



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA  
FACOLTÀ DI INGEGNERIA  
CORSO DI LAUREA MAGISTRALE IN BIOINGEGNERIA

**OTTIMIZZAZIONE  
DI ALGORITMI  
DI DECONVOLUZIONE  
APPLICATI ALLA DSC-MRI**

Relatore: **Chiar.ma Prof.ssa Alessandra Bertoldo**  
Correlatori: **Dott. Denis Peruzzo**  
**Dott. Marco Castellaro**

Laureando: **Danilo Benozzo**

Anno Accademico 2011-2012



# Indice

<b>1</b>	<b>Introduzione</b>	<b>5</b>
<b>2</b>	<b>DSC-MRI, stato dell'arte</b>	<b>9</b>
2.1	Nozioni di Risonanza Magnetica Nucleare . . . . .	9
2.2	Dynamic Susceptibility Contrast-MRI . . . . .	12
2.2.1	Dal segnale NMR alle concentrazioni . . . . .	13
2.2.2	Teoria della diluizione e quantificazione . . . . .	15
2.2.3	Deconvoluzione . . . . .	20
2.2.4	Stima della concentrazione arteriale . . . . .	27
<b>3</b>	<b>Materiali e metodi</b>	<b>31</b>
3.1	Data-set utilizzato . . . . .	31
3.2	Preparazione dati . . . . .	32
3.3	Metodi di deconvoluzione . . . . .	34
3.3.1	Nonlinear Stochastic Regularization . . . . .	34
3.3.2	Stable Spline . . . . .	42
3.4	Suddivisione in cluster . . . . .	49
<b>4</b>	<b>Risultati</b>	<b>51</b>
4.1	Risultati ottenuti da NSR . . . . .	51
4.2	Risultati ottenuti da SS . . . . .	70
4.3	Confronto tra più tecniche di deconvoluzione . . . . .	83
<b>5</b>	<b>Discussione</b>	<b>91</b>
<b>6</b>	<b>Conclusione</b>	<b>97</b>
	<b>Bibliografia</b>	<b>101</b>



# Capitolo 1

## Introduzione

L'imaging tramite risonanza magnetica (MRI) si sta sempre più affermando in campo medico. Inizialmente trovava applicazione solo nel settore radiologico come tecnica di imaging morfologico, in quanto dà la possibilità di visualizzare le strutture anatomiche con un elevato livello di risoluzione spaziale e di contrasto tra i diversi tessuti, senza bisogno di utilizzare radiazioni ionizzanti come avviene invece per le tecniche che impiegano i raggi X (TAC).

Le attività di studio e ricerca attorno al fenomeno della risonanza magnetica nucleare e delle sue applicazioni, sono molto numerose. Hanno portato ad un miglioramento della tecnologia utilizzata e ad una maggiore conoscenza dei fenomeni fisici coinvolti, rendendo possibile l'acquisizione anche di imaging funzionale.

Nel mondo clinico le informazioni di tipo funzionale stanno riscontrando un'importanza sempre maggiore. Poter integrare informazioni sulla dinamica e funzionalità dell'organismo, con altre di carattere morfologico è di grande utilità sia nel campo della ricerca che per quanto riguarda la prevenzione, la diagnosi e il monitoraggio dell'evoluzione di molte patologie.

Non è tuttavia questa, l'unica tecnica per acquisire immagini funzionali. Esistono infatti la tomografia ad emissione di positroni (PET) e la tomografia ad emissione di fotone singolo (SPECT) che basano il loro funzionamento sulla rilevazione di radiazioni emesse da un radiofarmaco precedentemente iniettato nel soggetto. Presentano tuttavia entrambe una bassa risoluzione spaziale, un elevato livello di rumore e prevedono l'uso di radiazioni ionizzanti. Questo ha fatto sì che la MRI ne diventasse una valida alternativa.

L'aspetto funzionale, osservabile tramite MRI, che si vuole mettere in evidenza con questo lavoro è la quantificazione dell'emodinamica cerebrale. La cui conoscenza è di notevole importanza nello studio di patologie come neoplasie cerebrali, sclerosi multipla, ischemie, infarti, epilessia e demenza senile.

Tra le tecniche di imaging funzionale mediante risonanza magnetica, che permettono la valutazione della perfusione ematica, la DSC-MRI (Dynamic Susceptibility Contrast - Magnetic Resonance Imaging) è ad oggi la più promettente. Prevede l'iniezione di un agente di contrasto non radioattivo, generalmente il Gadolinio, e la successiva acquisizione di immagini MR con opportune sequenze. Il segnale DSC-MRI ottenuto rappresenta l'andamento nel tempo della concentrazione del tracciante nel volume considerato e viene descritto tramite un modello basato sulla teoria dei traccianti non diffusibili. L'emodinamica viene quantificata stimando il flusso cerebrale ematico (CBF), il volume cerebrale ematico (CBV) e il tempo medio di transito (MTT).

Per giungere ai parametri elencati è indispensabile stimare la funzione residuo,  $R(t)$  che indica la frazione di agente di contrasto rimanente nel tessuto al tempo  $t$  e stimare inoltre la concentrazione di agente di contrasto nel sangue,  $C_{AIF}(t)$ . Sono questi gli aspetti più delicati della tecnica, in particolare il primo, in quanto richiede l'uso dell'operazione di deconvoluzione, nota per le difficoltà e i problemi che comporta.

Le tecniche di deconvoluzione si classificano in due categorie principali: non parametriche o modello indipendenti e parametriche o modello dipendenti. Due, appartenenti alla prima classe dette Nonlinear Stochastic Regularization (NSR) [6] e Stable Spline (SS) [34] sono state approfondite e ottimizzate per la loro applicazione in DSC-MRI e confrontati i risultati ottenuti con quelli forniti dalla tecnica considerata di riferimento (SVD) e da una sua variante, cSVD.

Il lavoro è organizzato nei seguenti punti.

Al *Capitolo 2*, dopo dei brevi cenni sui principi alla base della risonanza magnetica, viene presentato lo stato dell'arte per quanto riguarda la DSC-MRI. Il ruolo dell'agente di contrasto, l'acquisizione del segnale MR e la sua conversione in segnale di concentrazione. La teoria della diluizione e la quantificazione dei parametri emodinamici (CBF, CBV e MTT). Viene poi presentata l'operazione di deconvoluzione e descritte le principali tecniche. Infine si affronta il problema della stima della concentrazione arteriale illustrando i problemi ad essa legati.

Al *Capitolo 3* si presenta il data-set utilizzato per le analisi degli algoritmi e come viene stimata la concentrazione arteriale del tracciante. Viene poi preso in considerazione il metodo NSR illustrandone la formulazione teorica e le modifiche apportate per la sua ottimizzazione. In modo analogo anche per la SS. Infine ci si sofferma sull'operazione di clustering che è preliminare per l'ottimizzazione di entrambi gli algoritmi.

Al *Capitolo 4* vengono riportati i risultati ottenuti dalle analisi svolte. Evidenziando le considerazioni fatte per ottimizzare le tecniche di deconvoluzione e le differenze riscontrate tra la versione originale e le versioni modificate per l'ottimizzazione. Vengono poi applicate ad un soggetto affet-

to da sclerosi multipla e valutati i diversi risultati ottenuti con SVD, cSVD, NSR e SS in corrispondenza delle lesioni in materia grigia.

Al *Capitolo 5* si valutano i risultati ottenuti sottolineando pregi e difetti delle versioni proposte.

Al *Capitolo 6* si traggono le conclusioni e si propongono dei suggerimenti per ulteriori miglioramenti.





## Capitolo 2

# DSC-MRI, stato dell'arte

### 2.1 Nozioni di Risonanza Magnetica Nucleare

L'acquisizione di immagini di Risonanza Magnetica si basa su un fenomeno fisico, detto appunto, Risonanza Magnetica Nucleare (NMR) che si manifesta nel momento in cui il nucleo di un atomo interagisce con un campo magnetico. Tale evento si verifica in molti atomi, tra cui  $^1H$ ,  $^{13}C$ ,  $^{19}F$  e  $^{31}P$  particolarmente significativi in NMR perché ampiamente diffusi nei tessuti biologici e per la capacità di generare un segnale ben distinguibile dal rumore di fondo.

La proprietà fondamentale che un nucleo deve possedere perché si manifesti il fenomeno di NMR è avere lo spin diverso da zero, ciò si verifica negli atomi con numero atomico o numero di massa dispari. Il moto del nucleo può essere paragonato a quello di una trottola e lo spin, ad esso associato, indica il momento angolare interno che, trattandosi di particelle subatomiche e dovendo quindi applicare le leggi della meccanica quantistica, assume dei valori quantizzati. Considerando inoltre che il nucleo è caratterizzato da una carica elettrica, gli si può associare un momento magnetico.

Per la sua abbondanza nei tessuti e per avere la più elevata frequenza di risonanza tra i nucleotidi di interesse biologico, l'idrogeno ( $^1H$ ) è l'atomo di riferimento in MRI (magnetic resonance imaging). Il suo spin ha valore  $\frac{1}{2}$  ciò comporta l'identificazione di due livelli energetici discreti che gli atomi possono assumere se sottoposti all'azione di un campo magnetico esterno.

In assenza di campi magnetici esterni, i momenti magnetici hanno direzione casuale e risultante nulla. Si riesce a ricavare dell'informazione utile agendo sul sistema con un campo magnetico statico esterno  $B_0$  (per convenzione a  $B_0$  viene fatto coincidere l'asse  $Z$ ). In questo modo ogni atomo tende ad allineare il proprio momento magnetico e inizia a ruotare descrivendo un cono con asse coincidente alla direzione di  $B_0$  (*moto di precessione*).

Ogni momento magnetico è associabile ad una vettore di magnetizzazione ed è conveniente considerare, all'interno di ogni voxel, il vettore risultante

detto magnetizzazione risultante  $\vec{M}$ .

Il verso in cui si dispongono i momenti magnetici non è univoco infatti, essendo due i livelli energetici, si hanno  $N_{up}$  atomi detti spin-up (a bassa energia) e  $N_{down}$  atomi spin-down (ad elevata energia).

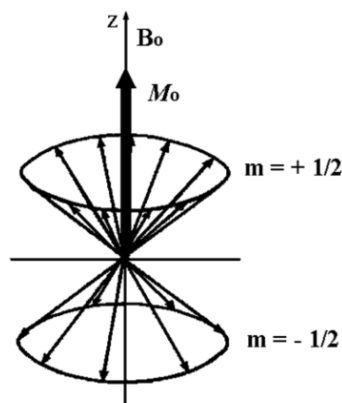


Figura 2.1: Vettore magnetizzazione risultante dopo l'applicazione di  $B_0$

Per entrambi, il vettore risultante ha componente sul piano  $XY$  nulla perché i singoli spin non ruotano in fase quindi la somma della magnetizzazione trasversale è zero ( $M_{xy} = 0$ ). Rimane allora solo la componente lungo  $Z$ , che presenta verso concorde a quello di  $B_0$  per gli spin-up e verso opposto per gli spin-down. Per la condizione di equilibrio dinamico si verifica che  $N_{up} > N_{down}$ , ciò implica che il vettore magnetizzazione risultante  $\vec{M}$  ha verso concorde con il campo magnetico esterno  $B_0$  ( $M_z = M_0$ ), come si vede in Figura(2.1)

L'applicazione di un campo esterno oltre a variare l'orientazione dei singoli momenti magnetici ne varia anche la velocità di rotazione, facendo sì che ogni moto di precessione abbia la stessa velocità. Il legame tra frequenza di rotazione e campo magnetico esterno applicato è descritto dalla *legge di Larmor*

$$\Omega_0 = \gamma \cdot B_0 \quad (2.1)$$

con  $\Omega_0$  *frequenza di Larmor*,  $\gamma$  rapporto giromagnetico (caratteristico di ogni elemento) e  $B_0$  campo esterno.

Se oltre ad applicare  $B_0$  si perturba il sistema con un campo magnetico  $B_1$  rotante nel piano ortogonale a  $B_0$  (il piano  $XY$ ) e scegliendo la pulsazione di  $B_1$  coincidente con quella di Larmor (*condizione di risonanza*) è possibile deviare il vettore di magnetizzazione. In altre parole cedendo sufficiente energia è possibile saturare il sistema di spin ed ottenere l'annullamento della componente  $M_z$  portando cioè il rapporto  $\frac{N_{up}}{N_{down}}$  ad assumere valore

unitario. Si osserva infatti che considerando un sistema di riferimento fisso con l'asse  $Z$  il vettore  $\vec{M}$  descrive un moto a spirale su una superficie sferica. La componente  $M_z$  andrà via via diminuendo e comparirà una componente  $M_{xy}$ , dovuta alla rotazione in fase degli spin attorno a  $B_0$ , Figura(2.2), che per induzione produrrà un segnale elettrico proporzionale in una bobina ricevente. Se il tempo di applicazione di  $B_1$  è sufficiente ad avere  $M_z = 0$  allora si parla di *impulso a 90°*. Una volta terminata l'eccitazione il sistema torna spontaneamente all'equilibrio, la componente  $M_z$  recupera il suo valore iniziale ( $M_0$ ) e la componente trasversale  $M_{xy}$  decade a zero. Il segnale ricevuto dalla bobina è approssimabile con un esponenziale decrescente e viene detto *Free Induction Decay* (FID).

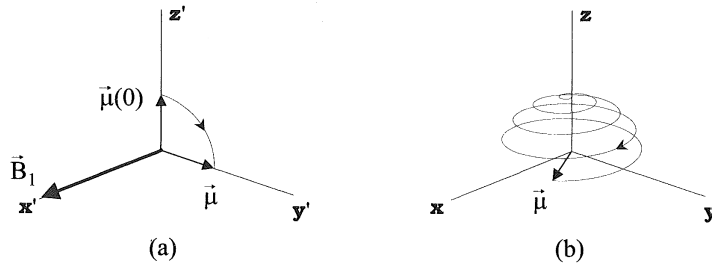


Figura 2.2: Effetti dell'impulso a radiofrequenza  $B_1$  su un singolo momento magnetico  $\mu$ . In un sistema di coordinate  $(X', Y', Z')$  solidale al campo  $B_0$ , quindi con assi  $X'$  e  $Y'$  rotanti alla frequenza di Larmor, la precessione attorno a  $B_0$  non è visibile e in seguito all'applicazione di  $B_1$  lungo  $X'$ ,  $\mu$  ruota di  $\pi/2$  posizionandosi in  $Y'$  (a). In un sistema fisso  $(X, Y, Z)$  invece il vettore  $\mu$  descrive un moto a spirale su una superficie sferica (b).

Il FID è un'oscillazione smorzata con ampiezza massima dipendente da  $M_0$  e quindi dalla densità protonica ( $\rho$ ), il suo andamento temporale dipende invece da due costanti di tempo,  $T_1$  e  $T_2$ , legate ai fenomeni di rilassamento.  $T_1$  è detto *tempo di rilassamento longitudinale*, è il tempo richiesto per il completo recupero di  $M_z$  ed è determinato dalle interazioni fra spin e mezzo circostante che tendono a far ritornare la componente longitudinale allo stato di equilibrio. Il ritorno all'equilibrio della magnetizzazione trasversale  $M_{xy}$  avviene invece per due motivi: le interazioni molecolari ( $T_2$  puro) e le disomogeneità del campo  $B_0$  ( $T_2$  di disomogeneità di campo). La costante di tempo che considera entrambe i fenomeni è detta  $T_2^*$  e indicata con  $T_2^*$ .

Per la formazione dell'immagine occorre acquisire il FID da ogni voxel che la compone. Ciò è possibile grazie all'uso di tre ulteriori campi magnetici statici spazio-varianti ( $G_x, G_y, G_z$ ) che riescono a selezionare un voxel per

volta sfruttando la condizione di risonanza, cioè solo i voxel, i cui vettori di magnetizzazione hanno frequenza coincidente con la pulsazione del campo magnetico, si possono perturbare.

Il modo in cui il FID dipende da  $T_1$ ,  $T_2$  e  $\rho$  può variare ed è possibile enfatizzare la dipendenza da uno dei tre parametri scegliendo la sequenza di acquisizione opportuna. Le sequenze fondamentali sulle quali si basano tutte le sequenze di acquisizione in MRI sono la Spin-Echo (SE) e la Gradient-Echo (GE). Una grandezza fondamentale in tutte le sequenze è il tempo di ripetizione ( $T_R$ ) ossia il tempo fra l'inizio di una sequenza e la successiva; è infatti importante eseguire più volte la stessa sequenza per ottenere più segnali FID altrimenti una darebbe valori estremamente bassi.

La sequenza Spin-Echo applica un impulso di  $90^\circ$  che ribalta la magnetizzazione nel piano trasversale e successivamente quest'ultima inizia a perdere fase. Dopo un tempo  $T_E/2$  viene applicato un impulso di  $180^\circ$ . Tale impulso ruota la magnetizzazione di  $180^\circ$  rispetto all'asse  $X$  e riallinea gli spin che dopo un tempo  $T_E/2$  producono un segnale chiamato eco.  $T_E$  viene definito come il tempo tra un impulso di  $90^\circ$  e la massima ampiezza dell'eco. Questa sequenza presenta lo svantaggio che nel caso di  $T_1$  particolarmente lunghi, il tempo necessario per acquisire l'intera immagine può diventare significativo.

La sequenza Gradient-Echo vuole limitare i tempi di acquisizione richiesti dalla SE sfruttando il fatto che se la magnetizzazione viene ruotata di un angolo  $\theta$  minore di  $90^\circ$  la sua componente  $M_Z$  riacquisterà l'equilibrio molto più rapidamente, ma ci sarà un segnale con ampiezza minore. Il fatto di dover usare un gradiente di campo magnetico invece che un impulso di  $180^\circ$ , per il rifasamento, rende le immagini intrinsecamente più sensibili alle disomogeneità di campo magnetico.

