Phi}{dt}(t, \vec{x}_p(t)) = 0 & \iff \frac{\partial\Phi}{\partial t}(t, \vec{x}_p(t)) + \nabla\Phi(t, \vec{x}_p(t)) \cdot \frac{d\vec{x}_p(t)}{dt} = 0 \end{aligned} \quad (4.4)$$

che può essere esteso all'intero dominio del contorno nella forma

$$\begin{aligned} \Phi(0, \vec{x}(0)) &= \Phi_0(x, y) \\ \Phi(t, \vec{x}(t)) + \nabla\Phi(t, \vec{x}(t)) \cdot \frac{d\vec{x}(t)}{dt} &= 0 \quad \vec{x}(t) \in C(t) \end{aligned} \quad (4.5)$$

dove $\{(x, y) | \Phi_0(x, y) = 0\}$ è il contorno iniziale.

Ora è possibile introdurre la funzione velocità F , che rappresenta esattamente il movimento del contorno in direzione normale rispetto al tempo artificiale:

$$F = \frac{d\vec{x}(t)}{dt} \cdot \vec{n} \Leftrightarrow F \|\nabla \Phi\| = \frac{d\vec{x}(t)}{dt} \cdot \nabla \Phi(t, \vec{x}(t)) \quad \vec{x}(t) \in C(t) \quad (4.6)$$

dove $\vec{n} = \frac{\nabla \Phi}{\|\nabla \Phi\|}$ esprime il fatto che sono ammessi solo movimenti non tangenziali, in quanto i movimenti tangenziali non producono modifiche della curva.

Sostituendo la 4.6 nella 4.5 si ottiene all'equilibrio

$$\begin{aligned} \Phi(0, \vec{x}(0)) &= \Phi_0(x, y) \\ \Phi(t, \vec{x}(t)) &= -F \|\nabla \Phi\| \quad \vec{x}(t) \in C(t) \end{aligned} \quad (4.7)$$

che risolve il problema della valutazione della funzione Φ .

In seguito è possibile quindi stabilire l'aggiornamento della funzione *Level Set* secondo lo schema iterativo

$$\begin{aligned} \Phi(0, \vec{x}(0)) &= \Phi_0(x, y) \\ \Phi(t + \Delta t, \vec{x}(t)) &\cong \Phi(t, \vec{x}(t)) - \Delta t \cdot F \|\nabla \Phi\| \end{aligned} \quad (4.8)$$

Tali equazioni tuttavia non possono essere direttamente implementate senza una rappresentazione delle funzioni Φ e F . La prima può essere facilmente realizzata andando ad assegnarle un valore significativo, positivo o negativo in concordanza con le proprietà in 4.2. Ad esempio è possibile assegnare come valore la distanza Euclidea di un punto (x, y) rispetto alla curva. Per quanto riguarda F , la sua scelta risulta più complicata e dipende strettamente dal tipo di applicazione e dall'obiettivo preposto. Un semplice esempio è quello di considerare per il movimento la curvatura media del contorno, per cui

$$F = \operatorname{div} \left(\frac{\nabla \Phi}{\|\nabla \Phi\|} \right) \quad (4.9)$$

che sostituita alle equazioni precedenti fornisce una possibile soluzione.

4.2 Funzionale di Energia

È possibile inserire la stessa funzione *Level Set* all'interno di una rappresentazione implicita tramite una funzione energia E . Tale strategia permette di tenere conto non solo dei punti sulla frontiera del contorno, ma anche di imporre delle condizioni su tutti i restanti punti del dominio. Il tutto viene considerato in un problema di minimizzazione del funzionale energetico, che produce di conseguenza il raggiungimento di una implicita rappresentazione del contorno.

Per la formulazione ricercata è necessario innanzitutto definire la funzione di *Heaviside* H e la funzione di *Dirac* δ

$$H(x) = \begin{cases} 1, & x \geq 0 \\ 0, & x < 0 \end{cases} \quad \delta(x) = \frac{dH(x)}{dx} \quad (4.10)$$

ora definendo la funzione densità di energia come

$$f: \begin{cases} R^n \times R \times R^n \rightarrow R \\ (x, \Phi, \nabla\Phi) \rightarrow f(x, \Phi, \nabla\Phi) \end{cases} \quad (4.11)$$

il funzionale di energia, dipendente da f risulta dunque rappresentato da

$$E(\Phi) = \int_{\Omega} f(x, \Phi(x), \nabla\Phi(x)) dx \quad (4.12)$$

possiamo ora scomporre tale funzionale in tre componenti, ossia rispettivamente la componente di energia calcolata sul contorno ed espressa tramite la funzione di

Dirac, e le due componenti di energia, interna ed esterna al contorno, espresse tramite la funzione di *Heaviside* nelle seguenti espressioni

$$\begin{aligned} E_C(\Phi) &= \int_C f \, dx = \int_{\Omega} \delta(x) \cdot \|\nabla\Phi\| \cdot f \, dx \\ E_{in}(\Phi) &= \int_{\Phi < 0} f \, dx = \int_{\Omega} (1 - H(\Phi)) \cdot f \, dx \\ E_{out}(\Phi) &= \int_{\Phi > 0} f \, dx = \int_{\Omega} H(\Phi) \cdot f \, dx \end{aligned} \quad (4.13)$$

ottenendo quindi l'energia totale come somma delle tre componenti

$$E(\Phi) = E_C(\Phi) + E_{in}(\Phi) + E_{out}(\Phi) \quad (4.14)$$

Nel prossimo paragrafo verrà analizzato il metodo proposto da *Chan e Vese* [2] come caso particolare.

4.3 Metodo di *Chan-Vese*

Nel seguito verrà preso in considerazione $\Omega \subset \mathbb{R}^2$ sottoinsieme aperto la cui frontiera è $\partial\Omega$, l'immagine u_0 è definita da $u_0 : \Omega \rightarrow \mathbb{R}$; C invece è definita come il contorno di un sottoinsieme aperto $\omega \subset \Omega$.

Per spiegare meglio il metodo proposto da *Chan e Vese* supponiamo di voler segmentare l'immagine u_0 , composta da due regioni distinte di intensità relativamente costanti. Consideriamo quindi u_0^i e u_0^o rispettivamente le intensità di grigio all'interno e all'esterno dell'oggetto da segmentare, e C_0 il contorno di tale struttura.

Il funzionale di energia da minimizzare sarà

$$F_1(C) + F_2(C) = \int_{interno(C)} |u_0 - c_1|^2 dx + \int_{esterno(C)} |u_0 - c_2|^2 dx \quad (4.15)$$

dove C è una curva variabile e le costanti c_1 e c_2 , dipendenti da C , sono le intensità medie di u_0 rispettivamente all'interno e all'esterno di C . In questo semplice esempio è evidente che C_0 , contorno dell'oggetto, è la curva che minimizza tale funzionale ossia

$$\inf\{F_1(C) + F_2(C)\} \approx 0 \approx F_1(C_0) + F_2(C_0) \quad (4.16)$$

Questo può essere verificato facilmente, infatti se ipotizziamo che C si trovi fuori dall'oggetto, allora $F_1(C) > 0$ e $F_2(C) \approx 0$, viceversa se C si trova dentro l'oggetto allora $F_1(C) \approx 0$ e $F_2(C) > 0$. Se infine C si trova sia fuori che dentro il bordo dell'oggetto allora $F_1(C) > 0$ e $F_2(C) > 0$. Di conseguenza l'unico caso in cui $F_1(C) \approx 0$ e $F_2(C) \approx 0$, che corrisponde alla minimizzazione del funzionale, è il caso in cui $C = C_0$.

Il metodo *Chan-Vese* sfrutta sostanzialmente il funzionale in 4.15, aggiungendo un termine corrispondente all'area all'interno di C e un termine che esprime la lunghezza di C . Si ottiene dunque il funzionale complessivo definito da:

$$\begin{aligned} F(C, c_1, c_2) = & \lambda_1 \int_{\text{interno}(C)} |u_0 - c_1|^2 dx + \lambda_2 \int_{\text{esterno}(C)} |u_0 - c_2|^2 dx \\ & + \mu \cdot (\text{lunghezza}(C))^p + \nu \cdot (\text{area dentro } C) \end{aligned} \quad (4.17)$$

dove le costanti $\lambda_1, \lambda_2 > 0$ e $\mu, \nu \geq 0$ sono parametri fissati, e fungono da pesi sul problema di minimizzazione

$$\min_{C, c_1, c_2} (F(C, c_1, c_2)) \quad (4.18)$$

Nella formulazione *Level Set* già presentata in 4.2, la curva C viene sostituita dalla funzione di *Lipschitz* $\Phi: \Omega \rightarrow \mathbb{R}$ formalmente secondo le relazioni:

$$\begin{cases} C = \partial\omega = \{(x, y) \in \Omega: \Phi(x, y) = 0\} \\ in(C) = \omega = \{(x, y) \in \Omega: \Phi(x, y) > 0\} \\ out(C) = \Omega/\omega = \{(x, y) \in \Omega: \Phi(x, y) < 0\} \end{cases} \quad (4.19)$$

e per mezzo delle funzioni di *Heaviside* e delta di *Dirac* presentate in 4.10.

Si possono quindi riscrivere le componenti di F nel seguente modo:

$$\begin{aligned} Lunghezza\{\Phi = 0\} &= \int_{\Omega} |\nabla H(\Phi(x, y))| dx dy \\ &= \int_{\Omega} \delta(\Phi(x, y)) |\nabla \Phi(x, y)| dx dy \end{aligned} \quad (4.20)$$

$$Area\{\Phi \geq 0\} = \int_{\Omega} H(\Phi(x, y)) dx dy \quad (4.21)$$

$$\int_{\Phi > 0} |u_0(x, y) - c_1|^2 dx dy = \int_{\Omega} |u_0(x, y) - c_1|^2 H(\Phi(x, y)) dx dy \quad (4.22)$$

$$\int_{\Phi < 0} |u_0(x, y) - c_2|^2 dx dy = \int_{\Omega} |u_0(x, y) - c_2|^2 (1 - H(\Phi(x, y))) dx dy \quad (4.23)$$

e quindi l'energia in 4.17 si riscrive come

$$\begin{aligned} F(C, c_1, c_2) &= \mu \int_{\Omega} |\nabla H(\Phi(x, y))| dx dy \\ &+ \nu \int_{\Omega} H(\Phi(x, y)) dx dy \\ &+ \lambda_1 \int_{\Omega} |u_0(x, y) - c_1|^2 H(\Phi(x, y)) dx dy \\ &+ \lambda_2 \int_{\Omega} |u_0(x, y) - c_2|^2 (1 - H(\Phi(x, y))) dx dy \end{aligned} \quad (4.24)$$

A questo punto mantenendo fissa Φ , e minimizzando $F(C, c_1, c_2)$ rispetto alle intensità medie c_1 e c_2 , è possibile ricavare agevolmente queste ultime tramite

$$c_1 = \frac{\int_{\Omega} u_0(x, y) H(\Phi(x, y)) dx dy}{\int_{\Omega} H(\Phi(x, y)) dx dy} \quad (4.25)$$

purché $\int_{\Omega} H(\Phi(x, y)) dx dy > 0$ (regione interna a \mathcal{C} non vuota) e

$$c_2 = \frac{\int_{\Omega} u_0(x, y)(1-H(\Phi(x, y))) dx dy}{\int_{\Omega} (1-H(\Phi(x, y))) dx dy} \quad (4.26)$$

nella condizione $\int_{\Omega} (1 - H(\Phi(x, y))) dx dy < 0$ (regione esterna a \mathcal{C} non vuota).

Per completare la trattazione del metodo *Chan-Vese* non resta che ricavare l'equazione di Eulero-Lagrange associata a Φ . Per fare questo vengono usate delle versioni regolarizzate della funzione di *Heaviside* H e del delta di *Dirac* δ (Figura 10), che nel caso monodimensionale si presentano come segue:

$$H_e(x) = \frac{1}{2} \left(1 + \frac{2}{\pi} \arctan \left(\frac{x}{\varepsilon} \right) \right) \quad (4.27)$$

$$\delta_e(x) = \frac{\varepsilon}{\pi (\varepsilon^2 + x^2)} \quad (4.28)$$

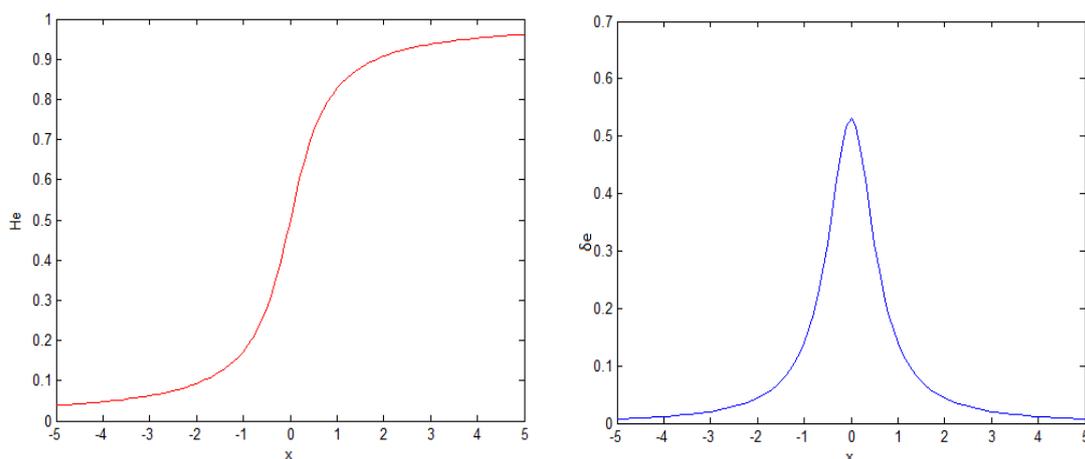


Figura 10: A sinistra la funzione di Heaviside regolarizzata H_e , a destra la di Dirac regolarizzata δ_e

L'equazione di Eulero-Lagrange si ottiene considerando c_1 e c_2 fissati (ricavati tramite la 4.25 e 4.26) e minimizzando F rispetto a Φ . Il problema di evoluzione di Φ si ottiene parametrizzando in direzione discendente tramite l'uso di un tempo artificiale $t \geq 0$:

$$\begin{cases} \frac{\partial \Phi}{\partial t} = \delta_\varepsilon(\Phi) \left[\mu \operatorname{div} \left(\frac{\nabla \Phi}{|\nabla \Phi|} \right) - \nu - \lambda_1 (\mu_0 - c_1)^2 + \lambda_2 (\mu_0 - c_2)^2 \right] \text{ in } \Omega \\ \Phi(0, x, y) = \Phi_0(x, y) \text{ in } \Omega \\ \frac{\delta_\varepsilon(\Phi)}{|\nabla \Phi|} \frac{\partial \Phi}{\partial \vec{n}} = 0 \text{ in } \partial \Omega \end{cases} \quad (4.29)$$

dove \vec{n} è la normale uscente dal contorno $\partial \Omega$, mentre $\frac{\partial \Phi}{\partial \vec{n}}$ rappresenta la derivata della componente normale di Φ sul bordo. In Figura 11 è possibile osservare il metodo appena illustrato, applicato ad un'immagine fantoccio.

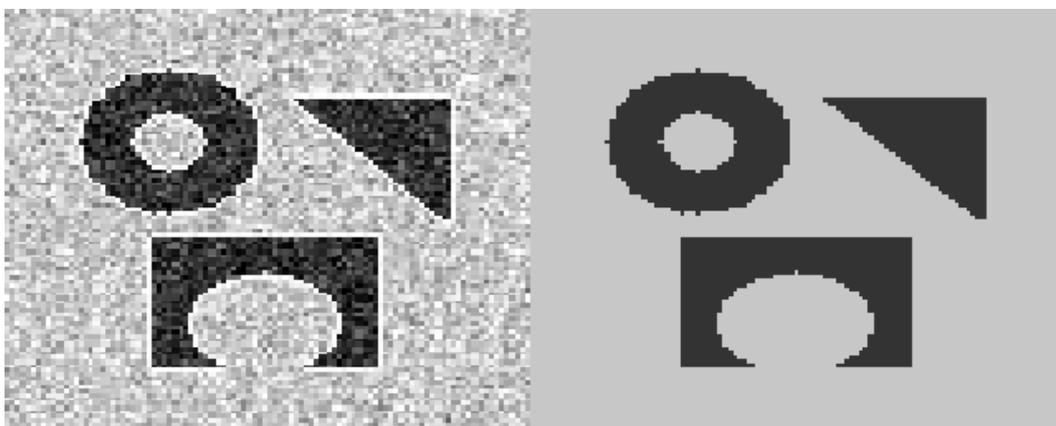


Figura 11: Immagine fantoccio affetta da rumore (a sinistra) segmentata usando il metodo *Chan-Vese* [2]

Da un'analisi qualitativa di Figura 10 è possibile osservare come anche in condizioni di notevole rumore, e in presenza di concavità (aspetto critico nei problemi di segmentazione), il metodo *Chan-Vese* riesce a distinguere gli oggetti presenti nell'immagine.

