

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA

FACOLTÀ DI INGEGNERIA



Corso di Laurea Magistrale in Bioingegneria

Tesi di Laurea Magistrale

Segmentazione automatica della materia grigia profonda in volumi MRI

Automatic segmentation of deep grey matter in
MRI volumes

Relatore:

Prof. Enrico Grisan

Correlatore:

Dott.ssa Elisa Veronese

Laureanda:

Francesca Bullo

11 Dicembre 2012

Alla mia famiglia.

*“Non basta guardare,
occorre guardare con occhi che vogliono vedere,
che credono in quello che vedono.”*

Galileo Galilei

INDICE

INDICE	i
ELENCO DELLE FIGURE	v
ELENCO DELLE TABELLE	vii
SOMMARIO	ix
ABSTRACT	xi
INTRODUZIONE	1
CAPITOLO 1: RISONANZA MAGNETICA	3
1.1 INTRODUZIONE.....	3
1.2 PRINCIPI FISICI.....	3
1.3 MAGNETIZZAZIONE MACROSCOPICA E STATISTICA DI BOLTZMANN.....	7
1.4 GENESI DI UN SEGNALE NMR E CAMPO A_RADIOFREQUENZA ...	9
1.5 TEMPO DI RILASSAMENTO T_1	13
1.6 TEMPO DI RILASSAMENTO T_2	15
1.7 MISURA DEL FID	17
CAPITOLO 2: ENCEFALO	19
2.1 INTRODUZIONE.....	19

2.2	DIENCEFALO.....	21
	2.2.1 TALAMO.....	21
2.3	TELENCEFALO.....	23
	2.3.1 GANGLI (o NUCLEI) DELLA BASE.....	23
2.4	MESENCEFALO.....	26
2.5	BULBO	26
2.6	PONTE.....	27
2.7	CERVELLETTO.....	27
CAPITOLO 3: SEGMENTAZIONE DI IMMAGINI		29
3.1	INTRODUZIONE.....	29
3.2.	MODELLI <i>EDGE-BASED</i>	30
3.3.	MODELLI <i>REGION-BASED</i>	31
3.4.	MODELLI AI CONTORNI ATTIVI.....	32
	3.4.1 MODELLI PARAMETRICI.....	32
	3.4.1.1 <i>SNAKE</i>	32
	3.4.1.2 <i>BALLOON</i>	34
	3.4.2 MODELLI IMPLICITI	35
	3.4.2.1 METODO <i>LEVEL-SET</i>	35
	3.4.2.2 MODELLO DI CHAN E VESE	37
CAPITOLO 4: FREESURFER.....		41
4.1	INTRODUZIONE.....	41
4.2	SEGMENTAZIONE DEI TESSUTI	42
4.3	MASCHERA FREESURFER.....	47
CAPITOLO 5: MODELLO <i>REGION-SCALABLE FITTING</i> (RSF).....		49
5.1	INTRODUZIONE.....	49

5.2	MODELLO RSF	50
5.2.1	ENERGIA RSF	50
5.2.2	FORMULAZIONE LEVEL-SET	52
5.2.3	MINIMIZZAZIONE DELL'ENERGIA	53
5.3	IMPLEMENTAZIONE.....	55
CAPITOLO 6: MODELLO RSF CON ENTROPIA LOCALE		57
6.1	INTRODUZIONE.....	57
6.2	METODO PROPOSTO	57
6.2.1	ENTROPIA LOCALE	58
6.2.2	NUOVA ENERGIA RSF CON ENTROPIA LOCALE.....	59
6.3	IMPLEMENTAZIONE.....	60
CAPITOLO 7: RISULTATI		61
7.1	DATI E PARAMETRI INIZIALI.....	61
7.2	CONFRONTO TRA I DUE METODI	62
7.3	SCELTA DEI PARAMETRI: VARIANZA σ E RAGGIO r	70
7.4	ALCUNE CONSIDERAZIONI.....	70
CONCLUSIONI E SVILUPPI FUTURI		75
APPENDICE A: COMANDI FREESURFER.....		77
RINGRAZIAMENTI.....		81
BIBLIOGRAFIA E SITOGRAFIA		83

ELENCO DELLE FIGURE

1.1	Orientamento casuale degli <i>spin</i>	5
1.2	Disposizione degli assi in un tomografo RM.....	6
1.3	Situazione di equilibrio in seguito all'applicazione di CMS	10
1.4	Saturazione del sistema di <i>spin</i>	11
1.5	Magnetizzazione trasversale indotta dalla coerenza di fase	11
1.6	Impulso a 90°	12
1.7	Impulso a 180°	13
1.8	Rilassamento T_1	14
1.9	Rilassamento T_2	16
1.10	Bobina di ricezione ed andamento tipico del FID	18
2.1	Struttura del Sistema Nervoso Centrale	20
2.2	Talamo.....	22
2.3	Sezione orizzontale dell'encefalo	25
2.4	Nuclei della Base.....	26
3.1	Modello originale, <i>snake</i> e <i>balloon</i>	34
3.2	Frontiera e valori della funzione <i>level-set</i> φ	36
3.3	Basi del metodo di <i>level-set</i> : una circonferenza può essere vista come il livello zero di una funzione in uno spazio di dimensione maggiore.....	37
3.4	Immagine da segmentare: in nero il contorno da ricostruire e in rosso la curva in evoluzione	38
4.1	Segmentazione della corteccia e segmentazione della materia bianca con FS.....	42

4.2	Esempio di “aseg.mgz”	44
4.3	WM surface (in basso a sinistra) e pial surface (in basso a destra)	45
4.4	WM in “wm.mgz” (a), GM in “aparc.a2009s+aseg.mgz”(b)	45
4.5	WM e GM in “ribbon.mgz”	46
4.6	Esempio di maschera FreeSurfer	47
7.1	Soggetto 4 <i>slice</i> 144. $\sigma = 2.5$, $r = 15$	64
7.2	Soggetto 3 <i>slice</i> 152. $\sigma = 2.5$, $r = 15$	65
7.3	Soggetto 1 <i>slice</i> 145. $\sigma = 3.0$, $r = 14$	66
7.4	Soggetto 5 <i>slice</i> 142. $\sigma = 2.6$, $r = 14$	67
7.5	Soggetto 2 <i>slice</i> 148. $\sigma = 2.9$, $r = 20$	68
7.6	Funzione <i>level-set</i> del Soggetto 2 <i>slice</i> 148	69
7.7	Possibile inaccuratezza della segmentazione ottenuta con FreeSurfer	71
7.8	Continuità spaziale delle segmentazioni ottenute con FS (giallo) e RSF modificato (rosso) nelle <i>slice</i> 150-153 del Soggetto 3.	72
7.9	Continuità spaziale delle segmentazioni ottenute con FS (giallo) e RSF modificato (rosso) nelle <i>slice</i> 143-146 del Soggetto 1.	73
7.10	Segmentazioni ottenute con entropia stirata (in alto) ed entropia non stirata (in basso) nel Soggetto 4	74
A.1	Volume visualizzato in tkmedit	79

ELENCO DELLE TABELLE

1.1	Valori caratteristici di T_1 e T_2 in base al tessuto, con $B_0 = 0.5T$, $37^\circ C$	18
4.1	Stages della segmentazione in FreeSurfer.....	43
4.2	Nome, codici ed intensità delle possibili strutture estratte in FreeSurfer.....	44
4.3	Formati di immagini MR per la conversione in FreeSurfer.....	46

SOMMARIO

In questo lavoro di tesi consideriamo il problema della segmentazione della materia grigia profonda (DGM) in immagini di risonanza T_1 -pesate. Incorporiamo il metodo *Region-Scalable Fitting Energy* (RSF) con l'entropia locale calcolata in regioni circolari centrate nei vari pixel, in modo da ottenere una tecnica robusta ed al tempo stesso efficiente per la segmentazione nel caso di intensità disomogenea. Attraverso diversi esempi applicativi, confrontiamo i risultati prodotti dal modello RSF originale e quelli ottenuti considerando anche l'entropia locale con la segmentazione ottenuta con FreeSurfer 5.1. In particolare mostriamo come la segmentazione ottenuta con il nuovo metodo RSF con entropia locale risulti migliore rispetto a quella ottenuta con il metodo RSF classico.

ABSTRACT

In this work we deal with the deep grey matter (DGM) segmentation problem in T_1 -weighted magnetic resonance images. We merge the Region-Scalable Fitting (RSF) method with the local entropy computed in round regions centered in each pixel, in order to obtain a robust and efficient technique suited to segment images with intensity inhomogeneity. By means of several practical examples, we compare the results obtained by the RSF model and those obtained with the modified RSF model with the segmentation obtained by FreeSurfer 5.1. In particular we show that the segmentation obtained with the new method RSF is more efficient than the segmentation obtained with the classic method RSF.

INTRODUZIONE

Studi scientifici dimostrano che alcune patologie di carattere degenerativo interessano le strutture di materia grigia profonda (DGM) dell'encefalo.

Nella schizofrenia, si nota un inspessimento dei ventricoli cerebrali laterali, con una conseguente riduzione del volume del nucleo caudato e del nucleo lenticolare.

Nella sclerosi multipla le lesioni si localizzano prevalentemente nella sostanza bianca (*White Matter*, WM) del Sistema Nervoso Centrale (SNC), ma in casi più rari coinvolgono anche la DGM (*Deep Grey Matter*), in particolare il talamo ed i nuclei della base.

Il presente lavoro di tesi si occupa di segmentazione di immagini di risonanza magnetica T_1 -pesate ed ha come obiettivo quello di ottenere una segmentazione accurata delle strutture di DGM, al fine di fornire un utile strumento da cui estrarre delle misure quantitative utili al medico nella diagnosi.

Nel primo capitolo vengono descritti i principi di funzionamento della risonanza magnetica, al fine di introdurre la tipologia di immagini. Il secondo capitolo tratta la descrizione anatomica delle strutture di materia grigia profonda. Nel terzo capitolo si introduce formalmente il problema della segmentazione di un'immagine. Nel quinto capitolo è descritto il modello *Region-Scalable Fitting* (RSF) che è alla base del modello con entropia locale, fulcro di questo lavoro di tesi. Il sesto capitolo è dedicato, per l'appunto, alla descrizione del metodo RSF modificato con l'entropia locale. Segue poi l'analisi dei diversi casi test per valutare i

risultati ottenuti per la segmentazione della DGM, con alcune considerazioni circa la scelta dei parametri e l'affidabilità della segmentazione ottenuta con FreeSurfer 5.1. Infine vengono riportate le conclusioni ed i possibili sviluppi futuri.

CAPITOLO 1:

RISONANZA MAGNETICA

1.1 INTRODUZIONE

Tra le tecniche più avanzate per ottenere immagini ad alta qualità dell'interno del corpo umano spicca la Risonanza Magnetica Nucleare (RMN), una tecnica spettroscopica usata per ottenere informazioni microscopiche fisiche e chimiche sulle molecole.

L'evoluzione delle tecniche di *imaging* consente oggi di ottenere anche immagini di volume, molto utili ai fini della diagnosi di molte malattie, come ad esempio la sclerosi multipla e la schizofrenia, e dell'individuazione di una potenziale terapia per esse.

1.2 PRINCIPI FISICI

La RMN è un fenomeno che può avvenire quando i nuclei di alcuni atomi sono immersi in un campo magnetico statico e vengono esposti ad un secondo campo magnetico oscillante.

Circa due terzi delle specie nucleari presentano un movimento di rotazione attorno al proprio asse e cioè un certo moto angolare intrinseco quantificato dal momento angolare m_I . Associato a questo si ha un intrinseco momento di dipolo magnetico di *spin*, o momento magnetico μ .

A seconda del rapporto numerico fra protoni e neutroni, lo *spin* nucleare può assumere valori pari a zero, a numeri semi-interi o interi. In meccanica quantistica lo *spin* rappresenta **il momento angolare intrinseco** associato alle particelle ed i possibili valori che può assumere sono multipli interi di $1/2$, con segno positivo o negativo.

Poiché le cariche elettriche in movimento generano campi magnetici, anche intorno a tali nuclei è presente un campo magnetico: sotto questo aspetto il nucleo può essere considerato come un dipolo con momento angolare magnetico netto μ e rappresentato come una barretta magnetica avente un polo positivo e un polo negativo. Il rapporto μ/I (dove I è il numero di *spin*) viene chiamato “rapporto giromagnetico” γ , che essendo in funzione della massa (numero di massa A) e della carica (numero atomico Z), assume valori caratteristici per ogni tipo di nucleo.

Nuclei presenti nei tessuti biologici sono: idrogeno ^1H , carbonio ^{13}C , azoto ^{14}N , fluoro ^{19}F e fosforo ^{31}P . Questi nuclei hanno una distribuzione sferica uniforme della carica e *spin* uguale a $1/2$ e conseguentemente hanno possibilità di soli due livelli energetici (infatti le regole della meccanica quantistica stabiliscono che il numero degli orientamenti e pertanto dei livelli energetici possibili è uguale a $2I + 1$). Solo i nuclei di questo sottogruppo si prestano a fornire un segnale RM adatto alla formazione dell'immagini; gli altri gruppi o non hanno momento magnetico ($I = 0$), e quindi non danno segnale di risonanza, o hanno possibilità di più di due livelli energetici quantici ($I > 1/2$) dando luogo a segnali di difficile interpretazione.

Nel nostro caso studieremo il nucleo dell'**idrogeno**, il più idoneo allo studio RM perché quantitativamente più rappresentato nelle strutture biologiche (il corpo umano è costituito per il 70% d'acqua) e perché dotato di un rapporto giromagnetico ottimale.

Si può esprimere l'intensità del momento angolare intrinseco posseduto dai nuclei con la relazione:

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

con I : numero quantico magnetico di *spin*, h : costante di Plank ($6.63 \cdot 10^{-34}$ J·s).

A causa della carica elettrica nucleare e della rotazione del nucleo (cariche in movimento), al momento angolare è associato un momento magnetico di intensità $|\boldsymbol{\mu}|$:

$$|\boldsymbol{\mu}| = \gamma \frac{h}{2\pi} \sqrt{I(I+1)} \quad (1.2)$$

con γ rapporto giromagnetico.

In assenza di campi magnetici esterni, i momenti magnetici $\boldsymbol{\mu}$ di ogni molecola hanno direzione casuale (Figura 1.1) a causa dell'agitazione termica.

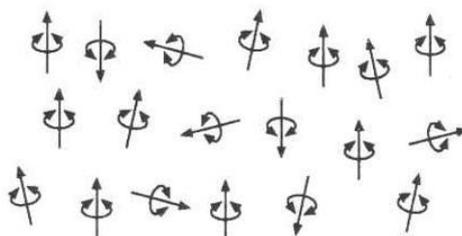


Figura 1.1 - Orientamento casuale degli *spin* [2]

Un campo magnetico esterno \mathbf{B}_0 applicato, omogeneo e costante nel tempo (CMS, campo magnetico statico), è in grado di produrre l'orientazione dei nuclei introducendo un movimento di rotazione (moto di precessione) attorno all'asse del CMS (asse z) con una frequenza caratteristica. La sommatoria dei momenti magnetici determina il vettore di magnetizzazione \mathbf{MM} , la cui intensità è proporzionale al campo magnetico statico.

Secondo la meccanica quantistica un nucleo di *spin* $I = 1/2$ può assumere, se sottoposto ad un campo magnetico costante B_0 , due direzioni, una a maggiore energia (parallela al campo, detta “up”) e l’altra ad una energia minore (antiparallela al campo stesso, detta “down”).

B_0 , diretto lungo l’asse z, suddivide gli *spin* in due popolazioni (up e down), ognuna con un proprio livello energetico secondo l’**effetto Zeeman** [1].

Inoltre B_0 esercita un momento torcente inducendo gli *spin* a compiere un movimento di precessione attorno all’asse Z. In presenza di CMS la risultante dei vettori non sarà più uguale a zero, ma sarà un vettore avente direzione del CMS, verso parallelo e intensità pari alla differenza tra vettori paralleli e antiparalleli.



Figura 1.2 - Disposizione degli assi in un tomografo RM [2]

Considerando un sistema di assi cartesiani xyz, con asse z orientato secondo la direzione del CMS, i nuclei orientati parallelamente in eccedenza rispetto a quelli orientati in senso contrario realizzano una magnetizzazione macroscopica (**MML**) chiamata longitudinale poiché avente la stessa direzione (asse z) del CMS.

La **MML** coincide con l’asse secondo il quale risulta steso il paziente, ed è orientata verso la testa. Gli infiniti piani ortogonali a z, sezioni trasversali del paziente, sono definiti dagli assi xy.

In realtà i nuclei non sono esattamente allineati secondo la direzione z: oltre al moto intrinseco di rotazione attorno all’asse nucleare (*spinning*), i momenti magnetici di *spin* dispongono di un moto di precessione intorno alla direzione del CMS. Quindi, a causa del momento meccanico torcente, esercitato da B_0 su tutti gli *spin*, si ottiene un

moto di precessione di tutti i μ (momenti magnetici) attorno a B_0 con velocità angolare Ω ed angolo θ , che viene descritto dalla **Legge di Larmor**:

$$\Omega = \gamma B_0 \quad (1.3)$$

dove Ω : velocità di precessione, γ : costante di Larmor, B_0 : intensità del CMS.

Mentre la **frequenza di Larmor** viene definita:

$$f = \frac{\gamma B_0}{2\pi} \quad (1.4)$$

dove f : frequenza di precessione, γ : costante di Larmor, B_0 : intensità del CMS.

La costante di Larmor nei protoni di idrogeno è pari a 42.5 MHz/T.

Ciò significa che in presenza di un campo magnetico da 1.0T gli *spin* di idrogeno ruotano con frequenza $42.5/2\pi$ MHz/rad. Con 0.5 T la frequenza scende a $21/2\pi$ MHz/rad.

1.3 MAGNETIZZAZIONE MACROSCOPICA E STATISTICA DI BOLTZMANN

Pur avendo tutti i protoni la stessa frequenza di precessione, a causa dell'agitazione termica essi non si trovano tutti nella stessa fase, ovvero sono desincronizzati tra loro. Proprio per questo la risultante del vettore **MMM** (magnetizzazione macroscopica longitudinale) si trova sulla direzione z e non si avrà nessuna **MM** sul piano trasversale (**MMT**, magnetizzazione macroscopica trasversale, disposta sul piano xy ortogonale a B_0).

Il numero di nuclei disposti nella posizione up è leggermente maggiore rispetto a quelli nella posizione down e ciò dà luogo ad una magnetizzazione netta:

$$M = \mu(N_{UP} - N_{DOWN}) \quad (1.5)$$

sapendo che ad 1T, 300°K, si hanno 3 *spin* per 1 milione di nuclei 1H, dove N_{UP} e N_{DOWN} sono il numero di nuclei che si trovano nella posizione parallela o antiparallela. Si può esprimere la generica energia assunta dalle due distribuzioni come:

$$E = -\mu B_0 = -\mu_z B_0 = -\frac{\gamma}{2\pi} h m_I B_0 \quad (1.6)$$

Quindi, note le due possibili distribuzioni si definiscono due tipi di energie quantizzate:

$$\textit{spin-up} \quad E_{up} = -\frac{1}{2} \frac{\gamma}{2\pi} h B_0 \quad (\text{bassa } E, \text{ concorde a } \mathbf{B}_0) \quad (1.7)$$

$$\textit{spin-down} \quad E_{down} = \frac{1}{2} \frac{\gamma}{2\pi} h B_0 \quad (\text{alta } E, \text{ di verso opposto a } \mathbf{B}_0) \quad (1.8)$$

Per indurre una transizione tra i due stati energetici di una particella, facendola passare dallo stato di bassa energia allo stato di più alta energia, è necessario fornire un'energia ΔE :

$$\Delta E = \frac{\gamma}{2\pi} h B_0 \quad (1.9)$$

La distribuzione dei nuclei immersi in un campo magnetico statico avviene secondo la statistica di Boltzmann (a temperatura costante). Il rapporto tra i nuclei nella posizione up (N_{UP}) e i nuclei down (N_{DOWN}) è definito:

$$\frac{N_{UP}}{N_{DOWN}} = e^{-\frac{\Delta E}{KT}} \quad (1.10)$$

con K : costante di Boltzmann, T : temperatura assoluta.

1.4 GENESI DI UN SEGNALE NMR E CAMPO A RADIOFREQUENZA

Si parla di *risonanza* poiché, analogamente al caso acustico, esiste uno scambio energetico tra due sistemi ad una specifica frequenza tale da rendere massima l'ampiezza del segnale.

Il segnale in RM risulta dalla differenza tra l'energia assorbita dai nuclei di idrogeno per effettuare una transizione dallo stato energetico inferiore a quello superiore e l'energia che essi emettono in modo simultaneo nella transizione di ritorno alla condizione di equilibrio. L'intensità del segnale è dunque proporzionale alla combinazione di due fattori:

- a) la differenza numerica tra le popolazioni di nuclei nei due stati ($N_{UP} - N_{DOWN}$);
- b) l'energia di transizione ΔE , quindi γ e B_0 , come visto precedentemente.

I protoni, per poter emettere energia, devono prima assorbirla in modo da passare allo stato energetico superiore, cioè quello a *spin* antiparallelo al campo B . Successivamente, durante la transizione di ritorno allo stato più stabile ad energia inferiore, essi emettono energia pari a un multiplo $N = (N_{UP} - N_{DOWN})$ di ΔE . È importante che la emissione di energia avvenga per tutti i protoni allo *stesso istante* o comunque in un intervallo di tempo molto breve, altrimenti, se dovesse durare per un tempo troppo lungo, essa potrebbe generare un segnale non misurabile.

La condizione per una emissione simultanea di energia alla stessa frequenza da parte dei nuclei di idrogeno viene realizzata eccitandoli con l'invio di pacchetti di energia sotto forma di **radiofrequenza (rf)** alla frequenza ν esattamente uguale alla *frequenza di Larmor*.

Supponiamo di avere il sistema di nuclei di idrogeno immerso in un campo magnetico esterno statico di induzione B_0 tale per cui sia vero che $\Delta E = h \gamma B_0$.

All'equilibrio, essendo $N_{UP} \gg N_{DOWN}$, il vettore magnetizzazione macroscopica MM è parallelo alla direzione del campo magnetico applicato B_0 , e viene anche chiamato *magnetizzazione di equilibrio* M_0 .