## 2.2 Dynamic Susceptibility Contrast-MRI

La conoscenza dell'emodinamica cerebrale ha un'importanza cruciale nella comprensione delle funzionalità del cervello sia in soggetti sani che in condizioni patologiche. Risulta possibile stimare la perfusione cerebrale sia tramite risonanza magnetica che con la PET (Positron Emission Tomography). Molteplici sono però i vantaggi ottenibili dalla MRI: non fa uso di radiazioni ionizzanti al contrario della PET e inoltre si hanno a disposizione più tecniche per misurare la perfusione avendo comunque un alto livello di risoluzione spaziale e temporale. In particolare la DSC-MRI (Dynamic Susceptibility Contrast-MRI) è una delle più interessanti tecniche che ne permette lo studio. Basa il suo funzionamento sull'iniezione di un mezzo di contrasto intravascolare paramagnetico, il *Gadolinio*, e la contemporanea acquisizione del segnale MR con opportune sequenze che permettono dopo essere state elaborate di ricavare informazioni sulla perfusione cerebrale e quantifi-

care dei parametri emodinamici quali il *flusso cerebrale ematico* (CBF), il *volume ematico* (CBV) ed il *tempo medio di transito* (MTT).

Verrano ora affrontati i temi della conversione del segnale NMR in segnale di concentrazione, la quantificazione, da quest'ultimo, dei parametri di perfusione, le problematiche relative all'operazione di deconvoluzione, i metodi per effettuarla e infine la stima della concentrazione arteriale.

### 2.2.1 Dal segnale NMR alle concentrazioni

L'iniezione di un tracciante esogeno, nel nostro caso il gadolinio, genera su scala atomica dei campi magnetici locali estremamente intensi e altera le proprietà intrinseche di risonanza dei tessuti.

Nel momento in cui il tessuto, per esempio quello cerebrale, è posizionato all'interno di un magnete, si manifesta un campo magnetico che dipende sia dalle caratteristiche del magnete che dalle proprietà del tessuto stesso. Il campo magnetico interno del tessuto  $B_{int}$  può essere descritto da

$$B_{int} = B_0(1 + \chi) \quad (2.2)$$

dove  $B_0$  è il campo magnetico applicato e  $\chi$  la suscettività magnetica del tessuto. I materiali paramagnetici hanno  $\chi > 0$ , questo comporta un aumento del campo magnetico in quanto le molecole tendono ad allinearsi ad esso. La suscettività magnetica del tracciante in soluzione è direttamente proporzionale alla sua concentrazione. La presenza dell'agente di contrasto nel letto vascolare causa distorsioni del campo magnetico nei tessuti circostanti e l'insorgenza del fenomeno del de-phasing. Infatti i nuclei di idrogeno, di questi tessuti prossimi ai vasi, modificano la loro frequenza di rotazione (de-phasing) in risposta alla debole alterazione del campo magnetico riducendo così i valori dei tempi di rilassamento  $T2$  e  $T2^*$ . Il tutto ha come conseguenza la diminuzione del segnale NMR.

Assumendo per il rilassamento un andamento mono-esponenziale, l'intensità del segnale NMR con sequenze di acquisizione pesate  $T2$  e  $T2^*$  sono date da

$$S = S_0(PD, TR, T_1) \exp^{-TE/T_2} \quad (2.3)$$

$$S = S_0(PD, TR, T_1) \exp^{-TE/T_2^*} \quad (2.4)$$

dove  $S_0(PD, TR, T_1)$  include la dipendenza del tempo di rilassamento longitudinale ( $T_1$ ), il tempo di ripetizione ( $TR$ ) e la densità protonica ( $PD$ ). Il termine esponenziale descrive la perdita di rilassamento trasversale determinata dal  $TE$  e il tempo di rilassamento trasverso  $T2$  e  $T2^*$ .

Al momento del passaggio del tracciante paramagnetico nel letto vascolare, si genera una differenza di suscettività tra lo spazio intra- ed extra-vascolare, che provoca la distorsione del campo e il fenomeno del de-phasing. Ciò si manifesta con un incremento dei tassi di rilassamento  $R2 = 1/T2$  ed

$R_2^* = 1/T_2^*$  che sono legati alla concentrazione intravascolare del tracciante  $C_b$

$$R_2 = R_{20} + r_2 C_b \quad (2.5)$$

$$R_2^* = R_{20}^* + r_2^* C_b \quad (2.6)$$

dove  $r_2$  e  $r_2^*$  sono le rilassanze trasverse e dipendono dal volume di sangue e dalla morfologia vascolare [8, 22] mentre  $R_{20}$  e  $R_{20}^*$  sono i tassi di rilassamento intrinseci del tessuto in assenza dell'agente di contrasto. È da notare che nel convertire il segnale da NSR a concentrazione le rilassanze trasverse saranno considerate le stesse per tessuti diversi, il che non è sempre vero.

Indicando con  $S_0$  e  $S(t)$  il segnale acquisito da una sequenza SE allo stato basale (prima dell'arrivo del tracciante) e nel tempo  $t$  dopo l'iniezione dell'agente di contrasto, l'evoluzione della sua concentrazione nel tempo si ottiene dall'Eq(2.5)

$$C_t(t) = \frac{1}{r_2} [R_2(t) - R_2(0)] = -\frac{\kappa_{VOI}}{TE} \log \left[ \frac{S(t)}{S(0)} \right] \quad (2.7)$$

con  $\kappa_{VOI}$  una costante di proporzionalità non nota del VOI (Volume of Interest) che dipende dal tessuto, dall'agente di contrasto, dall'intensità del campo magnetico e dalla sequenza di stimolazione. Essendo appunto non nota viene generalmente posta uguale ad uno, introducendo quindi un errore nella stima di  $C_t(t)$  e impedendo l'attribuzione di un'unità di misura alla curva che viene allora considerata adimensionale.

Nel caso in cui il segnale fosse acquisito da una sequenza GE si arriverebbe comunque a ricavare un'equazione simile per il calcolo della concentrazione del tracciante.

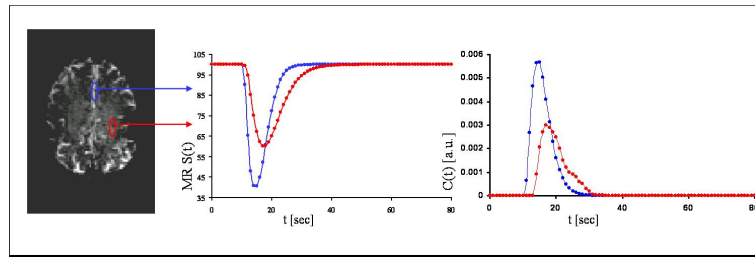


Figura 2.3: Effetti del passaggio del tracciante paramagnetico sul segnale NMR e sul segnale di concentrazione.

La Figura(2.3) riassume quanto accade al momento del passaggio del tracciante, in particolare come il segnale NMR subisca una diminuzione a causa dell'incremento dei tassi di rilassamento e come invece il segnale di concentrazione del tracciante aumenti.

Una volta ottenuto il segnale  $C_t(t)$  non sarà raro notare la presenza del ricircolo. Si potrà riconoscere dall'esistenza di un secondo picco inferiore al primo o un incompleto ritorno al valore basale dopo il primo passaggio del tracciante. Assumendo nella teoria della diluizione l'assenza del ricircolo, il fatto di incontrarlo in  $C_t(t)$  può portare ad una sovrastima dei parametri emodinamici. Per eliminarlo una possibile soluzione è separare dal segnale la parte dov'è presente, selezionando tramite una soglia solamente i dati che includono il picco iniziale. I problemi legati alla scelta di tale soglia sono dovuti alla parziale sovrapposizione del primo picco con quello relativo al ricircolo. Alternativamente si può usare una funzione Gamma-variata per descrivere il segnale  $C_t(t)$ , Figura(2.4) questo approccio è comunemente usato [7, 28, 29, 36]. Non è consigliato però in caso di alcune patologie come severe lesioni ischemiche o tumori, in queste situazioni la possibilità di interpolare i dati con una Gamma-variata deve essere attentamente valutata, in quanto si possono introdurre errori dovuti ad un fit scorretto .

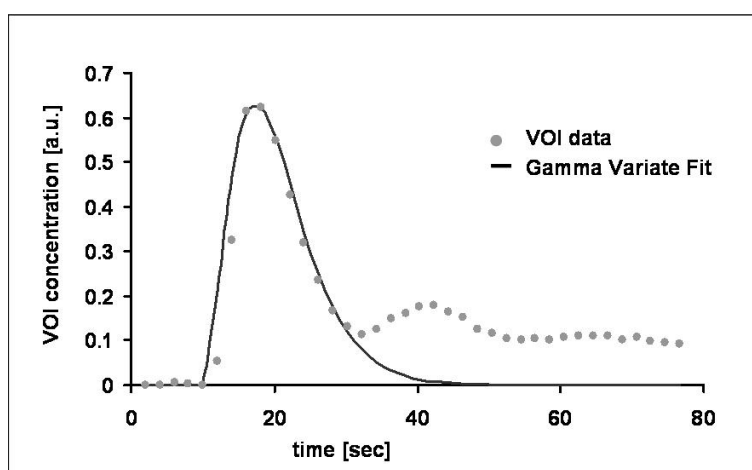


Figura 2.4: Concentrazione del tracciante (curva a punti) e relativo fit con funzione Gamma-variata (linea continua) per l'eliminazione del ricircolo.

### 2.2.2 Teoria della diluizione e quantificazione

Il modello usato per quantificare le immagini DSC-MRI si basa sui principi della cinetica dei traccianti non diffusibili (*Teoria della diluizione*) [49, 50].

Un'immagine MRI di un generico volume anatomico è formata da più slice (o fette) caratterizzate da uno spessore e suddivise in unità elementari tridimensionali (VOI). Gran parte della trattazione seguente descrive i fenomeni che si verificano all'interno di un VOI.

Nel modellare la dinamica di un tracciante che si diffonde in un VOI si fanno le seguenti assunzioni:

1. L'agente di contrasto è totalmente non diffusibile;
2. Non c'è presenza di ricircolo dell'agente di contrasto;
3. L'agente di contrasto è contenuto nello spazio intravascolare, ciò implica che la barriera ematoencefalica (Blood-Brain Barrier, BBB) sia intatta;
4. Il sistema è in stato stazionario per tutta la durata dell'esperimento, quindi il flusso sanguigno è assunto costante. Di conseguenza solo un flusso stazionario può essere misurato in un esperimento o flussi che variano molto lentamente facendo più esperimenti in serie;
5. L'agente di contrasto non deve perturbare troppo il sistema in analisi.

Iniettando un bolo di tracciante e indicando con  $C_{VOI}(t)$  la sua concentrazione in un VOI al tempo  $t$  quest'ultima può essere descritta tramite le seguenti tre funzioni:

- *Arterial Input Function* (AIF)  $C_{AIF}(t)$ : la concentrazione di tracciante entrante nel VOI da un vaso al tempo  $t$ .
- *Transport Function*  $h(t)$ : rappresenta la densità di probabilità che una particella di tracciante ha di uscire dal VOI al tempo  $t$  se al tempo  $t = 0$  ve ne entrava un bolo di ampiezza unitaria. Indicando con  $C_V(t)$  la concentrazione di tracciante che lascia il VOI al tempo  $t$  e con  $C_{AIF}(t)$  quella entrante al VOI si ha:

$$C_V(t) = C_{AIF}(t) \otimes h(t) \quad (2.8)$$

$h(t)$  è caratteristica del sistema e presenta la dimensione dell'inverso di un tempo ( $1/s$ ). Dipende dal flusso e dalla struttura vascolare del VOI. Integrandola nell'intervallo  $[0, +\infty[$  si ottiene l'area che risulta unitaria e adimensionale

$$\int_0^{+\infty} h(\tau) d\tau = 1 \quad (2.9)$$

- *Residue Function*  $R(t)$ : indica la frazione di tracciante presente nel VOI al tempo  $t$ , conseguenza di un bolo unitario in ingresso a  $t = 0$ ; è definita come

$$R(t) = 1 - \int_0^t h(\tau) d\tau \quad (2.10)$$

il termine integrale, data la definizione di  $h(t)$ , indica la frazione di tracciante che ha lasciato il VOI nel tempo  $t$ . Si evince che  $R(t)$  è



adimensionale, positiva, decrescente e in  $t = 0$  vale 1 ( $R(0) = 1$ ) per l'ipotesi del bolo unitario in ingresso. Nel momento in cui del sistema in analisi si conosce  $h(t)$  e quindi anche  $R(t)$ , per una data funzione di ingresso  $C_{AIF}(t)$  è possibile ricavare l'andamento del tracciante in uscita ( $C_V(t)$ ) o rimanente ( $C_{VOI}(t)$ ).

I tre parametri quantificabili dal modello sono:

- *volume ematico cerebrale* (CBV: Cerebral Blood Volume);
- *flusso ematico cerebrale* (CBF: Cerebral Blood Flow);
- *tempo di transito medio* (MTT: Mean Transit Time).

Il CBV è definito come il rapporto tra il volume ematico contenuto in un VOI e quello complessivo del VOI. Da immagini DSC-MRI può essere calcolato dal rapporto tra l'area sotto la curva di concentrazione del tracciante nel VOI ( $C_{VOI}(t)$ ) e l'area sotto la curva di concentrazione del tracciante nel vaso entrante nel VOI ( $C_{AIF}(t)$ )

$$CBV = \frac{k_H \int_0^{+\infty} C_{VOI}(\tau) d\tau}{\rho \int_0^{+\infty} C_{AIF}(\tau) d\tau} \quad (2.11)$$

dove  $\rho$  indica la densità del tessuto cerebrale e  $k_H$  la differenza di ematocrito tra grandi e piccoli vasi, rispettivamente  $H_{LV}$  e  $H_{SV}$

$$k_H = \frac{1 - H_{LV}}{1 - H_{SV}} \quad (2.12)$$

Risulta fondamentale introdurre questo fattore nel calcolo del CBV altrimenti non verrebbe presa in considerazione la componente corpuscolata del sangue in quanto il tracciante ha accesso al solo compartimento plasmatico. L'unità di misura usata per il CBV è generalmente millilitri per 100 grammi di tessuto ( $ml/100g$ ) o microlitri per grammo ( $\mu ml/g$ ).

Un secondo parametro quantificabile è l'MTT, che rappresenta il tempo medio richiesto ad una particella di tracciante per attraversare il VOI. Può essere calcolato come

$$MTT = \frac{\int_0^{+\infty} \tau \cdot h(\tau) d\tau}{\int_0^{+\infty} h(\tau) d\tau} \quad (2.13)$$

dalle Eq(2.9) e (2.10) risulta

$$MTT = \int_0^{+\infty} \tau \cdot h(\tau) d\tau = \int_0^{+\infty} R(\tau) d\tau \quad (2.14)$$

Applicando il *Teorema del Volume Centrale* della teoria della diluizione [4, 27, 40] l'MTT può essere ottenuto anche come rapporto tra CBV e CBF

$$MTT = \frac{CBV}{CBF} \quad (2.15)$$

Dimensionalmente l'MTT è un tempo, espresso comunemente in secondi.

Infine combinando le Eq(2.14 2.15 2.11) si ricava una relazione che lega il parametro CBF alle concentrazioni di tracciante nel VOI

$$CBF = \frac{CBV}{MTT} = \frac{k_H \int_0^{+\infty} C_{VOI}(\tau) d\tau}{\rho \int_0^{+\infty} C_{AIF}(\tau) d\tau} \frac{1}{\int_0^{+\infty} R(\tau) d\tau} \quad (2.16)$$

da cui

$$\int_0^{+\infty} C_{VOI}(\tau) d\tau = \frac{\rho}{k_H} CBF \int_0^{+\infty} C_{AIF}(\tau) \cdot \int_0^{+\infty} R(\tau) d\tau \quad (2.17)$$

ottenendo infine

$$C_{VOI}(t) = \frac{\rho}{k_H} CBF \int_0^t C_{AIF}(\tau) R(t - \tau) d\tau \quad (2.18)$$

L'uso dell'operatore di convoluzione può essere intuito più facilmente pensando alla AIF come un treno di boli  $C_{AIF}(\tau) d\tau$  iniettati al tempo  $\tau$ . Per ogni singolo bolo la concentrazione di tracciante presente nel tessuto al tempo  $t$  è proporzionale a  $C_{AIF}(\tau) \cdot R(t - \tau) d\tau$  e la concentrazione totale  $C_{VOI}(t)$  sarà data dalla somma di ogni contributo (cioè dall'integrale nel tempo). Immaginando il caso più semplice in cui la  $C_{AIF}(t)$  è un impulso (un solo bolo), la concentrazione di tracciante nel VOI ( $C_{VOI}(t)$ ) avrà la stessa forma di  $R(t)$  ma ampiezza data da  $\frac{\rho}{k_H} CBF \cdot C_{AIF}(0)$ . L'Eq(2.18) rappresenta la relazione fondamentale su cui si basa la stima di un flusso usando i traccianti non diffusibili.

Avendo a disposizione i segnali DSC-MRI si possono ricavare le concentrazioni nel tempo di  $C_{AIF}(t)$  e  $C_{VOI}(t)$ , a tal punto è facilmente calcolabile il CBV Eq(2.11). Più complessa risulta invece la stima del CBF in quanto richiede l'utilizzo dell'operazione di deconvoluzione tra i due segnali noti, per poter ottenere  $R^*(t) = CBF \cdot R(t)$  a meno del fattore costante  $\rho/k_H$ . Sapendo che  $R(0) = 1$  si ottiene  $CBF = R^*(0)$ . Nella realtà avendo a che fare con il fenomeno della dispersione quindi non essendo più vero che  $R(t)$  è una funzione decrescente e a valore unitario in zero, si calcola il CBF come  $\max\{R^*(t)\}$ .

Il CBF è espresso in millilitri per 100 grammi di tessuto per minuto ( $ml/100g/min$ ) o microlitri per grammo per secondo ( $\mu ml/g/sec$ ).

La Figura(2.5) riassume i passi principali per la quantificazione di immagini DSC-MRI.