4.3.1 Metodo Multifase di *Chan-Vese*

Il metodo di *Chan-Vese* precedentemente illustrato sfrutta un'unica funzione *Level Set*, distinguendo solamente una fase “interna” e una fase “esterna” alla curva C . In questo modo però non è possibile distinguere oggetti di intensità diverse, ossia segmentare in modo più dettagliato immagini con più fasi: il fantoccio usato per il test in Figura 10, infatti presenta solo due fasi: un'intensità scura per gli oggetti, un'intensità più chiara per lo sfondo. Nel seguito verrà illustrata un'estensione del metodo precedente proposto sempre da *Chan* e *Vese* [3], in cui si cerca di superare tale limitazione attraverso l'uso di più funzioni *Level Set*. Consideriamo in tal sede il caso più generale di $m = \log n$ funzioni *Level Set* $\Phi_i: \Omega \rightarrow \mathbb{R}$, tale che l'unione dei punti per cui $\Phi_i = 0$ per $i = 1, \dots, m$ fornisce i bordi della segmentazione. Introduciamo la notazione di “vettore delle funzioni *Level Set*” $\Phi = (\Phi_1, \dots, \Phi_m)$ e quella di “vettore delle funzioni di *Heaviside*” $H(\Phi) = (H(\Phi_1), \dots, H(\Phi_m))$, le cui componenti sono solo 0 o 1. Possiamo quindi definire le fasi nel dominio Ω secondo il seguente criterio: assegnati due punti $(x_1, y_1), (x_2, y_2) \in \Omega$, questi apparterranno alla medesima fase se e solo se $H(\Phi(x_1, y_1)) = H(\Phi(x_2, y_2))$, da cui si deduce che una classe o fase è definita da $\{(x, y) | H(\Phi(x, y)) = \text{vettore costante} \in H(\Phi(\Omega))\}$. In questo modo è possibile definire fino a $n = 2^m$ fasi nel dominio di Ω . Tale segmentazione copre l'intero dominio, senza sovrapposizioni di fasi o porzioni non segmentate. Etichettiamo quindi le classi con I , in cui $1 \leq I \leq 2^m = n$ e definiamo il “vettore delle medie” $\mathbf{c} = (c_1, \dots, c_n)$, dove $c_I = \text{media}(u_0)$ nella classe I . Infine definendo la funzione caratteristica χ_I per ogni classe I , è possibile scrivere l'energia da minimizzare che risulta

$$F_n^{MS}(\Phi, \mathbf{c}) = \sum_{1 \leq I \leq 2^m = n} \int_{\Omega} (u_0 - c_I)^2 \chi_I \, dx dy + \nu \frac{1}{2} \sum_{1 \leq I \leq 2^m = n} \int_{\Omega} |\nabla \chi_I| \quad (4.30)$$

Per semplificare il modello (senza compromettere il risultato) si sostituisce la seconda sommatoria con la somma delle lunghezze delle $\Phi_i = 0$ (*zero-LevelSet*) ottenendo

$$F_n^{MS}(\Phi, \mathbf{c}) = \sum_{1 \leq I \leq 2^m = n} \int_{\Omega} (u_0 - c_I)^2 \chi_I dx dy + \sum_{1 \leq I \leq 2^m = n} v \int_{\Omega} |\nabla H(\Phi_i)| \quad (4.31)$$

dove si nota che per $n = 2$ si ottiene il metodo bifase trattato in precedenza.

Come esempio applicativo andiamo ora a valutare questo metodo nel caso in cui si usano $m = 2$ funzioni *Level Set* per segmentare $n = 4$ fasi.

Il funzionale in 4.31 sarà

$$\begin{aligned} F_4(\Phi, \mathbf{c}) &= \int_{\Omega} (u_0 - c_{11})^2 H(\Phi_1)H(\Phi_2) dx dy \\ &+ \int_{\Omega} (u_0 - c_{10})^2 H(\Phi_1)(1 - H(\Phi_2)) dx dy \\ &+ \int_{\Omega} (u_0 - c_{01})^2 (1 - H(\Phi_1))H(\Phi_2) dx dy \quad (4.32) \\ &+ \int_{\Omega} (u_0 - c_{00})^2 (1 - H(\Phi_1))(1 - H(\Phi_2)) dx dy \\ &+ v \int_{\Omega} |\nabla H(\Phi_1)| + v \int_{\Omega} |\nabla H(\Phi_2)| \end{aligned}$$

dove $\mathbf{c} = (c_{11}, c_{10}, c_{01}, c_{00})$ è un vettore costante e $\Phi = (\Phi_1, \Phi_2)$ è il vettore delle funzioni *Level Set*. Con questa notazione possiamo quindi scrivere la funzione immagine u come

$$\begin{aligned} u &= c_{11}H(\Phi_1)H(\Phi_2) + c_{10}H(\Phi_1)(1 - H(\Phi_2)) \\ &+ c_{01}(1 - H(\Phi_1))H(\Phi_2) + c_{00}(1 - H(\Phi_1)) \end{aligned} \quad (4.33)$$

Le equazioni di Eulero-Lagrange che si ottengono minimizzando la 4.32, rispetto a \mathbf{c} e Φ , date le condizioni iniziali $\Phi_1(0, x, y) = \Phi_{1,0}(x, y)$, $\Phi_2(0, x, y) = \Phi_{2,0}(x, y)$

$$\begin{aligned}
c_{11}(\Phi) &= \text{media}(u_0) \text{ in } \{(x, y) : \Phi_1(t, x, y) > 0, \Phi_2(t, x, y) > 0\} \\
c_{10}(\Phi) &= \text{media}(u_0) \text{ in } \{(x, y) : \Phi_1(t, x, y) > 0, \Phi_2(t, x, y) < 0\} \\
c_{01}(\Phi) &= \text{media}(u_0) \text{ in } \{(x, y) : \Phi_1(t, x, y) < 0, \Phi_2(t, x, y) > 0\} \\
c_{00}(\Phi) &= \text{media}(u_0) \text{ in } \{(x, y) : \Phi_1(t, x, y) < 0, \Phi_2(t, x, y) < 0\}
\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
\frac{\partial \Phi_1}{\partial t} &= \delta_\varepsilon(\Phi_1) \left\{ \nu \operatorname{div} \left(\frac{\nabla \Phi_1}{|\nabla \Phi_1|} \right) \right. \\
&\quad - \left[((u_0 - c_{11})^2 - (u_0 - c_{01})^2) H(\Phi_2) \right. \\
&\quad \left. \left. + ((u_0 - c_{10})^2 - (u_0 - c_{00})^2) (1 - H(\Phi_2)) \right] \right\}
\end{aligned} \tag{4.34}$$

$$\begin{aligned}
\frac{\partial \Phi_2}{\partial t} &= \delta_\varepsilon(\Phi_2) \left\{ \nu \operatorname{div} \left(\frac{\nabla \Phi_2}{|\nabla \Phi_2|} \right) \right. \\
&\quad - \left[((u_0 - c_{11})^2 - (u_0 - c_{10})^2) H(\Phi_1) \right. \\
&\quad \left. \left. + ((u_0 - c_{01})^2 - (u_0 - c_{00})^2) (1 - H(\Phi_1)) \right] \right\}
\end{aligned}$$

In Figura 12 è possibile vedere un esempio applicativo del metodo multifase appena illustrato per una data inizializzazione

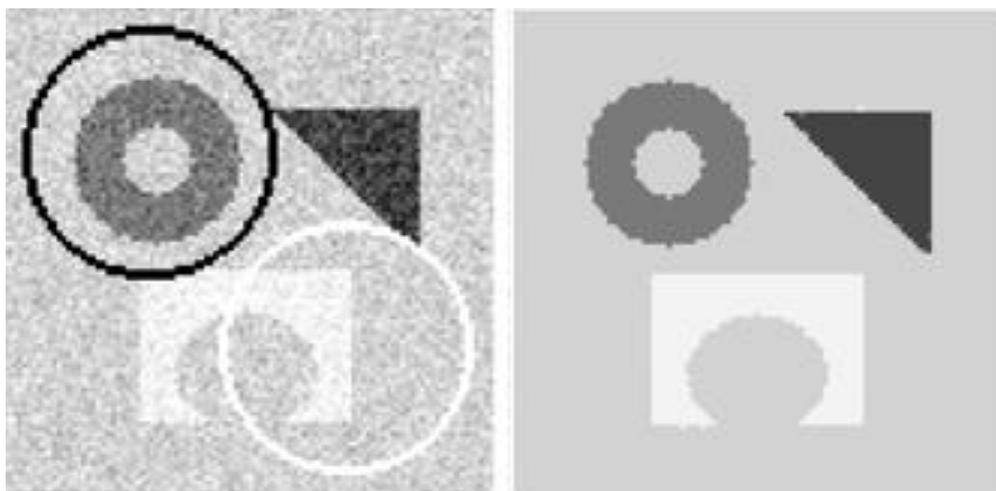


Figura 12: Applicazione del metodo multifase di Chan e Vese. A sinistra l'immagine originale con sovrapposta l'inizializzazione scelta, a destra il risultato della segmentazione [3]

Come si può osservare, le 4 fasi vengono correttamente riconosciute dalla segmentazione usando 4 funzioni *Level Set*. Tuttavia questo metodo può essere applicato solo ad immagini RGB o multispettrali, e non ad immagini scalari, inoltre non considera l'effettivo numero di fasi dell'immagine segmentando comunque con un numero di classi pari ad una potenza di 2.

Capitolo 5

Software per la segmentazione cerebrale

In questo capitolo verranno trattati alcuni software per la segmentazione dei tessuti cerebrali, in particolare sono stati scelti per la loro frequente applicazione SPM [5] ed FSL [6]. Questi pacchetti hanno diverse funzioni, tuttavia in tale sede verranno spiegate solo le loro funzioni principali in relazione alla segmentazione dell'encefalo.

5.1 Statistical Parametric Mapping (SPM)

SPM è un software *open source* sviluppato in ambiente *Matlab*. In questa tesi si considera la sua versione al momento più recente, ossia SPM8. Di base esso sfrutta un approccio basato sulla segmentazione dei voxel, appoggiandosi a delle mappe probabilistiche a priori. Queste vengono costruite usualmente registrando i volumi di un gran numero di soggetti, classificando i vari voxel, e mediando su di essi. Fornisce poi una GUI in cui l'utente può osservare la classificazione fatta nelle tre classi principali dei tessuti cerebrali, ossia materia bianca (WM), materia

grigia (GM) e fluido cerebro-spinale (CSF). Oltre alla classificazione, SPM fornisce dei *tools* per la registrazione delle immagini, per la normalizzazione spaziale, per la correzione del *bias* e per l'eliminazione del rumore. Sono assenti invece, per il momento, la segmentazione dei tessuti subcorticali e la funzione di segmentazione multispettrale.

SPM8, la cui prima interfaccia è mostrata in Figura 13, è progettato per l'analisi di immagini di Risonanza Magnetica funzionale (fMRI), di Tomografia ad Emissione di Positroni (PET), di Tomografia ad Emissione di Singolo Fotone (SPECT), di segnali Elettroencefalografici (EEG) e Magnetoencefalografici (MEG). Una volta selezionata l'opzione inerente al proprio campo applicativo, si presenta una seconda interfaccia (Figura 14) che può essere suddivisibile in 3 sezioni:

- il primo gruppo comprende tutte le funzioni di pre-elaborazione temporale e spaziale;
- il secondo riguarda le funzioni per la costruzione del modello statistico;
- l'ultimo gruppo infine contiene diverse funzioni per l'analisi delle fMRI (nel caso sia stata selezionata l'opzione in precedenza), oltre che alla possibilità di visualizzare i risultati.

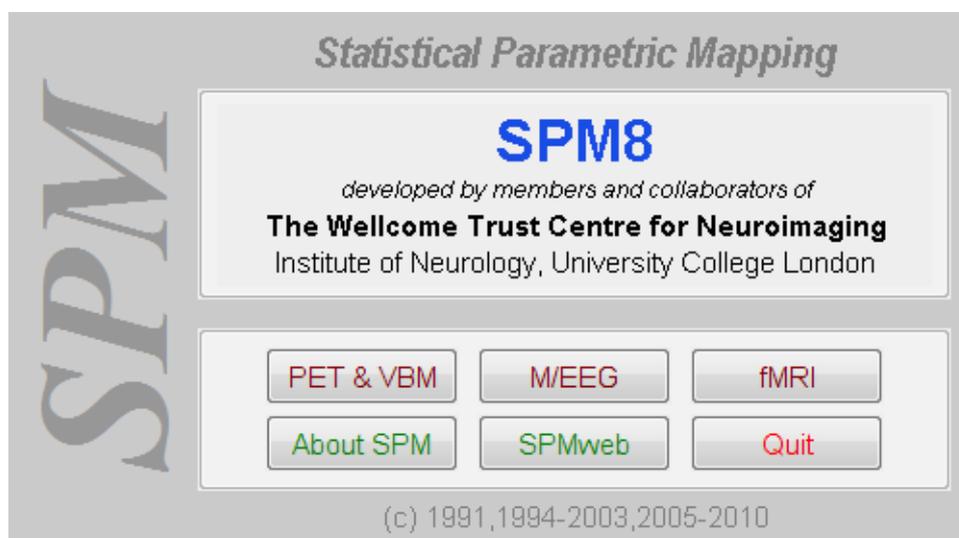


Figura 13: GUI iniziale di SPM8 [7]

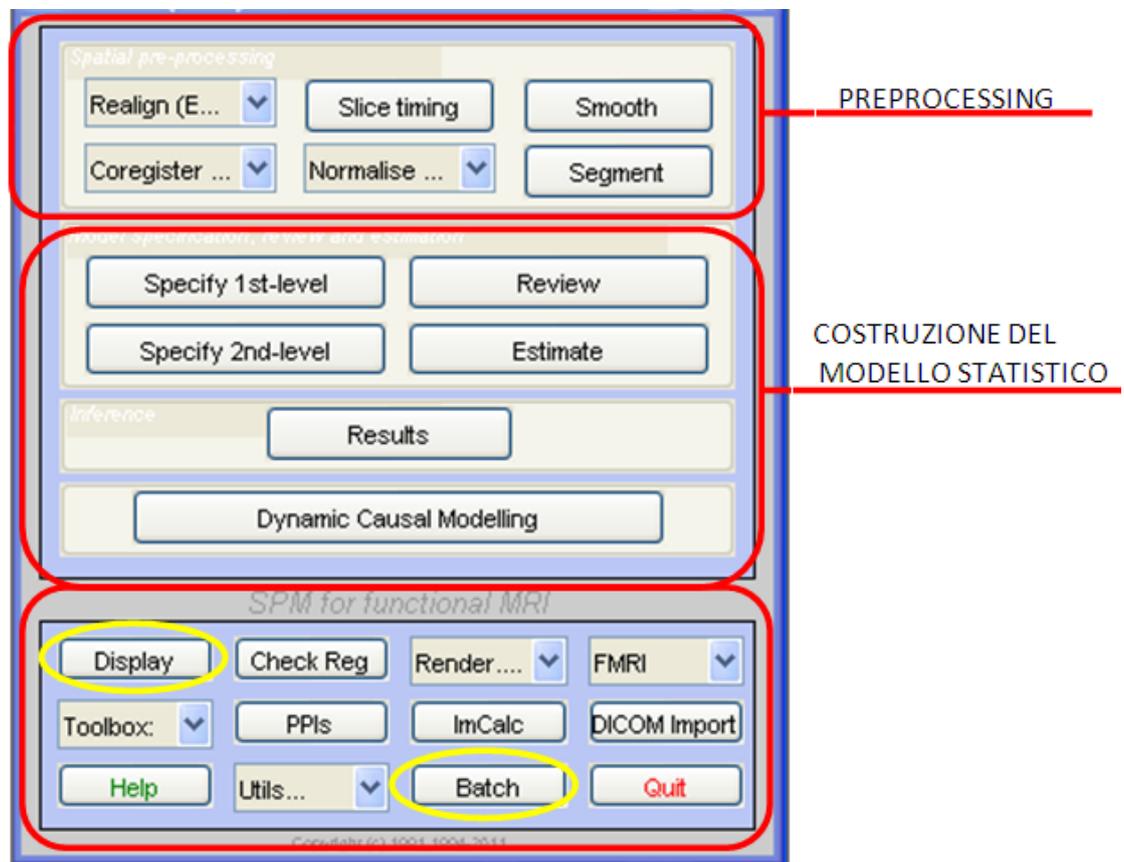


Figura 14: Suddivisione della seconda GUI di SPM8 nelle 3 sezioni principali [7]

5.1.2 Segmentazione con SPM

La classificazione dei tessuti in SPM8 richiede che le immagini siano registrate con le mappe di probabilità dei tessuti. In seguito alla registrazione, queste mappe rappresentano la probabilità a priori di trovare le differenti classi di tessuto in un dato punto dell'immagine. Attraverso la regola di *Bayes*, queste mappe probabilistiche a priori, combinate con l'intensità di ogni voxel, restituiscono la probabilità a posteriori.

Questo modello, inoltre, include parametri che tengono conto della non uniforme intensità delle immagini dovuta alla non uniformità del campo magnetico (*bias*).

Massimizzando la probabilità a posteriori, si calcolano i parametri del modello alternando tre passaggi: classificazione, correzione del bias e registrazione. Questo approccio risulta più efficace rispetto all'ottimizzazione di ogni singola fase.