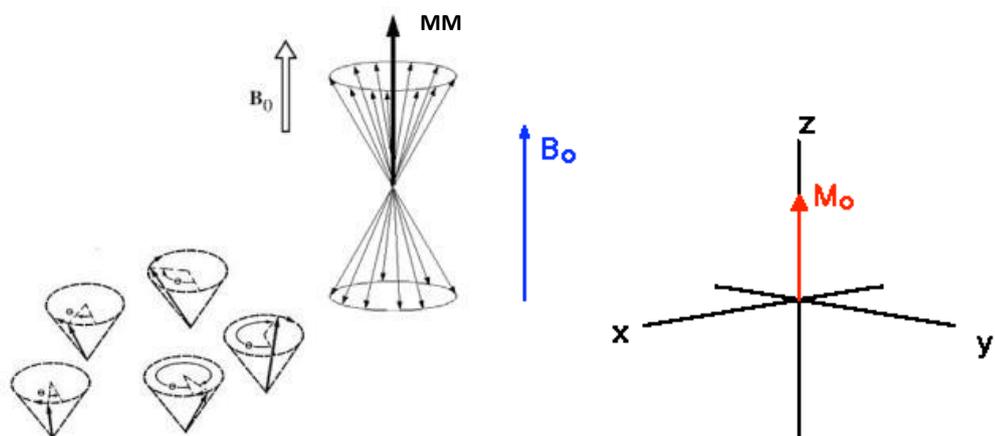


Figura 1.3 - Situazione di equilibrio in seguito all'applicazione di CMS [2,3]

In questa configurazione (Figura 1.3) la componente di \mathbf{M} lungo l'asse z , che per convenzione viene scelto come l'asse parallelo alla direzione del campo, ha modulo M_0 . Si noti che non esiste alcuna componente di \mathbf{M} sul piano trasversale, ossia $MM_T = 0$, a causa dello sfasamento del *moto di precessione* dei nuclei intorno a \mathbf{B}_0 . Se ora applichiamo a questo sistema **un campo a radiofrequenza**, forniamo al sistema energia sotto forma di pacchetti a radiofrequenza. Se moduliamo questo campo in modo che la sua frequenza ν sia esattamente uguale a quella di Larmor, si ha un doppio effetto:

- fornendo energia ai nuclei di idrogeno alla frequenza di Larmor, un certo numero di essi acquisterà energia sufficiente per effettuare la transizione dallo stato energetico inferiore a quello superiore; questo fatto microscopico ha come manifestazione macroscopica una riduzione netta del vettore \mathbf{M} poiché le popolazioni N_{UP} ed N_{DOWN} tornano ad essere quasi uguali, come si vede nella figura. Inoltre, se si continua a fornire energia al sistema, è possibile che il numero di nuclei che effettuano la transizione dallo stato energetico inferiore a quello superiore sia tale che $MM_T = 0$: in questo caso si parla di "**saturnazione del sistema di spin**".

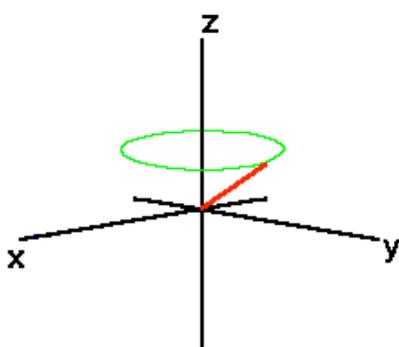


Figura 1.4 – Saturazione del sistema di *spin* [3]

- b) fornendo energia alla frequenza di Larmor a tutti i nuclei nello stesso istante, si induce una **coerenza di fase** nel loro *moto di precessione* intorno all'asse di B_0 ; quindi non solo tutti i nuclei precessono intorno all'asse z con frequenza pari a quella di Larmor, ma sono anche in fase tra di loro. Questo fatto microscopico implica che non sia più vera la condizione di orientamento casuale dei momenti magnetici nucleari nello spazio rispetto al piano trasversale a B_0 . Conseguentemente, da un punto di vista macroscopico, si ha la comparsa di una componente netta maggiore di zero della magnetizzazione sul piano trasversale a al campo. Compare quindi una $MMT \neq 0$, come si vede nella Figura 1.5.

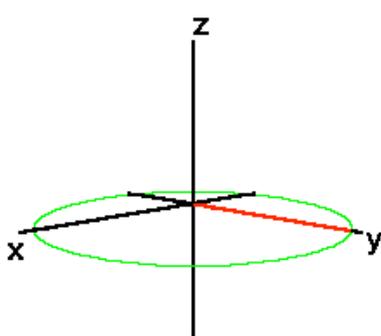


Figura 1.5 - Magnetizzazione trasversale indotta dalla coerenza di fase [3]

È necessario osservare che gli effetti dell'applicazione di un campo a radiofrequenza, descritti ai punti a) e b), in realtà si realizzano **contestualmente**. Ciò significa che, durante l'invio dell'impulso a radiofrequenza, si assiste ad una graduale riduzione

della componente **MML** e **contemporaneamente** ad un graduale aumento della componente **MMT**.

L'entità di questo "scambio" tra **MML** e **MMT** è proporzionale alla durata dell'impulso a radiofrequenza: infatti più esso è lungo, maggiore è l'energia totale trasferita al sistema di nuclei di idrogeno, e quindi un numero sempre maggiore di nuclei può effettuare il salto energetico ΔE e mettersi in fase di precessione intorno a B_0 . Quando l'impulso è tale che la *magnetizzazione netta totale* passa tutta dal piano longitudinale a quello trasversale, ossia quando si verifica che $MML = 0$ e $MMT \neq 0$, si parla di **impulso a 90°**.

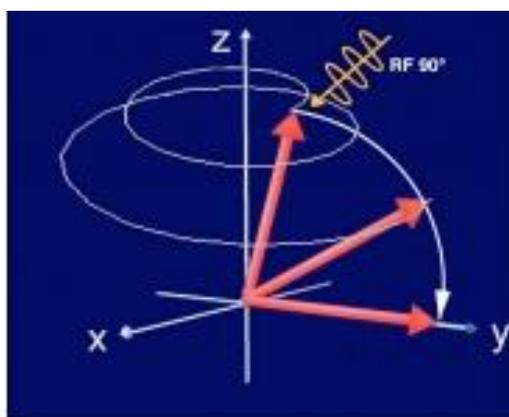


Figura 1.6 – Impulso a 90° [3]

Quando invece l'impulso dura sufficientemente *a lungo*, oppure è sufficientemente *intenso*, da portare ad una inversione di polarità della **MML** rispetto alla direzione del campo magnetico, cioè quando tutti i nuclei effettuano il salto quantico al livello energetico superiore, si dice che è avvenuto un *ribaltamento della magnetizzazione netta totale*. La **MMT** rimane nulla e si parla di **impulso a 180°**.

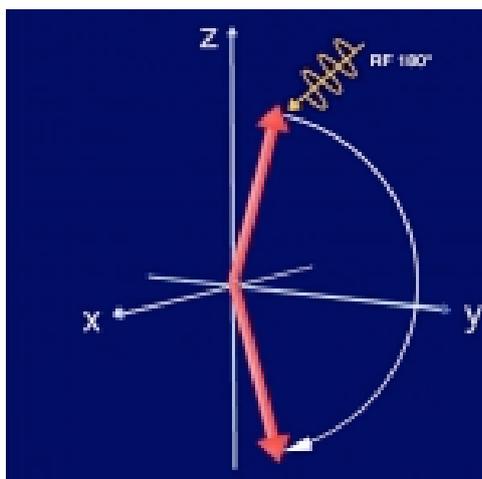


Figura 1.7 – Impulso a 180° [3]

Una volta eccitato il sistema con l'applicazione di un campo a radiofrequenza (o di un campo magnetico oscillante \mathbf{B} posto trasversalmente a \mathbf{B}_0), si interrompe l'invio dell'impulso; a questo punto il sistema tende a ritornare nella sua condizione di equilibrio, obbedendo al principio fisico secondo cui qualunque sistema libero da sollecitazioni esterne tende al suo stato di equilibrio o di minima energia compatibile con il suo stato dinamico.

Per il sistema di nuclei di idrogeno immersi in un campo magnetico statico B , la condizione di equilibrio è, come abbiamo già visto, $M_{ML} = M_0$, e il sistema tende verso questa condizione *cedendo* all'ambiente esterno l'energia precedentemente assorbita sotto forma di onda elettromagnetica.

1.5 TEMPO DI RILASSAMENTO T_1

Supponiamo ora di aver fornito energia al sistema di protoni con un impulso a 90°. Una volta sospeso l'impulso, M_{ML} varierà da 0 a M_0 . La funzione che descrive come M_{ML} ritorni al suo valore di equilibrio è esponenziale ed è caratterizzata da una costante di tempo, detta *tempo di rilassamento spin-reticolo* o *tempo di rilassamento longitudinale* (T_1). Il nome *spin-reticolo* indica come in questo caso l'energia venga restituita dai protoni eccitati all'ambiente esterno.

L'equazione che regola il comportamento di MML come funzione del tempo t dopo il suo spostamento dall'equilibrio è:

$$MML = M_0 (1 - e^{-\frac{t}{T_1}}) \quad (1.11)$$

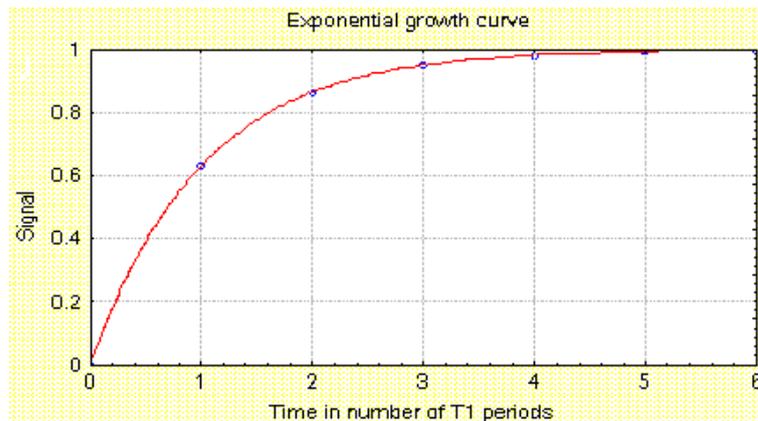


Figura 1.8 – Rilassamento T_1 [4]

Il **tempo T_1** è dunque il tempo richiesto per cambiare la componente longitudinale della magnetizzazione netta totale di un fattore pari a $1/e$, come illustrato nel diagramma. Alternativamente si può definire il T_1 come il tempo necessario per ripristinare il 63% della magnetizzazione longitudinale.

Se invece al sistema è stato fornito un **impulso a 180°** , la magnetizzazione netta totale tornerà alla sua condizione di equilibrio lungo l'asse z ad un ritmo governato da T_1 secondo la seguente equazione:

$$MML = M_0 (1 - 2e^{-\frac{t}{T_1}}) \quad (1.12)$$

In questo caso il tempo di rilassamento T_1 è definito come il tempo necessario per ridurre la differenza tra MML e M_0 di un fattore $1/e$.

Il valore del tempo T_1 dipende da numerosi fattori, tra cui l'intensità del campo $|\mathbf{B}_0|$, e varia da tessuto a tessuto a causa della differente efficienza presentata dai singoli costituenti molecolari nel trasferimento di energia al reticolo che li circonda. Accade

così che le molecole di acqua, essendo più mobili, siano, da questo punto di vista, meno efficienti di quanto non sia, ad esempio, il tessuto adiposo.

Mediamente, i tessuti viventi immersi in un campo magnetico di intensità $0.1 \div 0.5$ T hanno un T_1 compreso tra 300 e 700 millisecondi.

1.6 TEMPO DI RILASSAMENTO T_2

Dopo un impulso a 90° la magnetizzazione netta totale giace sul piano trasversale e ruota intorno all'asse z con una frequenza uguale alla frequenza di Larmor, che è poi la frequenza di precessione dei momenti magnetici nucleari intorno a \mathbf{B} . Tuttavia, in aggiunta a questa rotazione, la magnetizzazione netta subisce un processo di *dispersione di fase* a causa delle disomogeneità magnetiche che si determinano intorno ad ogni singolo momento magnetico nucleare μ_i a causa di due fattori:

1. un debole campo magnetico associato ad ogni protone in rotazione intorno al proprio asse e in precessione intorno all'asse di \mathbf{B} ; questo campo si somma al campo esterno determinando in tal modo un'alterazione del valore del campo magnetico totale per le molecole ad esso adiacenti.
2. minime variazioni intrinseche del campo \mathbf{B} , che determinano la presenza di disomogeneità persistenti nel campo esterno applicato.

Questi fenomeni implicano che, con il passare del tempo, ogni momento magnetico nucleare μ_i ruoterà intorno a \mathbf{B} con una sua propria frequenza di Larmor, leggermente diversa da quella dei μ_i ad esso adiacenti e rispetto ai quali sarà quindi sfasato. Questo processo, che continua fino ad uno sfasamento completo dei momenti magnetici nucleari, si traduce macroscopicamente in una graduale *riduzione* del valore della magnetizzazione trasversale.

La costante di tempo che descrive la graduale riduzione di tipo esponenziale della MMT fino al valore zero a causa dello sfasamento dei momenti magnetici nucleari è chiamata *tempo di rilassamento spin-spin* ed è indicata con T_2 .

L'equazione che regola il comportamento della MMT come funzione del tempo t dopo il suo spostamento dall'equilibrio è:

$$MMT = MMT_0 e^{-\frac{t}{T_2}} \quad (1.13)$$

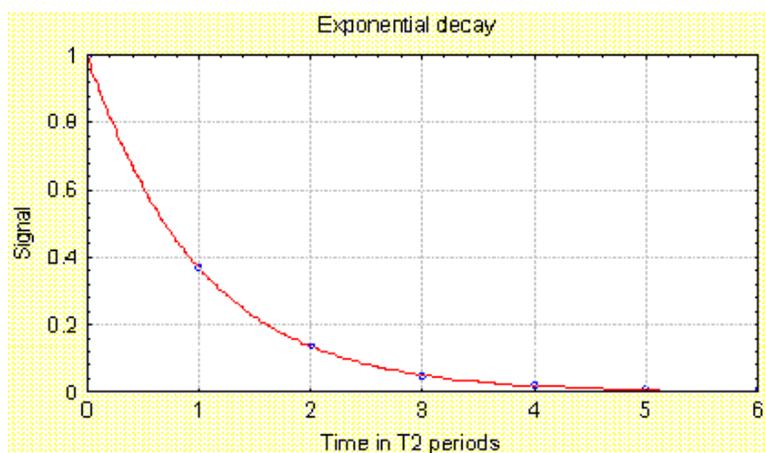


Figura 1.9 – Rilassamento T_2 [4]

Il **tempo** T_2 è, in pratica, il tempo necessario per ridurre la componente trasversale della magnetizzazione netta totale di un fattore pari a $1/e$, come illustrato nella figura qui sopra.

Alternativamente si può dire che il T_2 è il tempo necessario per ridurre del 63% la magnetizzazione trasversale. Si noti che T_2 è *sempre minore o uguale a* T_1 . È necessario precisare che il T_2 così definito si riferisce esclusivamente all'effetto delle interazioni tra i nuclei di idrogeno. In questo caso si parla di T_2 puro. Il campo magnetico principale \mathbf{B}_0 non è perfettamente uniforme e presenta una certa disomogeneità, che produce una desincronizzazione dei protoni accelerata rispetto a quanto avverrebbe in un campo magnetico perfettamente omogeneo. In queste condizioni il tempo di decadimento del segnale è definito T_2^* . Esso dipende sia dalle interazioni reciproche tra i protoni (*spin-spin*) sia dalle inevitabili disomogeneità di \mathbf{B}_0 . E' possibile ricavare T_2 da T_2^* in quanto le disomogeneità di \mathbf{B}_0 sono reversibili, mentre le interazioni “*spin-spin*” sono irreversibili.

Anche il tempo T_2 , come il T_1 , varia notevolmente in funzione del tipo di molecola prevalente nel tessuto analizzato. I diversi valori di T_2 saranno dovuti alla maggiore o minore rapidità con cui si realizza la dispersione di fase dei momenti magnetici nucleari delle varie molecole. Ad esempio nei tessuti con prevalenza di macromolecole la dispersione di fase avverrà molto rapidamente data la rigidità della struttura che determina una facile creazione di campi magnetici molecolari. Al contrario nel caso di campioni liquidi la coerenza di fase sarà mantenuta a lungo. È importante ricordare che i processi di rilassamento T_1 e T_2 , pur essendo stati descritti separatamente, avvengono tuttavia in modo simultaneo: infatti, contemporaneamente alla riduzione di MMT che tende a zero, MML cresce per tornare al valore iniziale M_0 .

1.7 MISURA DEL FID

Nel moto di ritorno all'equilibrio, la componente sul piano xy della magnetizzazione \mathbf{M} induce, in una bobina ricevente situata sul piano xy, un segnale elettromagnetico detto segnale di decadimento libero (*FID*, *Free Induction Decay*), dipendente dal tempo che contiene l'informazione sulla dinamica con cui il vettore di magnetizzazione torna alla condizione di equilibrio. Questo ritorno avviene con costanti di tempo caratteristiche T_1 e T_2 .

Il vettore \mathbf{MMT} ruota sul piano e diminuisce in modulo; per la **legge di Faraday-Lenz**, induce una **f.e.m.**:

$$V \propto \frac{\partial \Phi}{\partial t} \quad (1.14)$$

L'induzione avviene secondo la legge di Faraday: la corrente indotta su una spira è proporzionale alla rapidità di variazione del flusso magnetico che attraversa la spira stessa. La magnetizzazione del voxel di tessuto produce un flusso magnetico e la precessione della magnetizzazione sul piano trasverso ne causa la variazione. La f.e.m. indotta nella bobina ricevente è il segnale **FID**, che è un segnale sinusoidale con frequenza pari a :

$$f = \frac{\Omega}{2\pi} \quad (1.15)$$

ed ampiezza esponenziale decrescente con costante di tempo $\tau = T_2$.

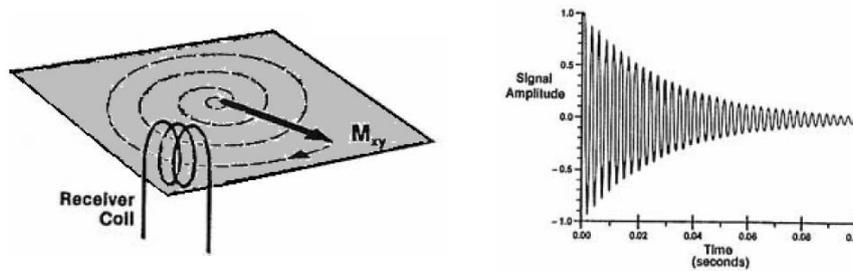


Figura 1.10 - Bobina di ricezione ed andamento tipico del FID [2]

La f.e.m. misurata presenta un andamento oscillante sinusoidale con modulo che decade a zero, come indicato nella figura 1.9.

L'importanza della MRI deriva dalla possibilità di misurare T_1 e T_2 , che caratterizzano i diversi tessuti ed il loro stato. Nella Tabella 1.1 sono riportati alcuni valori di T_1 e T_2 in base alla tipologia dei tessuti.

Tessuto	T_1 (ms)	T_2 (ms)
Grasso	192	108
Fegato	397	96
Pancreas	572	189
Tiroide	605	102
Muscolo cardiaco	644	75
Muscolo scheletrico	629	45
Materia bianca	687	107
Polmone	756	139
Milza	760	140
Rene	765	124
Materia grigia	825	110
Sangue	893	362
Liquor	~ 1500	~ 1500
Acqua	~ 3400	~ 3400

Tabella 1.1 - Valori caratteristici di T_1 e T_2 in base al tessuto, con $B_0 = 0.5T$, $37^\circ C$ [2]

CAPITOLO 2:

ENCEFALO

2.1 INTRODUZIONE

L'encefalo (dal greco *encephalon*, “dentro la testa”) è uno dei più voluminosi organi del corpo umano, ed assieme al midollo spinale, contenuto nel canale vertebrale, costituisce il **sistema nervoso centrale (SNC)**.

Il sistema nervoso centrale è perfuso dal **fluido cerebrospinale** che riempie i quattro **ventricoli** che si trovano nell'encefalo e che circonda la superficie esterna dell'encefalo stesso e quella del midollo spinale.

Il liquido cerebrospinale viene secreto all'interno dei ventricoli da strutture riccamente vascolarizzate, chiamate **plessi coroidei**. Tra i capillari del plesso coroideo e il fluido cerebrospinale si trova la **barriera emato-encefalica** che controlla il tipo e la portata delle sostanze che vengono scambiate.

L'encefalo è costituito da circa 100 miliardi di neuroni e da 900 miliardi di cellule neurogliali. Raggiunge le sue dimensioni normali verso i diciotto anni d'età, ma cresce rapidamente solo durante i primi nove anni.

Le sei principali suddivisioni dell'encefalo sono: **bulbo** (detto anche midollo allungato oppure oblungata), **ponte**, **cervelletto**, **mesencefalo**, **diencefalo** e **telencefalo**.

Diencefalo e telencefalo, ed eventualmente il mesencefalo, formano il **cervello**, mentre bulbo, ponte e mesencefalo costituiscono il **tronco dell'encefalo**, altrimenti detto **tronco cerebrale**.