Difficilmente nella pratica si associano le unità di misura sopra elencate ai tre parametri emodinamici, questo è dovuto alla difficoltà di conoscere il

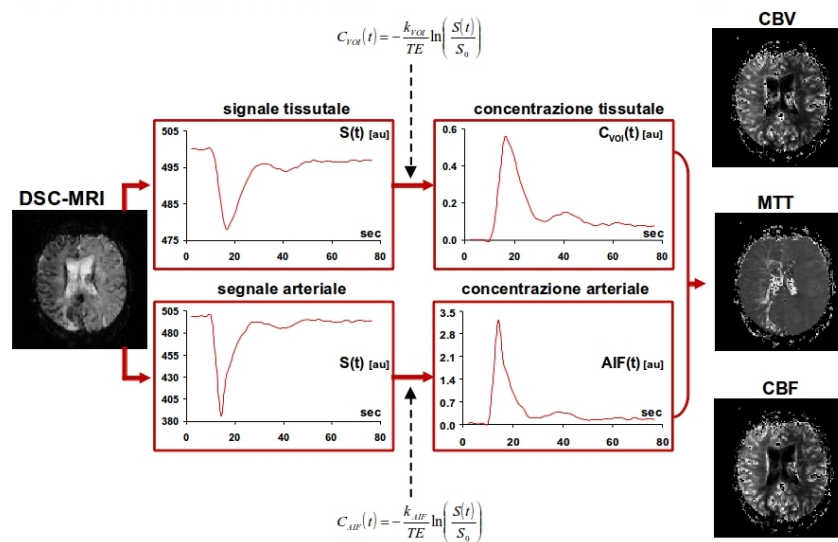


Figura 2.5: Operazioni per la quantificazione di immagini in DSC-MRI: dall'acquisizione del segnale (sinistra) alle generazione delle mappe parametriche (destra) di CBF, CBV e MTT.

preciso valore assunto da tutte le costanti che entrano in gioco. Ciò comporta l'impossibilità di quantificare in modo assoluto i parametri e quello che si è cercato di fare fin'ora è stato assegnare alle costanti dei valori che permettessero di ricavare dei risultati concordi con quelli ottenuti con altre tecniche (per esempio la PET) [38, 39]. Nonostante questo non è ancora stato definito uno standard per arrivare alla quantificazione assoluta dei parametri di perfusione e vengono generalmente utilizzati i valori relativi.

### 2.2.3 Deconvoluzione

Come visto in precedenza la relazione chiave per ottenere il CBF è l'Eq(2.18) e la sua risoluzione richiede un'operazione di deconvoluzione.

Ciò che si vuole risolvere è un problema inverso, in quanto del sistema si conoscono l'uscita e l'ingresso ne rimane da determinare la risposta impulsiva, calcolabile tramite la deconvoluzione. Nell'eseguire tale operazione ci si scontra principalmente con due questioni: la mal-posizione e il mal-condizionamento del problema.

Per mal-posizione si intende che la soluzione non è unica, nel senso che gli stessi segnali discreti di ingresso e di uscita si possono avere con differenti risposte impulsive. Per mal-condizionamento che anche un basso livello di rumore nei segnali in uscita porta a grandi errori nella stima della risposta impulsiva, si verifica cioè un'amplificazione nella varianza dell'errore della stima, tale effetto è tanto peggiore quanto più alta è la frequenza di campionamento e a parità di frequenza di campionamento peggiora nel caso di sistemi più lenti.

I metodi di deconvoluzione si dividono principalmente in due categorie.

Le tecniche modello-dipendenti che descrivono la soluzione del problema tramite una funzione parametrica. Si superano in questo modo i problemi di mal-condizionamento e mal-posizione in quanto si tratta di una stima parametrica, tale approccio però non risulta molto robusto in quanto comporta delle limitazioni sulla forma della risposta impulsiva dovute alla funzione parametrica che viene scelta.

La seconda categoria è formata dai metodi modello-indipendenti che non assumono nessuna ipotesi sulla soluzione del problema per questo sono più flessibili dei precedenti anche se comunque non riescono a risolvere i problemi del mal-condizionamento e mal-posizione.

Tra gli appartenenti alla prima categoria descritta si ricordano: la soluzione proposta da Larson e colleghi [Larson K.B. Et al., JTB 170, 1994] che suggeriscono un modello esponenziale per la funzione residuo ipotizzando per la struttura micro-vascolare un unico compartimento e da Østergaard e colleghi [Østergaard L. et al., JCBFM 19, 1999] che introducono un modello più completo per la descrizione dell'eterogeneità del flusso ematico cere-

brale, tenendo in considerazione la differenza tra flusso macro-vascolare e micro-vascolare.

Dei metodi modello-indipendenti il più immediato è l'applicazione diretta del teorema della convoluzione con trasformate di Fourier che afferma che la trasformata della convoluzione di due funzioni equivale al prodotto delle loro trasformate, in formule

$$\mathcal{F}\{C_{VOI}(t)\} = \mathcal{F}\{CBF \cdot R(t) \otimes C_{AIF}(t)\} = CBF \cdot \mathcal{F}\{R(t)\} \cdot \mathcal{F}\{C_{AIF}(t)\} \quad (2.19)$$

da cui

$$CBF \cdot R(t) = \mathcal{F}^{-1} \left\{ \frac{\mathcal{F}\{C_{VOI}(t)\}}{\mathcal{F}\{C_{AIF}(t)\}} \right\} \quad (2.20)$$

A fronte della semplicità della tecnica non mancano opinioni discordanti in letteratura sui risultati ottenuti con tale metodo.

Un secondo esempio è la raw-deconvolution [De Nicolao G. et al., Automatica 33, 1997]. Assumendo che sia la concentrazione tissutale che arteriale siano misurate ad intervalli di tempo equidistanti,  $t_i = t_{i-1} + \Delta t$  e che la funzione  $R^*(t) = CBF \cdot R(t)$  sia approssimabile con una funzione gradino quindi costante in  $\Delta t$ , l'Eq(2.18) in forma discreta diventa

$$C_{VOI}(t_j) \cong CBF \cdot \Delta t \sum_{i=0}^j C_{AIF}(t_i) R(t_j - t_i) \quad (2.21)$$

e in forma matriciale

$$\mathbf{C}_{VOI} = CBF \cdot \Delta t \cdot \mathbf{C}_{AIF} \cdot \mathbf{R} \quad (2.22)$$

dove  $\mathbf{C}_{VOI}$  è un vettore  $N \times 1$ ,  $\mathbf{C}_{AIF}$  una matrice  $N \times N$ ,  $\mathbf{R}$  un vettore  $N \times 1$  e  $\Delta t$  il passo di campionamento. Potendo invertire  $\mathbf{C}_{AIF}$  quindi avendo  $\det(\mathbf{C}_{AIF}) \neq 0$

$$CBF \cdot \Delta t \cdot \mathbf{R}(t) = \mathbf{C}_{AIF}^{-1} \cdot \mathbf{C}_{VOI} \quad (2.23)$$

La funzione residuo calcolabile da tale tecnica risulta molto sensibile al rumore, presentando marcate oscillazioni non fisiologiche pur avendo una ricostruzione della concentrazione tissutale perfetta.

Il problema delle oscillazioni può essere affrontato con il metodo di regolarizzazione di Phillips-Tikhonov, un ulteriore metodo modello-indipendente, che rappresenta un'evoluzione della raw-deconvolution. Quest'ultima infatti si basa sulla necessità di avere una perfetta aderenza tra dati misurati e ricostruiti non preoccupandosi delle proprietà della funzione residuo stimata. Con la regolarizzazione si vuole invece raggiungere un giusto compromesso tra aderenza ai dati, regolarità e rispetto della fisiologicità della funzione

residuo. Come nella raw-deconvolution, anche nella regolarizzazione la stima avviene risolvendo un problema di ottimizzazione, ricercando cioè il minimo di una funzione costo. Tale funzione nel caso della regolarizzazione di Phillips-Tikhonov è formata dall'unione di due contributi. Il primo coincide con la funzione costo della raw-deconvolution quindi predilige l'aderenza ai dati, il secondo è un indicatore dell'irregolarità della funzione stimata. Il problema viene esposto con la seguente formulazione

$$\hat{\mathbf{u}} = \min_{\hat{\mathbf{u}}} (\mathbf{y} - \mathbf{G}\hat{\mathbf{u}})^T \mathbf{B}^{-1} (\mathbf{y} - \mathbf{G}\hat{\mathbf{u}}) + \gamma \hat{\mathbf{u}}^T \mathbf{F}^T \mathbf{F} \hat{\mathbf{u}} \quad (2.24)$$

e sostituendo le variabili con quelle proprie della DSC-MRI

$$\hat{\mathbf{R}} = \min_{\hat{\mathbf{R}}} (\mathbf{C}_{\text{VOI}} - \mathbf{C}_{\text{AIF}} \hat{\mathbf{R}})^T \boldsymbol{\Sigma}_{\text{C}_{\text{VOI}}}^{-1} (\mathbf{C}_{\text{VOI}} - \mathbf{C}_{\text{AIF}} \hat{\mathbf{R}}) + \gamma \hat{\mathbf{R}}^T \mathbf{F}^T \mathbf{F} \hat{\mathbf{R}} \quad (2.25)$$

dove  $\mathbf{F}$  è una matrice che contiene i pesi con cui valutare le variazioni delle componenti del vettore  $\hat{\mathbf{R}}$  (la funzione residuo da stimare). Lo scalare (non negativo)  $\gamma$  è detto parametro di regolarizzazione e indica quanto nella stima si voglia privilegiare l'aderenza ai dati rispetto alla regolarità della soluzione. Più è elevato il valore di  $\gamma$  più regolare sarà la soluzione e viceversa.

La matrice  $\mathbf{F}$  penalizza la funzione costo, aumentandone il valore, nel caso in cui la soluzione  $\hat{\mathbf{R}}$  non rispetti le proprietà note a priori.

In [Calamante F. et al., MRM 50, 2003] è stata scelta per  $\mathbf{F}$ , compiendo studi su dati simulati in assenza di dispersione, la forma

$$\mathbf{F} = \begin{pmatrix} -1 & 1 & & & \\ & -1 & 1 & & \\ & & \ddots & \ddots & \\ & & & -1 & 1 \end{pmatrix} \quad (2.26)$$

con  $\mathbf{F}$  matrice  $(N-1) \times N$ , con  $N$  numero dei campioni nel segnale di concentrazione. Non risulta però adatta per regolarizzare  $R(t)$  in presenza di dispersione. In tal caso infatti la rapida salita iniziale sarebbe considerata come un'oscillazione indesiderata e verrebbe attenuata, per questo la matrice viene così modificata

$$\mathbf{F}_{\text{mod}} = \begin{pmatrix} \mathbf{I}_p & \mathbf{0}_{p \times (N-p)} \\ \mathbf{0}_{(N-p) \times (p-1)} & \tilde{\mathbf{L}} \end{pmatrix} \quad (2.27)$$

con  $\mathbf{F}_{\text{mod}}$  matrice  $N \times N$ ,  $\mathbf{I}_p$  matrice identità  $p \times p$ ,  $\mathbf{0}_{j \times k}$  matrice di zeri  $j \times k$  e  $\tilde{\mathbf{L}}$  è la matrice  $\mathbf{L}$  ridotta alle dimensioni  $(N-p) \times (N-p+1)$ . Così facendo le oscillazioni nei primi  $p$  campioni non vengono ridotte, dagli studi condotti per tempi di ripetizione da 1 s a 0.3 s e per SNR e MTT variabili, risulta che il valore ottimo è  $p = 2$ .

Il punto chiave nel metodo di regolarizzazione è la selezione del valore ottimo per  $\gamma$ , a tal proposito in letteratura sono stati proposti numerosi approcci: il criterio di discrepanza, il criterio del minimo rischio, il criterio di ordinaria cross-validazione, il criterio di cross-validazione generalizzata e il criterio L-curve.

Quanto visto finora dà un'interpretazione del metodo di regolarizzazione in ambito deterministico: del vettore incognito esiste un valore vero e se ne determina una stima sfruttando i dati dell'esperimento.

Un altro approccio consiste nel considerare il problema di regolarizzazione nel contesto stocastico, in tal caso il vettore incognito lo si pensa come una realizzazione di un processo aleatorio.

I vettori  $\mathbf{u}$  e  $\mathbf{y}$  li si considera vettori aleatori a media nulla, con matrici di covarianza  $\Sigma_u = \lambda^2(\mathbf{F}^T\mathbf{F})^{-1}$  e  $\Sigma_y = \mathbf{B}$ . Il problema di deconvoluzione può allora essere risolto in termini di stima bayesiana. Si ottiene così per  $\mathbf{u}$  una stima a minima varianza d'errore dato il segnale misurato  $\mathbf{y}$ . L'informazione a priori che  $u(t)$  deve essere un segnale regolare (smooth) viene aggiunta modellandolo tramite un processo stocastico ottenuto da una serie di  $m$  integratori con ingresso un rumore bianco  $\{w_k\}$  a media nulla e varianza  $1/\gamma$  ( $\gamma = 1/\lambda^2$ ). Per  $m = 1$ ,  $u(t)$  viene descritta da un modello random-walk

$$u_k = u_{k-1} + w_k \quad (2.28)$$

con  $u_0 = 0$  e  $k = 1, 2, \dots, N$ . Per entrambi gli approcci si giunge alla soluzione risolvendo l'equazione in forma chiusa

$$\hat{\mathbf{u}} = (\mathbf{G}^T\mathbf{B}^{-1}\mathbf{G} + \gamma\mathbf{F}^T\mathbf{F})^{-1}\mathbf{G}^T\mathbf{B}^{-1}\mathbf{y} \quad (2.29)$$

Si riesce così ad ottenere una stima di  $u(t)$  che sia smooth. Non c'è però nessun vincolo sulla non negatività, proprietà importante trattandosi di segnali fisiologici. Tale condizione può essere aggiunta, in ambito stocastico, usando per la descrizione a priori di  $u(t)$  un modello log-normal. In particolare, il vettore incognito  $\mathbf{u}$  è formato dagli esponenziali delle componenti del vettore  $\mathbf{u}_{\log}$  descritto da una serie di  $m$  integratori con in ingresso un rumore bianco  $\{w_k\}$ . In questa nuova formulazione dell'informazione a priori, il parametro  $\gamma$  diventa l'indice di regolarità per  $\{\log\{\mathbf{u}_k\}\}$ . Nel caso di  $m = 1$ ,  $u(t)$  corrisponde

$$\frac{u_k - u_{k-1}}{u_{k-1}} = e^{w_k} - 1 \quad (2.30)$$

con  $u(0) = u_0$  e  $k = 1, 2, \dots, N$ . La soluzione in questa situazione non è esprimibile in forma chiusa, si deve ricorrere ad una stima maximum likelihood per ottenere una stima di  $\mathbf{u}_{\log}$ , dal quale infine si ricava  $\hat{\mathbf{u}}$ , che sarà smooth e non negativo.

Su quest'ottica basa il suo funzionamento anche la Nonlinear Stochastic Regularization (NSR) che assieme alla Stable Spline (SS) verrà descritta nel prossimo capitolo.

Ulteriori tecniche modello-indipendenti sono la SVD e la cSVD che saranno affrontate nei seguenti paragrafi, in quanto sono le tecniche più diffuse in letteratura per l'analisi dei dati DSC-MRI.

### Singular Value Decomposition

In algebra lineare la Singular Value Decomposition (SVD) è un'operazione per la fattorizzazione di matrici reali o complesse particolarmente utilizzata in analisi dei segnali o in statistica. Si può considerare una generalizzazione del teorema di scomposizione spettrale in quanto permette di scomporre una matrice nel prodotto di una matrice diagonale e di due matrici ortogonali senza limitazioni riguardanti le caratteristiche della matrice da scomporre. Trova applicazione nel calcolo della psuedo-inversa di una matrice, nel fit dei dati con il metodo dei minimi quadrati, nell'approssimazione di matrici, nel calcolo del rango etc.

Una versione modificata della SVD, chiamata SVD troncata, è stata sviluppata per trovare applicazione nel campo DSC-MRI da Østergaard e colleghi [28, 29] diventando il gold-standard nelle tecniche di quantificazione dell'emodinamica cerebrale con DSC-MRI.

Per implementare questa tecnica si considera l'Eq(2.21) relativa alla convoluzione discreta che in notazione vettoriale può essere scritta come

$$\mathbf{A} \cdot \mathbf{b} = \mathbf{c} \quad (2.31)$$

dove  $\mathbf{A}$  è una matrice  $N \times N$  triangolare inferiore di Toeplitz ( $\mathbf{A}_{ij} = C_{AIF}(t_{1+i-j}), \forall i \geq j$ ) con la prima colonna contenente gli elementi di  $C_{AIF}(t_i)$ ,  $i = 1, 2, \dots, N$ ,  $\mathbf{b}$  quelli di  $R(t_i), i = 1, 2, \dots, N$ , e  $\mathbf{c}$  i valori della concentrazione di tracciante nel tessuto. Il calcolo del vettore  $\mathbf{b}$  può essere eseguito iterativamente per ogni suo componente, ad ogni modo questo approccio risulta molto sensibile al rumore e ciò si manifesta nella presenza di oscillazioni nel vettore  $R(t)$  ottenuto. Per ora questa formulazione è la stessa di quella vista per la raw-deconvolution, Eq(2.22). Nel risolvere quindi l'Eq(2.31) si deve minimizzare sia l'effetto del rumore che la distanza tra dati predetti e misurati

$$|\mathbf{A} \cdot \mathbf{b} - \mathbf{c}| \quad (2.32)$$

dove  $||$  nell'Eq(2.32) rappresenta la norma del vettore.