La distribuzione d'intensità dell'immagine può essere modellata da un insieme di N funzioni gaussiane, che corrispondono alle classi alle quali apparterrà ciascun voxel, ciascuna caratterizzata dal valor medio (μ_k), dalla varianza (σ_k^2) e da un coefficiente di peso ($\gamma_k : \sum_{k=1}^N \gamma_k = 1$ e $\gamma_k \geq 0$). La probabilità di ottenere un dato con intensità y_i , sapendo che appartiene alla k -esima gaussiana risulta:

$$P(y_i | c_i = k, \mu_k, \sigma_k) = \frac{1}{\sqrt{2\pi\sigma_k^2}} e^{-\left(\frac{(y_i - \mu_k)^2}{2\sigma_k^2}\right)} \quad (5.1)$$

Il fattore di peso corrisponde alla probabilità a priori di ciascun voxel di appartenere alla k -esima gaussiana. Applicando la regola di *Bayes* per la probabilità congiunta, e integrando su tutte le N classi, si ottiene la probabilità del voxel y_i . La probabilità dell'intero insieme di dati y si ottiene dalla probabilità congiunta di tutti i voxel, assumendo che essi siano tra loro indipendenti.

Infine questa probabilità viene massimizzata rispetto ai tre parametri sconosciuti (μ, σ^2 e γ), quando la funzione costo, chiamata funzione obiettivo (logaritmo naturale della probabilità), è minimizzata (perché le due funzioni sono monotonamente collegate).

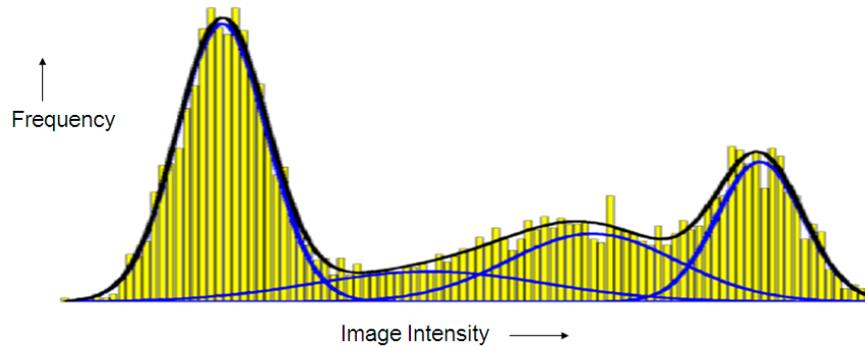


Figura 15: Istogramma delle intensità dei voxel (in giallo) sovrapposto alle gaussiane di ciascuna classe (in blu) e le intensità modellate dalla somma della gaussiane (linea nera) [7]

Per risolvere il problema degli artefatti dovuti alla non omogeneità del campo magnetico (CM) in fase di acquisizione delle immagini (che si traduce in una non omogeneità della luminosità lungo tutta l'immagine), SPM utilizza un modello in cui si assume che il segnale osservato sia costituito dal segnale non corrotto, e da un rumore Gaussiano aggiunto, ridotti da un certo fattore di distorsione. Esso assume inoltre che il rumore sia attribuibile alla variazione delle proprietà nei tessuti. La correzione delle disomogeneità, in questo modello, è inclusa nell'insieme di Gaussiane da un ulteriore parametro che tiene conto della variazione dell'intensità.

L'ottimizzazione dei parametri μ , σ^2 e γ , oltre che i parametri di disomogeneità del CM e della deformazione delle mappe probabilistiche, avviene utilizzando un approccio ICM (*Iterated Conditional Modes*) in cui si assegnano dei valori iniziali ai parametri, e si itera la procedura fino al raggiungimento della soluzione ottima. In ciascuna iterazione si alterna la stima di un parametro tenendo fissi gli altri al loro valore ottimo raggiunto nell'iterazione precedente. Essendo però una procedura che raggiunge l'ottimo locale, risulta molto critica la selezione delle condizioni iniziali.

Tutte queste operazioni sono implementate nella funzione “*Segment*” selezionabile dalla GUI. Una volta selezionata l'opzione una nuova finestra (Figura 16) appare all'utente, in modo da poter scegliere il tipo di analisi da effettuare.

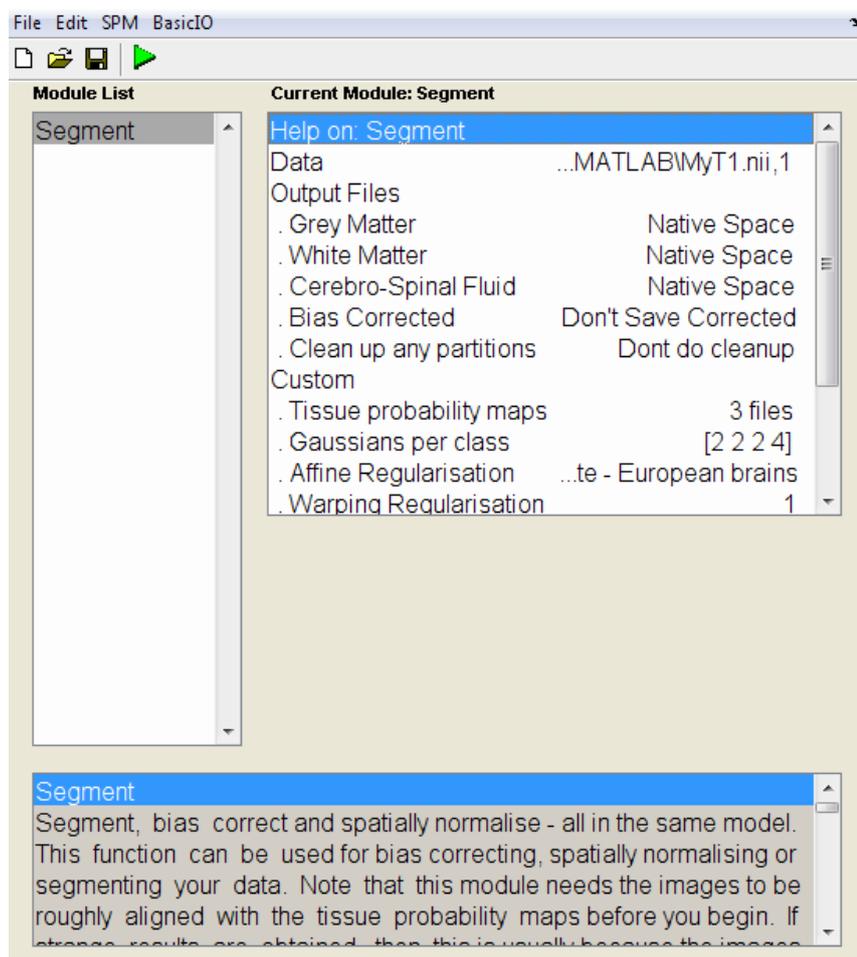


Figura 16: Finestra della funzione Segment [7]

Qui è possibile scegliere i tipi di output, l'input, e tutte le opzioni legate alle informazioni a priori da utilizzare.

5.2 FSL

FSL può essere avviato in due modi: tramite una comoda GUI (Figura 17) o da *command line* Linux. La GUI tuttavia non permette di selezionare tutte le opzioni disponibili per i vari *tools* che questo software offre.

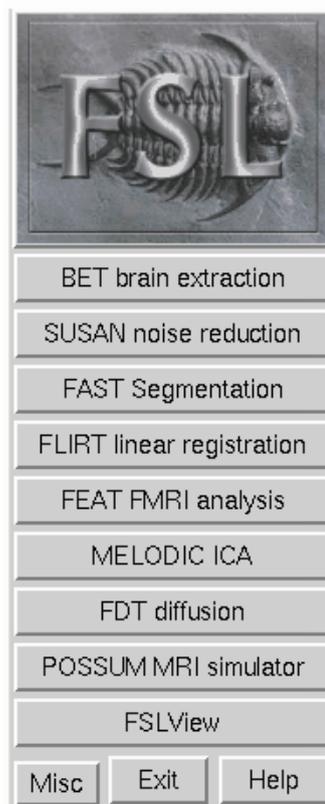


Figura 17: GUI principale di FSL [7]

Nei paragrafi seguenti verranno trattate solo alcune delle funzioni messe a disposizione: il BET, il FLIRT e il FAST.

5.2.1 Brain Extraction Tool (BET)

Il BET è l'algoritmo per l'estrazione del cervello, ottenendo quindi un volume privo di teschio e scalpo. Nel seguito verrà trattato l'uso del BET tramite *command line*, spiegando le diverse opzioni selezionabili.

In generale da *command line* è possibile richiamare il BET nel formato “bet <input> <output> [options]”. Le opzioni applicabili sono:

- f : può assumere un valore compreso tra 0-1, e rappresenta la soglia di intensità da applicare per l'estrazione. Più elevato è il valore più piccolo sarà il cervello estratto;
- g : può assumere valori compresi tra -1 e 1, permette di inserire, assieme con -f, un gradiente verticale dell'intensità, in modo da favorire o sfavorire l'erosione del cervello in direzione verticale;
- R : stima robusta del centro di gravità tramite un algoritmo iterativo (stimandolo nel modo migliore possibile);
- c : l'utente deve inserire manualmente le coordinate del centro di gravità;
- A : estrazione di scalpo e teschio da immagini T₁ pesate;
- A2: estrazione di scalpo e teschio da immagini T₁ pesate con il supporto di immagini T₂ pesate purché siano del medesimo soggetto e allineate.

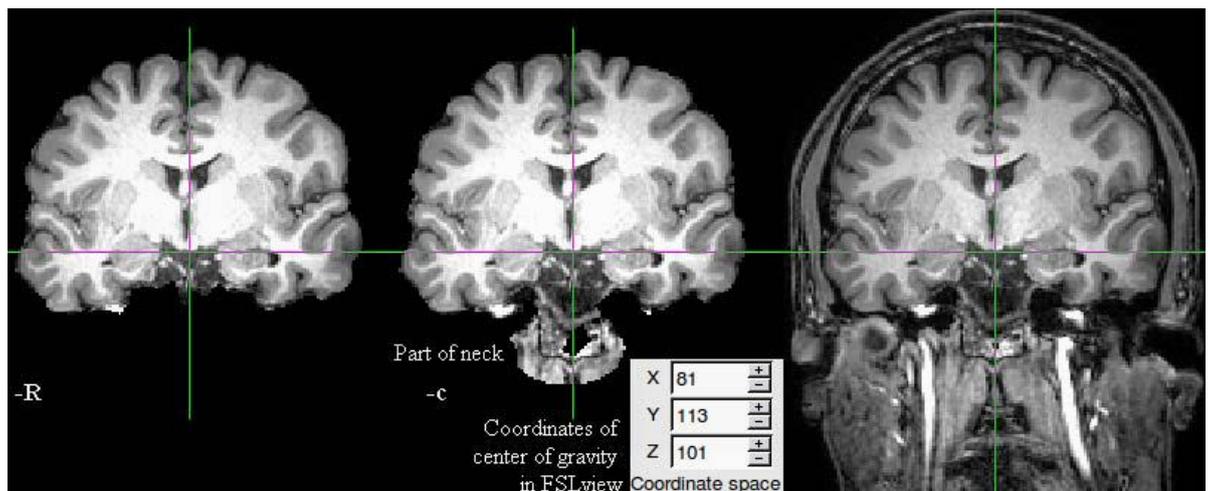


Figura 18: applicazioni del BET su un'immagine T1 (a destra) usando l'opzione -R (a sinistra) e -c (al centro) [7]

5.2.2 FLIRT

Il FLIRT (FMRIB's *Linear Image Registration Tool*) è l'algoritmo che permette di effettuare una registrazione lineare del volume T₁ pesato rispetto ad un volume di riferimento. Nella libreria predefinita di FSL sono presenti diverse mappe che provengono da *image reference*, che possono essere selezionate per ottenere l'allineamento desiderato. Una volta selezionato dall'interfaccia in Figura 16, viene aperta un'altra finestra (Figura 19) in cui è possibile selezionare l'input, l'output, il riferimento e le opzioni desiderate.

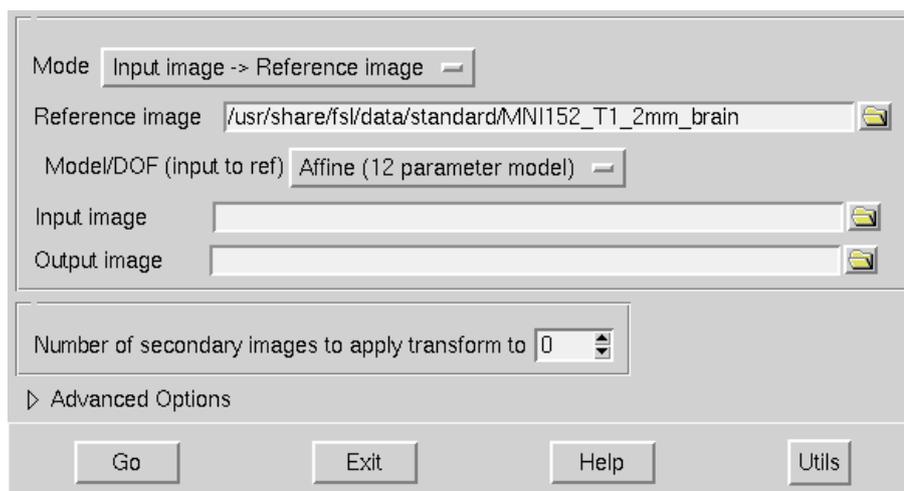


Figura 19: GUI del FLIRT [7]

FLIRT permette di effettuare registrazioni da 2D a 2D o da 3D a 3D, mentre il numero di gradi di libertà selezionabili sono: 3 per sole traslazioni, 6 per spostamenti rigidi, 7 per inserire anche un fattore di scaling, 9 o 12 per un modello parametrico rispettivamente tradizionale o affine. Nel caso di registrazione da 2D a 2D l'unica opzione selezionabile è quella con 3 gradi di libertà (spostamento rigido sul piano).

5.2.3 FAST

FAST (FMRIB's *Automated Segmentation Tool*) è l'algoritmo di segmentazione di FSL che permette di classificare tre tipi di tessuti: WM, GM, CSF. Come per le altre funzioni, anche per il FAST c'è l'apposita finestra GUI (Figura 20) che permette di selezionare le opzioni di segmentazione.

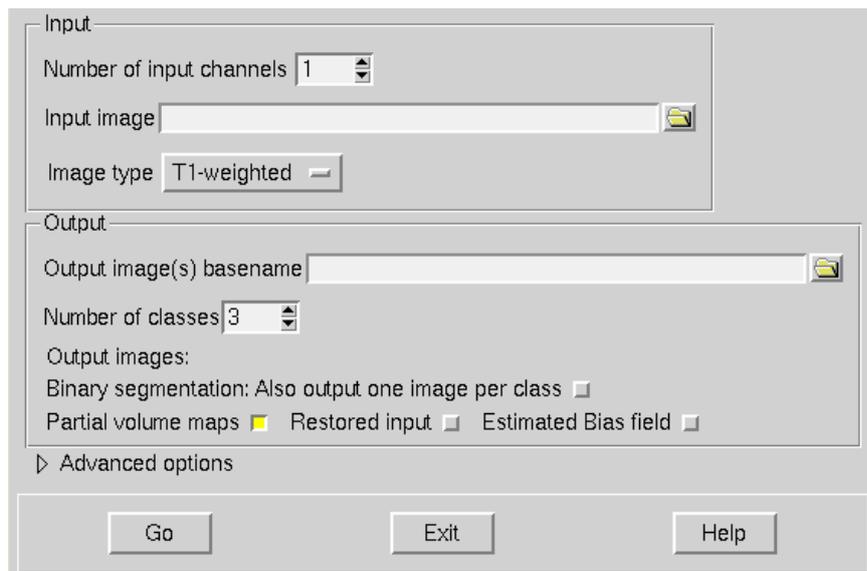


Figura 20: GUI principale di FAST [7]

È importante tener conto che in input il (o i) volume dovrà essere già stato trattato con BET per estrarre il cervello. Anche se la GUI è piuttosto comoda, a differenza del FLIRT è preferibile utilizzare in tal caso la *command line* per richiamare la funzione, così da poter sfruttare tutte le opzioni che l’algoritmo offre. La forma generale per richiamare FAST è “fast [options] -o <output> <input>” mentre le opzioni principali sono:

- t : definisce il tipo di immagine e può assumere valori 1 (T₁ pesate), 2 (T₂ pesate) e 3 (densità protonica pesate);
- H : sta per il principale parametro MRF che determina la “*smoothness*” spaziale della segmentazione;
- g : permette di ottenere in output un’immagine binaria per ogni tipo di tessuto segmentato;
- n : determina il numero di classi di tessuto da segmentare;
- B : si usa per la correzione del *bias*;
- b : permette di aver in output l’immagine in input dopo la correzione del *bias*;