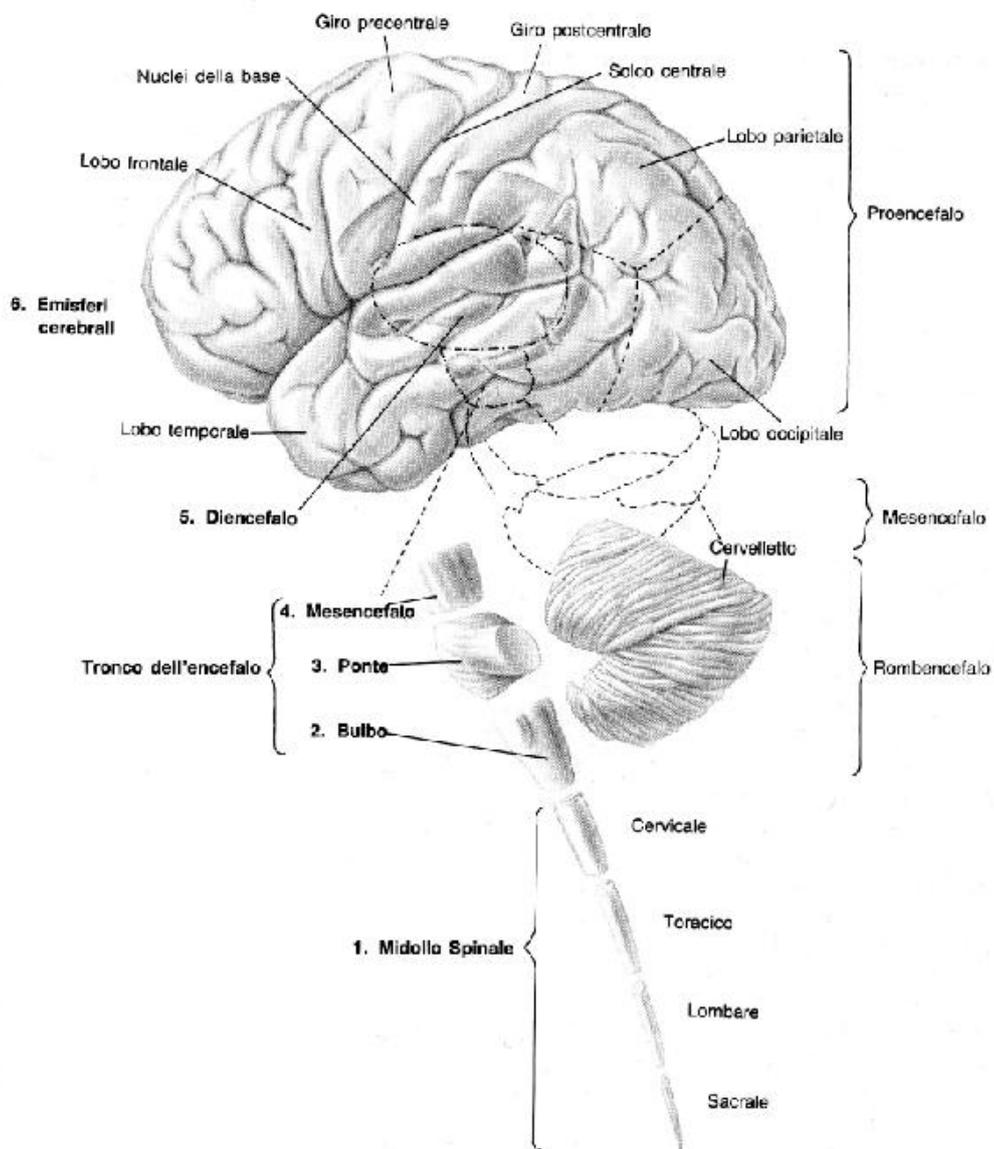


Figura 2.1 – Struttura del Sistema Nervoso Centrale [5]

Accanto al SNC merita di essere citato il sistema nervoso autonomo, che comprende l'insieme di cellule e fibre che innervano gli organi interni e le ghiandole, svolgendo funzioni che non sono sotto il controllo volontario.

La via efferente (dal SNC agli organi innervati) è sempre costituita da due neuroni, un neurone preganglionare a livello del SNC (sede cranica o spinale) e uno postganglionare che risiede in un ganglio (centrale o periferico) o nella parete stessa del viscere innervato.

2.2 DIENCEFALO

Il **diencefalo** è la parte del cervello che fa seguito al mesencefalo in senso caudo-craniale.

Consiste di diverse strutture situate attorno al terzo ventricolo, di cui le principali sono il **talamo**, l'**ipotalamo**, il **subtalamo**, l'**epitalamo** ed il **metatalamo**. Esso include anche il **chiasma dei nervi ottici**, il **corpo pineale** e diverse altre microscopiche, ma importanti strutture.

2.2.1 TALAMO

Il **talamo** è formato da due masse ovoidali, pari e simmetriche, di sostanza grigia con diversi nuclei. Ciascuna **massa laterale** del talamo forma una delle pareti laterali del terzo ventricolo. Nel terzo ventricolo si estende trasversalmente, da una massa all'altra, la **massa intermedia**.

Due importanti coppie di ammassi nucleari comprese nel talamo sono i **corpi genicolati**, che giocano un ruolo nell'elaborazione degli input uditivi e visivi.

Un grande numero di assoni porta al talamo gli impulsi provenienti dal midollo spinale, dal tronco cerebrale, dal cervello, dai gangli della base e da varie parti del cervello.

Questi assoni terminano nei **nuclei talamici**, dove stabiliscono sinapsi con neuroni i cui assoni portano impulsi in uscita dal talamo, virtualmente destinati a tutte le aree della corteccia cerebrale.

Il talamo adempie alle seguenti funzioni primarie:

1. Gioca due ruoli nel meccanismo responsabile delle sensazioni:

a. Gli impulsi provenienti da appropriati recettori, nel raggiungere il talamo, sono responsabili del riconoscimento cosciente delle sensazioni grossolane (protopatiche), del dolore, della temperatura e del tatto.

b. I neuroni i cui dendriti e pericari si trovano in certi nuclei del talamo fanno relé per tutte le possibili vie di senso dirette alla corteccia cerebrale, ad eccezione delle vie olfattive, che sono le uniche a raggiungere la corteccia prima di passare al talamo.

2. Ha un ruolo nei meccanismi responsabili delle emozioni, associando gli impulsi sensitivi con sensazioni piacevoli o sgradevoli.

3. Partecipa ai meccanismi responsabili del risveglio, dell'allarme e dell'attenzione.

4. Partecipa a meccanismi responsabili della produzione di movimenti riflessi complessi.

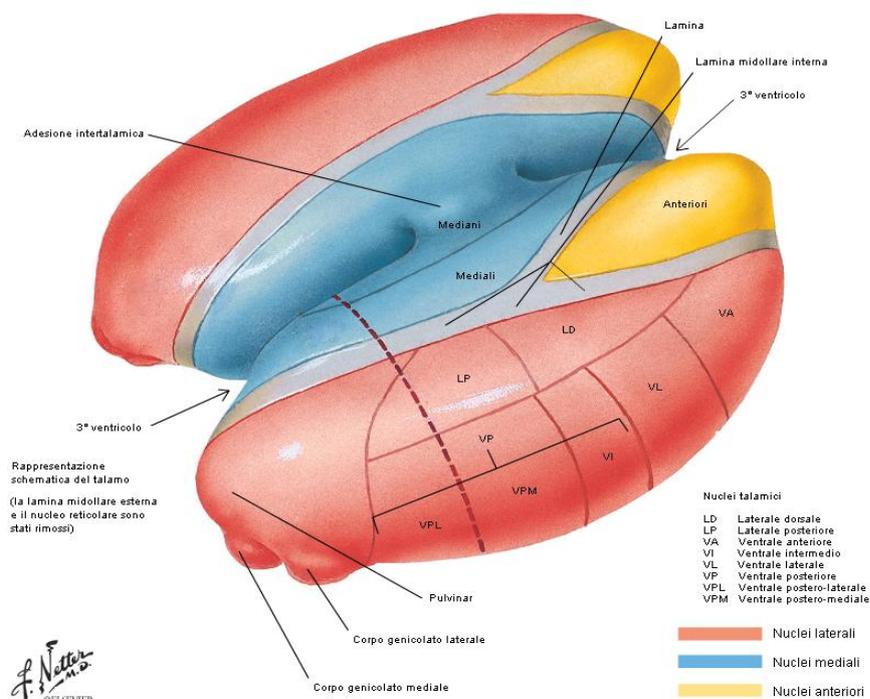


Figura 2.2 – Talamo [6, courtesy of Elsevier]

2.3 TELEENCEFALO

Il **telencefalo** è la più grande e specializzata delle suddivisioni dell'encefalo. Ha forma ovoidale con l'asse maggiore orientato in senso anteroposteriore ed è posizionato esternamente al diencefalo, all'interno della scatola cranica. E' suddiviso in due **emisferi cerebrali**; in generale il destro controlla i movimenti e riceve le sensazioni del lato sinistro del corpo, mentre per l'altro emisfero vale il contrario.

La superficie del telencefalo è detta **corteccia cerebrale** ed ha uno spessore di soli 2-4 mm. Essa forma il bordo esterno della sezione trasversale dell'encefalo ed è suddivisa in varie regioni o **lobi: frontale, parietale, occipitale e temporale**.

La corteccia è un'area di *sostanza grigia*, in quanto predominano in essa corpi cellulari neuronici dai quali originano le fibre nervose. Queste fibre determinano la *sostanza bianca*, che deve il suo nome al colore biancastro del rivestimento mielinico dei cordoni di fibre nervose.

Le funzioni assegnate al telencefalo sono molteplici: inizialmente era associato esclusivamente alla funzione olfattiva, tuttavia è coinvolto anche nella ricezione di stimoli esterni e nell'elaborazione di una risposta motoria, nella memoria e nelle capacità decisionali.

2.3.1 GANGLI (o NUCLEI) DELLA BASE

La parte interna degli emisferi cerebrali è avvolta e coperta dalla corteccia cerebrale e consta principalmente di sostanza bianca formata da numerosi tratti di fibre mieliniche.

Nel contesto della sostanza bianca, tuttavia, e in ciascun emisfero, si trovano alcune isole di sostanza grigia, denominate collettivamente **nuclei (o gangli) della base**.

I nuclei della base svolgono un ruolo importante nel controllo dei movimenti, volontari e non, e anche nel controllo di alcune funzioni cognitive. Essi infatti rielaborano informazioni provenienti dalla corteccia e le riproiettano ad essa costituendo delle vere e proprie vie: diretta, indiretta ed iperdiretta.

I nuclei della base comprendono le seguenti masse di sostanza grigia incluse all'interno di ogni emisfero cerebrale:

1. **Nucleo caudato**: ha la forma di una grossa virgola a direzione sagittale che contorna il margine superiore del talamo, da cui è separato per mezzo del solco optostriato. Esso si dispone a ricoprire la capsula interna, di cui forma il limite superiore. In esso si possono distinguere:

- una testa arrotondata, che costituisce l'estremità anteriore del nucleo e che, seguendo il decorso dei due talami, in avanti converge fin quasi a toccare la sua corrispondente nell'altro emisfero, da cui rimane separata solo per mezzo del setto pellucido;
- un corpo allungato, che sormonta il talamo per tutta la sua lunghezza;
- una coda, che curva sotto la capsula interna e si assottiglia fino a terminare nell'amigdala.

Ha ruolo inibente sugli stimoli provenienti dalla corteccia, nell'ambito del sistema extrapiramidale (che riguarda la motilità muscolare).

2. **Nucleo lenticolare**: è una formazione triangolare, con la punta rivolta verso il centro dell'encefalo, separato dal claustrum per l'interposizione della capsula esterna. Esso viene poi ulteriormente suddiviso in due porzioni per l'interposizione di una sottile lamina di sostanza bianca, la lamina midollare laterale, che individua:

- il **putamen**, lateralmente ad essa, che costituisce la base del triangolo;
- il **globo pallido**, medialmente ad essa. Il pallido può essere poi suddiviso in due ulteriori sezioni per l'interposizione di un'altra lamina bianca, detta lamina midollare mediale, che individua un pallido esterno ed un pallido interno, che costituisce la punta del triangolo.

Il nucleo lenticolare trasmette le informazioni al talamo e controlla i movimenti volontari a livello subconscio.

3. **Amigdala**: è una formazione di materia grigia di forma globosa, situata in profondità rispetto al pallido, da cui è separato per l'interposizione delle fibre della capsula interna, e connessa con l'apice della coda del nucleo caudato; caudalmente, essa continua con l'uncus della circonvoluzione dell'ippocampo;

4. **Claustro** : è una sottile lamina di sostanza grigia, in continuità anteriormente con l'amigdala ed addossata alla corteccia insulare, dalla quale è separata soltanto per l'interposizione della capsula estrema; medialmente la capsula esterna lo separa invece dal putamen. Il suo significato funzionale non è del tutto noto.

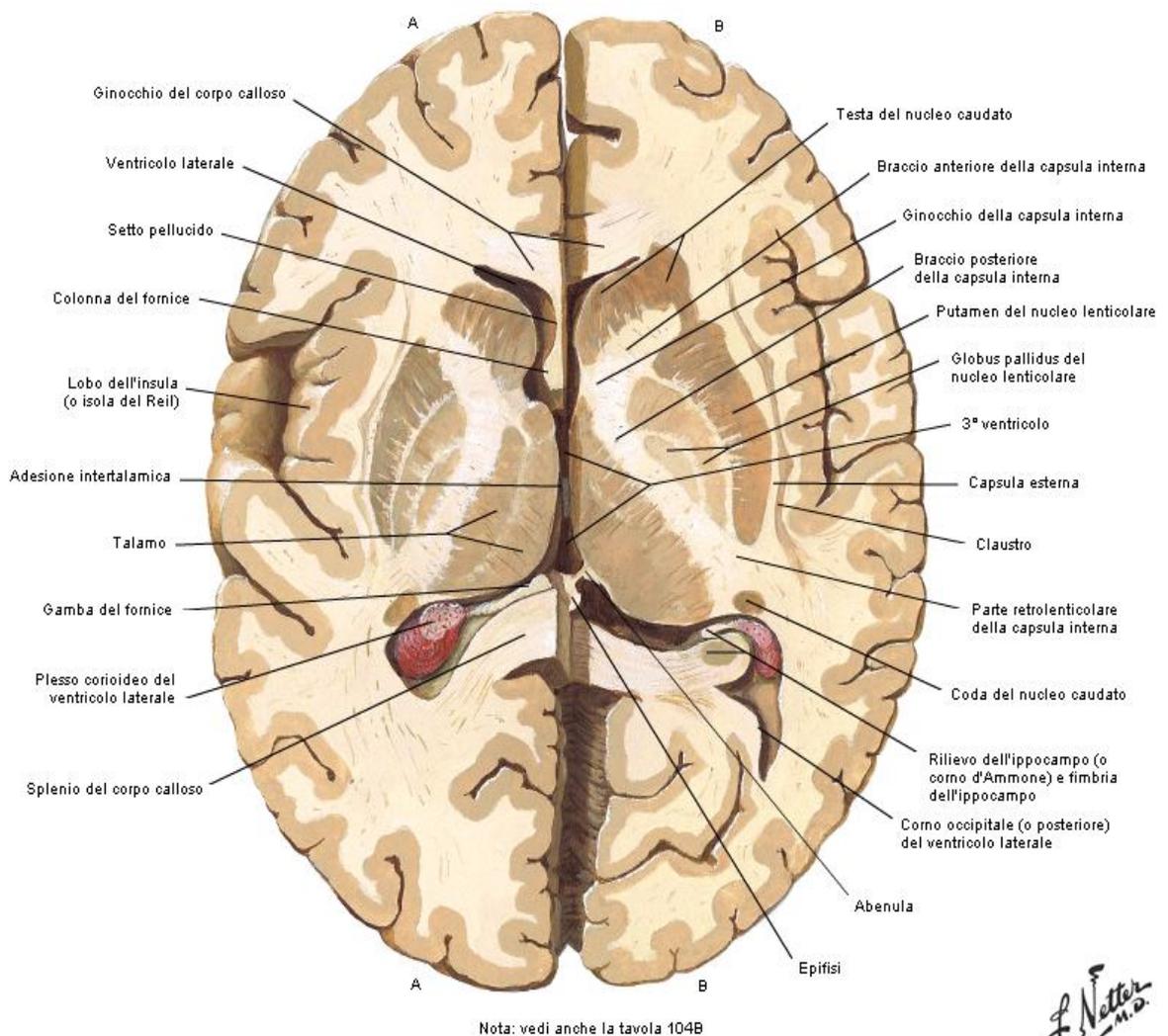


Figura 2.3– Sezione orizzontale dell'encefalo [6, courtesy of Elsevier]

Una struttura associata ai nuclei della base è la **capsula interna**. E' una lamina di sostanza bianca localizzata tra il nucleo lenticolare, che si trova lateralmente, e il nucleo caudato e il talamo, che si trovano medialmente.

Insieme, il nucleo caudato ed il nucleo lenticolare costituiscono il **corpo striato**.

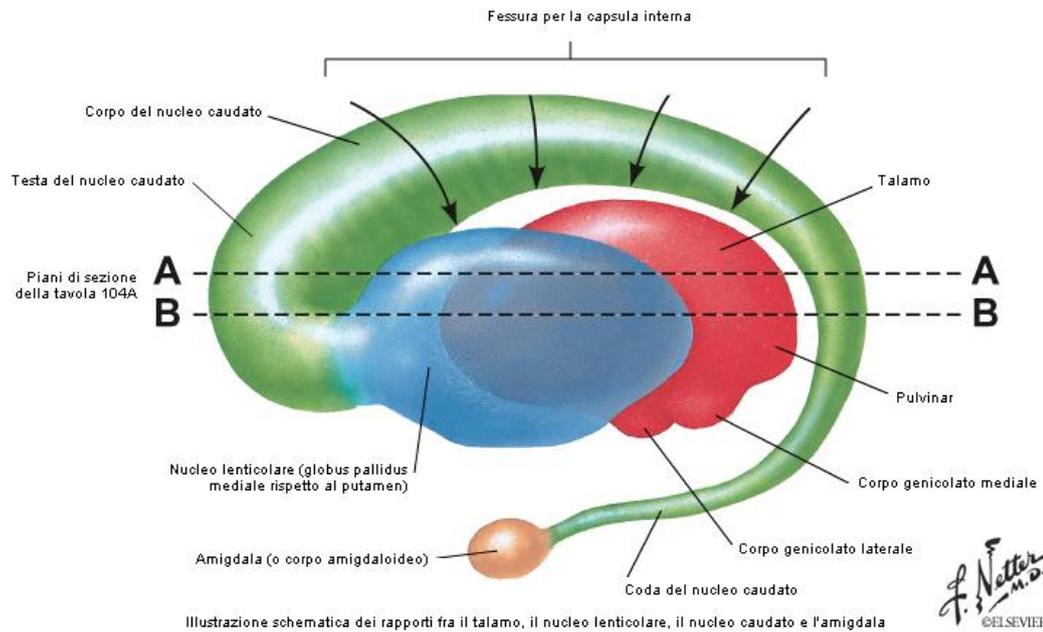


Figura 2.4 – Nuclei della Base [6, courtesy of Elsevier]

2.4 MESENCEFALO

Il **mesencefalo**, detto anche “cervello medio”, è la seconda di tre vescicole che nascono dal tubo neurale che forma il cervello negli animali in via di sviluppo. Caudalmente esso si unisce al metencefalo e rostralmente al diencefalo. La sua **substantia nigra** è associata alle vie motorie dei nuclei della base. La dopamina prodotta nella substantia nigra svolge un ruolo importante nello sviluppo di motivazione ed abitudini in molte specie, compresa quella umana.

2.5 BULBO

Il **bulbo** è la parte più inferiore del tronco cerebrale. Deriva dalla metà caudale (denominata *miencefalo*) del *romboencefalo* e costituisce il punto di connessione tra il midollo spinale e l'encefalo. Le informazioni sensoriali vengono indirizzate al talamo e agli altri centri del tronco cerebrale; inoltre contiene i principali centri per l'integrazione delle funzioni autonome come la frequenza cardiaca, la pressione ematica e l'attività digestiva.

2.6 PONTE

Il ponte di Varolio è posizionato nel tronco encefalico rostralmente al bulbo e caudalmente al mesencefalo. Contiene nuclei coinvolti nel controllo motorio viscerale e somatico e connette il cervelletto al tronco cerebrale.

2.7 CERVELLETTO

Il **cervelletto** è una parte del SNC coinvolta nel controllo motorio e nell'apprendimento, nel linguaggio, nell'attenzione e forse in alcune funzioni emotive come risposte alla paura o al piacere. Sebbene sia ampiamente coinvolto nel controllo del movimento, il cervelletto non vi dà origine.

CAPITOLO 3:

SEGMENTAZIONE DI IMMAGINI

3.1 INTRODUZIONE

L'obiettivo primario della segmentazione delle immagini di risonanza magnetica del cervello è quello di etichettare correttamente determinate aree dell'immagine in modo da evidenziare i tessuti del cervello sia sani che patologici. Segmentare consiste nel semplificare la rappresentazione delle immagini suddividendole nelle loro regioni più significative, che possono essere localizzate sfruttando caratteristiche come la posizione dei bordi o l'intensità del colore.

Più precisamente, la segmentazione è quel processo di partizionamento dell'immagine in regioni non sovrapposte, che sono omogenee rispetto a caratteristiche d'intensità o di *texture* (aree dell'immagine caratterizzate da una successione di colori diversi che si ripetono in maniera abbastanza regolare).

Se il dominio dell'immagine è denotato da Ω , allora il problema della **segmentazione** è di determinare tutte le regioni $S_K \subset \Omega$ la cui unione dà l'intero dominio Ω .

Quindi le regioni individuate devono soddisfare la seguente proprietà:

$$\Omega = \bigcup_{K=1}^k S_K \quad (3.1)$$

dove $S_k \cap S_j = \emptyset$ per $k \neq j$.

Quando le regioni d'interesse non sono connesse, il processo di determinazione delle regioni è detto *pixel/voxel classification* e le regioni sono dette classi. La determinazione del numero totale di classi K è un problema di ardua soluzione. Spesso il numero K di classi è scelto sulla base della conoscenza a priori dell'anatomia del distretto in esame. Ad esempio per immagini RM del cervello si assume, in genere, $K=3$: materia grigia, materia bianca, fluido cerebro-spinale.

Gli algoritmi di segmentazione possono applicarsi ad immagini bidimensionali o tridimensionali. La segmentazione d'immagini biomedicali non risulta essere un'operazione banale poiché:

- 1) lo stesso tessuto può avere caratteristiche cromatiche differenti (l'elevato rumore risulta problematico);
- 2) tessuti differenti ma vicini tra loro hanno caratteristiche cromatiche simili ed i loro confini non sono ben definiti (dovuto al basso contrasto).

Le ripercussioni sulla segmentazione possono essere di due tipi:

- 1) alcune regioni dell'immagine non vengono completamente identificate o non sono classificate come un'unica regione (**sovrasegmentazione**);
- 2) più regioni dell'immagine vengono individuate come un'unica regione (**sottosegmentazione**).

Idealmente, un metodo di segmentazione ha l'obiettivo di trovare le regioni corrispondenti a strutture anatomiche differenti dell'immagine.

3.2 MODELLI *EDGE-BASED*

Questi modelli hanno la caratteristica di usare curve parametriche chiuse o superfici che vengono deformate sotto l'effetto di forze interne ed esterne per individuare i contorni delle regioni. Per delineare un contorno di un oggetto in

un'immagine, una curva o superficie chiusa deve, primariamente, essere piazzata vicino al desiderato contorno e poi subire un processo iterativo di distensione. Le forze esterne sono solitamente ricavate dall'immagine per guidare la curva o superficie verso il desiderato aspetto tipico d'interesse.

Questi modelli sono capaci di gestire la significativa variabilità delle strutture biologiche. Inoltre, supportano meccanismi altamente intuitivi d'interazione che, quando necessario, permettono ai medici di trasportare la loro esperienza per supportare il lavoro di segmentazione.