L'approccio algebrico ipotizza che le concentrazioni arteriale e tissutale siano costanti tra due misurazioni successive. Tuttavia nell'analisi DSC-MRI, ci si aspetta che sia l'AIF che la funzione residuo varino su scale



temporali minori del tempo di campionamento: ciò fa concludere che considerare le misure costanti a tratti non sia una buona approssimazione. Si ipotizza allora che  $C_{AIF}(t)$  ed  $R(t)$  abbiano una variazione lineare nel tempo. Sotto questa ipotesi gli elementi  $a_{ij}$  della matrice  $C_{AIF}$  nell'Eq(2.22) diventano

$$a_{ij} = \begin{cases} \Delta t [C_{AIF}(t_{i-j-1}) + 4C_{AIF}(t_{i-j}) + C_{AIF}(t_{i-j+1})] / 6 & 0 \leq j \leq i \\ 0 & \text{altrimenti} \end{cases} \quad (2.33)$$

Con la matrice  $\mathbf{A}$  così formata SVD risolve l'Eq(2.32) introducendo le matrici  $\mathbf{V}$ ,  $\mathbf{W}$  e  $\mathbf{U}^T$  in modo che  $\mathbf{A}$  si possa scrivere come

$$\mathbf{A} = \mathbf{U} \cdot \mathbf{W}^{-1} \cdot \mathbf{V}^T \quad (2.34)$$

e la sua inversa  $\mathbf{A}^{-1}$

$$\mathbf{A}^{-1} = \mathbf{V} \cdot \mathbf{W} \cdot \mathbf{U}^T \quad (2.35)$$

con  $\mathbf{W}$  matrice diagonale, formata dagli autovalori di  $\mathbf{A}$  e con  $\mathbf{V}$  e  $\mathbf{U}^T$  matrici ortonormali. Nota la matrice inversa,  $\mathbf{b}$  quindi  $R(t)$  si ottiene come

$$\mathbf{b} = \mathbf{V} \cdot \mathbf{W} \cdot (\mathbf{U}^T \cdot \mathbf{c}) \quad (2.36)$$

Nel contesto della DSC-MRI l'utilizzo dell'SVD fa sì che gli elementi diagonali di  $\mathbf{W}$  siano zero o molto vicini a zero e corrispondano all'Eq(2.21) in forma lineare. Questo permette di identificare gli elementi della matrice  $\mathbf{A}$  che provocano oscillazioni non fisiologiche nella soluzione di  $\mathbf{b}$ . In altre parole l'SVD ipotizza che le componenti legate agli autovalori più piccoli siano dovute al rumore presente nei dati, quindi sono da ritenere le responsabili del mal-condizionamento nella deconvoluzione. L'operazione di SVD fissa un valore di soglia  $P_{SVD}$  al di sotto del quale gli autovalori vengono posti a zero. In questo modo si incrementa la regolarità della soluzione e si minimizzano gli effetti indesiderati.

Data la semplicità e la velocità computazionale tale approccio è il più utilizzato in campo clinico. Numerosi sono però i problemi che si incontrano nella sua applicazione. Innanzitutto i valori di CBF ottenuti da SVD dipendono fortemente dal valore della soglia ( $P_{SVD}$ ) selezionata per eliminare gli elementi diagonali di  $\mathbf{W}$ . Generalmente la soglia usata corrisponde al 20% del massimo autovalore di  $\mathbf{A}$ . Si è giunti a questo valore tramite studi di simulazione con valori tipici di rapporto segnale rumore per dati di DSC-MRI e scanner a 1.5T [28, 29], ulteriori studi suggerisco di correggere la soglia in relazione al SNR. Inoltre questa tecnica introduce delle oscillazioni indesiderate e la funzione residuo ricostruita presenta valori negativi quindi non fisiologici. Ciò è lontano dalla realtà e non sempre accettabile, specialmente in casi dove risulta interessante l'intera funzione residuo e non solo il

suo massimo. Per esempio in presenza di ritardo e dispersione solo un'accurata conoscenza di  $CBF \cdot R(t)$  permette la correzione dell'errore, l'uso di SVD convenzionale in questi casi è sconsigliato.

### Block-Circulant Singular Value Decomposition

Una versione modificata di SVD fu proposta nel 2003 da Wu e colleghi, la Block-Circulant Singular Value Decomposition (cSVD). Tale tecnica migliora la stima del flusso implementando la deconvoluzione tramite una matrice *block-Circulant* e rende il tutto meno sensibile alla differenza di tempo tra l'arrivo del tracciante in AIF e nel tessuto [45]. Nel definire l'Eq(2.21) si assume che l'arrivo del mezzo di contrasto nel tessuto non possa anticipare la AIF (ipotesi di causalità), ma non usando una AIF locale ( $C_{AIF}(t)$ ) si può verificare che il tracciante subisca un ritardo pari a  $t_d$ , avendo quindi  $C_{AIF}^*(t) = C_{AIF}(t - t_d)$  perciò  $R^*(t)$  dovrebbe essere  $R(t + t_d)$  per  $C_{VOI}(t)$ . Però assumendo vera l'ipotesi di causalità,  $R^*(t)$  non può essere stimata correttamente dall'inversione effettuata nell'Eq(2.35), come avviene nella SVD.

Sfruttando il concetto di deconvoluzione circolare,  $R^*(t)$  può essere rappresentata con  $R(t)$  traslata di  $t_d$ , nel tempo, in modo circolare. È stato dimostrato che la deconvoluzione circolare è equivalente a quella lineare, ma soffre di aliasing. Che può essere risolto compiendo un'operazione di zero-padding, portando la serie di campioni di  $C_{AIF}(t)$  e  $C_{VOI}(t)$ , di lunghezza  $N$ , ad una lunghezza  $L$ , pari a  $2N$ . Sostituendo nell'Eq(2.32) la matrice  $\mathbf{A}$  con una matrice block-Circulant  $\mathbf{D}$  i cui elementi sono

$$d_{i,j} = \begin{cases} a_{i,j} & j \leq i \\ a_{L+i-j,0} & \text{altrimenti} \end{cases} \quad (2.37)$$

L'Eq(2.31) può essere riformulata come

$$\mathbf{g} = \mathbf{D} \cdot \mathbf{b} \quad (2.38)$$

dove  $\mathbf{g}$ ,  $\mathbf{f}$  e  $\mathbf{D}$  corrispondono rispettivamente a  $\mathbf{c}$ ,  $\mathbf{b}$  ed  $\mathbf{A}$  nell'Eq(2.31) dopo lo zero-padding. Utilizzando l'SVD, la matrice  $\mathbf{D}$  viene scomposta in

$$\mathbf{D} = \mathbf{U}_c \cdot \mathbf{W}_c^{-1} \cdot \mathbf{V}_c^T \quad (2.39)$$

la sua inversa risulta allora

$$\mathbf{D}^{-1} = \mathbf{V}_c \cdot \mathbf{W}_c \cdot \mathbf{U}_c^T \quad (2.40)$$

ed esplicitando  $\mathbf{f}$

$$\mathbf{f} = \mathbf{V}_c \cdot \mathbf{W}_c \cdot (\mathbf{U}_c^T \cdot \mathbf{g}) \quad (2.41)$$

I problemi che si manifestano con la deconvoluzione circolare sono un aumento del leakage in frequenza con comparsa di oscillazioni spurie nel segnale deconvoluto per effetto della discontinuità in  $t = 0$  e  $t = L$ . Quest'ultime vengono ridotte aumentando la soglia  $P_{SVD}$  che può essere variata finché le oscillazioni della funzione residuo stimata non diventano inferiori ad un livello desiderato. E infine si manifestano, come nella SVD convenzionale, valori negati nel segnale  $R(t)$ .

Dai risultati esposti da Wu e colleghi si conclude che le stime ottenute con cSVD non sono influenzate dal tempo di arrivo del tracciante, superando i problemi del ritardo riscontrati con SVD. Nel caso in cui non si verificano differenze nei tempi di arrivo del tracciante tra AIF e tessuto, le prestazioni delle due tecniche sono comunque comparabili nonostante sia stato dimostrato che in tale situazione i valori di CBF ottenuti da SVD sono sovra-stimati.

#### 2.2.4 Stima della concentrazione arteriale

Per poter eseguire l'operazione di deconvoluzione e determinare il prodotto tra CBF e Residue Function  $R(t)$  è indispensabile conoscere la curva di concentrazione del tracciante nel vaso che irrori il VOI Eq(2.18). Riuscire a stimarla correttamente è uno dei problemi più delicati che interessano la quantificazione di immagini DSC-MRI.

Molteplici sono i fattori che influenzano la forma dell'AIF: come avviene l'iniezione del bolo di tracciante, la geometria vascolare, l'output cardiaco e la resistenza vascolare cerebrale. Ciò permette di comprendere come la curva di concentrazione arteriale ( $C_{AIF}(t)$ ) debba essere calcolata per ogni soggetto, per ogni esperimento e in teoria anche per ogni voxel, in quanto ognuno avrà una propria  $C_{AIF}(t)$  che lo irrori. In questo caso si parla di AIF locale [3, 16, 20]. Data l'elevata complessità di tale approccio, praticamente non si procede mai in questo modo ma si calcola una AIF globale sulla base del segnale di concentrazione rilevato da un insieme di voxel assunti appartenenti ad una porzione di un grande vaso che irrori l'intera slice. Così si va a trascurare la distanza tra i voxel in cui viene calcolata l'AIF e il voxel che si considera irrorato da tale AIF. Si comprende quindi come sia importante, per fare in modo che le differenze tra AIF vera e misurata siano minime, che il sito scelto per estrarre i voxel su cui verrà calcolata l'AIF sia il più vicino possibile alla regione d'interesse [2, 15] e sia un grande vaso [13, 29, 36]. Generalmente l'arteria che viene utilizzata per estrarre l'AIF è l'Arteria cerebrale media (MCA o Arteria Silvana) che grazie alla sua posizione mediana minimizza il ritardo [21, 26, 29].

I principali problemi che si riscontrano nella stima dell'AIF e che vanno ad inficiare direttamente il calcolo della mappa dei CBF sono: l'effetto da volume parziale, l'effetto di saturazione, il ritardo e la dispersione.

Con *effetto da volume parziale* si intende l'errore che può essere introdotto scegliendo dei voxel, per il calcolo della concentrazione arteriale, non appartenenti ad un vaso ma al tessuto circostante. Ciò si verifica a causa della bassa risoluzione spaziale delle immagini DSC-MRI e tende a provocare una sovrastima del CBF. Tale effetto dipende dalle dimensioni del vaso, dalla sua posizione e orientamento. Può essere particolarmente compromettente se vengono coinvolti voxel di tessuto perfuso; sono stati sviluppati alcuni metodi per correggerlo che introducono un opportuno fattore di scala [25] o algoritmi ad-hoc per ottenere l'AIF corretta [41, 43].

Per poter ricavare il segnale  $C_{VOI}(t)$  è stato ipotizzato che tra la concentrazione del tracciante e il tasso di rilassamento ci sia una relazione lineare, Eq(2.5). Ipotesi che non è più valida se la concentrazione nel tracciante aumenta e quindi si rischia di introdurre un errore sistematico [17, 18, 22, 23, 37]. Questo fenomeno prende il nome di *effetto di saturazione*, in [12] è stato proposto un metodo di correzione che nella curva di concentrazione arteriale va ad individuare dei campioni attendibili (a bassa concentrazione) e non attendibili (ad alta concentrazione), quest'ultimi verranno stimati tramite combinazione polinomiale del terzo ordine.

Infine il fatto di lavorare con una AIF globale implica problemi legati al *ritardo* e alla *dispersione*. Si parla di ritardo ( $td$ ) in quanto l'arrivo del tracciante al VOI è successivo di un tempo  $td$  rispetto all'arrivo nella ROI da qui viene estratta l'AIF e  $td$  dipende della distanza tra queste due regioni. In [14] si dimostra che un ritardo di 1-2 secondi (simile alla risoluzione temporale in DSC-MRI) provoca una sottostima del 40% per il CBF e un sovrastima del 60% per l'MTT.

Considerando invece la distribuzione del tracciante nel letto vascolare, si manifesta il problema della *dispersione*, infatti passando dal sito di misura dell'AIF attraverso vasi di diametro sempre più ridotto il bolo di tracciante viene disperso. Indicando con  $C_{AIF}^{VOI}(t)$  la vera AIF che irrori una VOI e con  $C_{AIF}(t)$  quella misurata, a partire dalla definizione di una funzione che descrive il trasporto vascolare,  $VTF(t)$  (Vascular Tissue Function), si definisce

$$C_{AIF}^{VOI} = C_{AIF} \otimes VTF(t) \quad (2.42)$$

con l'ipotesi che

$$\int_0^{\infty} VTF(t) dt = 1 \quad (2.43)$$

È stato dimostrato che l'influenza del ritardo e della dispersione peggiorano ulteriormente la stima del CBF nel caso di soggetti affetti da patologie cerebrovascolari, come l'ischemia cerebrale o le stenosi carotidee. Se con  $d(t)$  si indica la *funzione di dispersione*, la funzione residuo ( $R^*(t)$ ), ottenuta tramite deconvoluzione tra la concentrazione tessutale e l'AIF diventa

$$R^*(t) = CBF \cdot R(t) \otimes d(t) \quad (2.44)$$

con  $R^*(0) = 0$  e  $\int_0^\infty R^*(t)dt = CBF \cdot MTT$ . È evidente che ora non è più possibile calcolare il CBF come  $R^*(0)$  in quanto non sono più rispettate le caratteristiche della funzione residuo (decrescenza e  $R(0) = 1$ ), si considera allora come CBF il  $\max\{R^*(t)\}$ . In Figura(2.6) è riportato un esempio di  $R(t)$  in presenza e assenza di dispersione.

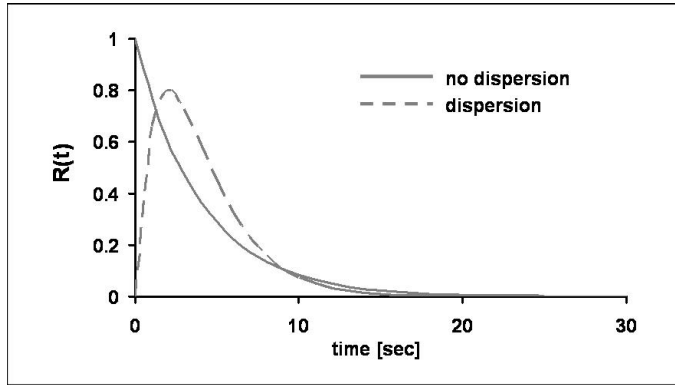


Figura 2.6: Funzione residuo  $R(t)$  in assenza (linea continua) e in presenza (linea tratteggiata) di dispersione.

La determinazione dell'AIF dipende anche dalla sequenza di acquisizione usata. Mentre le immagini ottenute tramite GE presentano sensibilità all'intero letto vascolare ma l'AIF ottenuta risente dell'effetto da volume parziale [42], quelle da SE evidenziano in particolare le strutture microvascolari sottostimando però la vera AIF [29].

Il punto chiave nella stima dell'AIF è la selezione dei pixel, dall'immagine MR, contenuti in una delle principali arterie. Tale selezione può essere fatta manualmente o tramite l'uso di algoritmi. La via manuale presenta una serie di limitazioni derivanti principalmente dall'intervento dell'uomo nella procedura. Un medico esperto deve individuare i voxel arteriali sulla base della propria esperienza e ciò inficia la riproducibilità. In più i vasi sono difficili da localizzare a causa della bassa risoluzione spaziale delle immagini. Un'alternativa potrebbe essere l'utilizzo di un'immagine anatomica e la successiva coregistrazione all'immagine DSC-MRI. Anche se tale operazione può introdurre rilevanti errori causati dall'effetto da volume parziale.

Di conseguenza sono stati sviluppati numerosi metodi per la selezione automatica anche se non è stato ancora individuato uno standard. Non tutti sono completamente automatizzati, molti infatti richiedono che venga indicata dall'esterno la ROI contenente l'arteria.



## Capitolo 3

# Materiali e metodi

### 3.1 Data-set utilizzato

Il data-set utilizzato per l'ottimizzazione degli algoritmi di deconvoluzione è formato da immagini MRI acquisite da soggetti affetti da sclerosi multipla con uno scanner *Philips Achieva 1.5-T* (Philips Medical Systems, Best, the Netherlands). Nessuna rilevante modifica è stata fatta all'hardware dello scanner durante lo studio e inoltre i controlli settimanali, per assicurare la qualità dei dati acquisiti, sono stati compiuti regolarmente.

Si riportano ora per completezza le sequenze acquisite per ogni soggetto, anche se non tutte sono necessarie per lo studio della perfusione:

- Immagini strutturali pesate  $T_1$  con protocollo  $T_1W$ -3D;
- Immagini acquisite con protocollo Double Inversion Recovery (DIR) per avere solo il contributo della Materia Grigia (GM);
- Immagini FLAIR per individuare le lesioni in GM;
- Immagini DSC-MRI pesate  $T_2^*$  per le analisi sulla perfusione;
- Immagini pesate  $T_1$  post contrasto per individuare e successivamente eliminare le aree in cui il tracciante diffonde dai vasi venendo meno quindi l'ipotesi di integrità della BBB. Ne vengono acquisite di due tipi una con sezione trasversale e una sagittale.

Vengono riportati in Tabella(3.1) i parametri che caratterizzano le sequenze

Dei parametri elencati si ricorda che con FOV (Field of view) si intende l'area della sezione che si acquisisce, su tale area viene definita una matrice di dimensioni precisate alla riga itshape Matrice ricostruita che indica il numero di pixel in cui viene suddivisa la sezione. A parità di FOV più aumentano i pixel della matrice più aumenta la risoluzione dell'immagine.

Nome	$T_1$ W3-D	DIR	FLAIR	DSC-MRI	SE- $T_1$ W	
<b>Seq. Base</b>	FFE	IR	IR	GE	SE	SE
<b>FOV</b> [mm]	250	250	250	230	250	250
<b>Matrice</b>	256x256	256x256	256x256	256x256	256x256	256x256
<b>N. slice</b>	120	50	50	120	20	20
<b>Spessore</b> [mm]	1.2	3	3	6	5.5	4.5
<b>Gap</b> [mm]	0	0	0	1	1	0.5
<b>TE</b> [ms]	4.6	25	120	40	10	12
<b>Flip angle</b>	30°	-	-	90°	-	-
<b>TR</b> [s]	0.025	15.631	10.000	1.375	0.600	0.400
<b>TI</b> [s]	-	0.32-3.40	2.50	-	-	-

Tabella 3.1: Parametri usati nelle sequenze di acquisizione

È poi indicato il numero di slice o fette in cui viene suddiviso il volume, lo spessore di ciascuna e lo spazio che intercorre tra una fetta e la successiva.