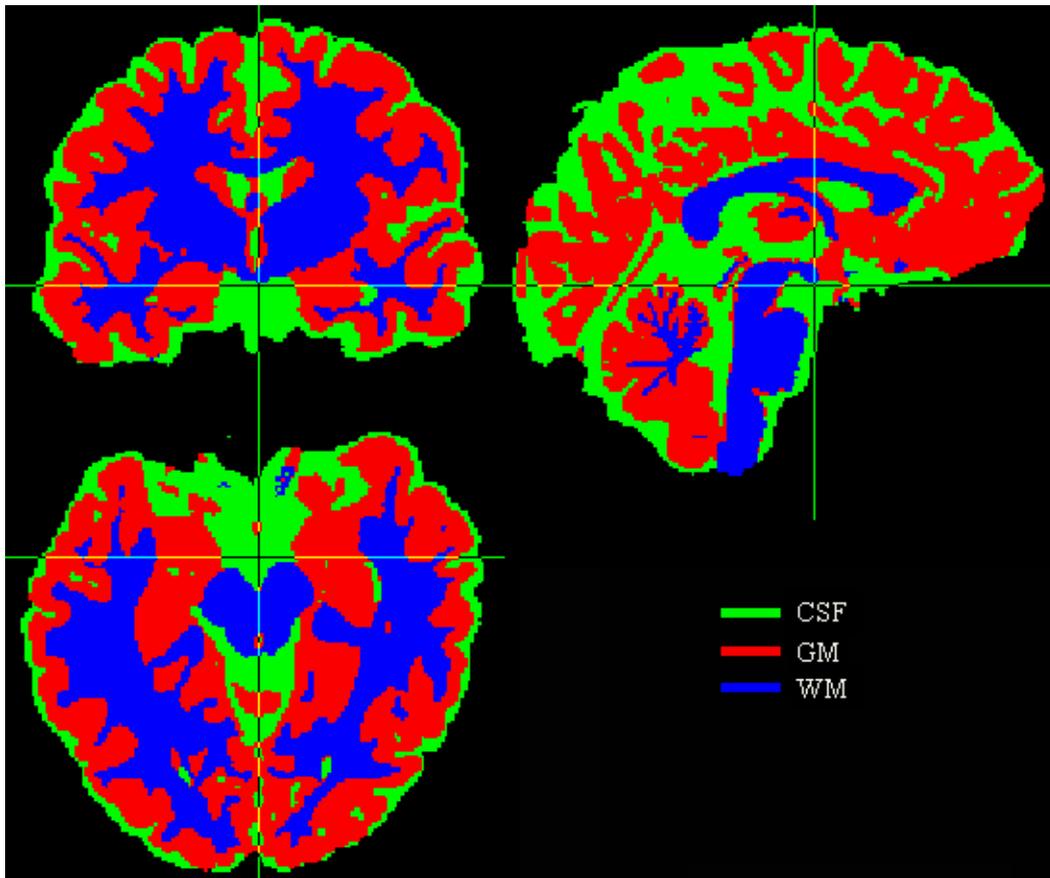


Figura 21: Esempio di risultato dopo l'applicazione del FAST [7]

Capitolo 6

Multi *Level Set* con medie locali

6.1 Introduzione e motivazioni

Nel Capitolo 4 abbiamo trattato la teoria della segmentazione basata sui *Level Set*, concentrandoci infine sulla particolare applicazione del metodo *Chan-Vese*, e della sua successiva estensione multifase. Il concetto base di questo metodo, e di molte sue evoluzioni, è quello di considerare come discriminante per la segmentazione le medie globali di diverse regioni dell'immagine. Tale approccio "*global mean-based*" (GMB) parte però da un assunto fondamentale per la correttezza dei risultati, ossia quello di considerare ogni regione/oggetto dell'immagine composto da pixel le cui intensità si conformano a delle distribuzioni gaussiane. Sotto tale ipotesi, la scelta di rappresentare le regioni secondo le intensità medie di queste gaussiane risulta sicuramente motivata.

Tuttavia la stessa ipotesi di lavoro nella realtà non è verificata in molti casi, questo a causa della presenza di *bias* sulla luminosità globale delle immagini. In Figura 22 è possibile osservare il problema appena illustrato: viene presentata un'immagine T_1 pesata a cui è stato applicato un gradiente lineare di luminosità crescente da sinistra a destra. Come si può osservare i punti A e B appartengono

sicuramente alla materia bianca (WM, *White Matter*), tuttavia in A l'intensità di grigio risulta evidentemente molto più scura rispetto a B, questo a causa dell'illuminazione non omogenea. Anche i punti C e D, appartenenti entrambi alla materia grigia (GM, *Gray Matter*), assumono intensità molto diverse, allo stesso modo di A e B. Questo causerà probabilmente un'errata classificazione da parte degli algoritmi GMB.

In questo capitolo verrà spiegato l'approccio adottato per superare tale limite, fornendo un'esauriente spiegazione della teoria e degli aspetti implementativi.

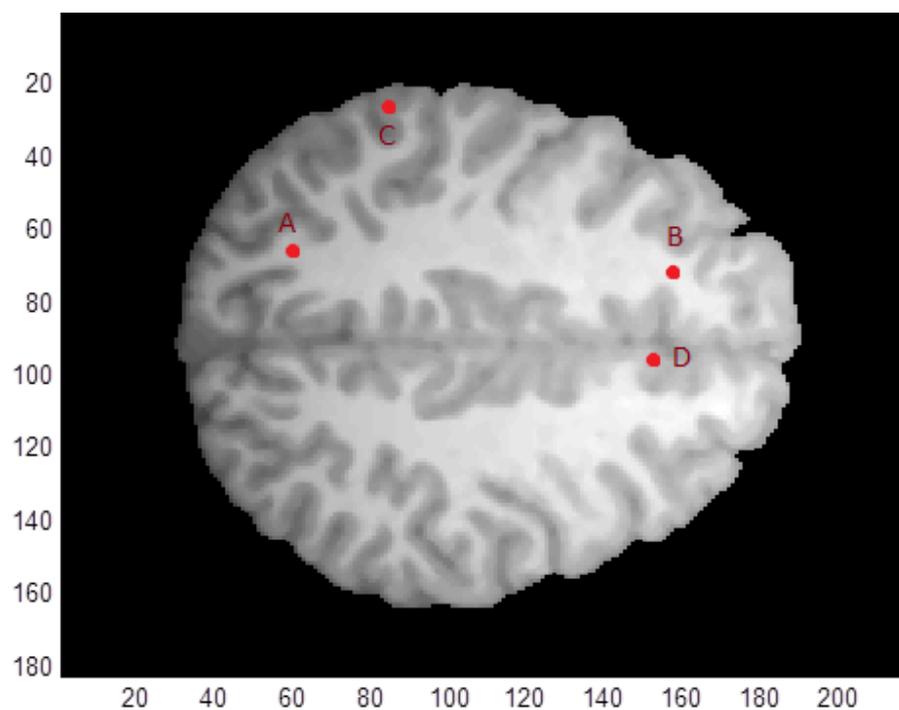


Figura 22: Esempio in cui l'approccio GMB risulta inadeguato per segmentare

6.2 Aspetti teorici dell'algoritmo

Dovendo per i nostri scopi segmentare immagini costituite da più classi, si rende sicuramente necessario utilizzare un approccio multifase del tutto simile a quanto proposto in [3]. La sola differenza rispetto a tale strategia consiste nel fatto che, invece di segmentare con funzioni implicite Φ_i per $i = 1, \dots, L$ per L fasi, andiamo a utilizzare una singola funzione Φ . Definiamo $L - 1$ soglie costanti θ_i con $i = 1, \dots, L - 1$ che senza alcuna perdita di generalità è possibile scegliere come $\theta_i \in \{1, 2, \dots, L - 1\}$. Tali soglie corrispondono ai livelli che costituiscono la funzione Φ , ed ognuno di essi definirà un contorno C_i , con $i = 1, \dots, L - 1$ dove $C_i = \{(x, y) | \Phi(x, y) = \theta_i\}$. In questo modo l'immagine u_0 può essere divisa in L sottoinsiemi Ω_i con $i = 1, \dots, L$ che soddisfano le proprietà fondamentali della segmentazione presentate nel paragrafo 3.1.

Date queste premesse, andiamo ora ad illustrare i vari elementi che costituiranno il funzionale da minimizzare. Innanzitutto definiamo i termini di lunghezza totale dei contorni $C_i = \partial\Omega_i$ e l'area totale delle regioni Ω_i , rispettivamente nelle formulazioni

$$L(\Phi) = \frac{1}{2} \sum_{i=1}^{L-1} \int_{\Omega} \delta_i(\Phi(\Omega) - \theta_i) |\nabla(\Phi(\Omega) - \theta_i)| d\Omega \quad (6.1)$$

$$A(\Phi) = \sum_{j=1}^{L-1} \int_{\Omega} H_j(\Phi(\Omega)) d\Omega \quad (6.2)$$

dove $H_j(x, y)$ è la funzione caratteristica di Ω_j , calcolata come la combinazione di funzioni di Heaviside multiple, e $\delta_i(x, y)$ è la sua derivata. A seconda dei livelli, le funzioni di Heaviside sono definite come

$$\begin{cases} H_1(x, y) = 1, \Phi < \theta_1 \\ H_j(x, y) = 1, \theta_{j-1} < \Phi < \theta_j, \text{ con } j \neq 1, L \\ H_L(x, y) = 1, \Phi > \theta_{L-1} \end{cases} \quad (6.3)$$

Tuttavia nel nostro metodo sono state usate delle versioni regolarizzate delle funzioni $H_j(x, y)$ e $\delta_i(x, y)$ tramite l'uso della funzione errore di Gauss

$$\operatorname{erf}(\Phi) = \frac{2}{\sqrt{\pi}} \int_0^{\Phi} e^{-t^2} dt \quad (6.4)$$

Ridefinendo le formulazioni in 6.3 nel seguente modo

$$\begin{cases} H_1(x, y) = 1 - \operatorname{erf}\left(\frac{\Phi - \theta_1}{\sigma}\right), \Phi < \theta_1 \\ H_j(x, y) = \operatorname{erf}\left(\frac{\Phi - \theta_{j-1}}{\sigma}\right) - \operatorname{erf}\left(\frac{\Phi - \theta_j}{\sigma}\right), \theta_{j-1} < \Phi < \theta_j, \text{ con } j \neq 1, L \\ H_L(x, y) = 1 + \operatorname{erf}\left(\frac{\Phi - \theta_{L-1}}{\sigma}\right), \Phi > \theta_{L-1} \end{cases} \quad (6.3)$$

con $0 < \sigma < 1$, derivando si ottiene

$$\begin{cases} \delta_1(x, y) = -\frac{d}{d\Phi} \operatorname{erf}\left(\frac{\Phi - \theta_1}{\sigma}\right), \Phi < \theta_1 \\ \delta_j(x, y) = \frac{d}{d\Phi} \operatorname{erf}\left(\frac{\Phi - \theta_{j-1}}{\sigma}\right) - \frac{d}{d\Phi} \operatorname{erf}\left(\frac{\Phi - \theta_j}{\sigma}\right), \theta_{j-1} < \Phi < \theta_j, \text{ con } j \neq 1, \\ \delta_L(x, y) = \frac{d}{d\Phi} \operatorname{erf}\left(\frac{\Phi - \theta_{L-1}}{\sigma}\right), \Phi > \theta_{L-1} \end{cases} \quad (6.4)$$

dove

$$\frac{d}{d\Phi} \operatorname{erf}\left(\frac{\Phi - \theta_j}{\sigma}\right) = \frac{2}{\sqrt{\pi}} e^{\left(-\frac{(\Phi - \theta_j)^2}{\sigma^2}\right)} \quad (6.5)$$

In Figura 23 vengono mostrate tali funzioni regolarizzate.

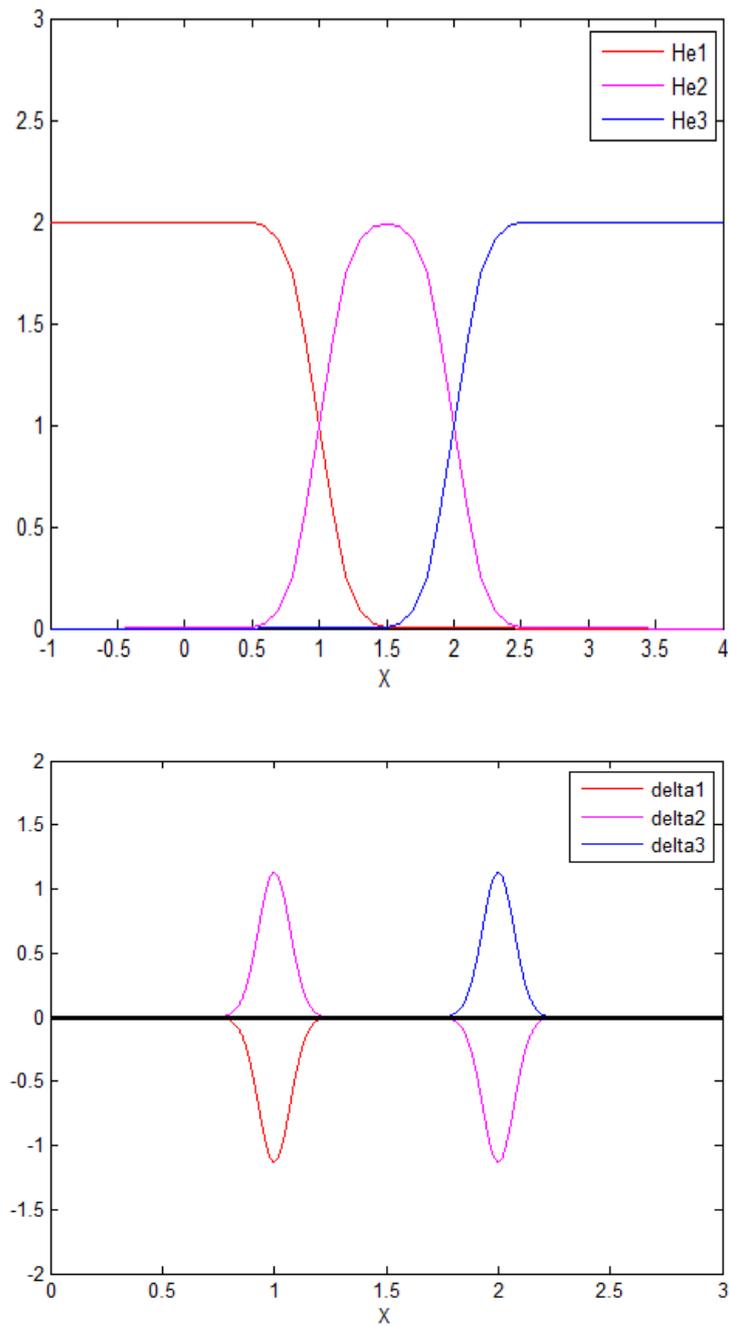


Figura 23: Funzioni He e delta regolarizzate

A questo punto per segmentare l'immagine con L classi, nel caso proposto è necessario minimizzare il seguente funzionale di energia

$$F(c_j, \Phi) = \sum_{j=1}^L \lambda_j \int_{\Omega} (u_0(\Omega) - c_j)^2 \operatorname{sgn}(u_0(\Omega) - c_j) H_j(\Phi) d\Omega + \mu L(\Phi) + \nu A(\Phi) \quad (6.6)$$

dove $\mu \geq 0, \nu \geq 0, \lambda_j > 0$ sono costanti che permettono di fissare il peso dei vari contributi al funzionale. Nell'approccio GMB i vari $c_j, j = 1, \dots, L$ rappresentano i valori medi delle intensità dell'immagine u_0 , calcolati in ciascuna delle L classi che compongono l'immagine, secondo la formulazione

$$c_j = \frac{\int_{\Omega} u_0(\Omega) H_j(\Phi(\Omega)) d\Omega}{\int_{\Omega} H_j(\Phi(\Omega)) d\Omega} \quad (6.7)$$

In modo analogo a quanto presentato in [2].

Nel nostro caso invece, per far fronte all'inomogeneità della luminosità delle immagini da segmentare, adottiamo un approccio “*local mean-based*” (LMB). In base a tale strategia le varie $c_j, j = 1, \dots, L$ vengono calcolate secondo la formula

$$c_j = \frac{(u_0(\Omega) H_j(\Omega)) \otimes K}{H_j(\Omega) \otimes K} \quad (6.8)$$

in maniera simile a quanto fatto in [4], dove \otimes rappresenta l'operatore di convoluzione, e K è un kernel gaussiano di dimensione $N \times N$. Con questa scelta i $c_j, j = 1, \dots, L$ calcolati con 6.8 sono matrici di intensità medie locali, in cui ogni pixel rappresenta l'intensità media valutata in un suo intorno di grandezza $N \times N$ per la j -esima classe.

Si vuol far notare come la formula 6.7 rappresenti una condizione particolare della formula 6.8, nel caso in cui il kernel assuma dimensioni infinite.