Contrariamente, la segmentazione di strutture da immagini biomedicali e la ricostruzione di una rappresentazione geometrica di queste, risulta difficile per la sottile dimensione dei *dataset* e la complessità e variabilità delle forme anatomiche d'interesse. Inoltre, i difetti tipici di campionamento dei dati e il rumore, potrebbero generare contorni delle strutture indistinti e disconnessi. L'obiettivo è di estrarre elementi confinanti appartenenti alla stessa struttura e integrarli in un coerente e consistente modello della struttura.

Tra i metodi *edge-based* vi sono gli *snake* e i *balloon*.

3.3 MODELLI REGION-BASED

Questi modelli associano ad ogni area dell'immagine una data funzione, basandosi sulle informazioni di colore e intensità. Essi non si limitano a considerare le variazioni del gradiente, ma sfruttano le informazioni di tutta la regione circostante per controllare l'evoluzione della curva. La quantità di maggior interesse in tale contesto è il valore medio dell'intensità dell'immagine nelle regioni considerate: esso è meno sensibile al rumore locale e, se sfruttato adeguatamente, permette di segmentare anche immagini con contorni poco definiti.

Inoltre i metodi *region-based* sono meno sensibili alla posizione iniziale della curva e permettono l'individuazione delle frontiere interne.

I modelli *region-based* sono inoltre meno sensibili al rumore e permettono di processare immagini con contorni poco definiti. Purtroppo tali modelli si basano sull'assunzione che l'intensità delle immagini sia statisticamente omogenea in ogni

regione (PC : *piecewise constant*), ipotesi che limita il loro campo di applicazione. Tra i metodi *region-based* vi è l'approccio proposto da **Chan e Vese [17]**, che sarà illustrato alla fine di questo capitolo, ed il metodo **RSF**, che sarà ampiamente trattato nel Capitolo 5.

3.4 MODELLI AI CONTORNI ATTIVI

L'obiettivo dei modelli presentati in questo paragrafo è l'individuazione delle frontiere di un'immagine. La geometria del contorno viene descritta attraverso una curva che evolve nel tempo e nello spazio, e la segmentazione si ottiene come risultato naturale di questo processo.

I metodi ai contorni attivi possono essere suddivisi in due classi principali, in base al tipo di informazioni che processano per guidare i movimenti della curva.

3.4.1 MODELLI PARAMETRICI

Esistono dei modelli di segmentazione che hanno una rappresentazione esplicita della curva C che evolve verso i contorni degli oggetti da segmentare. A questa categoria appartengono, a titolo di esempio, gli *snake* ed i *balloon*.

3.4.1.1 SNAKE

Gli *snake* sono stati introdotti per la prima volta nel 1987 da Kass, Witkin e Terzopoulos [10] per modellare e segmentare oggetti in immagini 2D.

Uno *snake* è una curva parametrica che evolve sulla base delle caratteristiche dell'immagine e dei contorni interni. L'equazione di evoluzione degli *snake* può essere ottenuta dalla minimizzazione di un funzionale energetico.

Più nel dettaglio, si consideri lo spazio delle curve di \mathbf{R}^2 :

$$C = \{c: [a, b] \rightarrow \Omega, C^1 \text{ a tratti, t. c. } c(a) = c(b)\} \quad (3.2)$$

dove si vuole minimizzare l'energia data da:

$$J(c) = \int_a^b |c'(q)|^2 dq + \beta \int_a^b |c''(q)|^2 dq + \lambda \int_a^b g^2(|\nabla u_0(c(q))|) dq \quad (3.3)$$

con β e λ costanti, e u_0 immagine iniziale.

La funzione $g(|\nabla u_0|)$, detta *edge detector function*, è di fondamentale importanza in quanto assume valori vicini allo zero nell'intorno dei contorni. Essa gode delle seguenti proprietà:

- $g: [0, \infty) \rightarrow [0, \infty)$
- g è regolare e monotona decrescente
- $g(0)=1, \lim_{s \rightarrow +\infty} g(s) = 0$.

Solitamente si sceglie $g(s) = 1/(1 + s^2)$.

I primi due termini dell'espressione di J rappresentano l'energia interna e rendono il comportamento della curva assimilabile a quello di una membrana, aumentando la sua regolarità. L'ultimo termine è l'energia esterna, che dipende dall'immagine iniziale u_0 , e indica quanto la curva tenda ad avvicinarsi ai bordi (*feature driven energy*).

Il successo della segmentazione attraverso gli *snake* è limitato dalla sensibilità dell'algoritmo nei confronti del rumore e delle condizioni iniziali: ciò è dovuto principalmente alle ottimizzazioni locali che spesso impediscono di trovare il minimo globale dell'energia, e all'approssimazione poligonale discreta per i contorni.

3.4.1.2 BALLOON

I *balloon* sono stati introdotti nel 1991 da Cohen [11] e sono delle curve parametriche la cui evoluzione si basa su un funzionale di energia in cui, rispetto agli *snake*, appare un termine aggiuntivo che tiene conto della loro espansione sotto l'effetto di una forza di pressione interna.

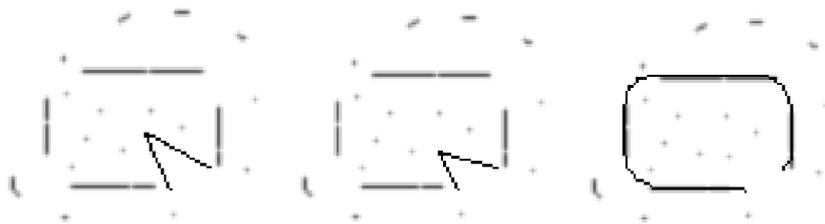


Figura 3.1 - Modello originale, *snake* e *balloon*[11]

Il comportamento desiderato del modello è determinato dal costo locale di una funzione associata a ciascun vertice e determinata dalla somma di tre termini: un potenziale di deformazione, un termine immagine che identifica proprietà come i contorni e si oppone all'espansione, e un termine che mantiene la topologia del modello costringendo ogni vertice a rimanere al centro dei suoi vicini.

Il modello si ottiene sostituendo a $g^2(|\nabla u_0|)$, nell'espressione del funzionale di energia degli *snake* il termine:

$$\mathbf{F} = k_1 \mathbf{N} - k \frac{\nabla u_0}{\|\nabla u_0\|} \quad (3.4)$$

dove \mathbf{N} è il versore normale alla curva, k_1 è un coefficiente che regola l'intensità della forza e k una costante positiva dello stesso ordine di k_1 . L'effetto di tale forza \mathbf{F} è di esercitare una pressione verso l'esterno, proprio come se si stesse introducendo dell'aria in un palloncino, in modo da evitare i minimi locali.

3.4.2 MODELLI IMPLICITI

In questi modelli la curva evolve verso i contorni degli oggetti da segmentare sulla base di una funzione implicita. A questa classe appartengono i *level-set*.

3.4.2.1 METODO *LEVEL-SET*

Le rappresentazioni *level-set* sono state introdotte nel campo della fisica computazionale e sono diventate un popolare strumento per la segmentazione d'immagine.

L'idea consiste nel rappresentare il contorno segmentato attraverso il *level-set* zero di una funzione; tipicamente si sceglie di usare una funzione distanza con segno. Durante il processo di segmentazione, il contorno viene implicitamente propagato dall'evoluzione della funzione d'inclusione.

Le rappresentazioni implicite presentano il vantaggio di evitare di trattare i complessi schemi di ricampionamento dei contorni o delle superfici. Inoltre, il contorno rappresentato implicitamente può naturalmente subire cambiamenti topologici.

Assegnata una superficie di separazione Γ in \mathbb{R}^n che delimita una regione chiusa ed omogenea Ω , si vuole studiare il suo spostamento e il relativo campo velocità \mathbf{v} .

Sia $x \in \mathbb{R}^n$, la funzione *level-set* φ deve soddisfare le seguenti proprietà :

$$\begin{cases} \varphi(x,t) > 0 & \text{per } x \in \Omega \\ \varphi(x,t) < 0 & \text{per } x \notin \Omega \\ \varphi(x,t) = 0 & \text{per } x \in \delta\Omega = \Gamma(t) \end{cases} \quad (3.5)$$

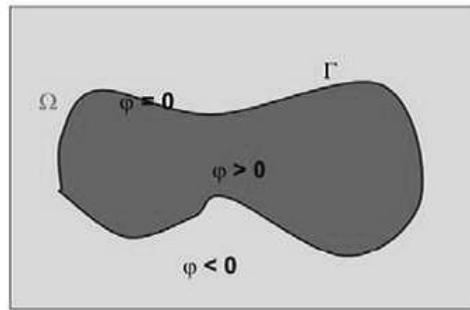


Figura 3.2 – Frontiera e valori della funzione level-set φ [26]

La superficie Γ viene quindi definita ad ogni t attraverso la localizzazione dell'insieme dei punti in cui φ si annulla. L'equazione che descrive il moto di φ , prodotto da \mathbf{v} è la seguente:

$$\frac{\delta\varphi}{\delta t} + \mathbf{v} \cdot \nabla\varphi = 0 \quad (3.6)$$

Considerando solo la componente normale di $\mathbf{v} = v_n \mathbf{N} + v_t \mathbf{T}$, l'equazione diventa:

$$\frac{\delta\varphi}{\delta t} + v_n \mathbf{N} \cdot \nabla\varphi = 0 \quad (3.7)$$

che può essere riscritta come:

$$\frac{\delta\varphi}{\delta t} + v_n |\nabla\varphi| = 0 \quad (3.8)$$

Nel caso in cui v_n è una funzione della direzione normale unitaria, l'equazione diventa l'equazione del primo ordine di Hamilton- Jacobi:

$$\frac{\delta\varphi}{\delta t} + |\nabla\varphi| \Gamma(\mathbf{N}) = 0. \quad (3.9)$$

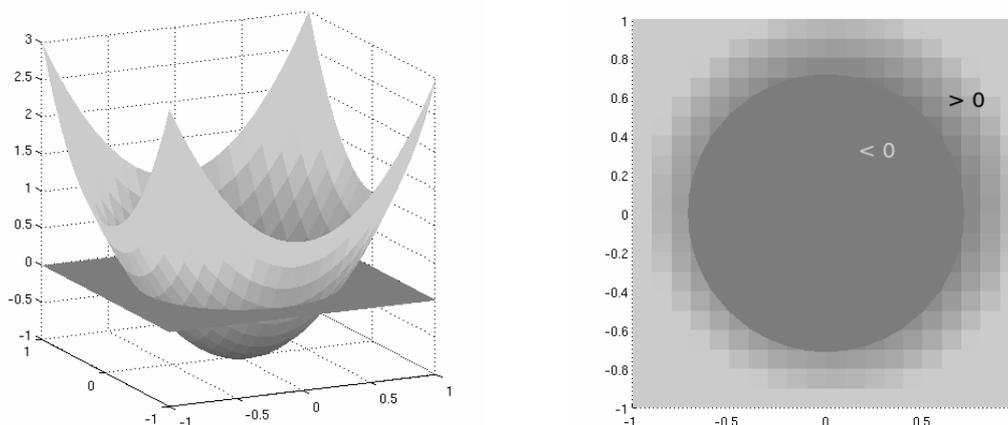


Figura 3.3 - Basi del metodo di *level-set*: una circonferenza può essere vista come il livello zero di una funzione in uno spazio di dimensione maggiore [8]

In ambito medico gli algoritmi *level-set* sono molto usati per la segmentazione dei tessuti d'interesse. Quest'utilizzo è giustificato dalla capacità di adattamento di questi algoritmi a situazioni particolari, come l'elevata complessità delle strutture anatomiche del corpo umano e gli artefatti nelle immagini mediche. Osher e Sethian [12] sono stati i primi ad usare questo approccio per la segmentazione delle immagini, mentre Suri [18] ha iniziato ad usare la segmentazione *level-set* per la segmentazione del tessuto cerebrale.

3.4.2.2 MODELLO DI CHAN E VESE

Questo metodo è stato sviluppato da Tony Chan e Luminita Vese nel 1999 [17]. Si tratta di una combinazione tra i metodi classici ai contorni attivi e il modello di Mumford-Shah [16].

Al contrario dei primi però, il termine di arresto non dipende dal gradiente di intensità dell'immagine, bensì da una sua particolare segmentazione.

Si consideri, per semplicità, un'immagine come quella in Figura 3.4 composta unicamente da due regioni con intensità costanti a tratti, di valori u_0^i e u_0^o rispettivamente, e si immagini che la frontiera tra queste due aree sia il contorno C che si vuole ricostruire. Siano c_1 e c_2 due costanti, che rappresentano la media

dell'immagine iniziale u_0 all'interno e all'esterno di C , la curva in evoluzione. Nei metodi di *level-set* quest'ultima è il contorno di livello zero di una funzione continua $\varphi: \Omega \rightarrow R$ cioè $C = \{(x, y) \in \Omega : \varphi(x, y) = 0\}$ ed è positiva all'interno di C e negativa all'esterno.

Si introduce un'energia, la *fitting energy*, il cui minimo si trova quando la curva coincide con il contorno dell'immagine ($C = C$), cioè quando i valori calcolati ci sono vicini a quelli reali:

$$F(\varphi, c_1, c_2) = \mu \int_{\Omega} \delta(\varphi) |\nabla \varphi| + \nu \int_{\Omega} H(\varphi) dx dy + \lambda_1 \int_{\Omega} |u_0 - c_1|^2 H(\varphi) dx dy + \lambda_2 \int_{\Omega} |u_0 - c_2|^2 (1 - H(\varphi)) dx dy \quad (3.10)$$

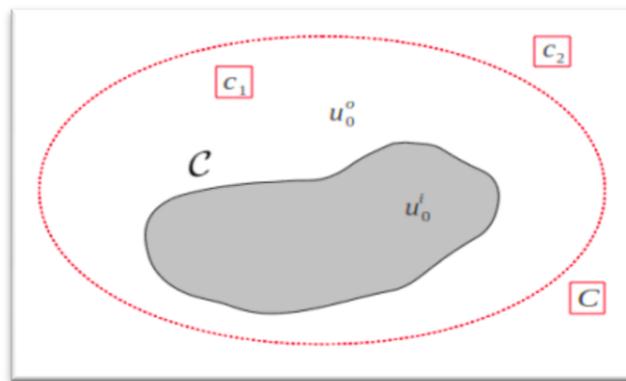


Figura 3.4 - Immagine da segmentare: in nero il contorno da ricostruire e in rosso la curva in evoluzione [8]

dove H è la funzione di Heaviside e δ la sua derivata nel senso delle distribuzioni; $\mu > 0$, $\nu \geq 0$, $\lambda_1 > 0$ e $\lambda_2 > 0$ sono costanti positive. I primi due termini sono di regolarizzazione e rappresentano rispettivamente la lunghezza di C e l'area al suo interno, mentre i restanti due termini indicano in che misura le regioni individuate dalla curva C corrispondono con quelle da segmentare.

L'espressione delle costanti c_1 e c_2 si trova minimizzando la *fitting energy* per φ fissato:

$$c_1(\varphi) = \frac{\int_{\Omega} u_0 H(\varphi) dx dy}{\int_{\Omega} H(\varphi(x, y)) dx dy} \quad , \quad c_2(\varphi) = \frac{\int_{\Omega} u_0 (1 - H(\varphi)) dx dy}{\int_{\Omega} (1 - H(\varphi(x, y))) dx dy} \quad (3.11)$$

Si può riconoscere nella prima espressione la media di u_0 all'interno della regione individuata da $\{\varphi \geq 0\}$ e nella seconda la sua media in $\{\varphi < 0\}$.

E' ora possibile minimizzare l'energia rispetto a φ inserendo un parametro temporale che identifichi la direzione di massima discesa. Si ottiene la seguente equazione di Eulero-Lagrange:

$$\begin{cases} \frac{\partial \varphi}{\partial t} = \delta(\varphi) \left[\mu \operatorname{div} \left(\frac{\nabla \varphi}{|\nabla \varphi|} \right) - \nu - \lambda_1 (u_0 - c_1)^2 + \lambda_2 (u_0 - c_1)^2 \right] \\ \frac{\delta(\varphi)}{|\nabla \varphi|} \frac{\partial \varphi}{\partial n} = 0 \quad \text{su } \partial \Omega \end{cases} \quad (3.12)$$

Ai fini di aumentare la regolarità, è necessario utilizzare nella pratica delle approssimazioni C^∞ di H e δ , che indichiamo rispettivamente con H_ε e δ_ε , tali che $\delta_\varepsilon(x) = H'_\varepsilon(x)$ nel senso delle distribuzioni. Una scelta standard risulta la seguente:

$$H_\varepsilon(x) = \frac{1}{2} \left[1 + \frac{2}{\pi} \arctan \left(\frac{x}{\varepsilon} \right) \right] \quad , \quad \delta_\varepsilon(x) = H'_\varepsilon(x) = \frac{1}{\pi} \frac{\varepsilon}{\varepsilon^2 + x^2} \quad (3.13)$$

Introducendo questa approssimazione non solo si semplifica il calcolo della soluzione, ma si indirizza anche la ricerca del minimo verso il minimo globale. Infatti, in questo modo, l'equazione ha effetto su tutte le curve di livello e non unicamente su quelle di livello zero; si trova così il minimo globale indipendentemente dalla scelta del contorno iniziale. Inoltre i contorni interni vengono individuati automaticamente.

Esistono tuttavia alcuni aspetti critici anche di questo metodo. Sono essenzialmente due: innanzitutto, è necessario reinizializzare φ perché sia una distanza rispetto alla sua curva di livello zero. Il secondo aspetto critico di questo metodo è intrinseco nella sua formulazione: il dominio può essere suddiviso unicamente in due regioni. Non è quindi possibile segmentare immagini presentanti topologie complesse.

Nonostante questi limiti, i risultati di segmentazione ottenuti con questo schema sono in generale più che soddisfacenti. Nel complesso infatti tale modello è tra i più diffusi, visto che rappresenta un ottimo compromesso tra qualità dei risultati, semplicità di implementazione e ridotto tempo computazionale.

CAPITOLO 4:

FREESURFER

4.1 INTRODUZIONE

FreeSurfer 5.1 è un pacchetto di software *open source*, sviluppato al *Martinos Center for Biomedical Imaging* del *Massachusetts General Hospital*, per l'analisi automatica e la visualizzazione delle strutture del cervello a partire da dati di Risonanza Magnetica strutturale e/o funzionale.

E' disponibile gratuitamente dal sito internet <http://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/> previa registrazione e funziona su una vasta gamma di piattaforme hardware e software.

Esso dispone di una serie di algoritmi per quantificare le proprietà funzionali, strutturali e di connessione del cervello umano.

Si è evoluto da un pacchetto iniziale volto a generare rappresentazioni di superficie della corteccia cerebrale, in uno che crea automaticamente i modelli delle strutture più macroscopicamente visibili nell'encefalo.

Con FreeSurfer è possibile effettuare, tra le varie cose, la ricostruzione della corteccia cerebrale, la segmentazione volumetrica delle strutture encefaliche, la segmentazione dei sottocampi ippocampali, l'allineamento inter-soggetto basato su modelli corticali flessibili, la mappatura dello spessore di materia grigia corticale e la

costruzione di modelli della superficie della corteccia cerebrale umana a partire da immagini di risonanza magnetica T_1 -pesate.

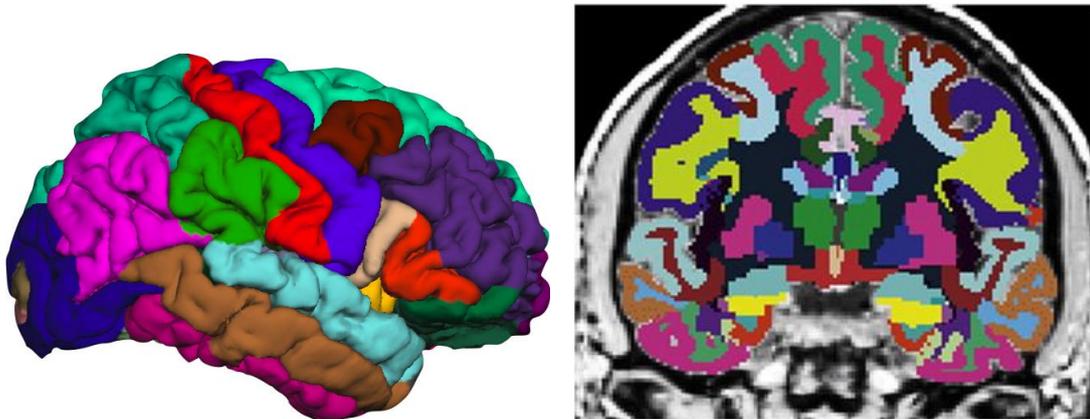


Figura 4.1 - Segmentazione della corteccia e segmentazione della materia bianca con FS [20]

FreeSurfer dispone anche di un'interfaccia grafica che è usata per lo più per la visualizzazione, mentre per la segmentazione è consigliato usare la *command line*.

4.2 SEGMENTAZIONE DEI TESSUTI

Con FreeSurfer è possibile segmentare la materia bianca (WM), la materia grigia (GM), il fluido cerebrospinale (CSF) e tutte le strutture subcorticali dell'encefalo a partire da immagini di risonanza magnetica T_1 -pesate.

Per fare questo si utilizza il comando "recon-all", che è costituito dai 31 *stage* riportati in Tabella 4.1 ed è usato per la segmentazione dell'intero cervello, che comprende sia la segmentazione *volume-based* che quella *surface-based*.

E' importante usare immagini T_1 -pesate come input per il comando "recon-all".

	No.	Stage
-autorecon1	1	Motion Correction and Conform
	2	NU (Non-Uniform intensity normalization)
	3	Talairach transform computation
	4	Intensity Normalization 1
	5	Skull Strip
-autorecon2	6	EM Register (linear volumetric registration)
	7	CA Intensity Normalization
	8	CA Non-linear Volumetric Registration
	9	Remove Neck
	10	LTA with Skull
	11	CA Label (Volumetric Labeling, ie Aseg) and Statistics
	12	Intensity Normalization 2 (start here for control points)
	13	White matter segmentation
	14	Edit WM With ASeg
	15	Fill (start here for wm edits)
	16	Tessellation (begins per-hemisphere operations)
	17	Smooth1
	18	Inflate1
	19	QSphere
	20	Automatic Topology Fixer
	21	Final Surfs (start here for brain edits for pial surf)
-autorecon3	22	Smooth2
	23	Inflate2
	24	Spherical Mapping
	25	Spherical Registration
	26	Spherical Registration, Contralateral hemisphere
	27	Map average curvature to subject
	28	Cortical Parcellation - Desikan_Killiany and Christophe (Labeling)
	29	Cortical Parcellation Statistics
	30	Cortical Ribbon Mask
	31	Cortical Parcellation mapping to Aseg

Tabella 4.1 – Stage della segmentazione in FreeSurfer [21]

Gli *stage* di “recon-all” partono con la *motion correction*, la normalizzazione dell’intensità non uniforme, una registrazione affine agli atlanti di Talairach, un’altra normalizzazione dell’intensità ed infine l’estrazione vera e propria del cervello.