Si trovano poi il tempo di eco (TE) e il flip angle che indicano: il primo, il tempo che intercorre tra l'applicazione dell'impulso a radiofrequenza e la ricezione del massimo valore del segnale e il secondo la rotazione in gradi che l'impulso a radiofrequenza provoca sul vettore magnetizzazione. Risultano particolarmente importanti per regolare l'influenza dell'agente di contrasto sul segnale misurato.

Il tempo di ripetizione (TR) indica il tempo totale di acquisizione di un volume cerebrale, significativo è nella sequenza DSC-MRI dove non può assumere valori elevati altrimenti non permetterebbe una buona visualizzazione della curva di comparsa del tracciante.

E infine il tempo di inversione (TI) presente solo nei casi in cui è previsto l'uso della sequenza Inversion Recovery, indica appunto l'istante in cui quest'ultima viene applicata. Lo scopo di tale sequenza è di annullare il contributo di un preciso tessuto.

Per la sequenza DSC-MRI il tracciante utilizzato è il gadolinio (Gd-DTPA) in dose 0.1 mg/kg, iniettato tramite infusore 20s dopo l'inizio delle acquisizioni.

## 3.2 Preparazione dati

Come visto al capitolo precedente per poter risolvere tramite la deconvoluzione l'Eq(2.18) e ottenere la quantificazione dei parametri di perfusione sono necessarie le concentrazioni del tracciante nel tessuto  $C_{VOI}(t)$  e dell'arteriale  $C_{AIF}(t)$ . Rissumendo quanto visto, la concentrazione di tracciante nel tessuto si ottiene dal segnale NMR secondo la seguente formulazione Eq(2.7)



$$C_{VOI}(t) = \frac{1}{r_2}[R_2(t) - R_2(0)] = -\frac{\kappa_{VOI}}{TE} \log \left[ \frac{S(t)}{S(0)} \right]$$

con  $\kappa_{VOI}$  una costante di proporzionalità non nota del VOI che dipende dal tessuto, dall'agente di contrasto, dall'intensità del campo magnetico e dalla sequenza di stimolazione. Essendo appunto non nota viene generalmente posta uguale ad uno, introducendo quindi un errore nella stima di  $C_{VOI}(t)$  e impedendo l'attribuzione di un'unità di misura alla curva che viene allora considerata arbitraria.  $S_0$  e  $S(t)$  indicano rispettivamente il segnale acquisito allo stato basale (prima dell'arrivo del tracciante) e nel tempo  $t$  dopo l'iniezione dell'agente di contrasto.

Per quanto riguarda invece la stima della concentrazione arteriale ( $C_{AIF}(t)$ ) si è fatto riferimento al metodo esposto nel seguente lavoro [Peruzzo, et al., Comput. Method Programs Biomed., 2011], di seguito brevemente descritto.

L'arteria utilizzata per la selezione dei voxel è la MCA e l'algoritmo può essere riassunto dai seguenti step:

1. in modo semi-automatico viene individuata una ROI ellittica contenente l'arteria, ci si attende che la MCA sia nella porzione centrale della slice con direzione antero-posteriore.
2. Per ogni pixel individuato viene eseguito un fit, con una funzione Gamma-variata, del segnale di concentrazione per eliminare il ricircolo, se il fit non è soddisfacente il voxel viene scartato sulla base dei seguenti criteri:
  - il fit non raggiunge la convergenza;
  - il valore massimo del fit differisce dal massimo valore della concentrazione per di più del 10%;
  - viene calcolata la differenza in modulo tra il valore assunto nel picco dal fit e dal segnale di concentrazione, il 2% dei voxel con la differenza maggiore vengono scartati.
3. I rimanenti voxel candidati ad appartenere all'arteria vengono selezionati secondo i seguenti criteri:
  - *area under the curve* (AUC): i  $P_{auc}$  voxel con le AUC più basse vengono scartati,  $P_{auc}$  è un parametro che dipende dal data set. AUC è un altro parametro che descrive l'AIF stimata, una buona AIF ha AUC maggiore rispetto ad una con rilevante effetto da volume parziale;
  - *time to peak* (TTP): i  $P_{ttp}$  voxel con i TTP più elevati vengono scartati, in quanto un picco ritardato è riconducibile ad un voxel appartenente a una grande vena.  $P_{ttp}$  è un parametro che dipende dal data set.

4. Per estrarre i voxel arteriali viene eseguita un'analisi per cluster che permette di assegnare ogni voxel ad un sottoinsieme (detto cluster) in modo tale da minimizzare la variabilità all'interno di ogni cluster e massimizzarla invece tra i vari cluster. La tecnica implementata, detta clustering gerarchico, genera inizialmente un cluster per ogni voxel, poi iterativamente i due cluster più vicini vengono uniti a formarne uno più grande. L'algoritmo termina quando tutti i voxel vengono assegnati allo stesso cluster e il risultato è un albero binario che ha preso forma partendo dalle foglie esterne e risalendo alla radice. L'albero può essere tagliato all'altezza desiderata in base al numero di cluster che si vuole ottenere, per quest'applicazione si taglia sui nodi a profondità uno (si ottengono così due cluster). Per l'assegnazione di un voxel ad un determinato cluster si considera la distanza euclidea tra le curve di concentrazione. Dei due cluster vengono calcolati i centri di e selezionato quello con il picco di ampiezza maggiore. Se però la differenza tra i due picchi è minore del 5% ai componenti del cluster con il TTP minore viene eseguita una nuova clusterizzazione. Tale processo è ripetuto ricorsivamente finché il cluster non contiene meno di sei voxel.
5. Infine l'AIF è stimata mediando gli andamenti temporali delle concentrazioni dei voxel nell'ultimo cluster.

### 3.3 Metodi di deconvoluzione

#### 3.3.1 Nonlinear Stochastic Regularization

##### Teoria

La Nonlinear Stochastic Regularization (NSR) è un metodo di deconvoluzione modello-indipendente, proposto in [Bell B.M. et al., IP 20, 2004]. Permette di stimare una funzione incognita da un insieme finito di misure  $y \in \mathbf{R}^n$ . Si basa su una stima non lineare Bayesiana e prevede, per la funzione incognita, di conoscere lo spazio funzionale a cui appartiene e la relazione che la lega ai dati misurati. Entrambe le informazioni sono note a meno di alcuni parametri incogniti. Tale metodo permette di stimarli massimizzando un'approssimazione della probabilità marginale, dove la funzione non compare essendo stata integrata, e successivamente di stimare la funzione stessa massimizzando la sua densità di probabilità a posteriori dati i parametri e i campioni misurati. Il vettore delle misure  $y \in \mathbf{R}^n$ , viene descritto tramite il modello

$$y = \nu + \Psi(\theta, f) \tag{3.1}$$

$$\nu \sim \mathbf{N}[0, \Sigma(\theta_3)] \quad (3.2)$$

dove  $\Sigma(\theta_3)$  è la covarianza del rumore d'ingresso nota a meno del parametro  $\theta_3$  e  $\Psi(\theta, \cdot)$  è una mappa dallo spazio funzionale di  $f$  allo spazio  $\mathbf{R}^n$  con  $\theta$  vettore dei parametri  $\theta = [\theta_1, \theta_2, \theta_3]$ . Tale metodo permette di ottenere una stima per il vettore dei parametri  $\theta$  e per la funzione  $f$  avendo il vettore delle misure  $y$ .

Per la sua applicazione nel campo DSC-MRI si fa riferimento a quanto proposto in [47] dove la funzione da stimare, che in tal caso é la funzione residuo, viene modellata nel seguente modo

$$CBF \cdot R(t) = d(t) \otimes e^{R_1(t)} \quad (3.3)$$

con

$$d(t) = \frac{1}{\theta_1} e^{-t/\theta_1} \quad (3.4)$$

$$R_1(t) = \theta_2 \beta(t) \quad (3.5)$$

$\beta(t)$  indica un moto Browniano e  $\theta_1$  e  $\theta_2$  degli scalari incogniti contenuti nel vettore dei parametri  $\theta$ . La funzione residuo si assume composta da due termini che permettono di rendere la tecnica di deconvoluzione molto flessibile per poter essere appunto impiegata in DSC. Il modello permette di dare un'interpretazione fisiologica a  $d(t)$ , il termine deterministico, il quale può essere associato alla dispersione, e a  $e^{\theta_2 \beta(t)}$  al quale si associa la funzione residuo in assenza di dispersione, Eq(2.44).

In particolare il moto Browniano è espresso come una combinazione lineare delle funzioni  $\phi_i(t)$  con i coefficienti  $a_i$

$$\beta(t) = \sum_{i=1}^{\infty} a_i \phi_i(t) \quad (3.6)$$

$\phi_i(t)$  sono le autofunzioni del reproducing kernel  $R_m$  associato allo spazio di Sobolev  $W_m^0$  in cui è definita la funzione  $\beta(t)$ . Si dimostra infatti che ogni funzione  $f \in W_m^0$  può essere scritta come

$$\beta(t) = \sum_{i=1}^{\infty} \langle \beta, \phi_{m,i} \rangle \phi_{m,i}(t) \quad (3.7)$$

$$a_{m,i} = \langle \beta, \phi_{m,i} \rangle \quad (3.8)$$

con  $\langle \cdot \rangle$  definito come il prodotto interno in  $\mathbf{L}^2[0, T]$ ,  $[0, T]$  finestra di osservazione temporale,  $t \in [0, T]$  mentre gli scalari  $a_{m,i}$  sono i coefficienti di Fourier dello sviluppo.

Due proprietà del metodo NSR, importanti per poter assicurare la convergenza dello stimatore e la formulazione della probabilità marginale, sono la capacità di fornire una funzione non negativa e di garantirne la regolarità. Tali caratteristiche sono ottenute rispettivamente: con l'esponenziale del moto Brawniano e descrivendo i coefficienti  $a_{m,i}$  come la realizzazione di un processo Gaussiano a media nulla e varianza nota. Considerando il caso con  $m = 1$ ,  $m$  indice dello spazio di Sobolev, si ottiene per le autofunzioni la seguente formulazione

$$\phi_{1,i}(t) = \sqrt{2/T} \sin[(t/T)(i\pi - \pi/2)] \quad t \in [0, T], i = 1 \dots \infty \quad (3.9)$$

Nell'implementazione dell'algoritmo di stima si considera  $i = 1 \dots N$  con  $N = 10$ , si avranno allora  $N$  vettori per le autofunzioni e  $N$  scalari per i coefficienti di Fourier.

Una volta stimato il vettore dei parametri  $\theta = [\theta_1, \theta_2, \theta_3]$ , tramite un'approssimazione della probabilità marginale nella quale la funzione  $f$  non compare essendo stata integrata [6], si può procedere con la stima a posteriori della funzione incognita, nel caso in analisi  $R_1$ .

Dato  $y$ , il vettore contenente i campioni del segnale di concentrazione  $C_{VOI}(t)$ ,  $G$  la matrice dell'operatore lineare che esprime la relazione tra  $CBF \cdot R(t)$  e la concentrazione tessutale,  $\Sigma_\nu$  la matrice di covarianza del rumore di misura definita come

$$\Sigma_\nu = \frac{\theta_3}{1 + C_{VOI}(t)} \quad (3.10)$$

$R_1$  viene stimata attraverso

$$\hat{\mathbf{R}}_1 = \arg \min (\mathbf{y} - \mathbf{G}[\mathbf{d} \otimes e^{\mathbf{R}_1}])^T \Sigma_\nu^{-1} (\mathbf{y} - \mathbf{G}[\mathbf{d} \otimes e^{\mathbf{R}_1}]) + \gamma^{-2} \int (\dot{\mathbf{R}}_1)^2 dt \quad (3.11)$$

dove  $\dot{\mathbf{R}}_1$  indica la derivata prima di  $\mathbf{R}_1$  rispetto al tempo e  $\gamma$  è il parametro di regolarizzazione che bilancia l'aderenza ai dati rispetto alle conoscenze a priori. Viene usata la scrittura in grassetto per indicare che si tratta di matrici ( $\mathbf{G}, \Sigma_\nu$ ) o vettori ( $\mathbf{y}, \mathbf{R}_1$ ).

È da sottolineare che per come è stata modellata la funzione residuo, NSR ne permette anche una stima della dispersione. Ciò è possibile avendo considerato il prodotto tra  $CBF$  e  $R_{disp}(t)$  come la convoluzione tra l'esponenziale di un moto Browniano e l'esponenziale di una funzione deterministica:  $CBF \cdot R_{disp}(t) = CBF \cdot d(t) \otimes e^{R_1(t)}$ . Agli scalari componenti il vettore  $\theta$  può essere attribuito il seguente significato

- $\theta_1$  quantifica il livello di dispersione presente nei dati, con  $\theta_1$  tendente a zero la funzione  $d(t)$  si avvicina ad un delta di Dirac quindi il suo

contributo nella convoluzione diventa nullo e si considera assente la dispersione nei dati. Con il crescere invece di  $\theta_1$  si è in presenza di dispersione che aumenta all'aumentare del parametro;

- $\theta_2$  rappresenta l'ampiezza del moto Browniano, quindi influisce sulla componente non dispersa della funzione residuo;
- $\theta_3$  indica il livello di rumore presente nei dati ed è usato come fattore correttivo per la matrice di covarianza del rumore, Eq(3.10).

Pur avendo introdotto un modello per la descrizione della funzione incognita, NSR è classificato come un metodo non parametrico infatti con le Eq(3.3, 3.4 e 3.5) la funzione viene descritta come un processo aleatorio e non in termini deterministici.

In studi di simulazione [47] NSR ha dimostrato di lavorare molto bene, oltre a rispettare i vincoli di non negatività e regolarità, riesce a stimare con buona precisione un'ampia classe di funzioni non negative e non necessariamente simili ad esponenziali o a funzioni gamma. Inoltre come già ricordato permette di avere anche la versione corretta per la dispersione.

Non mancano d'altro canto i difetti, innanzitutto si tratta di un metodo non lineare a differenza per esempio di SVD e cSVD quindi computazionalmente più oneroso. Inoltre come tutti i metodi che prevedono una minimizzazione richiede dei valori iniziali da assegnare al vettore dei parametri  $\theta$  e ai coefficienti di Fourier  $a$ . Questo aspetto sarà ampiamente sviluppato in seguito in quanto è proprio sul valore dei parametri iniziali che ci si è focalizzati per ottimizzare l'algoritmo.

Va poi ricordato che NSR non considera la griglia temporale di campionamento usata in fase di acquisizione ma una griglia virtuale generalmente più fitta ma che non include il tempo  $t = 0$ , nel nostro caso si è scelto un passo di 0.2 secondi. Ciò significa che si avrà la stima della funzione residuo per tempi prossimi allo zero ma non in  $t = 0$ . Questo rappresenta una limitazione, infatti della funzione  $CBF \cdot R(t)$ , in assenza di dispersione, il punto più significativo è proprio il valore assunto in zero. Si procede allora con un'operazione di interpolazione spline.

Per una formulazione più approfondita si veda l'articolo di riferimento [6].

### Ottimizzazione per l'applicazione in DSC

Da quanto visto al paragrafo precedente e come anche esposto in [47] i problemi legati all'uso della tecnica di deconvoluzione NSR sono da ricondurre principalmente all'attribuzione di opportuni valori iniziali ai parametri da stimare. Quest'ultimi vanno infatti ad influenzare fortemente i tempi di calcolo. Si è inoltre riscontrata l'esistenza, per i vari segnali di concentrazione, di combinazioni di valori iniziali che conducono ad un minimo locale o che

forniscono una stima della funzione residuo non conforme alle caratteristiche di fisiologicità. Ovviamente maggiore è la differenza tra i punti iniziali e finali maggiore è lo sforzo computazionale richiesto e maggiore è anche il rischio che lo stimatore termini in un minimo locale. Tali aspetti acquistano sempre più importanza all'aumentare del rumore.

Con questo lavoro si è cercato di far fronte a questi problemi, perseguendo l'obiettivo di assegnare ad ogni voxel e quindi al corrispondente segnale di concentrazione, la miglior combinazione di valori iniziali che potesse al contempo minimizzare sia i tempi di calcolo che la probabilità di ottenere una funzione residuo non fisiologica.

Per riuscire a “personalizzare” i valori iniziali in base al segnale da analizzare è stato effettuato un clustering dei segnali di concentrazione, che verrà descritto al paragrafo 3.4. Ciò ne permette una suddivisione in più classi, dette cluster, caratterizzate dal fatto di contenere segnali con andamento simile. Da quest'operazione, per ogni cluster è calcolabile un segnale, detto centroide, definito come il segnale medio all'interno del cluster stesso. Proprio per la caratteristica di rappresentare l'andamento medio dei segnali appartenenti allo stesso gruppo e quindi essere meno soggetto ai problemi elencati in precedenza (tempo di calcolo, raggiungimento di minimi locali e rumore), il centroide è stato usato per individuare i migliori valori iniziali da applicare poi ad ogni segnale del cluster.

La versione originale di NSR da cui si è partiti prevedeva, per il vettore  $\theta$ , dei valori iniziali di default,  $\theta_{in} = [0.1, 1, 10]$  ottenuti da simulazioni, e per i coefficienti di Fourier un valore per tutti uguale,  $a_i = 10^{-10}$  fissato tramite prior, si richiede infatti che abbiano una distribuzione normale a media nulla e varianza nota. Di conseguenza solo le componenti del vettore  $\theta_{in}$  sono state modificate in quanto si è visto che un solo punto di partenza non era sufficiente per evitare il pericolo dei minimi locali. D'ora in avanti si indicherà con  $\theta_{in}$  il vettore contenente i valori iniziali da assegnare ai parametri e con  $\theta_{out}$  il valore assunto al termine della stima, analogamente per il vettore  $a$ .