Sia che si segua la strada GBM o la strada LBM, ad ogni iterazione dell'algoritmo vengono calcolate le $c_j, j = 1, \dots, L$ e si minimizza il funzionale 6.6 rispetto a Φ attraverso una parametrizzazione in direzione discendente con tempo artificiale t . Possiamo in questo modo scrivere formalmente l'equazione di Eulero-Lagrange associata al funzionale, con condizioni iniziali $\Phi(0, x, y) = \Phi_0(x, y)$ come

$$\begin{aligned} \frac{d\Phi}{dt} = & \sum_{i=1}^{L-1} \delta_i(\Phi) \left[\nu + \mu \operatorname{div} \left(\frac{\nabla(\Phi - th_i)}{|\nabla(\Phi - th_i)|} \right) \right] \\ & + \sum_j^L \delta_j(\Phi) \left[\lambda_j (u_0 - c_j)^2 \operatorname{sgn}(u_0 - c_j) \right] \end{aligned} \quad (6.9)$$

6.3 Implementazione

Dal punto di vista numerico i parametri sono stati fissati a $\lambda_j = 1, j = 1, \dots, L$, $\nu = 0$ e $\mu = 0.001$. Con queste scelte si è deciso quindi di non favorire lo sviluppo di nessuno degli L livelli rispetto agli altri, per cui il peso delle differenze tra immagine e medie locali per ogni livello è lo stesso per tutti i livelli e pari a 1. La scelta $\nu = 0$ è data dal fatto che inserire un termine che pesi l'estensione dell'area per ogni livello, equivarrebbe ad introdurre delle conoscenze a priori troppo specifiche sull'immagine da segmentare. Il termine dell'area in 6.2 infatti può effettivamente aiutare nella segmentazione di una singola fetta del volume totale, tuttavia dovrebbe essere scelto un peso diverso a seconda della fetta, e ancora a seconda del soggetto, e ciò andrebbe in disaccordo con il nostro obiettivo di realizzare un algoritmo automatizzato. Il termine μ è invece un parametro di regolarizzazione che può essere modificato per determinare la dimensione degli oggetti da selezionare: per segmentare oggetti di grandi dimensioni trascurando quelli di piccole dimensioni si sceglie un μ grande, e viceversa. Come kernel gaussiano si è deciso di usarne uno di dimensioni 31×31 (dispari per questioni di simmetria) e deviazione standard $\sigma_G = 8$.

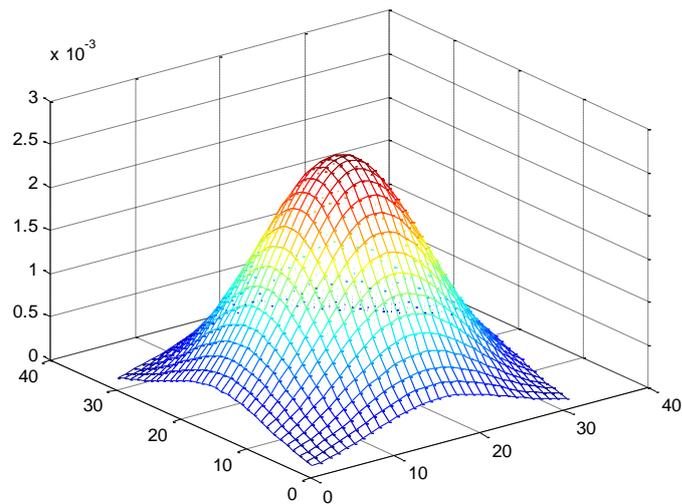


Figura 24: kernel gaussiano K

Tale scelta è stata fatta empiricamente, dopo diverse prove, constatando che un kernel con queste caratteristiche fornisce un buon compromesso tra efficienza nel rilevare i dettagli delle strutture da segmentare, e capacità di trascurare variazioni di intensità modesta. Infine per la funzione di *Heaviside* 6.3 è stato posto un valore $\sigma = 0.25$.

L'algoritmo prevede di fissare a priori il numero di livelli L con cui segmentare: nel nostro caso lo scopo è quello di evidenziare 4 strutture in totale, ossia WM, GM, fluido cerebro-spinale (CSF) e lo sfondo.

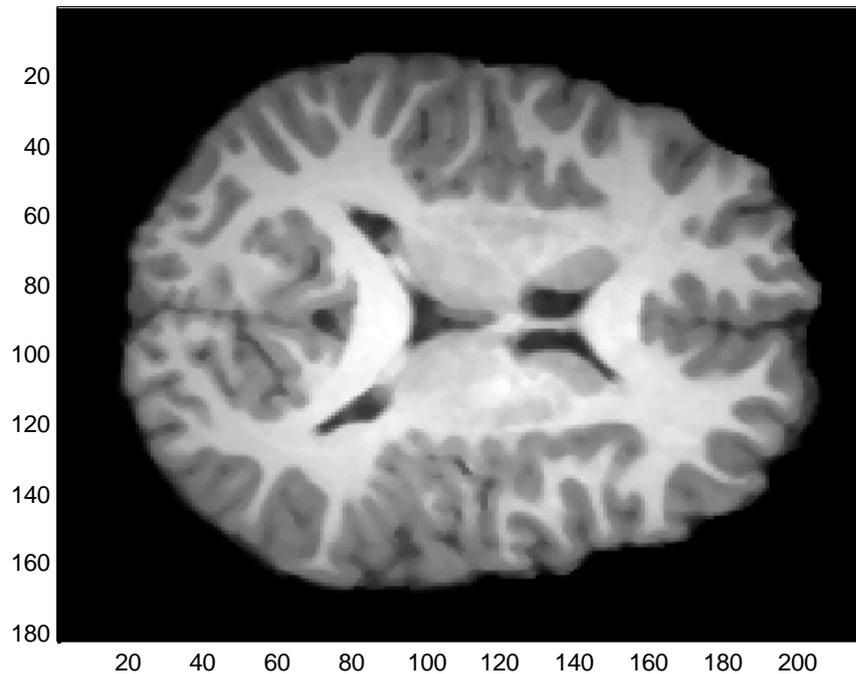


Figura 25: Esempio di immagine da segmentare

Di conseguenza la scelta ovvia sarebbe di porre $L = 4$. Tuttavia nella nostra implementazione siamo riusciti a eliminare il contributo dello sfondo dal calcolo della segmentazione, modificando opportunamente la formula 6.8 nel seguente modo

$$c_j = \frac{(u_0(\Omega)H_j(\Omega)M) \otimes K}{(H_j(\Omega)M) \otimes K} \quad (6.10)$$

dove M è una maschera che permette di eliminare lo sfondo. In questo modo non solo è possibile segmentare con un numero di livelli $L = 3$, diminuendo così i tempi computazionali, ma si evita anche che lo sfondo con media e varianza nulle influisca negativamente sulla segmentazione delle strutture di nostro interesse. Come inizializzazione è stata usata una funzione costante a tratti che assume valore $L/2$ all'interno di regioni circolari tra loro intersecate.

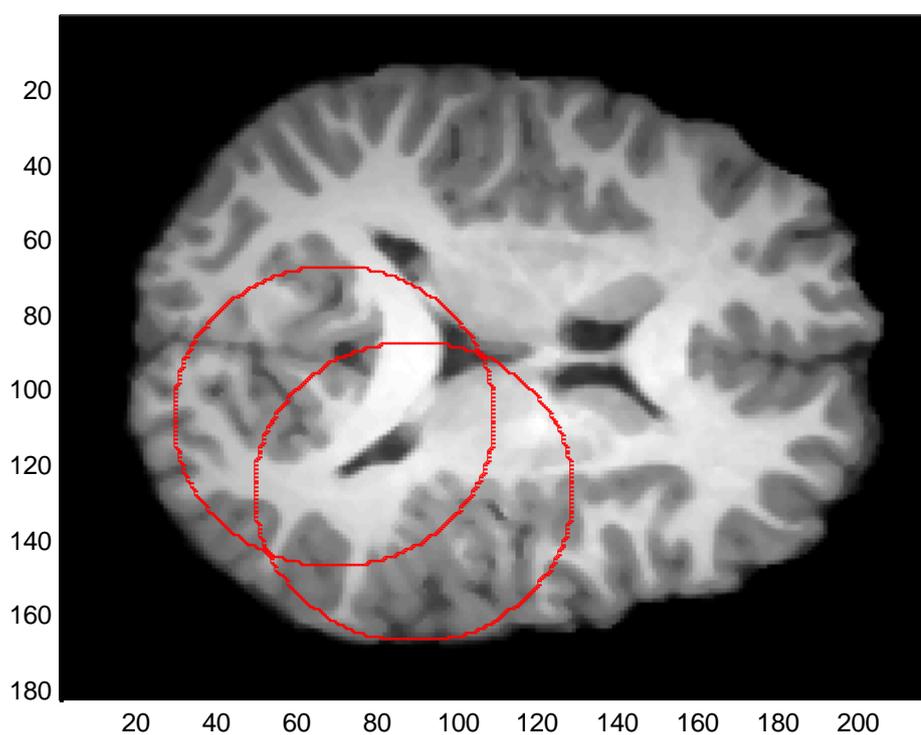


Figura 26: Esempio d'inizializzazione della funzione Φ

Per questo lavoro di tesi abbiamo avuto a disposizione un totale di 5 soggetti di età compresa tra gli 11 e i 16 anni, tutti monitorati in quanto sospetti di schizofrenia, o aventi casi patologici nell'anamnesi familiare. In particolare:

- 1 soggetto di 11 anni;
- 1 soggetto di 12 anni;
- 1 soggetto di 15 anni;
- 2 soggetti di 16 anni;

Uno dei due soggetti di 16 anni è stato però scartato a causa di artefatti da movimento in fase di acquisizione. Tutti i volumi T_1 pesati sono stati convertiti da formato DICOM a formato NIfTI, e preventivamente scalpati e co-registrati rispettivamente tramite gli algoritmi BET e FLIRT del pacchetto FSL. In particolare volumi di *reference* e *prior* per le registrazioni sono stati scaricati dal

sito internet dell'IRC del *Cincinnati Children's Hospital* [18], questo per usare dei *templates* specifici per i soggetti d'età indagine.

Analizziamo ora passo per passo l'algoritmo. Come prima cosa vengono caricati i volumi T_1 pesati e normalizzati nell'intervallo $[0,1]$. In seguito si seleziona la *slice* da segmentare, la quale viene filtrata tramite un filtro mediano bidimensionale per eliminare il rumore presente. Si procede quindi con l'inizializzazione della funzione implicita Φ_0 tramite la funzione costante a tratti scelta (Figura 26). Per ogni livello quindi vengono calcolate le funzioni H_i , δ_i , le matrici c_i delle medie locali e i termini di regolarizzazione. Da queste informazioni è possibile calcolare il termine 6.9 e far evolvere iterativamente la funzione implicita come

$$\Phi_{t+1} = \Phi_t + \frac{\partial \Phi}{\partial t} \Delta t \quad (6.11)$$

dove Δt è il passo temporale di evoluzione. Nella maggior parte delle implementazioni dei metodi basati sui *Level Set* il passo temporale è scelto in maniera arbitraria, senza un criterio specifico. In generale un passo temporale largo comporta un aumento della velocità di evoluzione, mentre un passo temporale breve rallenta il processo. D'altra parte se il passo temporale è troppo elevato i risultati finali della segmentazione rischiano di essere mediocri, mentre un passo breve nella sua lentezza fornisce risultati migliori. Ciò sta ad indicare che esiste un problema di stabilità legato alla scelta di Δt . In tale sede si è deciso di scegliere l'approccio proposto in [17] ossia

$$\Delta t = \frac{1}{\max(|F|)} \quad (6.12)$$

Il vantaggio di questa scelta è duplice: da un lato si va ad imporre un *upper-bound* sull'ampiezza di Δt mantenendolo quindi entro una condizione di stabilità, dall'altro mantiene la velocità di evoluzione della curva al valore più elevato possibile.

L'algoritmo quindi procede iterativamente secondo la 6.11 fino a quando non soddisfa un determinato criterio di convergenza o una condizione di *stop*

predisposta. Esistono diversi criteri applicabili in tal senso, tutti basati sulla valutazione incrociata di determinati parametri tra iterazioni successive. Possiamo, ad esempio, fermare l'algoritmo quando la lunghezza dei contorni per i vari livelli subisce una variazione inferiore ad una quantità arbitraria, o la stessa valutazione è possibile farla sul funzionale stesso che viene minimizzato.

6.3.1 Versione 3D

Infine è stata implementata una versione in 3 dimensioni del metodo precedentemente riportato, di conseguenza invece di segmentare la singola "fetta", la segmentazione coinvolge tutto il volume. In questa versione, per ridurre i tempi computazionali molto elevati dovuti alle convoluzioni in gioco, si è adottato un approccio tramite la Trasformata di *Fourier*, passando quindi nel dominio delle frequenze spaziali e sfruttando il teorema della convoluzione per ritornare nel dominio dello spazio. L'inizializzazione scelta per questa versione è quella di una $\Phi_0(x, y, z)$ costante a tratti che assume valori $L/2$ all'interno di regioni sferiche concentriche. Il kernel utilizzato ha dimensione $31 \times 31 \times 31$, gaussiano con deviazione standard $\sigma_G = 8$. Per quanto riguarda il metodo e i parametri scelti, l'algoritmo risulta del tutto analogo alla versione 2D.

Capitolo 7

Risultati

In questo capitolo verranno mostrati i risultati ottenuti con l'approccio sia 2D che 3D. Verrà quindi fatta un'analisi qualitativa di diverse *slice* ricavate sul piano orizzontale, per tutti i soggetti a disposizione, a diverse altezze, in modo da poter valutare le prestazioni dell'algoritmo applicato in diverse situazioni possibili. Infine i risultati dell'algoritmo proposto vengono affiancati a quelli degli altri software e metodi, in modo da poter impostare un confronto.

7.1 Analisi qualitativa

Lo scopo è quello di distinguere i livelli associati a WM, GM e CSF, per fare questo si è scelto un numero di livelli $L = 3$ mentre lo sfondo è stato escluso grazie a maschere empiricamente definite per ogni soggetto. La scelta di utilizzare maschere diverse è dovuta al fatto che in alcuni casi l'algoritmo BET non riusciva ad erodere perfettamente lo scalpo e le sostanze di disturbo (meningi, ecc...) allocate tra encefalo e scalpo. Di conseguenza è risultato necessario eliminare tali

fattori di disturbo. L'inizializzazione è stata realizzata con funzioni Φ_0 costanti a tratti, costituite da sezioni che assumono valori 0.5, 1.5 e 2.5 in regioni circolari tra loro intersecate (nel caso 2D) o in regioni sferiche concentriche (nel caso 3D). Le segmentazione avviene dunque suddividendo i livelli tramite l'imposizione di soglie sulla funzione implicita al termine della sua evoluzione, ottenendo come risultato regioni corrispondenti alla WM (Rosso), alla GM (Giallo) e al CSF (Azzurro), ben distinti dallo sfondo (Blu). Come si può osservare dai vari esempi, l'approccio GMB soffre della disomogeneità della luminosità dell'immagine: come conseguenza, nelle regioni più scure pixel appartenenti alla WM, ad esempio, possono essere classificati come GM, viceversa nelle regioni più chiare pixel appartenenti al CSF vengono posti come appartenenti al livello assegnato alla GM. Questo è causato dal fatto che, utilizzando un solo valore scalare per la rappresentazione dell'intensità media di grigio per ogni livello, la media è influenzata da tutti i pixel dell'immagine appartenenti al medesimo livello, a prescindere dal fatto che vi sia una sostanziale differenza di intensità tra pixel rappresentanti la stessa sostanza, ma allocati in regioni diversamente illuminate. Viceversa nell'approccio LMB proposto viene calcolato per ogni livello un valore medio per ogni pixel, valutato sulla base dei pixel appartenenti al medesimo livello in un intorno $N \times N$ (dove N è la dimensione del kernel di convoluzione). Ciò rende la segmentazione sostanzialmente indipendente dalla presenza del *bias*. Parte dell'obiettivo di questo lavoro di tesi, inoltre, è stato quello di testare algoritmi già in uso per la segmentazione delle materie cerebrali, in particolare si vuole mettere a confronto i risultati ottenuti tramite le segmentazioni con SPM ed FSL, con i risultati ricavati con il nostro approccio *Level Set*. Tutte e tre le segmentazioni sono state ottenute in 3D sui volumi a disposizione, nel seguito verranno mostrati i risultati per alcune *slice* ottenute da diversi campioni. Tuttavia per meglio comprendere i risultati è necessario fare una precisazione: mentre FSL e il nostro approccio *Level Set* forniscono come output la segmentazione binaria delle di WM, GM e CSF, SPM8 fornisce solo le segmentazioni probabilistiche delle rispettive sostanze. Ciò significa che per ottenere una segmentazione binaria da queste mappe di probabilità si è reso necessario imporre una soglia, scelta ragionevolmente pari a 0.5. Esiste quindi una limitazione dovuta al fatto che risulta impossibile confrontare le prestazioni dei 3 algoritmi nel segmentare GM,

WM e CSF in un'unica immagine, in quanto imponendo soglie su tutte e tre le segmentazioni di SPM si otterrebbero chiaramente spazi vuoti e/o sovrapposizioni. Essendo tuttavia l'obiettivo principale la segmentazione della GM, i risultati di seguito riportati saranno incentrati su questa, trascurando WM e CSF. Da un'analisi qualitativa dei risultati possiamo fare le seguenti considerazioni: SPM8 sembra essere troppo sensibile a piccole variazioni di intensità di grigio, fornendo dei risultati in cui sono presenti diverse piccole regioni isolate (vedi Figura 39). Ciò è sicuramente poco plausibile, in quanto le regioni cerebrali (in particolare GM e WM) sono strutture tendenzialmente connesse. FSL al contrario produce mediamente una segmentazione composta da regioni più regolari, tuttavia non riesce a seguire adeguatamente le variazioni tra diversi tessuti, specialmente tra GM e CSF nella zona corticale (Figura 40). Infine l'approccio *Level Set* sembra dare complessivamente i risultati migliori, riuscendo a distinguere le strutture nella loro tortuosità e allo stesso tempo mantenendo una segmentazione sufficientemente regolare.