Tutti i risultati della segmentazione volumetrica vengono allocati nella cartella “mri” all’interno del file “aseg.mgz” che contiene tutte le strutture.

“autorecon2” creerà anche un file di testo “aseg.auto_noCCseg.label_intensities.txt” che conterrà tutte le intensità delle strutture di “aseg.mgz”.



Figura 4.2 – Esempio di “aseg.mgz” [21]

Inoltre vi sono singole immagini per la WM (“wm.mgz”), per il *bias*, per il cervello estratto (“norm.mgz”), per la maschera del cervello (“brainmask.mgz”), ecc. ma è consigliato usare “aseg.mgz” ed estrarre tutti i tessuti desiderati considerando le diverse intensità riportate in Tabella 4.2.

Intensity	Tissue type	Extracted tissue name	Intensity	Tissue type	Extracted tissue name
1	CSF	Left_Cerebral_Exterior	42	GM	Right_Cerebral_Cortex
2	WM	Left_Cerebral_White_Matter	43	CSF	Right_Lateral_Ventricle
3	GM	Left_Cerebral_Cortex	44	CSF	Right_Inf_Lat_Vent
4	CSF	Left_Lateral_Ventricle	46	WM	Right_Cerebellum_White_Matter
5	CSF	Left_Inf_Lat_Vent	47	GM	Right_Cerebellum_Cortex
7	WM	Left_Cerebellum_White_Matter	48	GM	Right_Thalamus
8	GM	Left_Cerebellum_Cortex	49	GM	Right_Thalamus_Proper
9	GM	Left_Thalamus	50	GM	Right_Caudate
10	GM	Left_Thalamus_Proper	51	GM	Right_Putamen
11	WM	Left_Cerebral_White_Matter	52	GM	Right_Pallidum
12	GM	Left_Putamen	53	GM	Right_Hippocampus
13	GM	Left_Pallidum	54	GM	Right_Amygdala
14	CSF	Third_Ventricle	58	GM	Right_Accumbens_area
15	CSF	Fourth_Ventricle	60	GM	Right_VentralDC
16	W:GM	Brain_Stem	72	CSF	Fifth_Ventricle
17	GM	Left_Hippocampus	75	CSF	Left_Lateral_Ventricles
18	GM	Left_Amygdala	76	CSF	Right_Lateral_Ventricles
24	CSF	CSF	77	WM	WM_hypointensities
26	GM	Left_Accumbens_area	78	WM	Left_WM_hypointensities
28	GM	Left_VentralDC	79	WM	Right_WM_hypointensities
40	CSF	Right_Cerebral_Exterior	80	CSF	non_WM_hypointensities
41	WM	Right_Cerebral_White_Matter	81	CSF	Left_non_WM_hypointensities
			82	CSF	Right_non_WM_hypointensitie

Tabella 4.2 – Nome, codici ed intensità delle possibili strutture estratte in FreeSurfer [21]

Come citato prima, FreeSurfer esegue anche la segmentazione *surface-based*. Ciò genera la *white matter surface* e la *pial surface*, e lo spessore di queste due superfici che è la corteccia cerebrale (costituita da materia grigia). Il risultato di questa segmentazione si trova nella cartella “surf”.

L'immagine risultante è rappresentata nella figura 4.3.

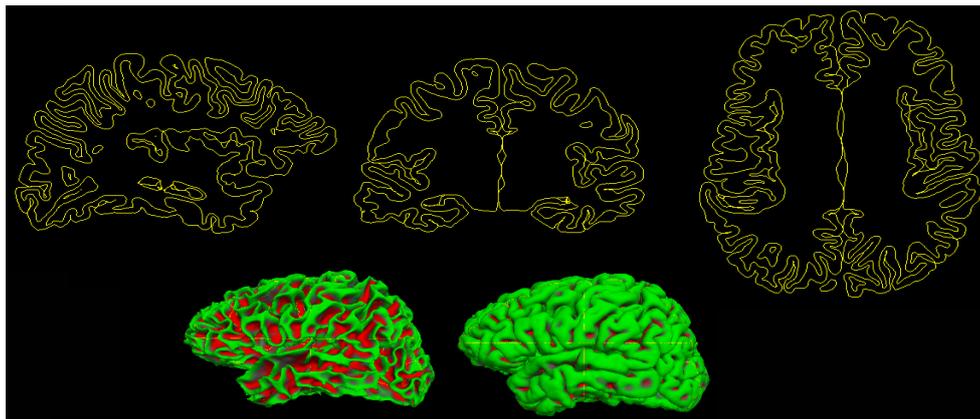


Figura 4.3 – WM surface (in basso a sinistra) e pial surface (in basso a destra) [21]

Possono essere estratte molte altre singole immagini come, ad esempio, “ribbon.mgz” che contiene l'informazione binaria della sola WM e GM. C'è anche un'immagine della sola GM in “aparc.a2009s+aseg.mgz” ma non è un'immagine binaria.

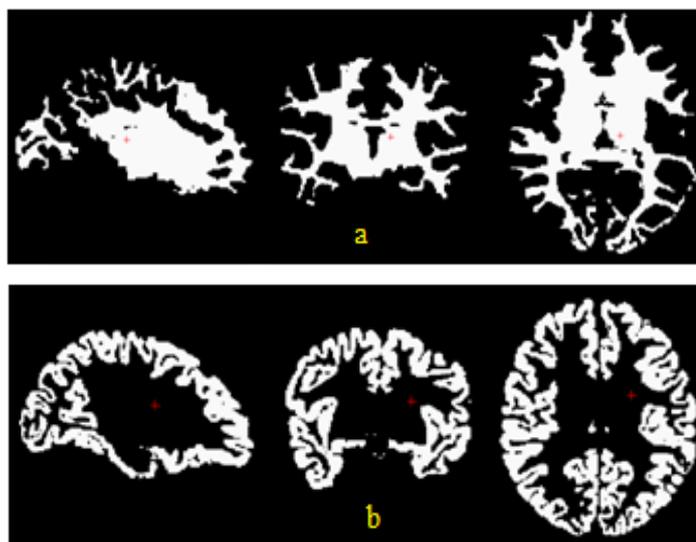


Figura 4.4 – WM in “wm.mgz” (a), GM in “aparc.a2009s+aseg.mgz” (b) [21]

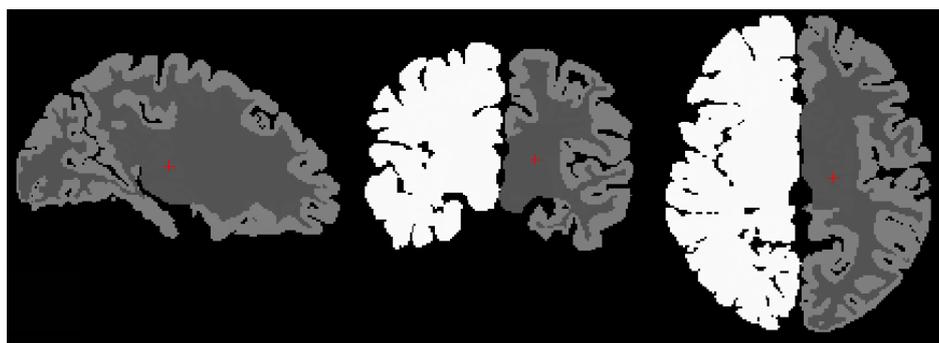


Figura 4.5 – WM e GM in “ribbon.mgz” [21]

FreeSurfer effettua anche la conversione di immagini MR di formato diverso. I differenti possibili formati di immagine sono riportati in Tabella 4.3.

Format	Description	Format	Description
cor	MGH-NMR COR format (deprecated)	dicom	generic DICOM Format (input only)
mgf	MGH-NMR format	siemens_dicom	Siemens DICOM Format (input only)
mgz	MGH-NMR gzipped (compressed) mgh format	afni	AFNI format
minc	MNI's Medical Imaging NetCDF format (output may not work)	brik	same as afni
analyze	3D analyze (same as spm)	bshort	MGH-NMR bshort format
analyze4d	4D analyze	bfloat	MGH-NMR bfloat format
spm	SPM Analyze format (same as analyze and analyze3d)	sdt	Varian
ge	GE Genesis format (input only)	outline	MGH-NMR Outline format
gelx	GE LX (input only)	otl	same as outline
lx	same as gelx	gdf	GDF volume (requires image stem for output; use -gis)
ximg	GE XIMG variant (input only)	nifti1	Nifti-1 volume (separate image and header files)
siemens	Siemens LMA (input only)	nii	Nifti-1 volume (single file), if input/output has extension nii.gz, then compressed is used

Tabella 4.3 – Formati di immagini MR per la conversione in FreeSurfer [21]

4.3 MASCHERA FREESURFER

Per il confronto dei risultati delle segmentazioni (vedi Capitolo 7) è stata utilizzata una maschera ottenuta dalla segmentazione dell'encefalo di FreeSurfer.

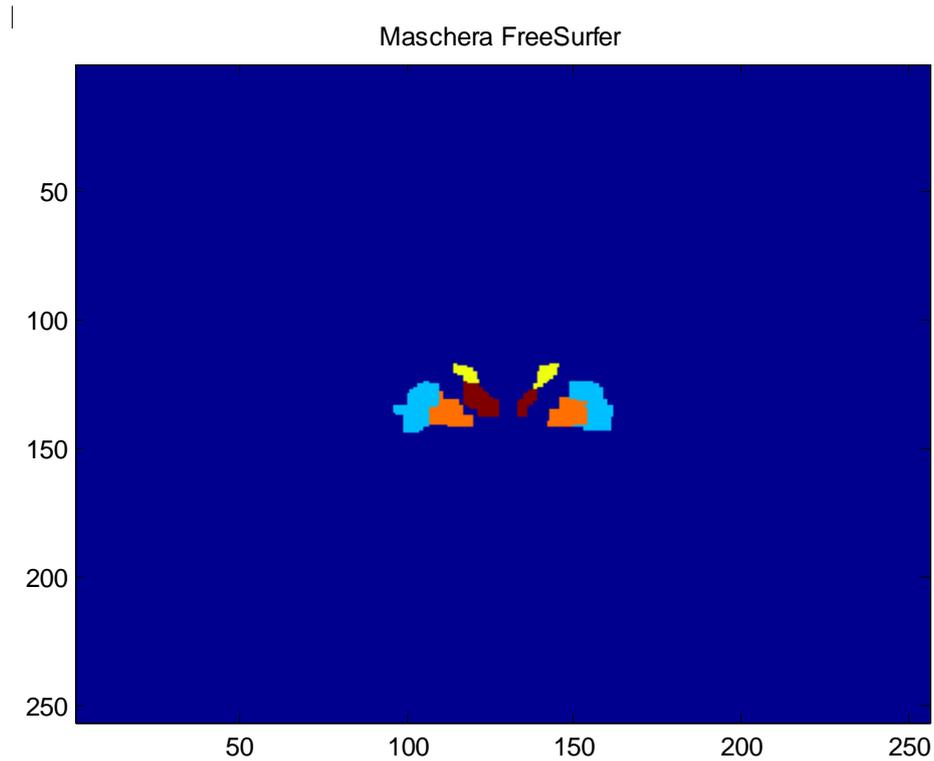


Figura 4.6 - Esempio di maschera FreeSurfer. In azzurro il putamen, in arancio il globo pallido, in rosso il talamo ed in giallo la testa del nucleo caudato.

Questo è stato possibile lavorando in Matlab sul file "aseg.mgz" ed estrapolando solo le strutture di DGM.

A tale scopo si sono dunque isolate le parti segmentate con i seguenti valori di intensità della Tabella 4.2:

9	<i>Left_Thalamus</i>	48	<i>Right_Thalamus</i>
10	<i>Left_Thalamus_Proper</i>	49	<i>Right_Thalamus_Proper</i>
11	<i>Left_Caudate</i>	50	<i>Right_Caudate</i>
12	<i>Left_Putamen</i>	51	<i>Right_Putamen</i>
13	<i>Left_Pallidum</i>	52	<i>Right_Pallidum</i>

Sono state considerate anche le intensità che riguardano le anomalie (*abnormality*) nella segmentazione, anche se nelle immagini in questione non si sono presentate:

101	<i>Left_Caudate</i>	110	<i>Right_Caudate</i>
102	<i>Left_Putamen</i>	111	<i>Right_Putamen</i>
104	<i>Left_Pallidum</i>	113	<i>Right_Pallidum</i>
107	<i>Left_Thalamus</i>	116	<i>Right_Thalamus</i>

Infine sono stati estratti i contorni della maschera, che nel Capitolo 7 sono riportati in giallo.

CAPITOLO 5:

MODELLO *REGION-SCALABLE FITTING* (RSF)

5.1 INTRODUZIONE

Spesso le immagini di risonanza magnetica presentano disomogeneità d'intensità che possono portare a notevoli difficoltà nel processo di segmentazione.

Il modello *Region-Scalable Fitting* (RSF) è un modello *region-based* ai contorni attivi che si propone di superare questo limite, processando informazioni di intensità a livello locale attraverso un parametro di scala controllabile tramite un *kernel* gaussiano.

Come visto nel Capitolo 3, il modello originale di Chan e Vese è limitato dall'uso dei valori medi c_1 e c_2 che non contengono alcuna informazione locale; quindi nel caso di immagini disomogenee il loro valore può essere molto lontano da quello reale.

L'approccio RSF supera questi problemi, permettendo la segmentazione di immagini disomogenee e il riconoscimento dei contorni poco definiti.

5.2 MODELLO RSF

In questo paragrafo verrà illustrato il funzionamento del modello RSF sviluppato da C. Li et al. nel 2008 [24].

5.2.1 ENERGIA RSF

Sia $K: \mathbf{R}^n \rightarrow [0, +\infty)$ un *kernel* non negativo con le seguenti proprietà:

- 1) $K(-\mathbf{u}) = K(\mathbf{u})$;
- 2) $K(\mathbf{u}) \geq K(\mathbf{v})$, se $|\mathbf{u}| < |\mathbf{v}|$ e $\lim_{|u| \rightarrow +\infty} K(\mathbf{u}) = 0$;
- 3) $\int K(\mathbf{x}) d\mathbf{x} = 1$.

La funzione K e la sua proprietà di localizzazione (2) giocano un ruolo chiave nel metodo proposto.

Si consideri un'immagine vettoriale $I: \Omega \rightarrow \mathbf{R}^d$, dove $\Omega \subset \mathbf{R}^n$ è il dominio dell'immagine, e $d \geq 1$ è la dimensione del vettore $I(\mathbf{x})$.

In particolare, $d=1$ per immagini a livelli di grigio e $d=3$ per immagini a colori.

Sia C un contorno chiuso nel dominio Ω dell'immagine, che separa Ω in due regioni: Ω_1 all'esterno di C e Ω_2 all'interno di C .

Per un dato punto $\mathbf{x} \in \Omega$, si definisce **energia region-scalable fitting (RSF)** di un contorno C :

$$E_{\mathbf{x}}^{Fit}(C, f_1(\mathbf{x}), f_2(\mathbf{x})) = \sum_{i=1}^2 \lambda_i \int_{\Omega_i} K(\mathbf{x} - \mathbf{y}) |I(\mathbf{y}) - f_i(\mathbf{x})|^2 d\mathbf{y} \quad (5.1)$$

dove λ_1 e λ_2 sono costanti positive, che agiscono da pesi per gli integrali, rispettivamente all'esterno e all'interno delle regioni definite da C , e $f_1(\mathbf{x})$ e $f_2(\mathbf{x})$ sono i due valori che approssimano l'intensità dell'immagine in Ω_1 e Ω_2 .

Nella pratica, se si vuole prevenire la nascita di nuovi contorni all'esterno di quello già esistente, conviene fissare $\lambda_1 < \lambda_2$, penalizzando così l'aumento dell'area della regione interna.

La scelta del *kernel* K è flessibile, l'importante è che soddisfi le tre proprietà sopra elencate. Nel nostro caso si è scelto un *kernel* **gaussiano**:

$$K_\sigma(\mathbf{u}) = \frac{1}{(2\pi)^{n/2}\sigma^n} e^{-|\mathbf{u}|^2/2\sigma^2} \quad (5.2)$$

con un **parametro di scala** $\sigma > 0$.

E_x^{Fit} può essere visto come l'errore quadratico medio pesato dell'approssimazione delle intensità dell'immagine $I(\mathbf{y})$ fuori e dentro il contorno C date da $f_1(\mathbf{x})$ e $f_2(\mathbf{x})$, rispettivamente, con $K(\mathbf{x} - \mathbf{y})$ peso assegnato per ogni intensità $I(\mathbf{y})$ in \mathbf{y} .

Inoltre, a causa della proprietà di localizzazione del *kernel*, il contributo dell'intensità $I(\mathbf{y})$ ad E_x^{Fit} decresce e tende a zero tanto più il punto \mathbf{y} si allontana dal punto centrale \mathbf{x} .

In particolare, i valori di $I(\mathbf{y})$ che influenzano maggiormente l'integrale E_x^{Fit} sono quelli interni ad una regione R centrata nel punto \mathbf{x} : $R = \{\mathbf{y} : |\mathbf{x} - \mathbf{y}| \leq \sigma\}$. La grandezza di tale regione può essere controllata modificando il parametro di scala σ del *kernel* gaussiano.

Per ottenere il contorno dell'oggetto bisogna trovare la curva che minimizza l'energia di *fitting* per tutti i punti \mathbf{x} nel dominio Ω . Inoltre è necessario aggiungere un termine di penalizzazione proporzionale alla lunghezza del contorno $|C|$, come accadeva già nel modello di Chan e Vese.

Si ottiene quindi il seguente funzionale dell'energia:

$$E(C, f_1(\mathbf{x}), f_2(\mathbf{x})) = \int E_x^{Fit}(C, f_1(\mathbf{x}), f_2(\mathbf{x})) d\mathbf{x} + \nu|C| \quad (5.3)$$

Questo funzionale è definito per un contorno C . Per trovare una soluzione al problema di minimizzazione e per gestire facilmente i cambi di topologia si introduce, in analogia a quanto già fatto prima, una formulazione di tipo *level-set*.

5.2.2 FORMULAZIONE LEVEL-SET

Nei metodi *level-set*, un contorno $C \subset \Omega$ è rappresentato dal livello zero di una funzione di Lipschitz $\varphi: \Omega \rightarrow R$, chiamata funzione level-set, positiva all'esterno del contorno e negativa all'interno.

Il funzionale, nel nostro caso, può essere riscritto come:

$$E_x^{Fit}(\varphi, f_1(\mathbf{x}), f_2(\mathbf{x})) = \sum_{i=1}^2 \lambda_i \int_{\Omega_i} K_\sigma(\mathbf{x} - \mathbf{y}) |I(\mathbf{y}) - f_i(\mathbf{x})|^2 M_i(\varphi(\mathbf{y})) d\mathbf{y} \quad (5.4)$$

dove $M_1(\varphi) = H(\varphi)$ è la funzione di Heaviside e $M_2(\varphi) = 1 - H(\varphi)$.

Si può allora riformulare l'espressione dell'energia:

$$E(\varphi, f_1(\mathbf{x}), f_2(\mathbf{x})) = \sum_{i=1}^2 \lambda_i \int \left(\int K_\sigma(\mathbf{x} - \mathbf{y}) |I(\mathbf{y}) - f_i(\mathbf{x})|^2 M_i(\varphi(\mathbf{y})) d\mathbf{y} \right) dx + \\ + \nu \int |\nabla H(\varphi(\mathbf{x}))| dx \quad (5.5)$$

dove l'ultimo termine valuta la lunghezza del contorno di livello zero di φ .

Si noti che questo termine di lunghezza è comunemente usato nei metodi *level-set* variazionali per la regolarizzazione del contorno di livello zero.

La lunghezza del contorno del livello zero può essere equivalentemente espressa con l'integrale $\int \delta(\varphi) |\nabla H| dx$ con δ l'impulso di Dirac.

In pratica, la funzione di Heaviside H può essere approssimata da una funzione smooth H_ε definita come:

$$H_\varepsilon(x) = \frac{1}{2} \left[1 + \frac{2}{\pi} \arctan\left(\frac{x}{\varepsilon}\right) \right]. \quad (5.6)$$

La derivata di H_ε è

$$\delta_\epsilon(x) = H'_\epsilon(x) = \frac{1}{\pi} \frac{\epsilon}{\epsilon^2 + x^2} \quad (5.7)$$

Sostituendo H con H_ϵ il funzionale dell'energia si approssima con:

$$\begin{aligned} E_\epsilon(\varphi, f_1(\mathbf{x}), f_2(\mathbf{x})) = & \sum_{i=1}^2 \lambda_i \int \left(\int K_\sigma(\mathbf{x} - \mathbf{y}) |I(\mathbf{y}) - f_i(\mathbf{x})|^2 M_i^\epsilon(\varphi(\mathbf{y})) d\mathbf{y} \right) d\mathbf{x} + \\ & + \nu \int |\nabla H_\epsilon(\varphi(\mathbf{x}))| d\mathbf{x} \end{aligned} \quad (5.8)$$

dove $M_1^\epsilon(\varphi) = H_\epsilon(\varphi)$ e $M_2^\epsilon(\varphi) = 1 - H_\epsilon(\varphi)$.

Per preservare la regolarità della funzione di *level-set* è necessario introdurre un termine di regolarizzazione identificato con:

$$P(\varphi) = \int \frac{1}{2} (|\nabla \varphi(\mathbf{x})| - 1)^2 d\mathbf{x} \quad (5.9)$$

che caratterizza la deviazione della funzione φ da una funzione distanza con segno.

In questo modo si assicura la stabilità nell'evoluzione del contorno e si evita la reinizializzazione di φ , riducendo così il costo computazionale.

Riassumendo, il funzionale che si vuole minimizzare è:

$$F(\varphi, f_1, f_2) = E_\epsilon(\varphi, f_1, f_2) + \mu P(\varphi). \quad (5.10)$$

5.2.3 MINIMIZZAZIONE DELL'ENERGIA

Per la minimizzazione del funzionale dell'energia si utilizza il metodo della discesa del gradiente standard.