Si tratta ora di definire tra quale insieme di valori iniziali scegliere i più adatti da essere usati all'interno del cluster e in base a quali criteri eleggere una terna  $[\theta_1, \theta_2, \theta_3]$  di valori iniziali migliore rispetto alle altre.

Numerosi sono i casi in cui per lo stesso segnale applicando più volte NSR, variando il vettore dei parametri iniziali, il punto di minimo raggiunto non risulta sempre lo stesso, Figura(3.1). Ottenendo stime diverse quindi diverse funzioni residuo e diverse ricostruzioni del segnale. Ciò ha permesso di comprendere l'elevata dipendenza dei risultati finali dall'inizializzazione dei parametri e di riscontrare come per segnali diversi le stime migliori si ottengano partendo da punti iniziali anche molto lontani tra loro.

La decisione finale allora è stata quella di far assumere ad ogni  $\theta_i$  due valori: uno inferiore e uno superiore, in relazione a quanto assunto in prove

	$\theta_1$	$\theta_2$	$\theta_3$
<b>1</b>	1	2	3
<b>2</b>	1	2	80
<b>3</b>	1	10	3
<b>4</b>	1	10	80
<b>5</b>	20	2	3
<b>6</b>	20	2	80
<b>7</b>	20	10	3
<b>8</b>	20	10	80

Tabella 3.2: Terne di valori iniziali  $\theta_{in}$ 

precedenti. Ottenendo  $\theta_1 = [1, 20]$ ,  $\theta_2 = [2, 10]$  e  $\theta_3 = [3, 80]$  le cui combinazioni portano ad otto possibili terne di valori iniziali, Tabella(3.2).

Ad ogni centroide, ottenuto dalla clusterizzazione, è stata allora applicata NSR, con ognuna delle otto possibili terne di parametri iniziali e selezionata quella che ha permesso di ottenere i migliori risultati. La bontà della stima, in una prima versione, veniva valutata solo in termini di valore della funzione obiettivo finale. Nel senso che l'unico parametro discriminante per la scelta era il valore assunto dalla funzione obiettivo, in particolare si considerava il caso in cui era minore. Così facendo però capitava di scegliere dei valori iniziali che portavano alla stima di funzioni residuo non fisiologiche.

Sono stati allora introdotti altri criteri per escludere le terne iniziali non opportune, in modo da valutare la qualità della stima sia in termini di aderenza ai dati, considerando quindi la funzione obiettivo e la somma dei residui quadrati, che di rispetto delle condizioni di fisiologicità per  $R(t)$ . La selezione avviene considerando nell'ordine i seguenti criteri esclusivi:

1. il CBF deve essere entro i primi due massimi locali della funzione  $R(t)$ ;
2. il rapporto tra l'ampiezza del secondo massimo e il primo (CBF) di  $R(t)$  deve essere inferiore a 0.2, quindi il secondo massimo deve risultare minore di un quinto del CBF;
3. la somma dei residui quadrati (RSS) deve essere inferiore a  $1.05 \min\{RSS_i\}$ .

Nel caso in cui dopo l'applicazione di questi tre criteri rimangano più d'una terna si procede selezionando quella che presenta la minima funzione obiettivo finale.

Si arriva così ad associare ad ogni cluster un vettore  $\theta_{in}$  a sua volta connesso ai vettori  $\theta_{out}$  e  $a_{out}$ . Proprio quest'ultimi saranno utilizzati come  $\theta_{in}$  e  $a_{in}$  nel momento in cui si andrà ad applicare NSR ai segnali appartenenti a quel cluster.

Riassumendo i principali passi eseguiti per ottimizzare l'algoritmo sono:

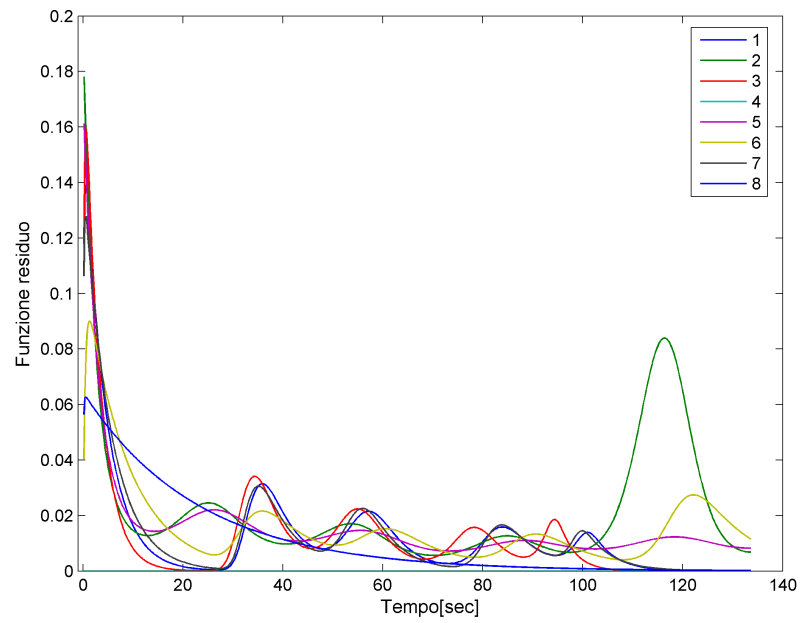


Figura 3.1: Funzioni residuo al variare di  $\theta_{in}$ , quelli elencati in Tabella(3.2), nello stesso segnale. Si può osservare come varino le stime al variare dell'inizializzazione dei parametri e comprendere quindi l'elevata dipendenza dei risultati finali dai punti di partenza scelti.



1. clusterizzazione dei segnali di concentrazione;
2. per ogni cluster, calcolo del relativo centroide;
3. per ogni centroide, applicazione di NSR con ognuno dei  $\theta_{in}$ , definiti in Tabella(3.2);
4. selezione della stima migliore tramite i criteri proposti;
5. per ogni voxel, applicazione di NSR assegnando come  $\theta_{in}$  e  $a_{in}$  rispettivamente  $\theta_{out}$  e  $a_{out}$  calcolati nel relativo centroide.

Un secondo metodo sviluppato per ridurre ulteriormente i tempi di calcolo si basa sulle seguenti considerazioni. L'algoritmo NSR giunge alla stima finale risolvendo due problemi di minimizzazione infatti, come visto al paragrafo precedente, per stimare la funzione incognita (che equivale a stimare il vettore  $a$ ) si deve prima conoscere il vettore dei parametri  $\theta$ . Queste due stime per come l'algoritmo è stato implementato sono una interna all'altra. Nel senso che partendo dal vettore  $\theta_{in}$  si minimizza una prima funzione costo per aggiornare il vettore  $a$  (che alla prima iterazione equivale ad  $a_{in}$ ), con quest'ultimo si minimizza una seconda funzione costo per aggiornare il vettore  $\theta$  e così si prosegue ciclicamente con l'obiettivo di raggiungere un minimo per entrambi le funzioni. La presenza di queste due minimizzazioni e in particolare il fatto che sono una contenuta nell'altra, è uno dei motivi principali per cui NSR è molto pesante computazionalmente.

Da queste considerazioni si è giunti a realizzare una variante dell'algoritmo che verrà indicata con NSR<sub>a-fissi</sub>. Così da distinguerla da NSR<sub>a-stimati</sub> che implementa quanto fin'ora presentato e da NSR<sub>original</sub> che è la versione base da cui si è partiti la quale prevede  $\theta_{in} = [0.1, 1, 10]$  applicato direttamente ad ogni voxel senza nessuna operazione preliminare.

Nel momento in cui si va ad applicare l'algoritmo ad ogni voxel, NSR<sub>a-fissi</sub> prevede di utilizzare comunque per  $\theta_{in}$  e  $a_{in}$  rispettivamente  $\theta_{out}$  e  $a_{out}$  calcolati al relativo centroide. Però la stima della funzione  $R(t)$  avviene solo aggiornando il vettore  $\theta$  quindi minimizzando la relativa funzione costo, senza modificare il vettore  $a$ . In altre parole il moto Browniano e quindi la componente della funzione residuo corretta per la dispersione, rimane quella stimata nel relativo centroide a meno dell'ampiezza che dipende dal parametro  $\theta_2$ .

Un ulteriore artificio per migliorare i tempi di calcolo prevede che in tutte e tre le versioni, prima dell'applicazione dell'algoritmo, la lunghezza del segnale di concentrazione  $C_{VOI}$  venga ridotta così da eliminare la coda del segnale che tende generalmente a zero. Il punto in cui tagliare il segnale non è costante ma individuato in modo che rispetti le condizioni:

1. deve corrispondere ad un tempo almeno doppio rispetto al momento in cui si ha la massima ampiezza del segnale;

2. per almeno 4 campioni successivi al punto individuato, il segnale deve essere minore di un terzo del suo massimo.

Nelle versioni NSR<sub>a</sub>-stimati e NSR<sub>a</sub>-fissi tale operazione avviene solo per i centroidi. I segnali associati ai singoli voxel mantengono invece la lunghezza del centroide relativo al loro cluster di appartenenza. Questo per far sì che le autofunzioni, Eq(3.9) siano calcolate sulla base della stessa griglia temporale e quindi rendere possibile l'uso del vettore  $a$ , stimato nel centroide.

### 3.3.2 Stable Spline

#### Teoria

La *Stable Spline* (SS) è un metodo di deconvoluzione modello-indipendente sviluppato da Pillonetto G. e De Nicolao G. in [34]. Permette di stimare la risposta impulsiva di un sistema stabile, modellandola come una realizzazione di un processo Gaussiano la cui descrizione statistica include informazioni a priori sulla regolarità e sulla BIBO stabilità. L'autocovarianza associata al processo rappresenta ciò che verrà definito *stable spline kernel*.

La stima effettuata della risposta impulsiva è una stima a minima varianza che appartiene ad un reproducing kernel hilbert space (RKHS) è quindi definita in uno spazio infinito dimensionale a differenza di quanto si verifica per i metodi di identificazione parametrici.

L'uscita  $q(t)$  di un sistema dinamico lineare a tempo continuo è espressa come

$$q(t) = L_t^u[f] = \int_0^t f(t-\tau)u(\tau)d\tau, \quad t \in D \quad (3.12)$$

con  $u(t)$  segnale d'ingresso,  $f(t)$  risposta impulsiva e  $D \subset \mathfrak{R}$ . La stessa formulazione può essere fatta con i tempi discreti sostituendo l'operatore di integrale con la convoluzione discreta.

In un problema di identificazione si hanno a disposizione il segnale d'ingresso e un insieme finito di misure rumorose  $y_i, i = 1, \dots, n$

$$y_i = L_{t_j}^u[f] + v_i, \quad i = 1, \dots, n \quad (3.13)$$

le misure sono affette da errore ( $v_i$ ) caratterizzato da una distribuzione normale a campioni indipendenti,  $v_i \sim \mathbf{N}(0, \sigma^2)$ .

Adottando un approccio bayesiano,  $f$ , che appartiene ad uno spazio funzionale infinito dimensionale, viene modellata (in termini stocastici) nel seguente modo:

$$f(t) = \sum_{i=1}^d \theta_i \psi_i(t) + \tilde{f}(t), \quad t \in D \quad (3.14)$$

$$\theta \sim \mathbf{N}(0, \rho I_d), \quad \rho \rightarrow +\infty$$

dove  $\tilde{f}$ , che costituisce il prior di  $f$ , è la realizzazione di un processo Gaussiano a media nulla e autocovarianza  $cov(\tilde{f}(t_i), \tilde{f}(t_j)) = \lambda^2 K(t_i, t_j)$ , nota a meno di un fattore di scala  $\lambda^2$ . In particolare  $K$  indica un kernel di Mercer cioè una mappa  $K : D \times D \rightarrow \mathfrak{R}$  continua, simmetrica e definita positiva.  $\{\psi_i\}_{i=1}^d$  sono funzioni note che combinate linearmente con gli scalari  $\theta_i$  forniscono la componente d'errore di  $f$ , cioè non contenuta nel prior. Con  $\mathcal{B}$  si indica il sottospazio generato da  $\{\psi_i\}_{i=1}^d$  la cui scelta risulta particolarmente importante per ottenere una buona stima della risposta impulsiva.

Avendo scelto sia  $\tilde{f}$  che  $v$  distribuite normalmente allora anche  $f$  dato  $y$  avrà una distribuzione Gaussiana, l'obiettivo è quello di determinare la stima a minima varianza di  $f$ . Per definirla è necessario considerare che ad un kernel di Mercer  $K$  può essere associato in modo univoco uno spazio RKHS  $\mathcal{H}$ , con norma  $\|\cdot\|_{\mathcal{H}}$ , formato da funzioni continue in  $D$ . Se  $\mathcal{H}$  ha dimensione infinita, si dimostra che una realizzazione di  $\tilde{f}$  non appartiene necessariamente ad  $\mathcal{H}$ , tuttavia si può dimostrare che, dato  $y$ , la stima a minima varianza di  $f$  appartiene alla somma diretta tra  $\mathcal{H}$  e  $\mathcal{B}$  ( $\mathcal{H} \oplus \mathcal{B}$ ). Il problema di stima può quindi essere scritto nel seguente modo

$$\tilde{f} = \arg \min_{g \in \mathcal{H} \oplus \mathcal{B}} \sum_{i=0}^n (y_i - L_i^u[g])^2 + \gamma \|\mathbf{P}[g]\|_{\mathcal{H}}^2 \quad (3.15)$$

con  $\mathbf{P}[g]$  che indica la proiezione ortogonale di  $g$  da  $\mathcal{H} \oplus \mathcal{B}$  a  $\mathcal{H}$  e  $\gamma = \sigma^2/\lambda^2$ . Oltre all'importanza dello spazio  $\mathcal{B}$  anche la scelta di  $K$  e  $\gamma$  è determinante per ottenere una buona stima.

In particolare  $K$  riflette le conoscenze che si hanno sulla funzione incognita e influisce su particolari proprietà di  $\mathcal{H}$  per esempio la sua capacità di approssimare un'ampia classe di funzioni.

$\gamma$ , detto parametro di regolarizzazione, bilancia la regolarità della soluzione e l'aderenza ai dati.

In letteratura, per rispettare la condizione di regolarità della funzione da stimare, è comune modellare  $f$  con un processo di Wiener integrato con condizioni iniziali incognite, il kernel viene allora così formulato:

$$W(s, \tau) = cov(\tilde{f}(s), \tilde{f}(\tau)) = \begin{cases} \frac{s^2}{2}(\tau - \frac{s}{3}) & s \leq \tau \\ \frac{\tau^2}{2}(s - \frac{\tau}{3}) & s > \tau \end{cases} \quad (3.16)$$

prende il nome di *cubic spline kernel* e lo si considera definito nel dominio  $S \times S$ ,  $S = [0, 1]$ . Affinché il RKHS,  $\mathcal{H}_W$ , associato al kernel  $W$  sia uno spazio di Sobolev di funzione  $g$  con  $g(0) = \dot{g}(0) = 0$ , è opportuno avere  $\psi_1$  costante e  $\psi_2$  una funzione lineare in modo che  $\mathcal{B}_W = \text{span}\{1, t\}$ ,  $t \in S$ . Si dimostra che così facendo si introduce la condizione di BIBO stabilità per la funzione da stimare.

Il metodo di regolarizzazione che si basa sul kernel  $W$ , Eq(3.16), è ampiamente usato in letteratura, tuttavia non è adatto per la stima della risposta impulsiva di un sistema stabile in quanto:

- per come è stato definito riesce a fare un buon fit senza distorsione nel caso di linee rette invece per la stima di funzioni esponenziali, nel dominio  $X = [0, +\infty)$ , si potrebbe ottenere un fit migliore;
- la varianza del processo associato aumenta con il tempo. Per sistemi stabili però sarebbe auspicabile che l'incertezza della risposta impulsiva diminuisse con il tempo.

Per la stima della funzione  $f$  è allora conveniente scegliere un prior che mantenga gli esponenziali, si deve allora introdurre un mappa che converta l'intervallo non compatto  $X$  in  $S = [0, 1]$ . In tal modo il prior che mantiene gli esponenziali nelle vecchie coordinate, nelle nuove mantiene le rette. Si dimostra inoltre che la stabilità della risposta impulsiva è garantita imponendo che nelle nuove coordinate la funzione si annulli in zero.

Un prior in  $S$  che soddisfi le caratteristiche elencate è un processo di Wiener integrato con condizioni iniziali nulle e derivata prima nulla in zero. La trasformazione temporale richiesta è  $\tau = e^{-\beta t}$ ,  $\tau \in S$ ,  $t \in \mathfrak{R}$ ,  $\beta > 0$  e nelle coordinate originali, il modello per la funzione incognita diventa

$$f(t) = \begin{cases} 0 & t < 0 \\ \theta e^{-\beta t} + \tilde{f}(t) & t \in X \end{cases} \quad (3.17)$$

con  $\theta \sim \mathbf{N}(0, \infty)$  e  $\tilde{f}(t)$  un processo Gaussiano a media nulla, indipendente da  $\theta$  e autocovarianza

$$\text{cov}(\tilde{f}(s), \tilde{f}(t)) = \lambda^2 K(s, t; \beta) \quad (s, t) \in X \times X \quad (3.18)$$

dove

$$K(s, t; \beta) = W(e^{-\beta s}, e^{-\beta t}) \quad (s, t) \in X \times X \quad (3.19)$$

con  $K$  detto *stable spline kernel* e infine

$$\mathcal{B}_K = \text{span}\{e^{-\beta t}\} \quad t \in X \quad (3.20)$$

Riassumendo, la risposta impulsiva si ottiene tramite lo stimatore di Phillips-Tikhonov Eq(3.15) con le variazioni descritte nelle Eq(3.17, 3.18, 3.19 e 3.20). Bisogna però prima conoscere le seguenti grandezze:  $\lambda$  il fattore moltiplicativo del kernel  $K$ ,  $\beta$  costante della mappa di trasformazione temporale e  $\sigma$  che determina la varianza del rumore delle misure. Questi tre parametri costituiscono il vettore  $\xi = [\lambda, \beta, \sigma]$  detto *vettore degli iperparametri*. La stima di quest'ultimi si ottiene massimizzando la probabilità di  $y$  ottenuta integrando, la probabilità congiunta di  $y$  dato  $f$ , in  $f$ .