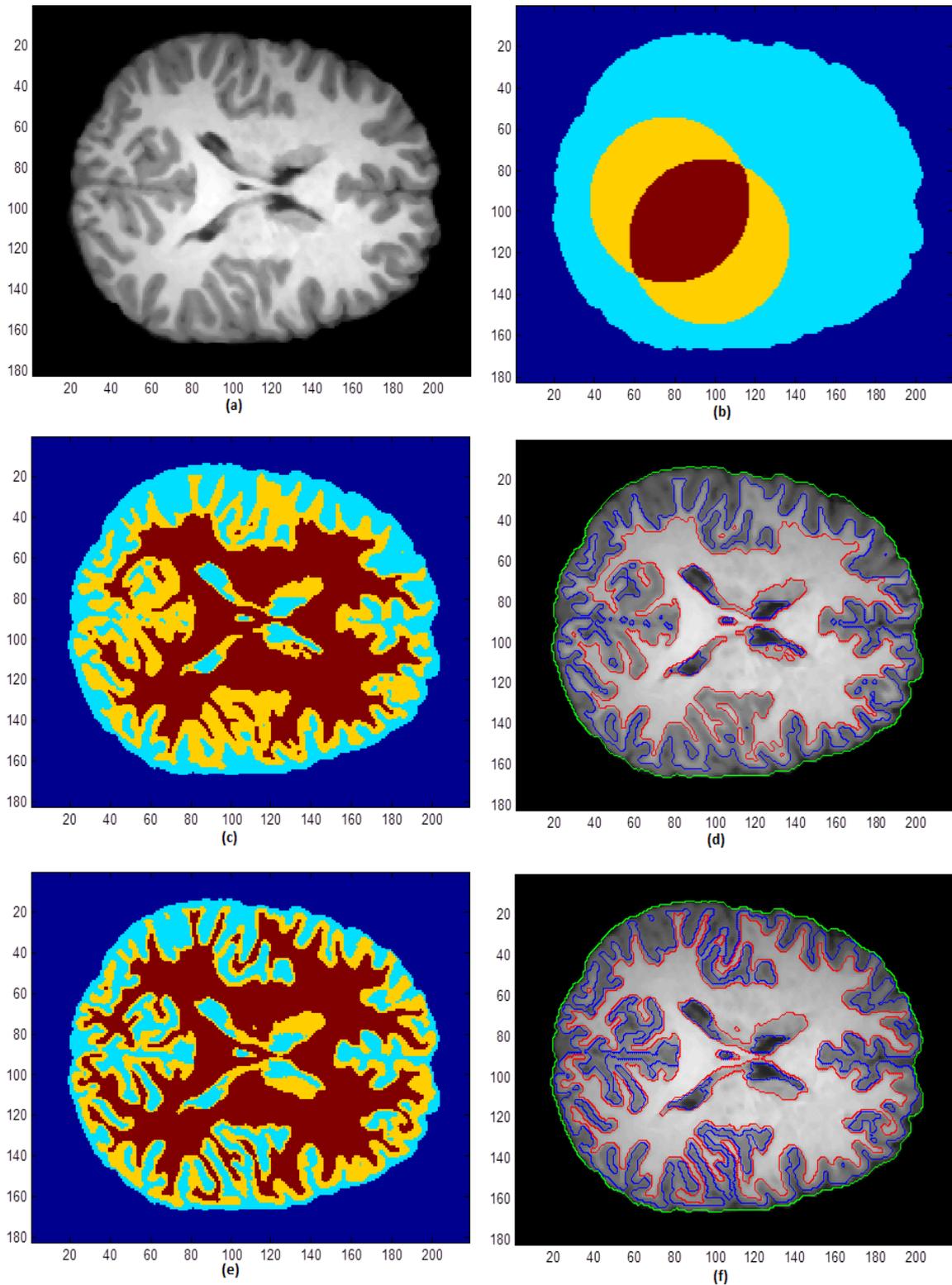


Figura 27 : (a) Immagine originale dal soggetto di 11 anni, (b) Inizializzazione, (c) Segmentazione GMB, (d) Estrazione dei bordi dalla segmentazione GMB, (e) Segmentazione LMB, (f) Estrazione dei bordi dalla segmentazione LMB

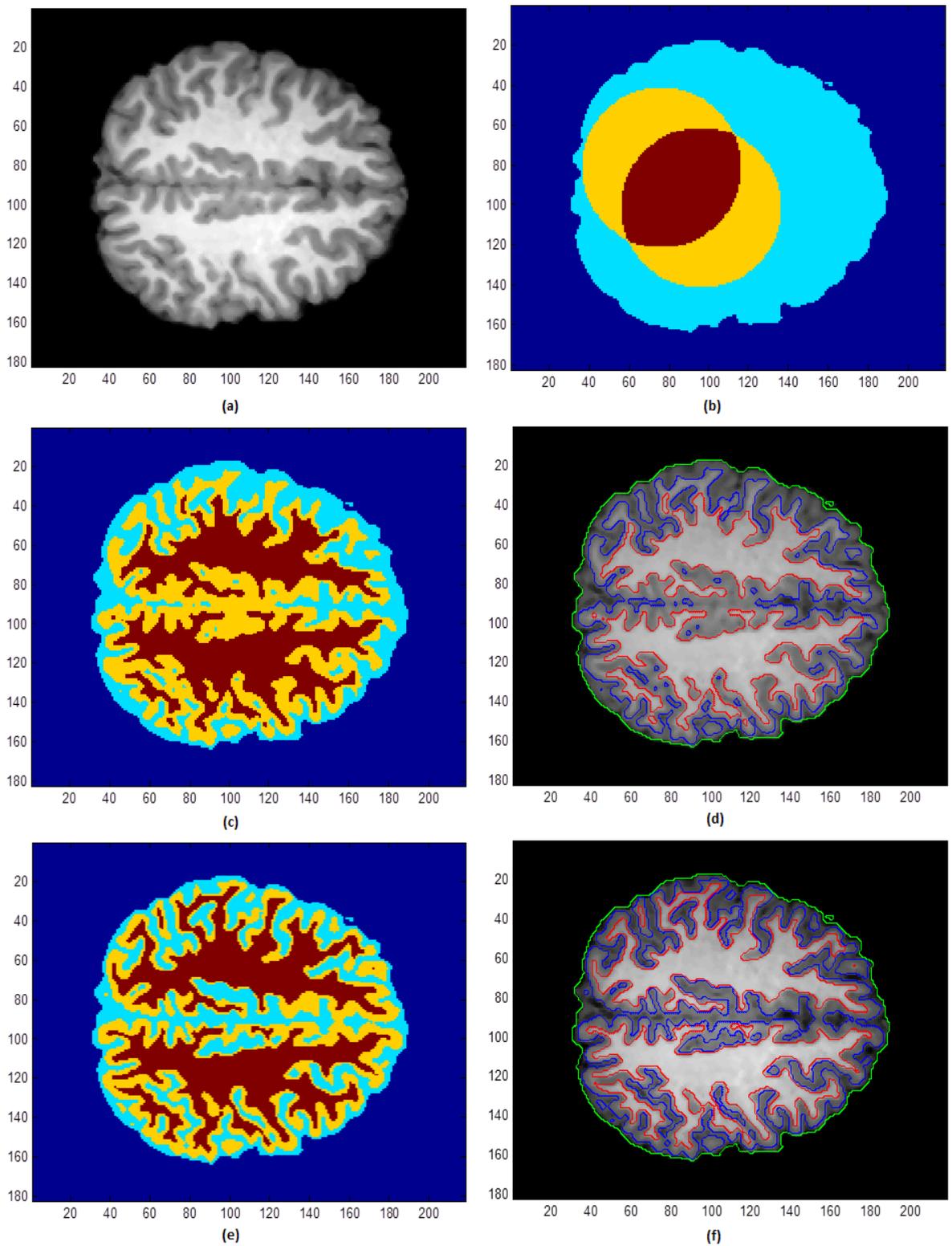


Figura 18: (a) Immagine originale dal soggetto di 11 anni, (b) Inizializzazione, (c) Segmentazione GMB, (d) Estrazione dei bordi dalla segmentazione GMB, (e) Segmentazione LMB, (f) Estrazione dei bordi dalla segmentazione LMB

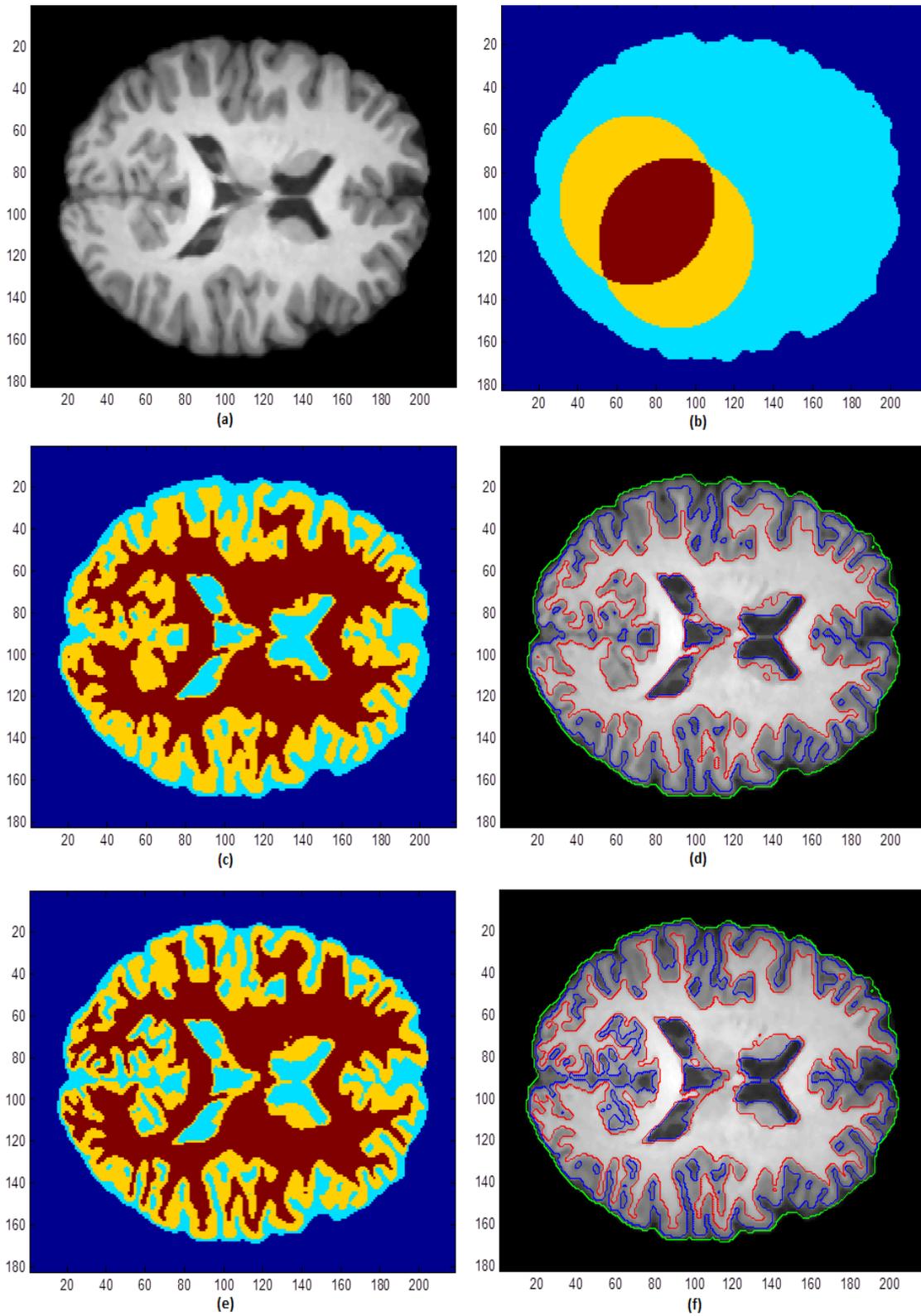


Figura 29: (a) Immagine originale dal soggetto di 12 anni, (b) Inizializzazione, (c) Segmentazione GMB, (d) Estrazione dei bordi dalla segmentazione GMB, (e) Segmentazione LMB, (f) Estrazione dei bordi dalla segmentazione LMB

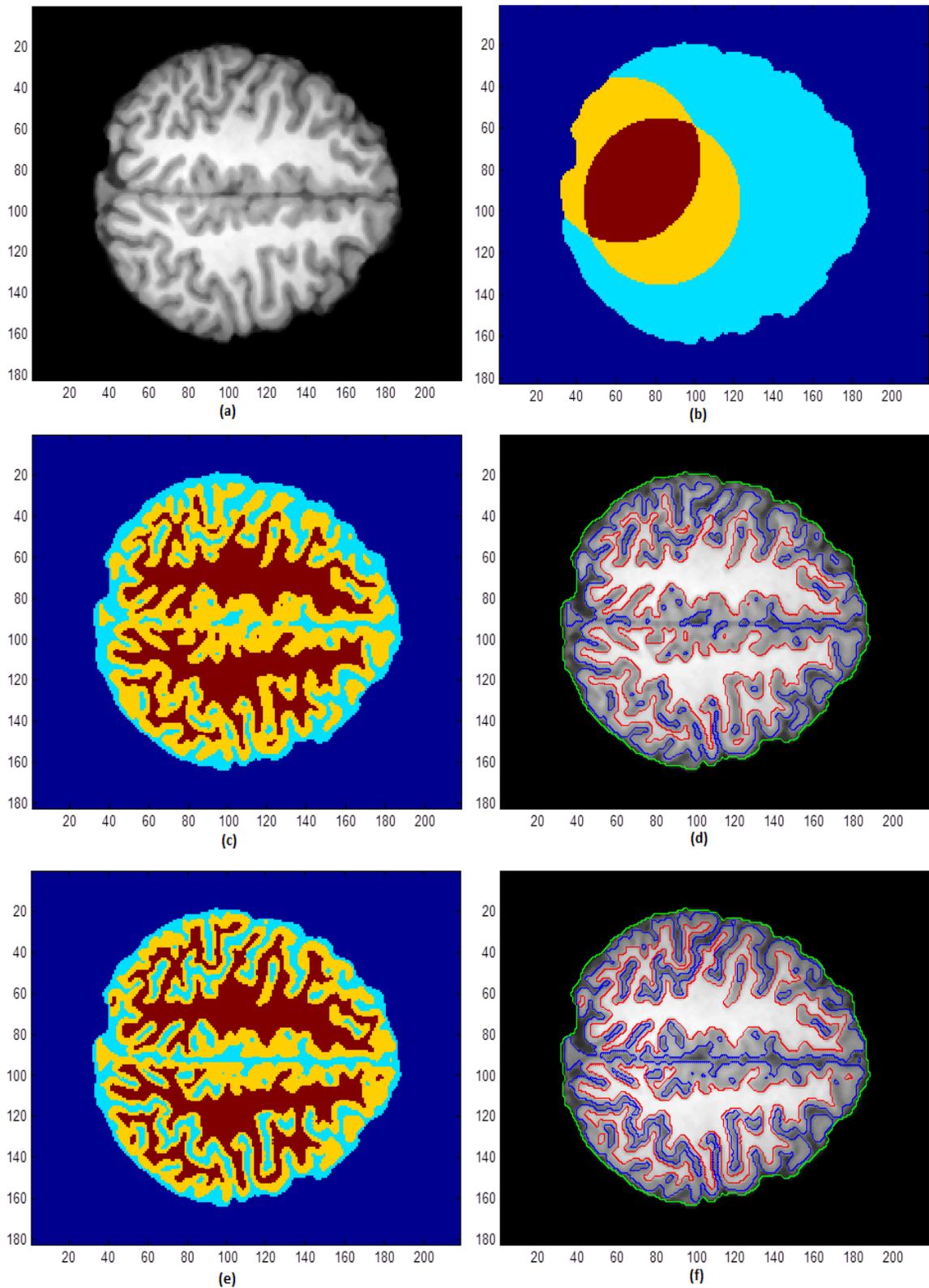


Figura 30: (a) Immagine originale dal soggetto di 12 anni, (b) Inizializzazione, (c) Segmentazione GMB, (d) Estrazione dei bordi dalla segmentazione GMB, (e) Segmentazione LMB, (f) Estrazione dei bordi dalla segmentazione LMB