Per un livello fissato φ , si trovano le funzioni $f_1(\mathbf{x})$ e $f_2(\mathbf{x})$ che minimizzano il funzionale $F(\varphi, f_1, f_2)$. Dal calcolo delle variazioni, queste due funzioni sono tali da soddisfare le equazioni di Eulero-Lagrange:

$$\int K_\sigma(\mathbf{x} - \mathbf{y}) |I(\mathbf{y}) - f_i(\mathbf{x})|^2 M_i^\varepsilon(\varphi(\mathbf{y})) d\mathbf{y} = 0, \quad i = 1, 2 \quad (5.11)$$

da cui si ottiene:

$$f_i(\mathbf{x}) = \frac{K_\sigma(\mathbf{x}) * [M_i^\varepsilon(\varphi(\mathbf{x}))I(\mathbf{x})]}{K_\sigma(\mathbf{x}) * M_i^\varepsilon(\varphi(\mathbf{x}))}, \quad i = 1, 2 \quad (5.12)$$

Tali funzioni sono assimilabili alle medie pesate dell'intensità in un intorno del punto considerato; la loro regolarità è assicurata dalle buone proprietà della convoluzione e dei *kernel* gaussiani.

Si noti che il denominatore è sempre positivo, essendo $M_1^\varepsilon(\varphi) = H_\varepsilon(\varphi) > 0$ e

$M_2^\varepsilon(\varphi) = 1 - H_\varepsilon(\varphi) > 0$ per la definizione di H_ε .

Ora, fissate f_1 e f_2 , si minimizza il funzionale $F(\varphi, f_1, f_2)$ rispetto a φ , risolvendo

l'equazione di flusso:

$$\frac{\partial \varphi}{\partial t} = -\delta_\varepsilon(\varphi)(\lambda_1 e_1 - \lambda_2 e_2) + \nu \delta_\varepsilon(\varphi) \operatorname{div} \left(\frac{\nabla \varphi}{|\nabla \varphi|} \right) + \mu \left(\nabla^2 \varphi - \operatorname{div} \left(\frac{\nabla \varphi}{|\nabla \varphi|} \right) \right) \quad (5.13)$$

dove δ_ε l'impulso di Dirac regolarizzata e le e_i sono le funzioni:

$$e_i(\mathbf{x}) = \int K_\sigma(\mathbf{y} - \mathbf{x}) |I(\mathbf{x}) - f_i(\mathbf{y})|^2 d\mathbf{y}, \quad i = 1, 2. \quad (5.14)$$

Il primo termine dell'equazione (5.13) viene chiamato *data fitting term* ed assume un'importanza fondamentale in quanto attira il contorno verso i confini degli oggetti. Inoltre, visto che δ_ε non è mai nulla, esso influenza l'evoluzione della curva in tutto il dominio, rendendo possibile la formazione di nuovi contorni e velocizzando quindi il raggiungimento del risultato finale. Più ε è grande, più questo effetto viene amplificato.

Il secondo termine invece è detto *arc length term* e serve a mantenere limitata la lunghezza del contorno di livello zero, ed allo stesso tempo a renderlo regolare. L'ultimo termine è il *level-set regularization term*, ossia il termine di regolarizzazione, senza il quale la funzione φ potrebbe crescere in maniera incontrollata attorno al contorno di livello zero.

Come conseguenza $\delta_\epsilon(\varphi)$ assumerebbe valori molto piccoli e l'evoluzione del contorno verrebbe notevolmente rallentata.

5.3 IMPLEMENTAZIONE

Tutte le derivate parziali $\frac{\partial\varphi}{\partial x}$ e $\frac{\partial\varphi}{\partial y}$ dell'equazione di flusso possono essere semplicemente discretizzate come differenze finite centrali, mentre la derivata temporale è discretizzata come differenza in avanti.

La funzione *level-set* può essere inizializzata come una funzione gradino binaria che assume valore costante negativo $-c_0$ dentro la regione R_0 e valore costante positivo $+c_0$ all'esterno, con $c_0 > 0$. Nel nostro caso $c_0 = 2$.

Il vantaggio di una funzione iniziale φ così definita è che i nuovi contorni possono emergere facilmente e l'evoluzione della curva è notevolmente più rapida rispetto all'evoluzione da una funzione distanza con segno.

Nella nostra implementazione f_1 e f_2 sono aggiornate ad ogni iterazione, prima di aggiornare φ .

Per compiere in maniera efficiente le convoluzioni per il calcolo di f_1 e f_2 , il *kernel* K_σ può essere troncato come una maschera $w \times w$, dove $w = \text{round}(2\sigma)^2 + 1$.

Si è visto che usare una maschera di questo tipo ed una di dimensioni maggiori non apporta significative modifiche in termini di segmentazione.

Il principale costo computazionale riguarda il calcolo di f_1 , f_2 ed il calcolo di φ nell'equazione del gradiente di flusso.

In primo luogo, vi sono quattro convoluzioni al numeratore ed al denominatore dell'espressione che calcola f_1 e f_2 .

Le funzioni f_1 e f_2 possono essere scritte come:

$$f_1 = \frac{K_\sigma * [H_\epsilon(\varphi)I]}{K_\sigma * H_\epsilon(\varphi)} \quad , \quad f_2 = \frac{K_\sigma * I - K_\sigma * [H_\epsilon(\varphi)I]}{K_\sigma * 1 - K_\sigma * H_\epsilon(\varphi)} \quad (5.15)$$

dove 1 è la funzione costante di valore 1.

I termini $K_\sigma * I$ e $K_\sigma * 1$ non dipendono dall'evoluzione della funzione level-set φ , dunque rappresentano due convoluzioni che possono essere compiute un'unica volta prima delle iterazioni.

In secondo luogo, il termine $\lambda_1 e_1 - \lambda_2 e_2$ può essere espresso come combinazione di tre convoluzioni, delle quali una indipendente da φ , che possono essere compiute una sola volta prima delle iterazioni.

In conclusione, ad ogni iterazione vengono compiute complessivamente quattro convoluzioni.

CAPITOLO 6:

MODELLO RSF CON ENTROPIA LOCALE

6.1 INTRODUZIONE

Questo modello per la segmentazione di immagini si basa sul lavoro di C.He et al. [25] , nel quale si considera l'**entropia locale** nel funzionale dell'energia da minimizzare, al fine di cogliere delle variazioni di intensità dovute alla **disomogeneità di intensità** in varie regioni.

6.2 METODO PROPOSTO

In questo paragrafo verrà descritta la formulazione del nuovo metodo RSF con entropia locale.

6.2.1 ENTROPIA LOCALE

Il concetto di entropia è stato largamente utilizzato per la segmentazione di immagini a partire dal 1948, quando Shannon lo introdusse in maniera formale e precisa a seguito dei suoi studi legati al problema della comunicazione di segnali su un canale in presenza di rumore.

Shannon definì l'entropia (o informazione media) di un segnale come:

$$E = -\sum_i p_i \log p_i \quad (6.1)$$

dove p_i è una certa distribuzione dell'immagine data.

Nel nostro caso p_i è determinata dall'approssimazione dell'istogramma dell'immagine.

Per un'immagine $I: \Omega \subset R^2 \rightarrow R$ ed una regione regolare fissata $\Omega_x \subset \Omega$ (ad esempio un intorno centrato nel punto $\mathbf{x} \in \Omega_x$), l'entropia locale del punto \mathbf{x} è definita come:

$$E(\mathbf{x}, \Omega_x) = -\frac{1}{\log |\Omega_x|} \int_{\Omega_x} p(\mathbf{y}, \Omega_x) \ln p(\mathbf{y}, \Omega_x) d\mathbf{y} \quad (6.2)$$

dove la distribuzione dei livelli di grigio $p(\mathbf{y}, \Omega_x)$ è data dall'istogramma normalizzato dei livelli di grigio della regione Ω_x .

E' da notare che la base del logaritmo che compare nella definizione di entropia locale non è specificata e dunque essa risulta definita a meno di un fattore di scala.

E' ben noto inoltre che l'entropia locale è connessa alla variazione di intensità in un intorno: l'entropia locale in un punto \mathbf{x} è elevata quando \mathbf{x} si trova in regioni omogenee, e bassa quando \mathbf{x} si trova in regioni disomogenee.

6.2.2 NUOVA ENERGIA RSF CON ENTROPIA LOCALE

Nel modello proposto in questo lavoro di tesi, è stata implementata l'entropia locale definita in (6.2) per misurare quantitativamente la variazione d'intensità in un intorno Ω_x di un punto \mathbf{x} .

Pertanto definiamo una nuova energia RSF di C come segue:

$$E^{WRSF}(C, f_1(\mathbf{x}), f_2(\mathbf{x})) = \int_{\Omega} E_r(\mathbf{x}) E_{\mathbf{x}}^{Fit}(C, f_1(\mathbf{x}), f_2(\mathbf{x})) d\mathbf{x} \quad (6.3)$$

dove $E_r(\mathbf{x}) = E(\mathbf{x}, B(\mathbf{x}, r))$ è l'entropia locale di $\mathbf{x} \in \Omega$, $B(\mathbf{x}, r) = \{\mathbf{y}: |\mathbf{x} - \mathbf{y}| \leq r\}$, $r > 0$. L'energia E^{WRSF} è l'integrale pesato di $E_{\mathbf{x}}^{Fit}$ su Ω , con l'entropia locale $E_r(\mathbf{x})$ come peso assegnato all'energia RSF di un contorno C in un punto \mathbf{x} . La funzione *kernel* $K(\mathbf{u})$ è la stessa del modello RSF descritto nel capitolo precedente, ovvero:

$$K(\mathbf{u}) = \frac{1}{(2\pi)^{n/2}\sigma^2} e^{-|\mathbf{u}|^2/2\sigma^2} \quad (6.4)$$

Dunque il funzionale dell'energia diventa:

$$E(C, f_1(\mathbf{x}), f_2(\mathbf{x})) = \sum_{i=1}^2 \lambda_i \int_{\Omega} E_r(\mathbf{x}) \left(\int_{\Omega_i} K(\mathbf{x} - \mathbf{y}) |I(\mathbf{y}) - f_i(\mathbf{x})|^2 d\mathbf{y} \right) d\mathbf{x} + \nu |C| \quad (6.5)$$

con $|C|$ lunghezza del contorno C .

6.3 IMPLEMENTAZIONE

Nel modello RSF con entropia locale è stata mantenuta la formulazione del metodo RSF (vedi Capitolo 5), con l'unica sostanziale differenza che nel calcolo del *dataForce* ($\lambda_1 e_1 - \lambda_2 e_2$) si utilizza la combinazione lineare di tre diverse convoluzioni. In particolare, $e_i(\mathbf{x})$ ($i = 1,2$) può essere riscritto come:

$$\begin{aligned}
 e_i(\mathbf{x}) &= \int_{\Omega} K(\mathbf{x} - \mathbf{y}) E_r(\mathbf{x}) |I(\mathbf{x}) - f_i(\mathbf{x})|^2 d\mathbf{y} \\
 &= \int_{\Omega} K(\mathbf{x} - \mathbf{y}) E_r(\mathbf{x}) \left(I^2(\mathbf{x}) - 2I(\mathbf{x})f_i(\mathbf{y}) + f_i^2(\mathbf{y}) \right) d\mathbf{y} \\
 &= I^2(\mathbf{x})(K * E_r) - 2I(\mathbf{x})(K * (E_r f_i))(\mathbf{x}) \\
 &\quad + (K * (E_r f_i^2))(\mathbf{x}) \tag{6.6}
 \end{aligned}$$

da cui:

$$\begin{aligned}
 (\lambda_1 e_1 - \lambda_2 e_2)(\mathbf{x}) &= (\lambda_1 - \lambda_2) I^2(\mathbf{x})(K * E_r) - 2I(\mathbf{x})(K * (E_r(\lambda_1 f_1 - \lambda_2 f_2)))(\mathbf{x}) \\
 &\quad + (K * (E_r(\lambda_1 f_1^2 - \lambda_2 f_2^2)))(\mathbf{x}). \tag{6.7}
 \end{aligned}$$

Infine l'entropia locale calcolata in (6.2) viene normalizzata nell'intervallo $[0,1]$ per rendere più significativo il loro peso nel *dataForce*, visto il ridotto *range*, soprattutto nei valori più bassi.

CAPITOLO 7:

RISULTATI

7.1 DATI E PARAMETRI INIZIALI

Vengono ora presentati i risultati ottenuti dall'applicazione del metodo proposto a varie immagini reali che, riportando una breve discussione sui risultati ottenuti e sulla scelta dei parametri σ e r .

Per questo lavoro di tesi sono stati utilizzati 5 volumi MRI T₁-pesati di soggetti sani di età compresa tra i 25 ed i 28 anni. Ciascuna delle 256 *slice* per soggetto ha dimensione 256×256 *pixel*. Si è scelto di lavorare su finestre di dimensione 61×61 *pixel*, di coordinate (100:160,80:140) per focalizzare l'attenzione sulla segmentazione della segmentazione della materia grigia profonda nel piano frontale. Il contorno iniziale scelto per l'evoluzione dei *level-set* è un rettangolo di dimensione 2×2 *pixel*, di coordinate (10:11,20:21).

La segmentazione fornita per il confronto è stata ottenuta utilizzando FreeSurfer 5.1. Per tutte le prove è stato assunto $\lambda_1 = \lambda_2 = 1$, $c_0 = 2$, $\text{iterNum} = 200$, $\varepsilon = 1$, $\mu = 0$, $\Delta t = 1$, $v = 0.003 * 255 * 255$. I parametri σ ed r vengono invece stabiliti di volta in volta, in quanto specifici per ogni immagine e determinanti per i risultati della segmentazione. Gli intervalli in cui variano sono: $\sigma \in [2.5, 3]$ e $r \in [14, 20]$.

7.2 CONFRONTO TRA I DUE METODI

Vengono di seguito riportate l'immagine MRI originale (a), la finestra considerata (b), la segmentazione fornita dal metodo RSF (c) e la segmentazione ottenuta dall'applicazione del metodo RSF con entropia locale (d) per 5 *slice* dei volumi MRI a disposizione. Le segmentazioni ottenute con i due metodi considerano la DGM ed il CSF insieme. Dunque, essendo queste strutture anatomiche spazialmente molto vicine e di intensità molto differenti, si è proceduto con la separazione servendosi dell'algorithmo di Chan-Vese (due livelli). Nelle figure e) ed f) è riportata la segmentazione Chan-Vese per la segmentazione ottenuta con il metodo RSF con entropia locale. E' stata infine sovrapposta la segmentazione ottenuta con FreeSurfer 5.1. alle due segmentazioni finali di DGM ottenute con il metodo RSF (g) e con il metodo RSF modificato (h).

Con l'applicazione del metodo RSF con entropia locale si può notare un netto miglioramento nella segmentazione della DGM, soprattutto nei casi in cui alcune parti sono disomogenee e dunque un algoritmo basato su medie locali non è sufficiente per ottenere una segmentazione accurata. Questo è esemplificato nel Soggetto 4 (Figura 7.1), dove la parte superiore della DGM è molto disomogenea e dunque pesare l'entropia locale nel funzionale dell'energia si rivela molto utile. Nel Soggetto 3 (Figura 7.2) le segmentazioni ottenute sono molto simili. Questo perché le regioni di DGM sono abbastanza omogenee e dunque anche il metodo RSF funziona bene.

Nel Soggetto 1 (Figura 7.3) le segmentazioni ottenute con i due metodi sono molto simili. Un lieve miglioramento si nota nella struttura inferiore, dove la DGM segmentata appare di dimensioni un po' più grandi, in linea con la continuità spaziale delle *slice* adiacenti.

Ci sono poi casi in cui la disomogeneità è così elevata che il metodo RSF classico classifica parte di WM come GM e, viceversa, parte di GM come WM.

Nel Soggetto 5 (Figura 7.4), ad esempio, la differenza nelle segmentazioni ottenute con i due metodi è notevole. Con il metodo RSF classico non vengono rilevati

correttamente i contorni delle strutture DGM, ma anzi viene classificata come GM anche una parte non trascurabile di WM circostante ed i ventricoli laterali (CSF). Questi problemi non si presentano per nulla nell'applicazione del metodo RSF con entropia locale. Da notare solo un lieve peggioramento nella segmentazione del nucleo lenticolare nella parte inferiore.

Nel Soggetto 2 (Figura 7.5) con il metodo RSF classico le due regioni di DGM vengono considerate come appartenenti ai due livelli diversi dell'approccio *level-set*, e dunque una parte è identificata come appartenente alla GM e l'altra come appartenente alla WM (Figura 7.6).

Perciò quando viene usata la maschera per isolare la DGM+CSF per poi utilizzare il modello di Chan-Vese, solo la parte che appartiene al livello di della GM (con valori negativi) viene considerata, mentre si perde completamente parte della DGM d'interesse, sebbene i contorni della funzione *level-set* sembrassero fornire una segmentazione corretta.

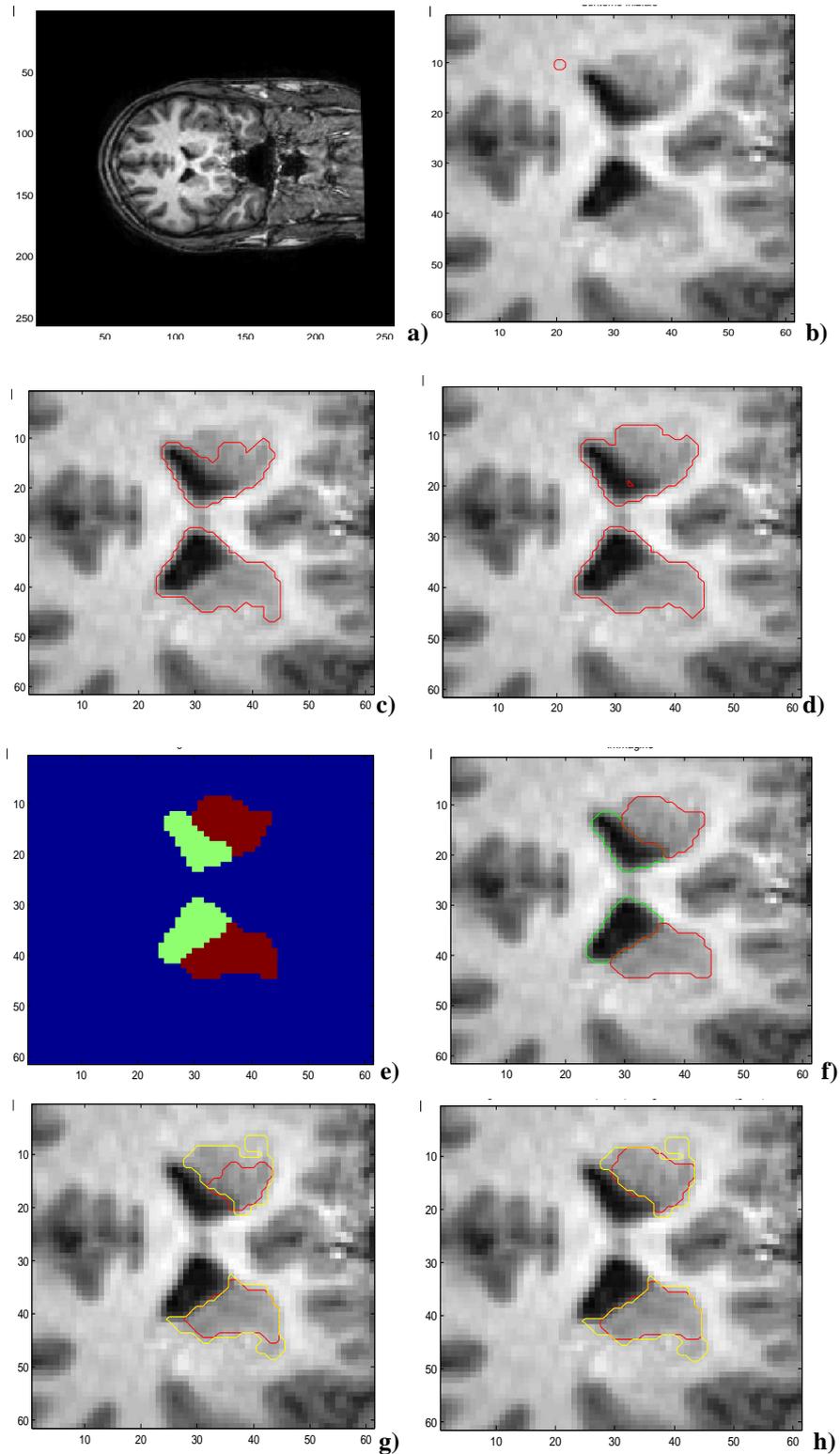


Figura 7.1 - Soggetto 4 slice 144. $\sigma = 2.5$, $r = 15$. Immagine MRI originale (a), finestra (b), segmentazione RSF (c), segmentazione RSF con entropia locale (d) segmentazione Chan-Vese nel cas RSF modificato (f, h). Sovrapposizione della segmentazione FreeSurfer alle due segmentazioni finali di DGM ottenute con RSF(g) e con ì RSF modificato (h).