Per rendere operativa tale formulazione si devono seguire i seguenti step che portano alla stima della risposta impulsiva del sistema,  $\hat{f}$ , essendo noti l'ingresso  $u$  e il vettore delle misure  $y$ .

- Stima del vettore degli iperparametri e del coefficiente  $\theta$

$$\hat{\xi} = \arg \min_{\xi} J(y; \xi) \quad (3.21)$$

$$\hat{\theta} = \frac{C(\hat{\xi})^T M(\hat{\xi})^{-1} y}{C(\hat{\xi})^T M(\hat{\xi})^{-1} C(\hat{\xi})} \quad (3.22)$$

con

$$J(y, \xi) = \frac{1}{2} b(\xi) + \frac{1}{2} y^T A(\xi) y \quad (3.23)$$

$$b(\xi) = \ln(\det(M)) + \ln(C^T M^{-1} C) \quad (3.24)$$

$$A(\xi) = M^{-1} (I_n - C(C^T M^{-1} C)^{-1} C^T M^{-1}) \quad (3.25)$$

$$C(\xi) = (L_1^u[h] \cdots L_n^u[h])^T, \quad h = e^{-\beta s} \quad (3.26)$$

$$M(\xi)|_{i,j} = \lambda^2 L_i^u L_j^u [K(\cdot, \cdot; \xi)] + \sigma^2 \delta_{ij} \quad (3.27)$$

$I_n$  è la matrice identità di dimensioni  $n \times n$  e  $\delta_{ij}$  il delta di Kronecker

- Calcolo della stima della risposta impulsiva

$$\hat{f}(t) = \hat{\theta} e^{-\hat{\beta} t} + \hat{\lambda}^2 \sum_{i=1}^n c_i L_i^u [K(\cdot, t; \hat{\beta})] \quad (3.28)$$

con  $c_i$  i componenti del vettore  $c \in \mathbf{R}^n$  definito come

$$c = (M(\hat{\xi}))^{-1} (y - C(\hat{\xi}) \hat{\theta}) \quad (3.29)$$

Volendo trovare una corrispondenza tra le variabili contenute nell'Eq(2.18) che rappresenta l'integrale di convoluzione nell'ambito della DSC-MRI, e quelle dell'Eq(3.12), si ha che:

- $q(t) = C_{VOI}(t)$ ;
- $u(t) = C_{AIF}(t)$ ;
- $f(t) = \frac{\rho}{k_H} \cdot CBF \cdot R(t)$ .

Per una formulazione più approfondita si veda [34].

### Ottimizzazione per l'applicazione in DSC

Visti i promettenti risultati ottenuti con studi di simulazione in [34] si è pensato di applicare il metodo di deconvoluzione Stable Sline per la stima dei parametri di perfusione emodinamica. In particolare per risolvere l'Eq(2.18), ottenere una stima per la funzione residuo e quindi il valore di CBF.

Come discusso al paragrafo precedente, la funzione da stimare risulta nota nel momento in cui si conosce il vettore degli iperparametri  $\xi$  alla cui stima si giunge risolvendo un problema di ottimizzazione, Eq(3.21).

L'algoritmo utilizzato introduce una variante rispetto alla formulazione esposta, in quanto dà la possibilità di scegliere se alla funzione  $\psi$ , Eq(3.14) assegnare un'esponenziale, che coincide con ciò che propone l'articolo, Eq(3.17), oppure una funzione Gamma-Variata definita come

$$\psi(t|\beta, \mu) = \frac{\beta^\mu}{\Gamma(\mu)} x^{\mu-1} e^{-\beta t} \quad (3.30)$$

con  $\mu$  il parametro di forma e  $\beta$  il fattore di scala. Questo comporta l'aumento degli iperparametri che diventano quattro,  $\xi = [\lambda, \beta, \sigma, \mu]$ .

Va precisato che l'algoritmo considera il vettore degli iperparametri così formato

$$\xi = [\lambda^2, \beta, \sigma^2, \mu] \quad (3.31)$$

d'ora in poi con  $\xi$  si indicherà quest'ultimo vettore e inoltre non lavora con il loro valore effettivo assegnato dall'utente ma ne calcola l'esponenziale così da assicurarne la positività. Verrà allora utilizzata la notazione  $\xi^* = [\lambda^{2*}, \beta^*, \sigma^{2*}, \mu^*]$  se ci si riferisce al valore che l'utente dà in ingresso e quella nell'Eq(3.31) con  $\xi = \exp(\xi^*)$  riferendosi ai valori usati dall'algoritmo.

L'obiettivo che si è cercato di perseguire anche in questo caso è stato l'ottimizzazione dell'algoritmo. In particolare la scelta del kernel da utilizzare e dei parametri iniziali da assegnare ai componenti del vettore  $\xi$  sono i punti in cui si è posta maggiore attenzione. Essendo appunto l'Eq(3.21) un problema di ottimizzazione non lineare nei parametri, è richiesto l'uso di un metodo iterativo per la ricerca del minimo della funzione costo. Tali metodi raggiungono la soluzione muovendosi lungo la funzione obiettivo, partono dal punto corrispondente ai valori iniziali assegnati ai parametri e da questo si spostano alla ricerca di un punto di minimo. Se però la scelta dei punti iniziali non è accurata si rischia di convergere in un minimo locale della funzione costo.

Innanzitutto l'attenzione è stata focalizzata sulla scelta tra funzione esponenziale o Gamma-Variata. Come prima cosa si è cercato di capire l'influenza, in particolare del parametro di forma, sulla funzione Eq(3.30), andando ad osservare come si modifica cambiando  $\mu$ . Si è scelto di far variare  $\mu^*$  nell'intervallo  $[-2, 2]$  con passo 0.4, in quanto risultava assumere tali valori da prove svolte in precedenza fatte usando per valori iniziali quelli di

default previsti dall'algorithm  $\xi^* = [3, -2.3, 1, 0]$ . Le funzioni ottenute sono rappresentate in Figura(3.2)

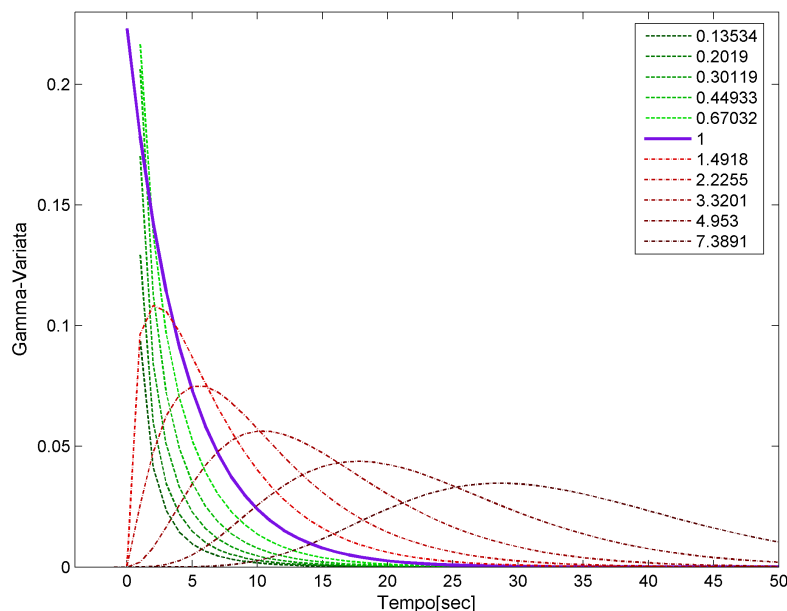


Figura 3.2: Funzione Gamma-Variata al variare del parametro di forma  $\mu^*$ . Si vuole evidenziare come nei casi in cui  $\mu^* < 1$  la funzione ottenuta sia prossima ad un'esponenziale e invece come con  $\mu^* > 1$  sia ben riconoscibile il classico andamento della Gamma-Variata.

Si può notare come per  $\mu \leq 1$  la funzione sia molto prossima ad un'esponenziale e come cambi invece quando  $\mu > 1$ . Ci si è allora concentrati nel comprendere, nei casi in cui veniva stimato un  $\mu > 1$  quanto determinante fosse l'uso della Gamma-Variata rispetto a quello dell'esponenziale.

È stata allora selezionata una popolazione di voxel da una slice e per questi si è applicato l'algorithm SS usando la funzione Gamma-Variata. Nei casi in cui  $\mu$  finale risultò maggiore di uno si applicò nuovamente la SS con la funzione esponenziale. I risultati ottenuti dalla due stime sono stati confrontati analizzando il comportamento della funzione obiettivo, dei residui, del CBF stimato e dei tempi di calcolo.

Si è voluto mantenere per ottimizzare l'algorithm lo stesso ordine descritto per NSR, quindi il clustering dei segnali, il calcolo dei relativi centroidi e da quest'ultimi la selezione dei punti iniziali. Il fine sarà allora determinare un insieme di vettori iniziali,  $\xi_{in}^*$  e un insieme di criteri per stabilire quale conduce alla stima migliore.

Per individuare i vettori  $\xi_{in}^*$  è stata studiata la stabilità dei parametri finali,  $\xi_{out}^*$ , con l'obiettivo di capire quanto quest'ultimi dipendessero dagli iniziali. A differenza di quanto riscontrato per NSR dove in alcune situazioni variando i parametri iniziali si manifestavano sostanziali modifiche della stima, per la SS il valore finale degli iperparametri e della stima stessa risultano molto più indipendenti dei valori iniziali scelti. Ciò ha permesso di evitare di assegnare ad ogni iperparametro due valori che rappresentassero i casi limite e con questi formare tutte le combinazioni possibili. Ma bensì tramite grafici di dispersione è stata evidenziata la presenza di cluster e individuato delle coppie  $\lambda^2, \beta$  finali che si manifestavano con maggiore frequenza. Per quanto riguarda  $\sigma^2$ , sarà inizializzato ad uno, essendo il fattore correttivo della varianza del rumore d'ingresso. Quest'ultima viene stimata calcolando la varianza dei campioni precedenti all'arrivo dell'agente di contrasto in quanto in questi istanti teoricamente il segnale dovrebbe essere nullo.

I criteri per la scelta del  $\xi_{in}^*$  che ha portato a stime migliori, vengono mantenuti gli stessi usati per NSR:

1. il CBF deve essere entro i primi due massimi locali della funzione  $R(t)$ ;
2. il rapporto tra l'ampiezza del secondo massimo e il primo (CBF) di  $R(t)$  deve essere inferiore a 0.2, quindi il secondo massimo deve risultare minore di un quinto del CBF;
3. la somma dei residui quadrati (RSS) deve essere inferiore a  $1.05 \min\{RSS_i\}$ .

Nel caso in cui dopo l'applicazione di questi tre criteri rimangono più d'una terna si procede selezionando quella che presenta la minima funzione obiettivo finale.

Nella stima della funzione residuo con SS non è incluso il vincolo di non negatività. A tal proposito è stata sviluppata una variante dell'algoritmo che dopo aver risolto il problema di minimizzazione, Eq(3.21) e aver calcolato  $\theta$  dall'Eq(3.22), stima la funzione residuo usando l'Eq(3.15). Introducendo allora un secondo problema di minimizzazione, non però contenuto nel primo come avviene in NSR, nella cui funzione obiettivo viene richiesta la non negatività di  $R(t)$ .

Riassumendo, le operazioni eseguite sono:

1. clusterizzazione dei segnali di concentrazione;
2. per ogni cluster, calcolo del relativo centroide;
3. per ogni centroide, applicazione della SS con ognuno dei  $\xi_{in}^*$ ;
4. selezione della stima migliore tramite i criteri proposti;
5. per ogni voxel, applicazione della SS assegnando come  $\xi_{in}^*$  il vettore  $\xi_{out}^*$  calcolati nel relativo centroide e chiedendo vengano rispettate le condizioni di non negatività e fisiologicità.



In seguito per indicare la versione che implementa quanto fin'ora presentato si userà la notazione  $SS_{\text{new}}$ . Per indicare invece la versione originale, che prevede l'applicazione diretta della  $SS$  a tutti i voxel con  $\xi_{in}^* = [3, -2.3, 1]$ ,  $SS_{\text{original}}$ .

### 3.4 Suddivisione in cluster

Il primo step, dei processi di ottimizzazione presentati ai paragrafi precedenti, prevede la classificazione dei segnali di concentrazione,  $C_{VOI}(t)$  in cluster. Con l'obiettivo di determinarne i segnali medi (centroidi), sui quali calcolare i più adatti parametri iniziali per poi proseguire l'analisi di tutti i voxel.

L'algoritmo di clustering usato è il *k-means*. Soluzioni alternative come il fuzzy clustering o il clustering gerarchico sono state scartate, in quanto nel primo caso non si avrebbe ottenuto una classificazione esclusiva ma probabilistica non adatta per l'obiettivo prefissato e la seconda opzione risultava troppo pesante computazionalmente.

Il *k-means* esige sia prefissato il numero dei gruppi in cui classificare i vari elementi e l'appartenenza di un elemento ad un cluster viene determinata valutando la distanza euclidea con il corrispondente centroide. Per la sua semplicità e capacità di convergenza molto rapida ha raggiunto una notevole notorietà pur non garantendo una divisione ottimale delle classi. In particolare, usando come metrica la distanza euclidea, funziona bene quando sono individuabili cluster sferici.

In un primo approccio veniva semplicemente invocata la funzione *k-means*, fornendole i dati e il numero di classi richieste. La suddivisione così ottenuta però non presentava una distribuzione uniforme dei voxel tra i vari cluster. Se ne ritrovavano infatti di fortemente popolati e altri invece molto meno. Avere molti voxel tutti appartenenti allo stesso cluster rappresenta uno svantaggio in quanto il centroide diventa poco rappresentativo dell'andamento dei singoli segnali di concentrazione. Di conseguenza anche i parametri stimati su quel centroide saranno poco adatti ad essere utilizzati come parametri iniziali all'interno del cluster. Questa considerazione è particolarmente importante nel caso di  $NSR_{a\text{-fissi}}$  dove per i singoli segnali viene mantenuto il moto Browniano stimato nel centroide.

Si è allora optato per implementare il clustering in modo che non prevedesse di fissare il numero delle classi ma bensì il numero massimo di componenti per ogni classe. Ciò è stato realizzato sempre utilizzando l'algoritmo *k-means* generando ricorsivamente due sole classi (clustering dicotomico). La condizione di terminazione considera il numero di segnali per cluster; se inferiore ad un valore di soglia viene interrotta la suddivisione altrimenti prosegue formando due nuovi cluster.

Gli istogrammi proposti evidenziano la differenza tra le due tecniche di clustering. A destra la suddivisione, imponendo un massimo di 150 componenti per cluster, porta alla formazione di 12 gruppi. A sinistra l'applicazione diretta del *k-means*. È evidente come la distribuzione sia più uniforme con il secondo approccio.

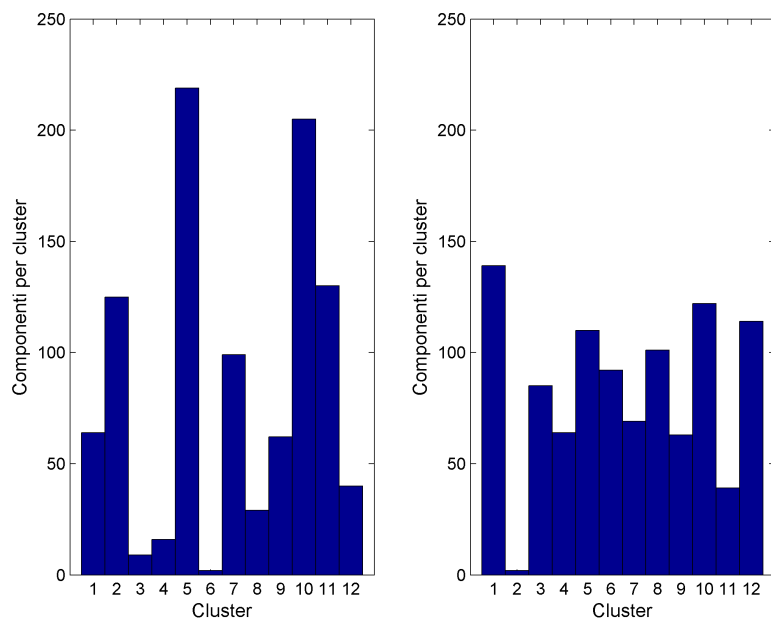


Figura 3.3: Confronto della distribuzione degli elementi tra i vari gruppi con le due tecniche di clustering. A sinistra l'applicazione diretta dell'algoritmo *k-means* fissando il numero di gruppi a 12; a destra il clustering dicotomico imponendo un massimo di 150 elementi per cluster. Questa seconda versione porta ad una distribuzione degli elementi più uniforme tra i vari cluster.

# Capitolo 4

## Risultati

Verranno ora presentati i risultati ottenuti implementando quanto proposto al capitolo precedente per l'ottimizzazione degli algoritmi. Nell'ordine verrà prima visto il caso di NSR mostrando come avviene la scelta, per ogni centroide, dei parametri iniziali  $\theta_{in}$  da utilizzare nei voxel associati al relativo cluster e poi confrontati i risultati derivanti dalle due evoluzioni di NSR, cioè NSR<sub>a</sub>-stimati e NSR<sub>a</sub>-fissi. Lo stesso verrà fatto per la SS soffermandosi prima sulla scelta del kernel (esponenziale o gamma-variata) e sulla definizione dell'insieme degli iperparametri iniziali da applicare ai centroidi. Infine si confronteranno tutte le tecniche con la SVD e la cSVD in un caso di sclerosi multipla con lesioni in grigia valutando il valore di CBF tra le zone di lesione in grigia e la rimanente parte di grigia non lesionata (Normal-Apparenting Gray Matter, NAGM), i relativi tempi di calcolo e la fisiologicità della funzione residuo  $R(t)$ , tra le varie tecniche di deconvoluzione.