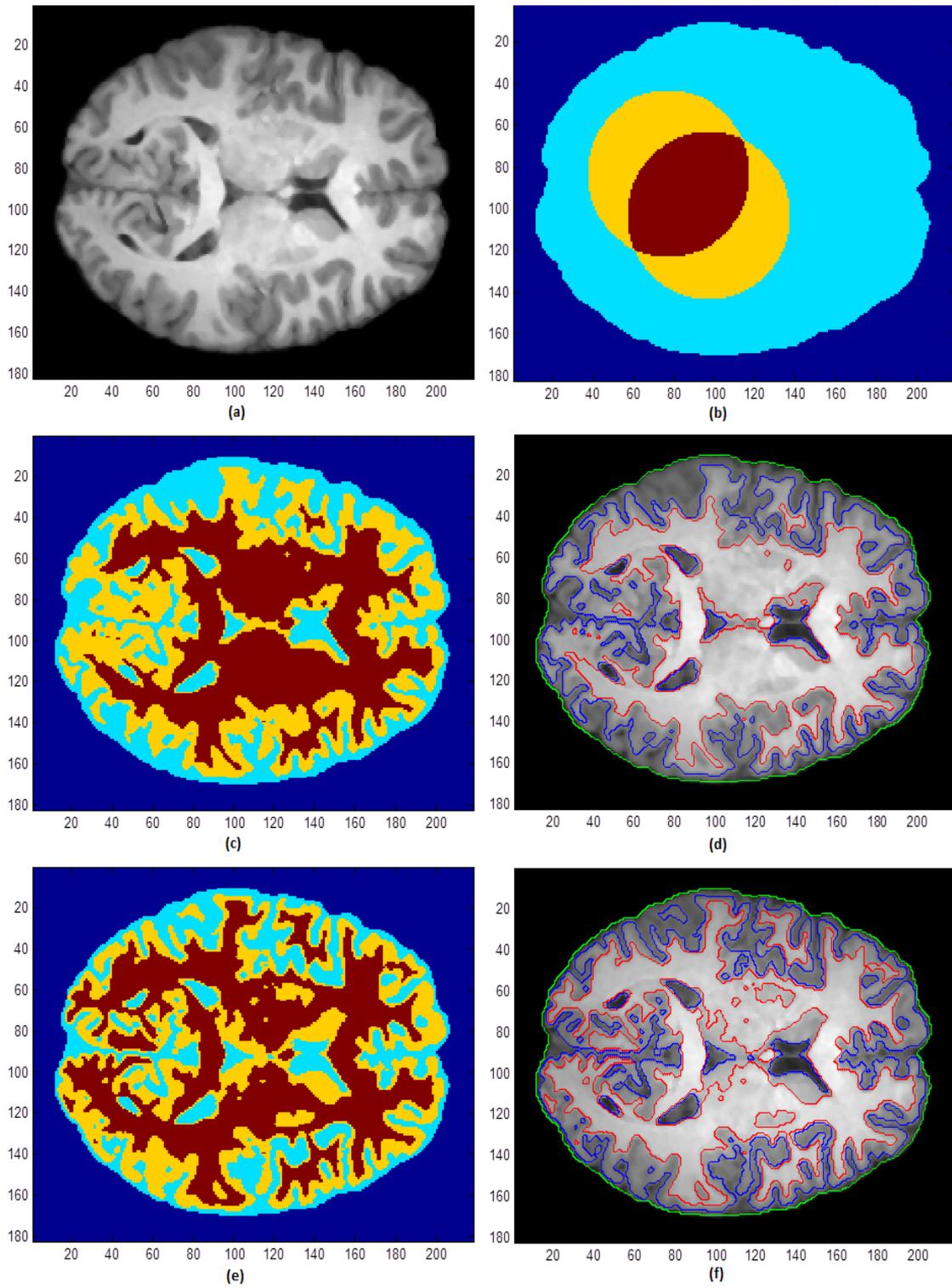


Figura 31: (a) Immagine originale dal soggetto di 15 anni, (b) Inizializzazione, (c) Segmentazione GMB, (d) Estrazione dei bordi dalla segmentazione GMB, (e) Segmentazione LMB, (f) Estrazione dei bordi dalla segmentazione LMB

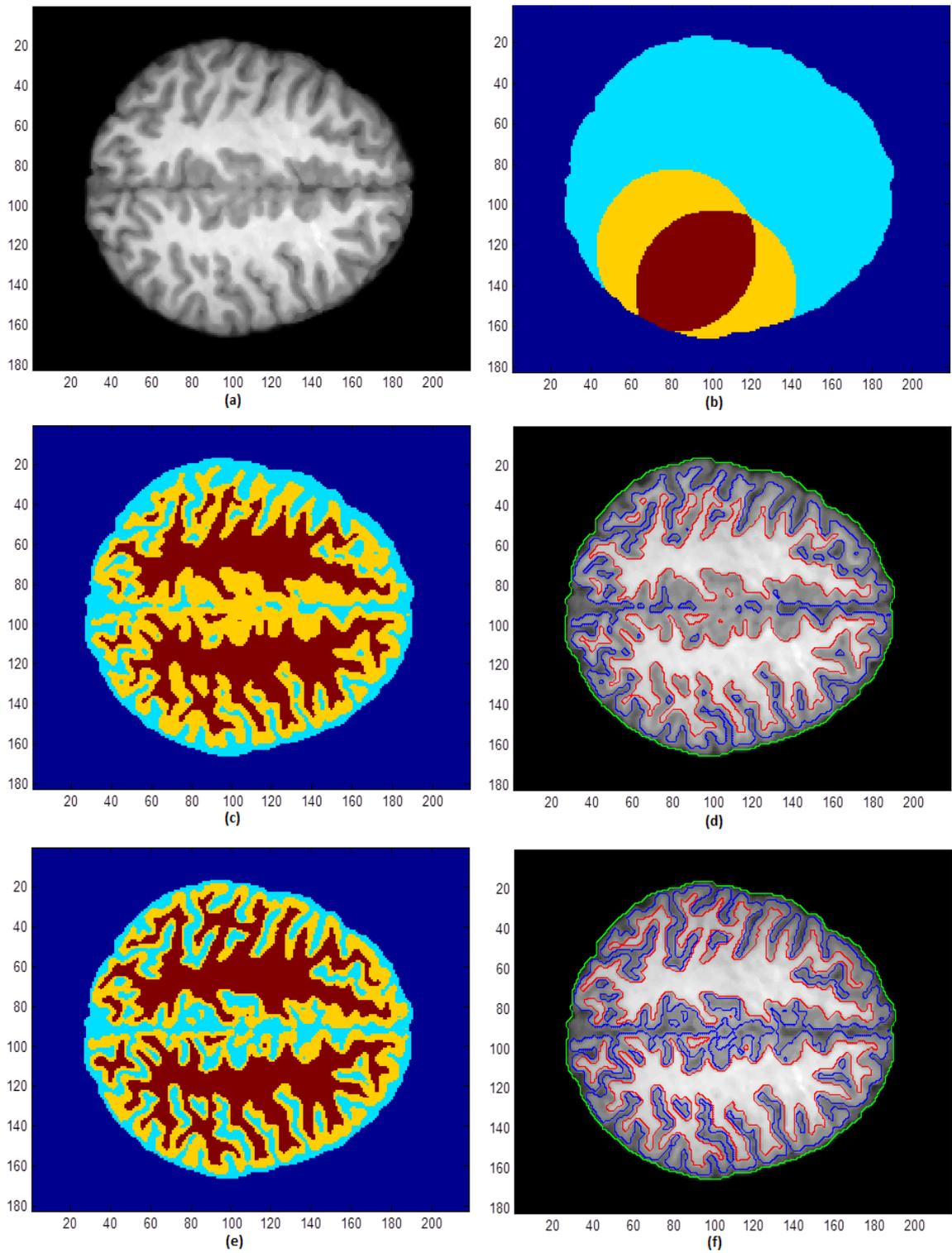


Figura 32: (a) Immagine originale dal soggetto di 15 anni, (b) Inizializzazione, (c) Segmentazione GMB, (d) Estrazione dei bordi dalla segmentazione GMB, (e) Segmentazione LMB, (f) Estrazione dei bordi dalla segmentazione LMB

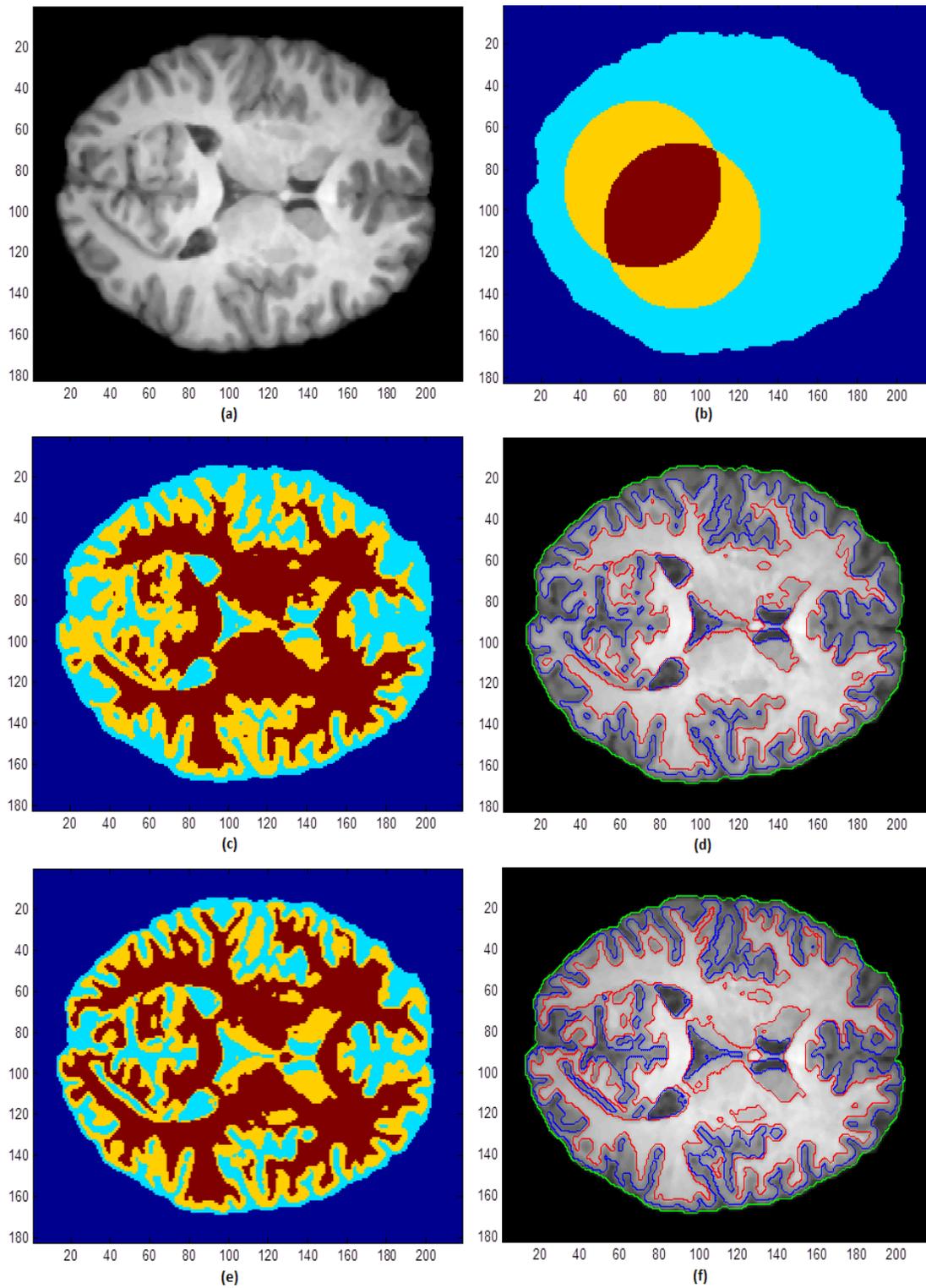


Figura 33: (a) Immagine originale dal soggetto di 16 anni, (b) Inizializzazione, (c) Segmentazione GMB, (d) Estrazione dei bordi dalla segmentazione GMB, (e) Segmentazione LMB, (f) Estrazione dei bordi dalla segmentazione LMB

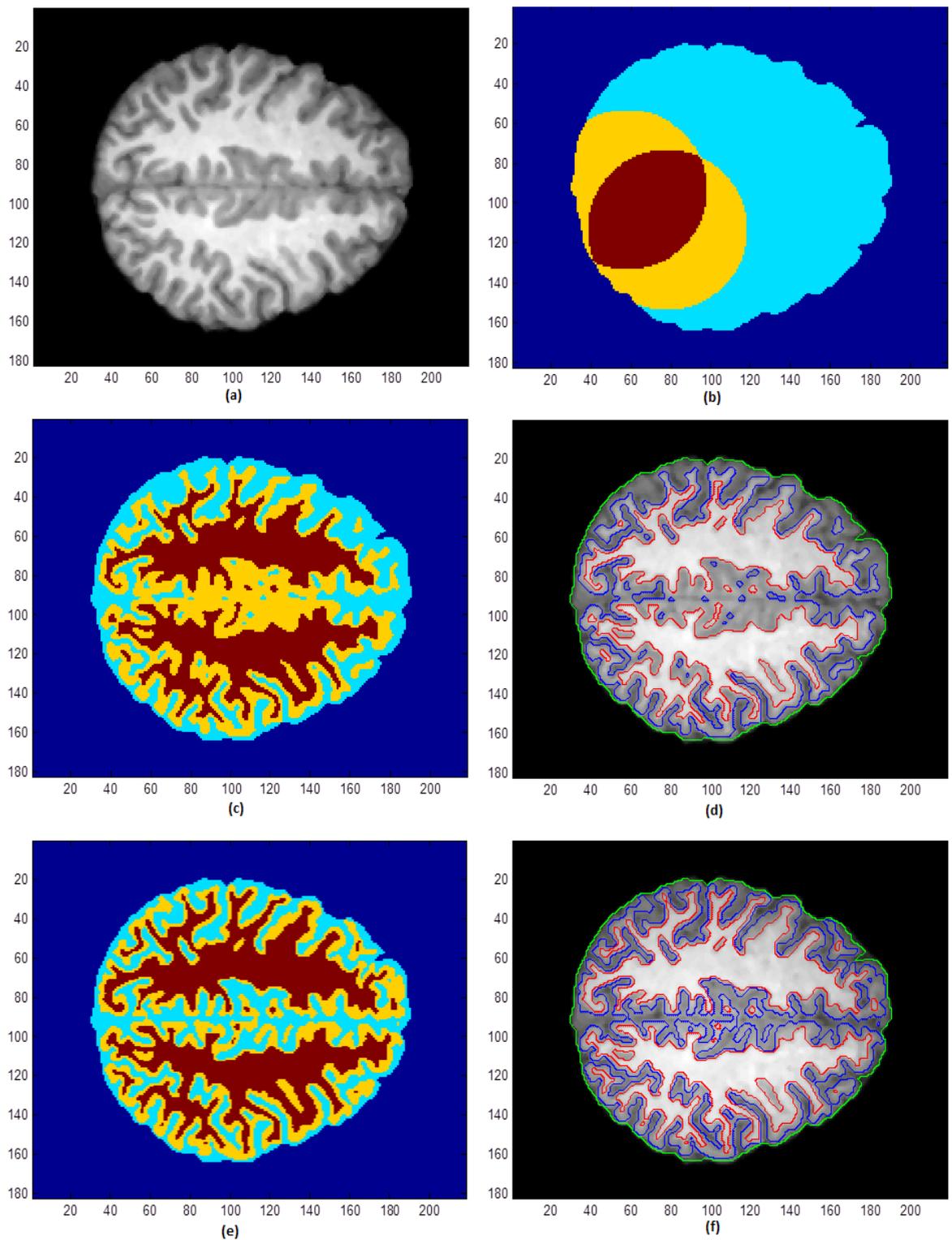


Figura 34: (a) Immagine originale dal soggetto di 16 anni, (b) Inizializzazione, (c) Segmentazione GMB, (d) Estrazione dei bordi dalla segmentazione GMB, (e) Segmentazione LMB, (f) Estrazione dei bordi dalla segmentazione LMB

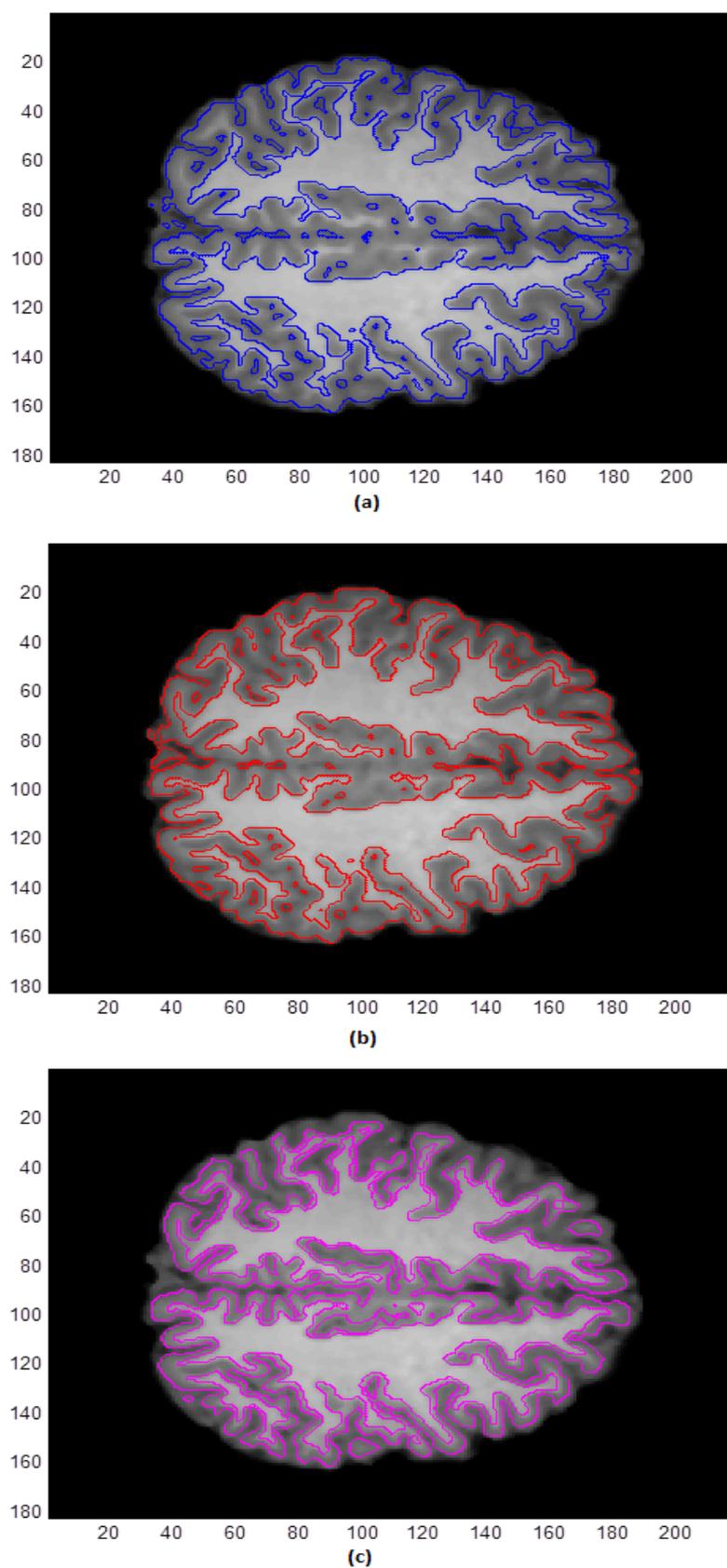


Figura 35: (a) Segmentazione della GM con SPM8 con soglia 0.5, (b) Segmentazione della GM con FSL, (c) Segmentazione della GM con i LevelSet LMB in 3D