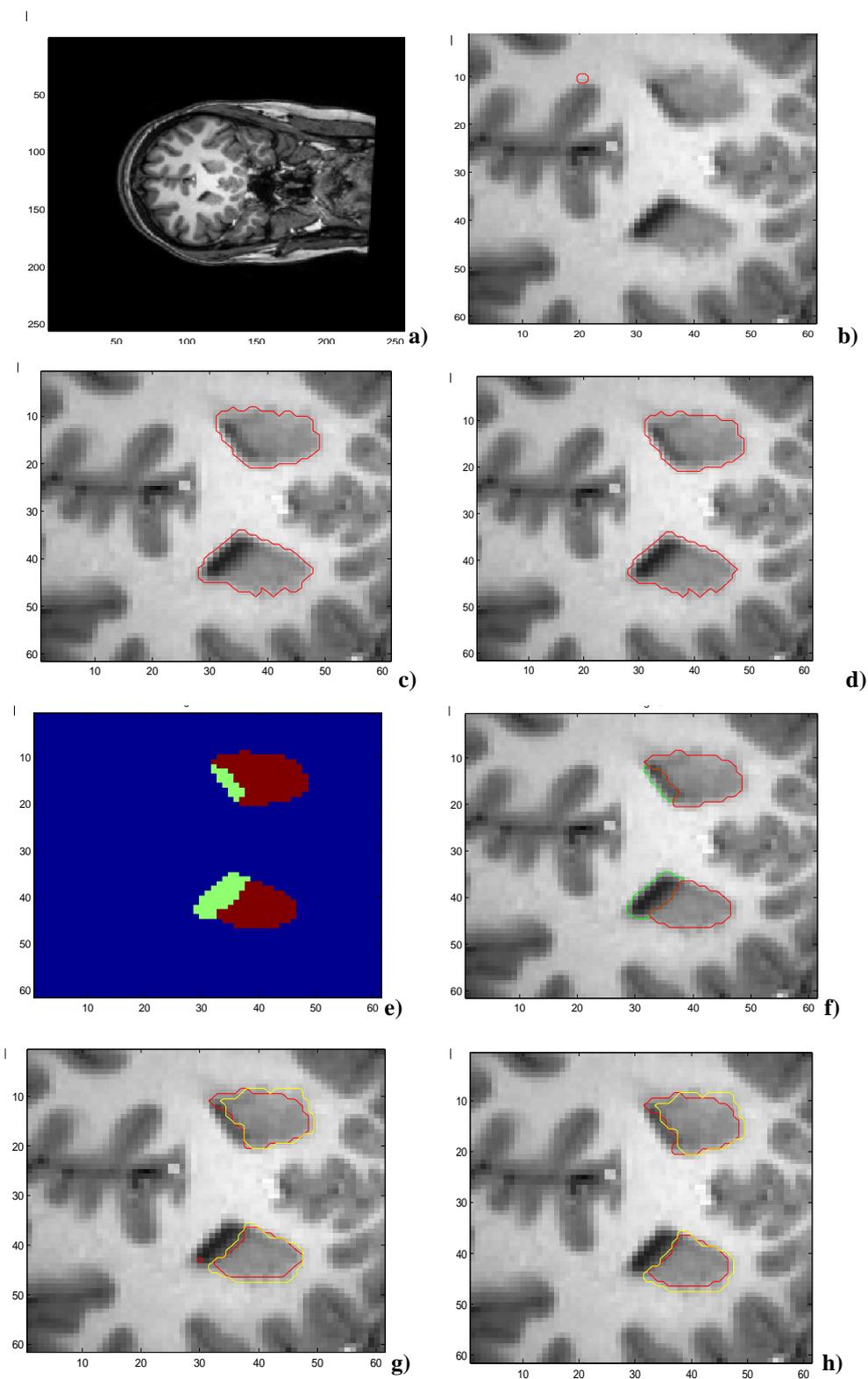


Figura 7.2 - Soggetto 3 slice 152. $\sigma = 2.5$, $r = 15$. Immagine MRI originale (a), finestra (b), segmentazione RSF (c), segmentazione RSF con entropia locale (d) segmentazione Chan-Vese nel cas RSF modificato (f, h). Sovrapposizione della segmentazione FreeSurfer alle due segmentazioni finali di DGM ottenute con RSF(g) e con $\hat{\imath}$ RSF modificato (h).

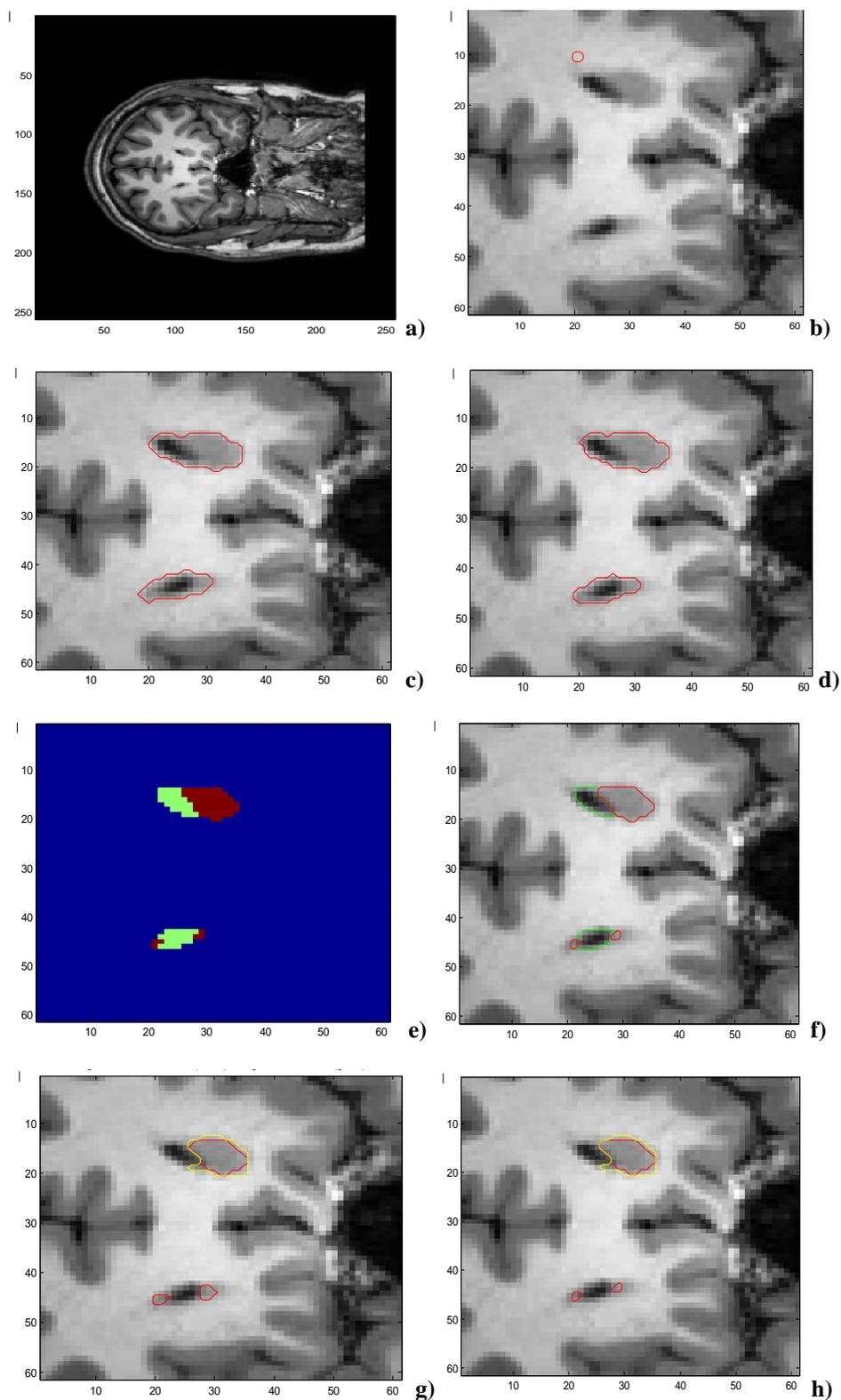


Figura 7.3 - Soggetto 1 slice 145. $\sigma = 3$, $r = 14$. Immagine MRI originale (a), finestra (b), segmentazione RSF (c), segmentazione RSF con entropia locale (d) segmentazione Chan-Vese nel cas RSF modificato (f, h). Sovrapposizione della segmentazione FreeSurfer alle due segmentazioni finali di DGM ottenute con RSF(g) e con \hat{r} RSF modificato (h).

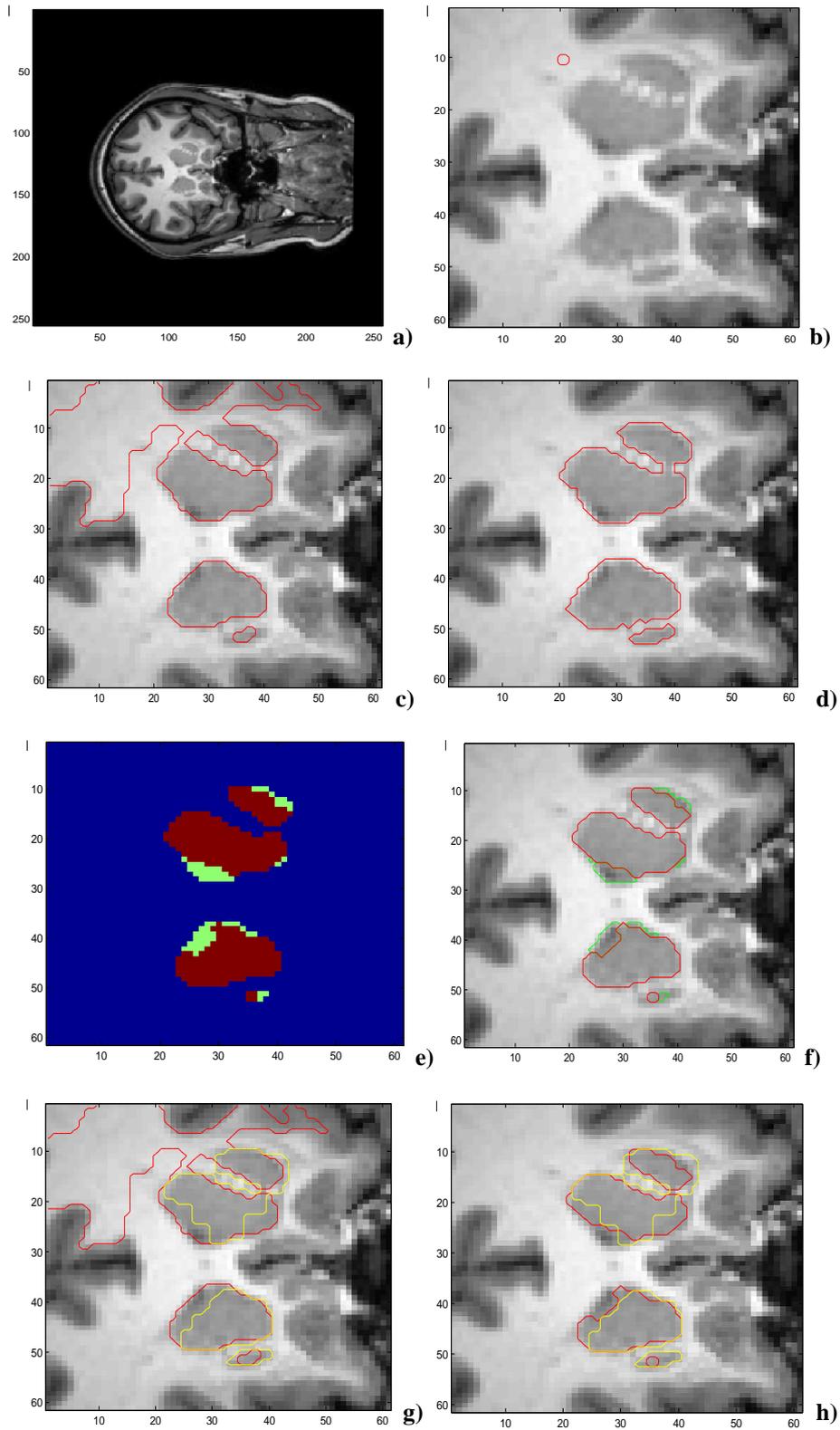


Figura 7.4 - Soggetto 5 slice 142. $\sigma = 2.6$, $r = 14$. Immagine MRI originale (a), finestra (b), segmentazione RSF (c), segmentazione RSF con entropia locale (d) segmentazione Chan-Vese nel cas RSF modificato (f, h). Sovrapposizione della segmentazione FreeSurfer alle due segmentazioni finali di DGM ottenute con RSF(g) e con λ RSF modificato (h).

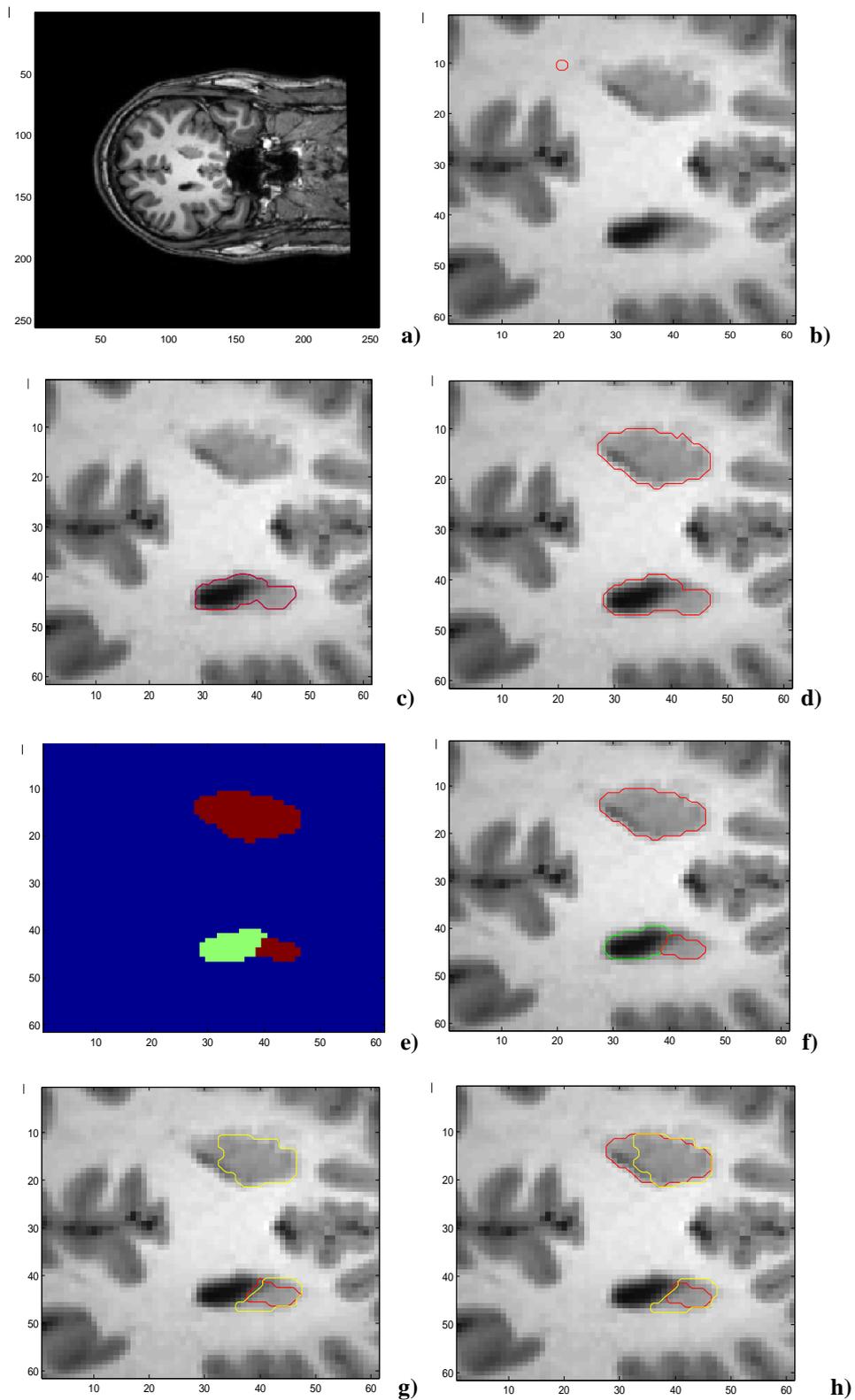


Figura 7.5 - Soggetto 2 slice 148. $\sigma = 2.9$, $r = 20$. Immagine MRI originale (a), finestra (b), segmentazione RSF (c), segmentazione RSF con entropia locale (d) segmentazione Chan-Vese nel cas RSF modificato (f, h). Sovrapposizione della segmentazione FreeSurfer alle due segmentazioni finali di DGM ottenute con RSF(g) e con $\hat{\imath}$ RSF modificato (h).

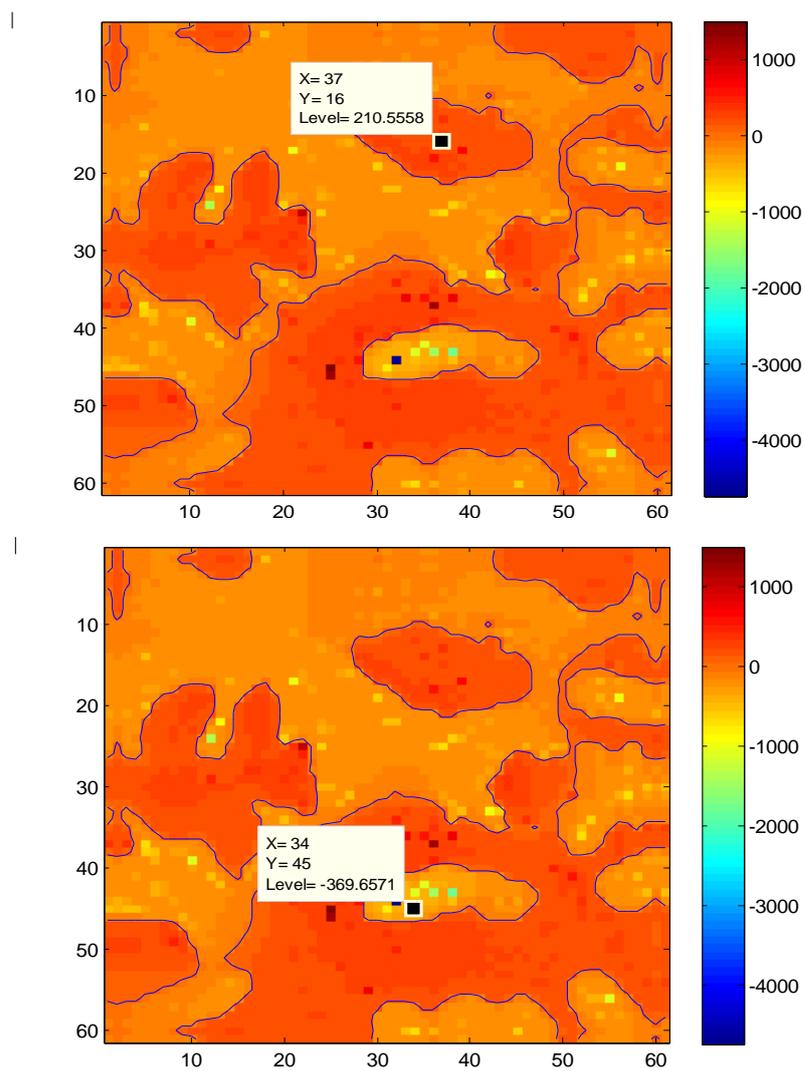


Figura 7.6 - Funzione level-set del Soggetto 2 slice 148

7.3 SCELTA DEI PARAMETRI: VARIANZA σ E RAGGIO r

La scelta di questi due parametri risulta essere uno dei punti critici di questo algoritmo. E' noto infatti dall'algoritmo RSF che la scelta di σ , parametro significativo del metodo, influenza molto i risultati della segmentazione essendo l'elemento che determina la scalabilità in spazio.

In secondo luogo il parametro r rappresenta il raggio della regione circolare su cui viene calcolata l'entropia locale, e dunque più r sarà elevato minori saranno le differenze rilevate nel *dataForce* ($\lambda_1 e_1 - \lambda_2 e_2$).

Si tratta dunque di settare σ in maniera tale da cogliere i dettagli d'interesse nell'immagine MR considerata: una σ troppo elevata non coglierebbe i particolari delle strutture anatomiche con una conseguente perdita di informazione nella segmentazione risultante, mentre una σ troppo bassa coglierebbe anche le minime e spesso non significative variazioni d'intensità tra i pixel.

D'altra parte, per quanto riguarda il parametro r , la scelta deve essere tale che a regione considerata colga le disomogeneità d'intensità che effettivamente sono rilevanti: r deve essere sufficientemente grande affinché la segmentazione riconosca i pixel come appartenenti alle strutture d'interesse, anche quelli la cui intensità potrebbe farli erroneamente classificare come appartenenti all'altro livello, ma deve essere altresì sufficientemente piccolo perché l'entropia sia effettivamente calcolata su una regione di dimensioni compatibili con ciò che ci interessa.

Si può inoltre pensare al metodo RSF come al caso limite del metodo RSF con entropia locale con $r \rightarrow 0$, quando cioè idealmente ogni regione considerata coincide con il pixel stesso.

7.4 ALCUNE CONSIDERAZIONI

Come prima cosa è importante sottolineare che la segmentazione ottenuta con FreeSurfer non è stata sempre accurata, sebbene il software disponga di informazioni

a priori sulla posizione delle strutture anatomiche encefaliche, nel caso specifico di informazioni a priori sulla posizione delle strutture di materia grigia profonda.

Un paio di esempi sono riportati in Figura 7.7 dove le frecce rosse indicano, per l'appunto, le regioni che non sono state segmentate correttamente.

Questo potrebbe creare problemi al fine di valutare la bontà della segmentazione ottenuta con il metodo che si sta testando.

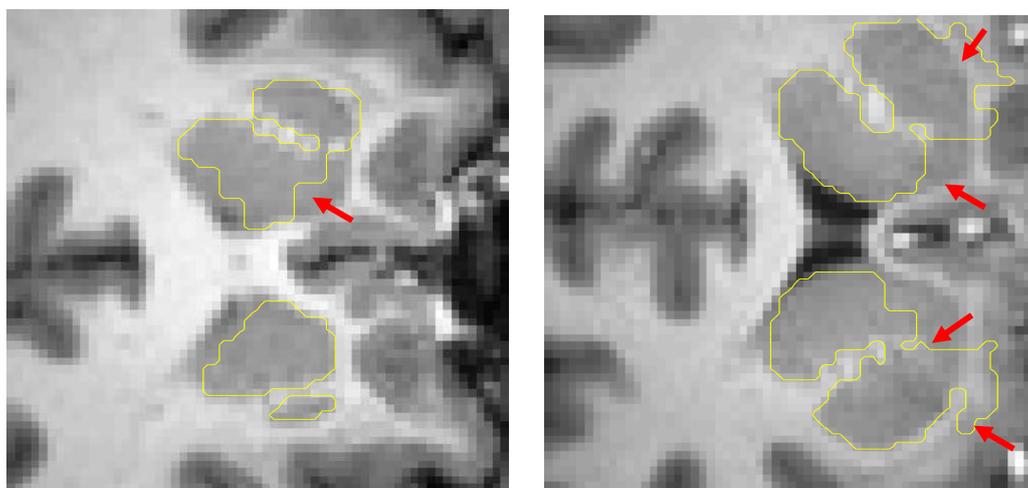


Figura 7.7 - Possibile inaccuratezza della segmentazione ottenuta con FreeSurfer

Un altro aspetto importante è stato verificare se ci fosse continuità spaziale nelle segmentazioni delle strutture DGM di adiacenti ottenute con FreeSurfer (FS) e con il metodo RSF con entropia locale.

Le Figure 7.8 e 7.9 riportano, per colonne, le due segmentazioni per 4 *slice* adiacenti del Soggetto 3 e del Soggetto 1. Le frecce rosse mettono in evidenza le parti di DGM dove la segmentazione FS (in giallo) presenta discontinuità, mentre le frecce blu fanno lo stesso con la segmentazione RSF con entropia locale (in rosso).

Purtroppo entrambe le segmentazioni hanno dimostrato avere dei problemi in questo senso in alcune *slice*. Il metodo RSF modificato si pensa che abbia avuto qualche problema soprattutto perché i parametri σ e r sono stati settati allo stesso modo per tutte le *slice* di volume MRI, pur avendo verificato che essi dovrebbero assumere valori differenti per ottimizzare la segmentazione ottenuta.

La segmentazione ottenuta con FreeSurfer, d'altra parte, non avrebbe dovuto avere problemi in quanto il software dispone di informazioni priori. Può accadere tuttavia che proprio queste informazioni a priori siano tali che in alcune *slice*, per la continuità spaziale, alcune strutture di DGM non vengano identificate.

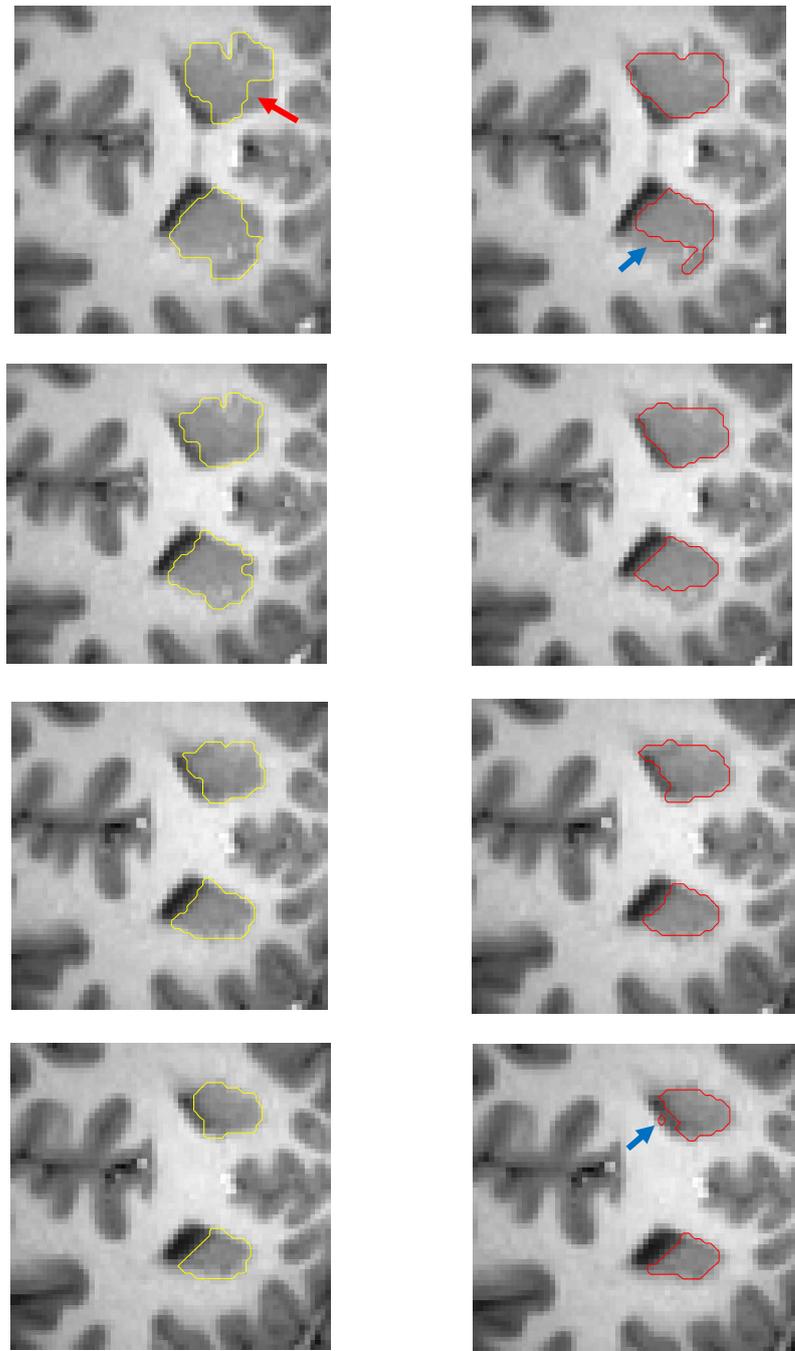


Figura 7.8 - Continuità spaziale delle segmentazioni ottenute con FS (giallo) e RSF modificato (in rosso) nelle *slice* 150-153 del Soggetto 3

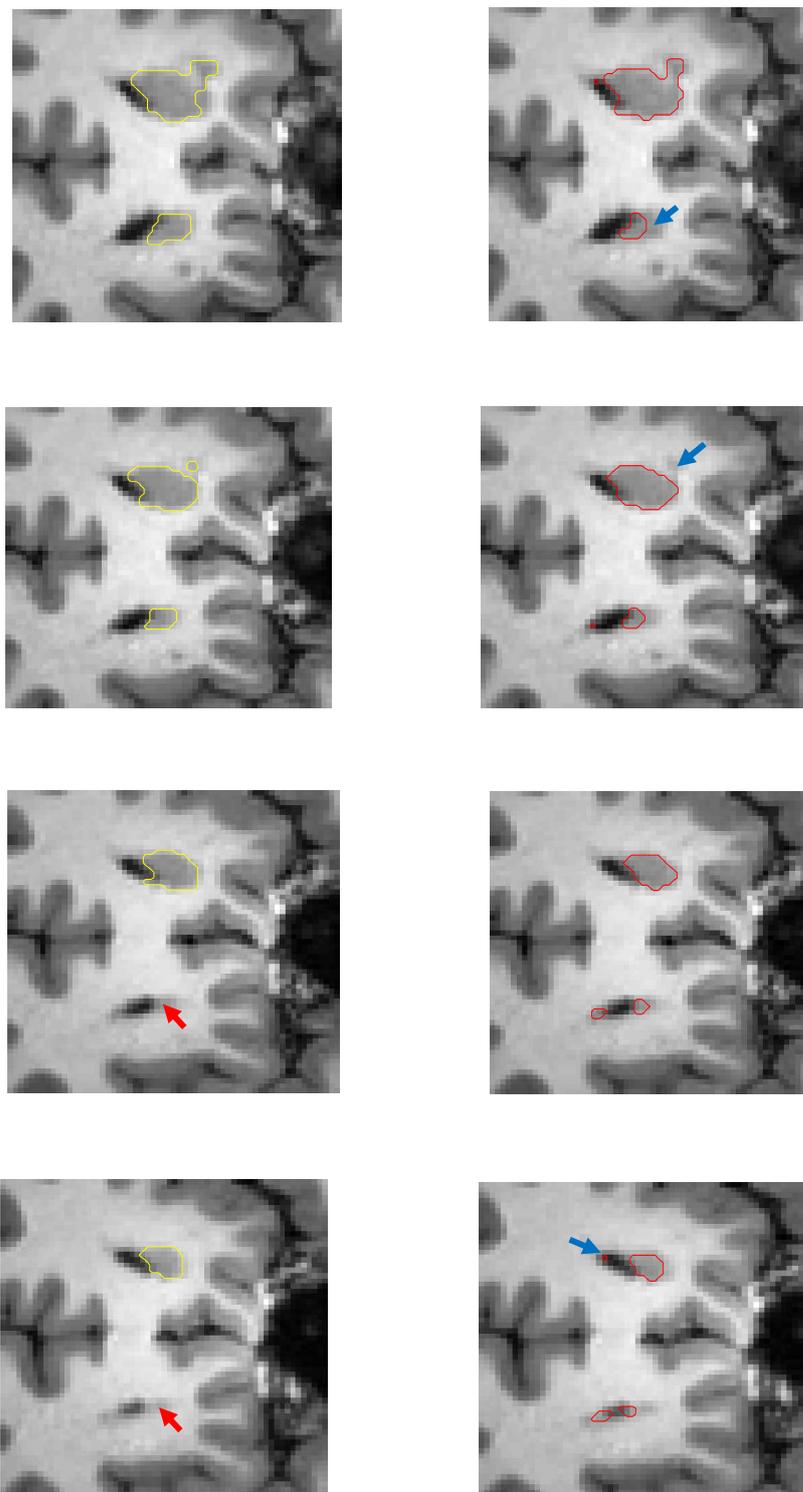


Figura 7.9 - Continuità spaziale delle segmentazioni ottenute con FS (giallo) e RSF modificato (in rosso) nelle *slice* 143-146 del Soggetto 1

Un altro aspetto importante riguarda i miglioramenti sulla segmentazione derivanti dalla scelta di normalizzare l'entropia locale tra 0 e 1.

Si è notato che nei Soggetti 2, 3 e 5 i risultati sono molto simili, mentre per il Soggetto 1 senza normalizzazione dell'entropia si ottengono dei contorni 'aperti' come ottenuto precedentemente nel Soggetto 2 utilizzando il metodo RSF classico.

Nel Soggetto 4 il cambiamento è rilevante a tal punto che la segmentazione senza normalizzazione dell'entropia è addirittura peggiore di quella ottenuta con RSF classico (Figura 7.10).

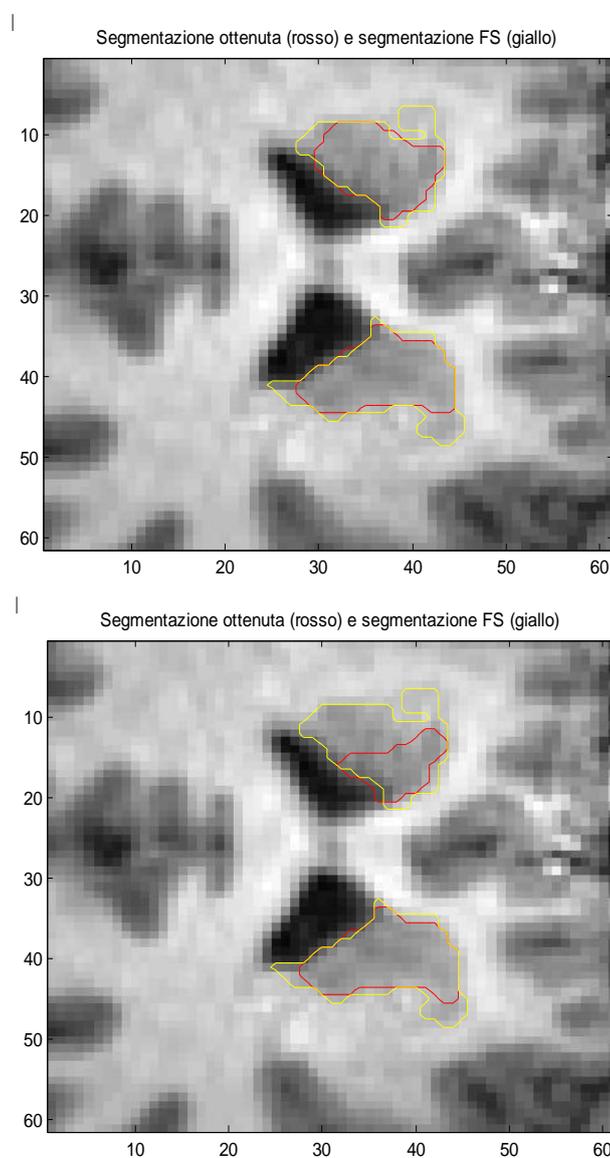


Figura 7.10 - Segmentazioni ottenute con entropia normalizzata (in alto) ed entropia non normalizzata (in basso) nel Soggetto 4.

CONCLUSIONI E SVILUPPI FUTURI

Nello sviluppo di questa tesi ci siamo prefissi come obiettivo quello di analizzare gli eventuali vantaggi apportati dall'inserimento dell'entropia locale nel metodo RSF in un problema di segmentazione di immagini di risonanza magnetica. Attraverso diversi casi test abbiamo verificato, in maniera qualitativa, l'effettivo interesse di un approccio di questo tipo dal punto di vista dell'accuratezza dei risultati così ottenuti, soprattutto nel caso di immagini disomogenee, a pari costo computazionale.

Abbiamo trovato inoltre diversi spunti che potrebbe essere interessante sviluppare in futuro. E' stato verificato che il modello RSF è estremamente sensibile ai numerosi parametri che lo descrivono. Un'indagine più approfondita sull'influenza di tali parametri potrebbe risultare utile ai fini della semplificazione o dell'automatizzazione del processo di segmentazione.

Non ultimo, potrebbe essere interessante estendere la procedura di segmentazione al caso 3D, cercando dunque di integrare l'algoritmo con un qualche termine che fornisca dei vincoli sulla continuità spaziale delle segmentazioni ottenute nelle varie *slice* di un volume MRI.

APPENDICE A:

COMANDI FREESURFER

Per lanciare FreeSurfer è consigliato l'utilizzo della *command line*.
Per prima cosa si deve allocare la cartella SUBJECTS_DIR:

```
tssh  
setenv SUBJECTS_DIR $TUTORIAL_DATA/buckner_data/tutorial_subjs  
cd $SUBJECTS_DIR
```

Il comando "recon-all" è usato per la segmentazione dell'intero cervello.
E' importante usare immagini T₁-pesate come input per il comando "recon-all":

```
recon-all -subject <specifico nome> -i <immagine T1-pesata> -all
```

Gli *step* di "recon-all" possono essere separati dal resto degli *stage* aggiungendo "autorecon1" o "autorecon2" o "autorecon3" alla fine della *command line*:

```
recon-all -subject <specifico nome> -i <immagine T1-pesata> -autorecon1
```

Verrà creata una cartella in "Subject" con lo stesso nome specificato dall'utente.
Tutti i risultati della segmentazione volumetrica vengono allocati nella cartella "mri" all'interno del file "aseg.mgz" che contiene tutte le strutture.

“autorecon2” creerà anche un file di testo “aseg.auto_noCCseg.label_intensities.txt” che conterrà tutte le intensità delle strutture di “aseg.mgz”.

Inoltre vi sono singole immagini per la WM (“wm.mgz”), per il *bias*, per il cervello estratto (“norm.mgz”), per la maschera del cervello (“brainmask.mgz”), ecc. ma è consigliato usare “aseg.mgz”.

FreeSurfer esegue anche la segmentazione *surface-based*. Ciò genera la *white matter surface* e la *pial surface*, e lo spessore di queste due superfici che è la corteccia cerebrale (costituita da materia grigia). Il risultato di questa segmentazione si trova nella cartella “surf”.

Per ottenere questi risultati ci vogliono circa 9 ore usando “-autorecon1” e “-autorecon2”, mentre per il “recon-all” ci vogliono circa 20-40 ore per completare la segmentazione dell’intero cervello.

Possono essere estratte molte altre singole immagini come, ad esempio, “ribbon.mgz” che contiene l’informazione binaria della sola WM e GM. C’è anche un’immagine della sola GM in “aparc.a2009s+aseg.mgz” ma non è un’immagine binaria.

Per ottenere “aseg.mgz” è sufficiente usare “-autorecon1” e “-autorecon2”.

La forma generale per la conversione in FreeSurfer di immagini MR di formato diverso è:

```
mri_convert [options] <input image> <output image> .
```

I volumi d’interesse ottenuti con il comando “recon-all”, ed eventualmente “-autorecon1” e “-autorecon2”, possono essere caricati in **tkmedit**.

Ad esempio, con un’unica command line si possono caricare nei volumi brainmask.mgz e wm.mgz, le superfici rh.white and lh.white e la segmentazione subcorticale:

```
tkmedit good_output brainmask.mgz aux T1.mgz -surfs |  
-segmentation aseg.mgz $FREESURFER_HOME/FreeSurferColorLUT.txt
```

con:

- good_output : nome del soggetto
- brainmask.mgz: maschera del cervello in format mgz trovata in \$SUBJECTS_DIR/good_output/mri.
- -aux T1.mgz : carica un secondo volume T1.mgz trovato in \$SUBJECTS_DIR/good_output/mri.
- -surfs : carica tutte le superfici
- -segmentation aseg.mgz : carica la segmentazione volumetrica automatica chiamata aseg.mgz.

Con questo comando verrà visualizzata una finestra come quella riportata in Figura A.1. In questo esempio, in particolare, "brainmask.mgz" è caricato come volume principale e ad esso sono sovrapposte le due superfici e la segmentazione subcorticale. La *pial surface* è la linea visualizzata in rosso, mentre la *WM surface* è quella in giallo.

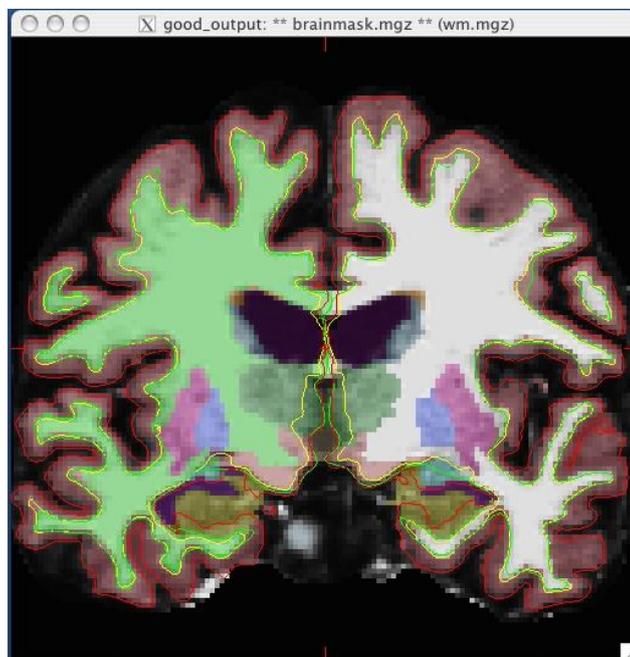


Figura A.1 – Volume visualizzato in tkmedit [20]

RINGRAZIAMENTI

*“In questi anni d’impegno e sacrificio sono state tante
le persone che mi hanno aiutato e sostenuto.*

*Un ringraziamento va al prof. Enrico Grisan e alla dott.ssa Elisa Veronese
per avermi seguito in quest’ultima fase del mio percorso di studi.*

*Un enorme riconoscimento va alla mia famiglia
che mi ha sostenuto economicamente e non solo.*

*Un grazie speciale anche al mio ragazzo Matteo
che mi è sempre stato vicino nei momenti di difficoltà che si sono talvolta presentati.*

*L’università per me non è stata soltanto un luogo di studio,
ed è per questo che colgo l’occasione per ringraziare anche tutti i miei amici,*

*sia coloro che sono stati miei compagni di corso
sia i miei amici di vecchia data, una tra tutti Chiara,
con i quali ho trascorso piacevoli momenti di svago
ritagliati tra le ore d’impegno accademico.*

Grazie veramente di cuore a tutti.”

RINGRAZIAMENTI

BIBLIOGRAFIA E SITOGRAFIA

- [1] V. Kuperman, *Magnetic Resonance Imaging - Physical Principles and Applications*, Academic Press, 2000
- [2] S. Paluan, *Mitigazione delle onde EM generate da un tomografo RM e valutazione dell'efficienza di schermature per radiofrequenze*, Tesi di Laurea Magistrale, Università degli Studi di Padova, 2010
- [3] http://www.fmboschetto.it/lavori_studenti/tesine_08_09/Risonanza.pdf
- [4] <http://www.mritutor.org/mritutor/relax.htm>
- [5] <http://www.dafml.unito.it/anatomy/panzica/anatomia2/nervoso/3Emisferi.pdf>
- [6] F.H.Netter, M.D., *Atlante di Anatomia Umana*, Terza Edizione, Elsevier Masson, 2009
- [7] G. A. Thibodeau, K. T. Patton, *Anatomia & Fisiologia*, Casa Editrici Ambrosiana, 2005
- [8] N. Papucci, *Adattamento anisotropo di griglia applicata alla segmentazione di immagini*, Tesi di Laurea Magistrale, Politecnico di Milano, 2010
- [9] R. Adams e L. Bischof, *Seeded region growing*, IEEE Trans. Pattern Anal Mach. Intell., 1994:641–647.
- [10] M. Kass, A. Witkin, and D. Terzopoulos, *Snake-active contour models*, Int. J. Comput. Vis., vol. 1, pp. 321-331, 1987.

- [11]L. D. Cohen, *On active contour models and balloons*, CVGIP: Image Underst., **53**, 1991:211–218.
- [12]S. Osher e J. Sethian, *Fronts propagating with curvature dependent speed: algorithms based on Hamilton-Jacobi formulation*, J. Comput. Phys., **79**,1988:12–49.
- [13]K. Zhang, L. Zhang, H. Song e W. Zhou, *Active contours with selective local or global segmentation: A new formulation and level set method*, Image Vision Comput., **28**(4), 2010:668–676.
- [14]H. Zhao, T. Chan, B. Merriman e S. Osher, *A variational level set approach to multiphase motion*, J. Comput. Phys., **127**, 1996:179–195.
- [15]Stanley J. Osher, Ronald P. Fedkiw, *Level Set Methods and Dynamic Implicit Surfaces (Applied Mathematical Sciences)* , Springer, 2002, 24-39, 119-146.
- [16]D. Mumford e J. Shah, *Optimal approximation by piecewise smooth function and associated variational problems*, Comm. Pure Appl. Math., **42**, 1989:577–684.
- [17]T. Chan e L. Vese, *An active contour model without edges*, in Int. Conf. Scale-Space Theories in Computer Vision, 1999, 141–151.
- [18]J.S.Suri, K. Liu, S. Singh, S. N. Laxminarayan, X. Zeng, L. Reden, *Shape Recovery Algorithms Using Level Sets in 2-D/3-D Medical Imagery: A State-of-the-Art Review*, IEEE Transactions on information technology in biomedicine, vol. 6, no. 1, March 2002
- [19]B. Fischl, *FreeSurfer*, NeuroImage(2012),
doi:10.1016/j.neuroimage.2012.01.021
- [20]<http://dx.doi.org/10.1016/j.bbr.2011.03.031>
- [21]K. Kowkabzadeh, *Evaluations of Tissue Segmentation of brain MR Image*, Master of Science Thesis in Biomedical Engineering, Univesity of Chalmers, 2010, 47-52.
- [22]<http://wikis.la.utexas.edu/imagelab/book/tutorials-outputdata>
- [23]C. Li, C.-Y. Kao, J. C. Gore, and Z. Ding, *Implicit active contours driven by local binary fitting energy*, Computer Vision and Pattern Recognition, 2007.

- [24]C. Li, C. Kao, J. Gore e Z. Ding, *Minimization of region-scalable fitting energy for image segmentation*, IEEE Trans. Image Process., **17**(10), 2008:1940–1949. 600
- [25]C. He. Y. Wang, Q. Chen, *Active contours driven by weighted region-scalable fitting energy based on local entropy*, Signal Processing, **92**, 2012:587-600
- [26]D. Casaburi, *Ricostruzione e segmentazione di immagini 3D: dal modello allo sviluppo del software in ambiente di calcolo parallelo*, Tesi di Dottorato di Ricerca, Consorzio tra Università di Catania, Università di Napoli Federico II