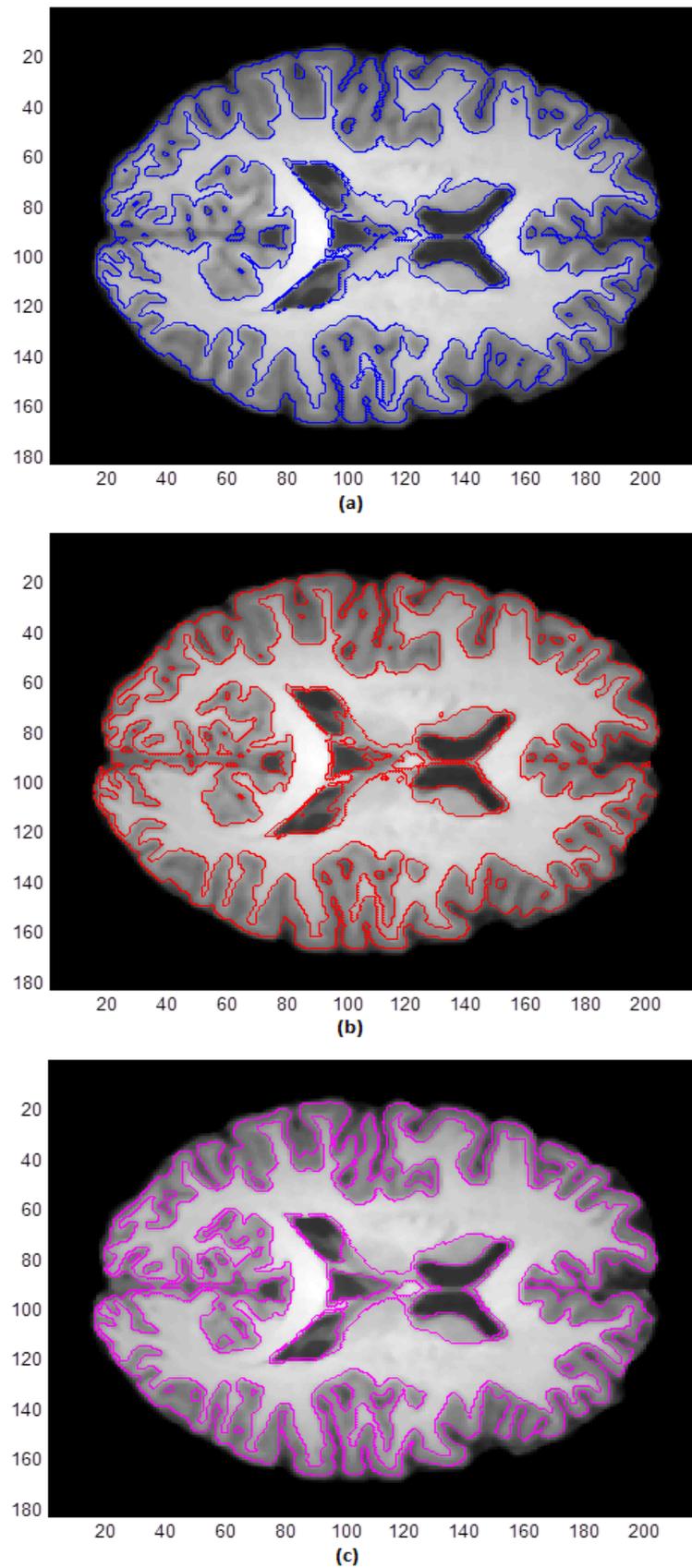


Figura 36 : (a) Segmentazione della GM con SPM8 con soglia 0.5, (b) Segmentazione della GM con FSL, (c) Segmentazione della GM con i LevelSet LMB in 3D

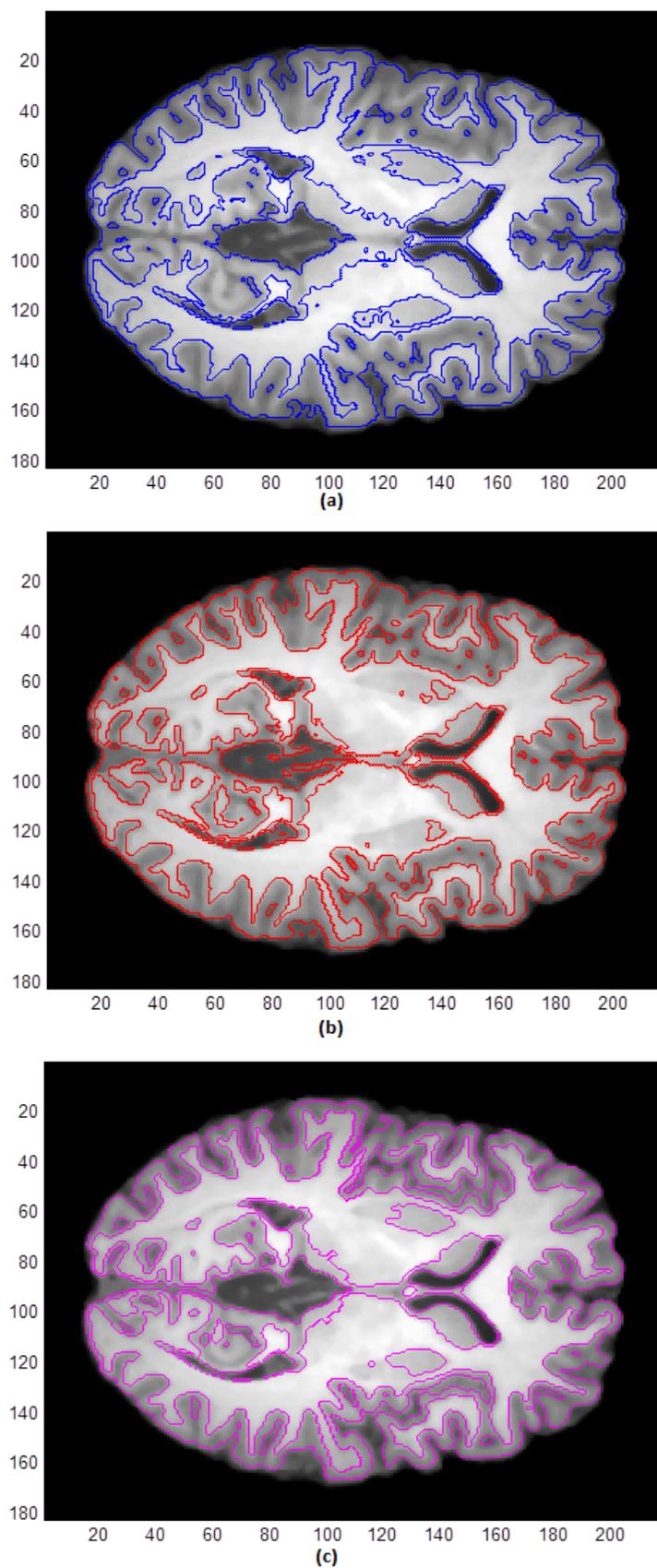


Figura 37:(a) Segmentazione della GM con SPM8 con soglia 0.5, (b) Segmentazione della GM con FSL, (c) Segmentazione della GM con i LevelSet LMB in 3D

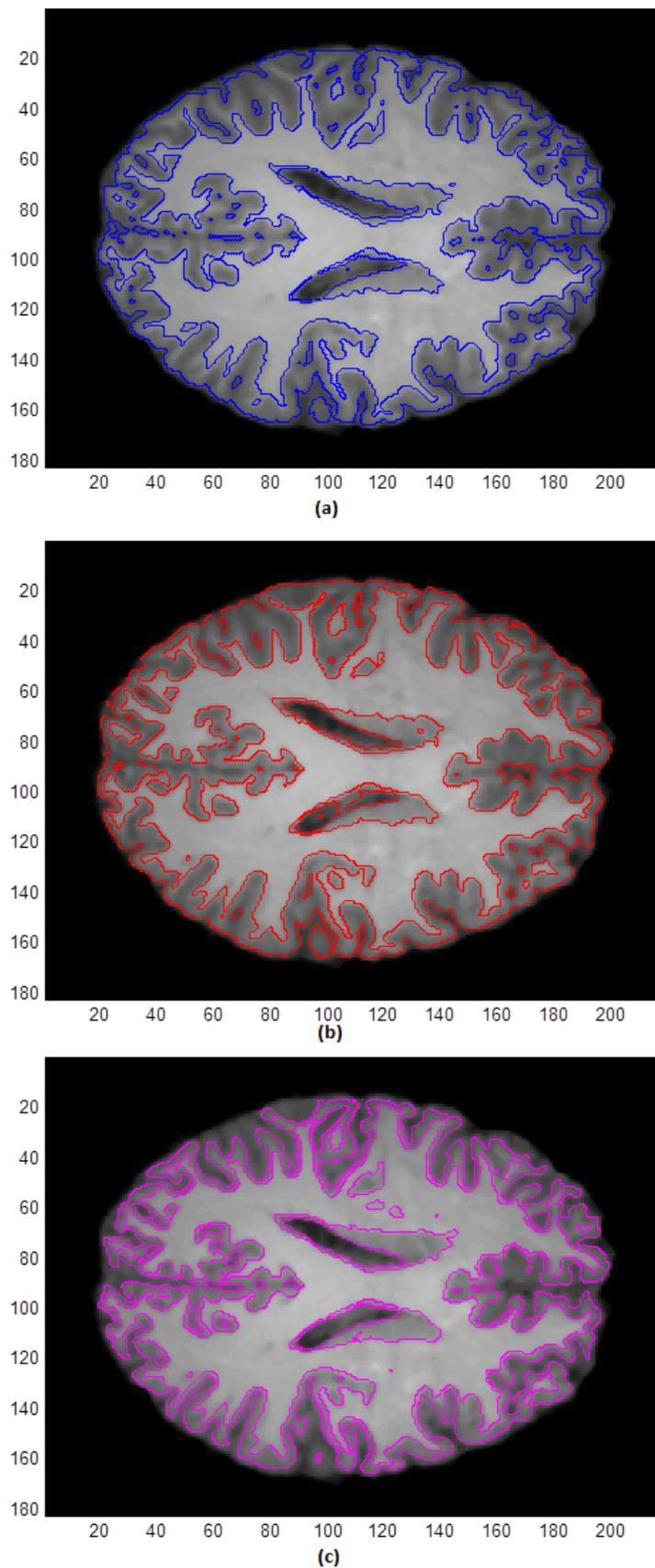


Figura 38: (a) Segmentazione della GM con SPM8 con soglia 0.5, (b) Segmentazione della GM con FSL, (c) Segmentazione della GM con i LevelSet LMB in 3D

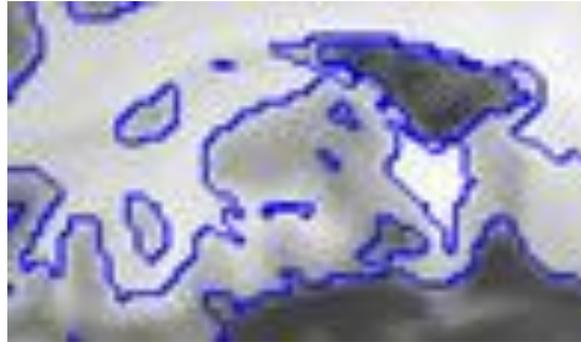


Figura 39: Esempio di eccessiva frammentazione della segmentazione da parte di SPM8



Figura 40: Porzione corticale di una slice, FSL non riesce a separare GM e CSF

Conclusioni

In questa tesi l'obiettivo è stato duplice: da un lato superare le limitazioni dell'approccio GMB per riuscire a far fronte anche a forti condizioni di inhomogeneità delle intensità di grigio delle immagini da segmentare; dall'altro confrontare le prestazioni dei metodi *Level Set* con quelle di altri software, nella segmentazione di volumi cerebrali di soggetti adolescenti e pre-adolescenti monitorati per sospetta schizofrenia, campo ancora oggi poco esplorato. Lo scopo finale della ricerca è quello di fornire uno strumento diagnostico automatizzato, in grado di supportare adeguatamente il lavoro dei medici, apportando un miglioramento nella qualità e nel risparmio di risorse e/o tempo nel processo diagnostico. Fornendo un approccio LMB e 3D siamo riusciti a raggiungere gli obiettivi prefissati. I metodi utilizzati inoltre sono robusti a diverse inizializzazioni, e grazie al criterio adottato per il passo temporale di evoluzione della funzione implicita, questa riesce ad evolvere mantenendo la massima velocità possibile entro i limiti di stabilità dell'algoritmo. A favore del nostro approccio inoltre c'è il fatto che, a differenza degli altri software in circolazione, non vengono utilizzate informazioni a priori per "guidare" la segmentazione. Tale aspetto potrebbe essere un ottimo punto di partenza per migliorare ulteriormente la qualità dei risultati in futuri lavori di ricerca in questo campo. Un altro possibile sviluppo futuro è quello di integrare ulteriormente il funzionale da minimizzare, modificandolo, o aggiungendo un termine per imporre delle condizioni di connessione delle regioni da segmentare.

Bibliografia e Sitografia

- [1] S. Osher and J. Sethian, “*Fronts propagating with curvature dependent speed: Algorithms based on hamilton-jacobi formulations*”
Journal of Computational Physics, vol. 79, no. 1, pp. 12–49, 1988.
- [2] T. F. Chan and L. A. Vese, “*Active contours without edges*” IEEE
Transactions on image processing, vol. 10, pp. 266–277, February 2001.
- [3] T. F. Chan and L. A. Vese, “*A multiphase level set framework for image segmentation using the mumford and shah model*”
International Journal of Computer Vision, vol. 50, no. 3, pp. 271–293, 2002.
- [4] Jundong Liu, “*A Hybrid Multi-phase Level Set Method for Image Segmentation*”, School of Electrical Engineering and Computer Science, Ohio University
- [5] *Statistical Parametric Mapping (SPM)*, The Wellcome Trust Centre for Neuroimaging at University College of London
<http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/>
- [6] FMRIB Analysis Group & MGH, Boston.
<http://www.fmrib.ox.ac.uk/fslcourse/>
- [7] Koushyar Kowkabzadeh, “*Evaluations of Tissue Segmentation of brain MR Images*”, Master of Science Thesis in Biomedical Engineering, Department of Signals and Systems Division of Biomedical Engineering CHALMERS UNIVERSITY OF TECHNOLOGY Göteborg, Sweden, 2010

- [8] Prof. Cosimo Distanto corso di Elaborazioni di Immagini,
Università del Salento, www.ino.it/home/cosimo/ttr/segmentazione.pdf
- [9] Vincenzo Positano, Slides corso di Bioimmagini 2012, Capitoli II-VI,
Università di Pisa
- [10] Joseph P.Hornak, “*The Basics of MRI*”, edizione italiana a cura di Michele Larobina e Bruno Alfano.
- [11] Prof. Mauro Tonellato, “Basi Teoriche della spettroscopia NMR”,
www.pianetachimica.it
- [12] Barbara Zitova, Jan Flusser, “*Image registration methods: a survey*”.
- [13] Rosangela Errico, “*Sviluppo di Tecniche di segmentazione di immagini cerebrali*”, anno 2010-2011, università degli studi di Bari.
- [14] Aliaksei Maistrou, “*Level Set Methods – Overview*”, Computer Aided Medical Procedures, TUM May 17, 2008
- [15] Andrea Campion, “*Formulazione di un metodo a insiemi di livelli multipli con singola funzione implicita per la segmentazione di immagini*”,
Università degli Studi di Padova, Aprile 2012
- [16] Kunal N. Chaudhury, K.R. Ramakrishnan, “*Stability and convergence of the level set method in computer vision*”, Department of Electrical Engineering, Indian Institute of Science, Bangalore, India
- [17] <https://irc.cchmc.org/software/pedbrain/agreement.php>
- [18] www.rm-online.it

- [19] Van den Elsen et al., “*Medical image matching-a review with classification*”
Comput. Vision Res. Group, Univ. Hospital Utrecht, Netherlands, Marzo 1993