### 4.1 Risultati ottenuti da NSR

Tramite le Figure(4.1, 4.2, 4.3, 4.4, 4.5, 4.6, 4.7 e 4.8) si chiarisce come avviene la scelta dei parametri iniziali. Di un centroide si riportano le stime ottenute con NSR per tutte le possibili terne di  $\theta_{in}$  elencate in Tabella(3.2).

Ogni figura è composta da un primo grafico che presenta il segnale di concentrazione,  $C_{VOI}(t)$  misurato e la sua ricostruzione, da un secondo con i residui quindi la differenza tra segnale misurato e ricostruito e infine un terzo con la funzione residuo stimata  $R(t)$ .

In Tabella(4.1) sono riassunte le principali grandezze ottenute dalla stima:  $\theta_{out}$ , il valore della funzione obiettivo e la somma del quadrato dei residui. Per poter seguire i passi eseguiti dall'algoritmo, nella scelta delle migliori  $\theta_{in}$ , si riportano alle ultime tre colonne il massimo locale in cui si trova il CBF, il rapporto tra l'ampiezza del secondo picco e il primo e viene segnalato il rispetto o meno dei tre criteri richiesti affinché una terna possa essere accettata.

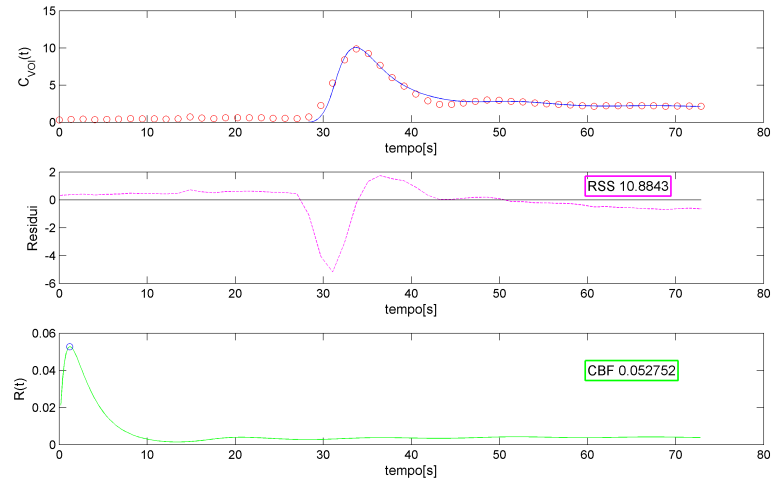


Figura 4.1: Risultati della stima con NSR relativa al quarto centroide iniziando il vettore dei parametri con  $\theta_{in1}$ .

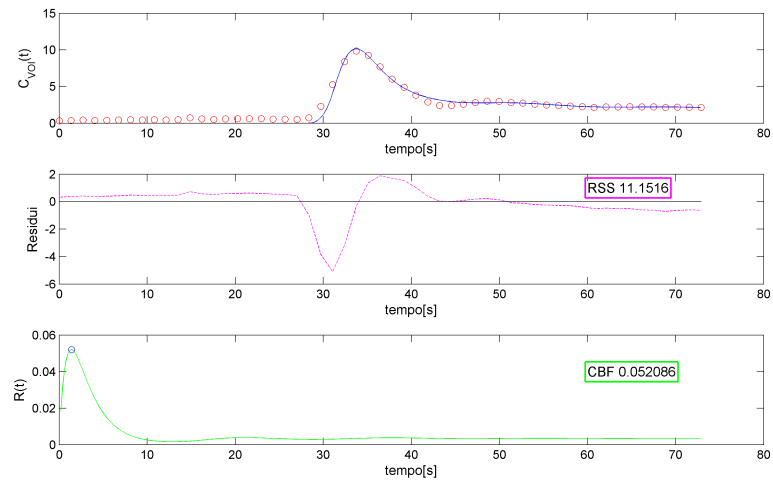


Figura 4.2: Risultati della stima con NSR relativa al quarto centroide iniziando il vettore dei parametri con  $\theta_{in2}$ .

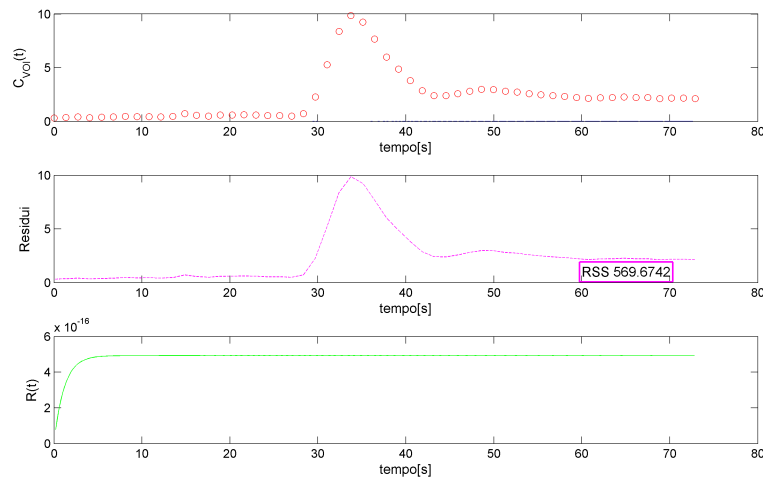


Figura 4.3: Risultati della stima con NSR relativa al quarto centroide iniziando il vettore dei parametri con  $\theta_{in3}$ . Questo è un caso in cui la stima fallisce, non è stato individuato un minimo della funzione obiettivo.

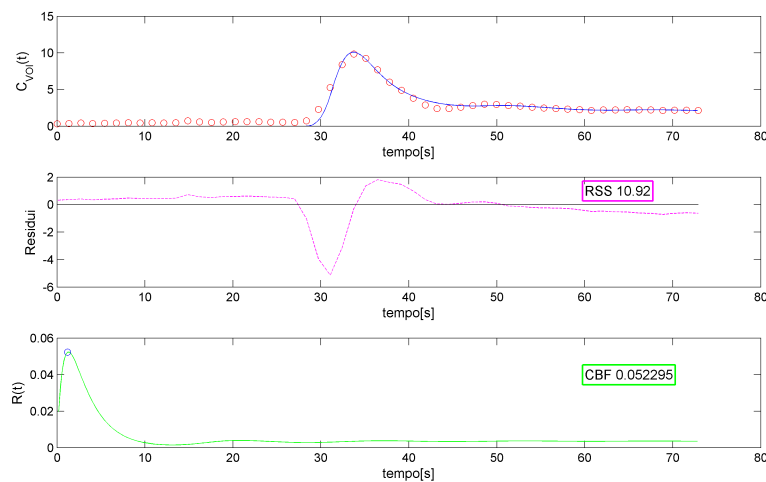


Figura 4.4: Risultati della stima con NSR relativa al quarto centroide iniziando il vettore dei parametri con  $\theta_{in4}$ .

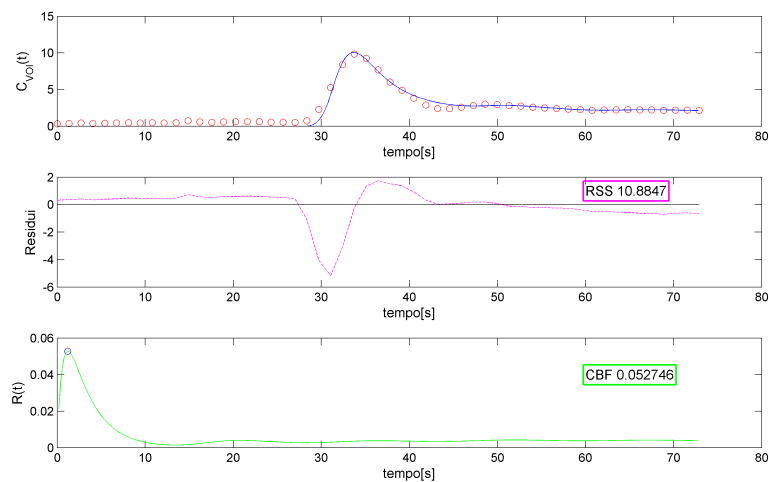


Figura 4.5: Risultati della stima con NSR relativa al quarto centroide iniziando il vettore dei parametri con  $\theta_{in5}$ .

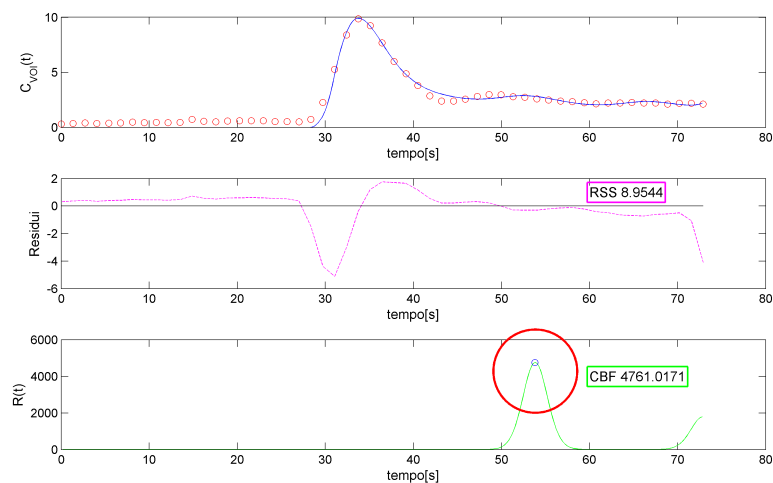


Figura 4.6: Risultati della stima con NSR relativa al quarto centroide iniziando il vettore dei parametri con  $\theta_{in6}$ . In rosso è evidenziato il picco della funzione residuo per sottolineare l'elevato istante temporale in cui si trova, indice di non fisiologicità, nonostante la ricostruzione del segnale di concentrazione sia buona.

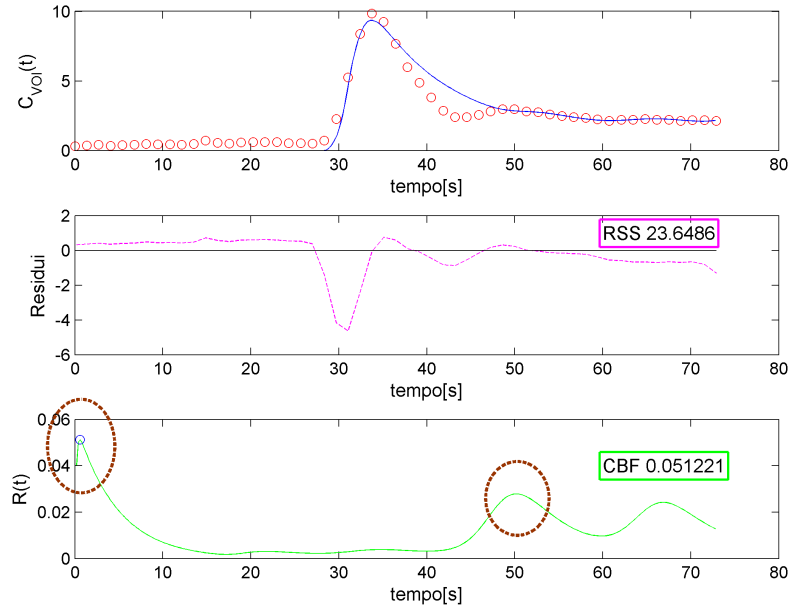


Figura 4.7: Risultati della stima con NSR relativa al quarto centroide iniziando il vettore dei parametri con  $\theta_{in7}$ . In marrone è evidenziato come il picco corrispondente al CBF sia conforme ai criteri di fisiologicità della funzione residuo al contrario delle successive oscillazioni che indicherebbero una produzione autologa di tracciante.

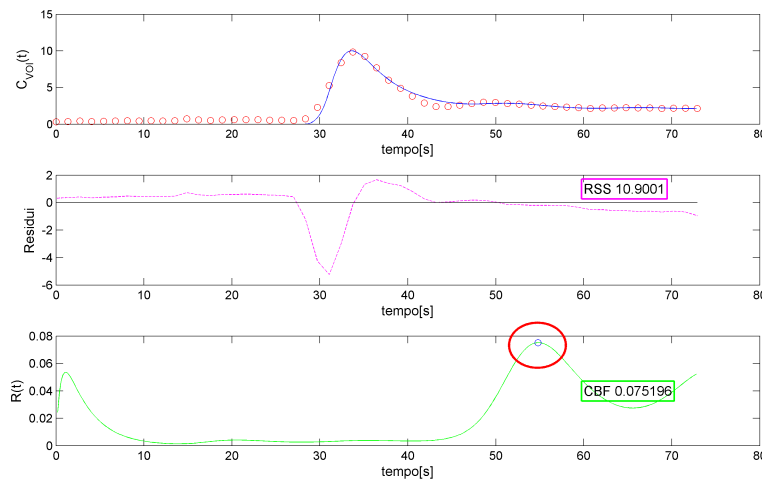


Figura 4.8: Risultati della stima con NSR relativa al quarto centroide iniziando il vettore dei parametri con  $\theta_{in8}$ . In rosso è evidenziato il picco della funzione residuo per sottolineare l'elevato istante temporale in cui si trova, indice di non fisiologicità nonostante la ricostruzione del segnale di concentrazione sia buona.

Centroide 4								
$\theta_{in}$	$\theta_{out1}$	$\theta_{out2}$	$\theta_{out3}$	fobj	RSS	indice CBF	$\frac{2^o\text{picco}}{CBF}$	conforme
<b>1</b>	2.69	1.30	1.66	79.8	10.88	1	0.08	sì
<b>2</b>	2.18	0.87	1.73	81.1	11.15	1	0.07	sì
<b>3</b>	1.15	0.58	2.15	83.4	569.67	-	-	no
<b>4</b>	2.46	1.10	1.68	80.1	10.92	1	0.07	sì
<b>5</b>	<b>2.69</b>	<b>1.29</b>	<b>1.65</b>	<b>79.8</b>	<b>10.88</b>	<b>1</b>	<b>0.08</b>	<b>sì</b>
<b>6</b>	0.02	8.54	1.23	79.7	8.95	4	0.00	no
<b>7</b>	4.67	11.17	4.55	112.9	23.65	1	0.54	no
<b>8</b>	2.96	9.40	1.67	89.6	10.90	4	0.71	no

Tabella 4.1: Parametri stimati per ogni terna di valori iniziali  $\theta_{in}$ . Si riportano nell'ordine: l'indice relativo al vettore  $\theta_{in}$  usato per l'inizializzazione, il vettore  $\theta_{out}$  stimato, il valore della funzione obiettivo, la somma dei residui quadrati, il massimo locale in cui si trova il CBF (indice CBF), il rapporto tra ampiezza del secondo massimo e CBF ( $\frac{2^o\text{picco}}{CBF}$ ) e infine viene indicato se la stima è conforme o meno ai criteri richiesti.

Si ricordano i criteri da soddisfare perchè una terna di  $\theta_{in}$  possa essere considerata adeguata:

1. il CBF deve essere entro i primi due massimi locali della funzione  $R(t)$ ;
2. il rapporto tra l'ampiezza del secondo massimo e il primo (CBF) di  $R(t)$  deve essere inferiore a 0.2, quindi il secondo massimo deve risultare minore di un quinto del CBF;
3. la somma dei residui quadrati (RSS) deve essere inferiore a  $1.05 \min\{RSS_i\}$ .

Si vede innanzitutto che la stima ottenuta inizializzando con  $\theta_{in3}$  non converge quindi verrà subito scartata, Figura(4.3), il primo criterio poi elimina le terne 6 e 8 in cui il CBF si trova come quarto massimo di  $R(t)$ , vedi Figura(4.6 e 4.8). Il secondo criterio non è soddisfatto dalla terna 7, Figura(4.7) e infine delle rimaste tutte verificano la condizione sulla somma dei quadrati dei residui quindi la scelta si baserà sulla funzione obiettivo. In conclusione, per i voxel appartenenti al cluster associato al centroide analizzato, viene scelta come  $\theta_{in}$  la terna alla riga 4 in Tabella(4.1) e i relativi coefficienti di Fourier per il vettore  $a_{in}$ . È importante notare che nei casi che soddisfano tutti i criteri, in questo esempio i numeri 1,2,4 e 5, i vettori stimati  $\theta_{out}$  assumono valori tra loro confrontabili.

Quanto visto in questo esempio, che si riferiva al quarto centroide, viene ripetuto per tutti. Potendo così associare ad ognuno un vettore  $\theta_{in}$  e  $a_{in}$  scelto tra gli otto generati. Per completezza si riportano i risultati ottenuti



in tutti gli altri centroidi, Tabelle(4.2, 4.3, 4.4, 4.5, 4.6, 4.7, 4.8, 4.9, 4.10, 4.11 e 4.12).

Centroide 1								
$\theta_{in}$	$\theta_{out1}$	$\theta_{out2}$	$\theta_{out3}$	fobj	RSS	indice CBF	$\frac{2^o\text{picco}}{CBF}$	conforme
<b>1</b>	1.06	1.47	4.18	133.6	31.35	1	0.01	no
<b>2</b>	1.82	1.68	3.94	128.6	30.01	1	0.02	no
<b>3</b>	0.006	15.60	2.70	121.5	23.19	3	0.35	no
<b>4</b>	2.25	6.76	3.56	120.3	34.31	1	0.07	no
<b>5</b>	0.06	2.65	5.45	126.7	25.51	1	0.01	no
<b>6</b>	<b>0.02</b>	<b>6.86</b>	<b>2.97</b>	<b>119.9</b>	<b>23.93</b>	<b>1</b>	<b>0.15</b>	<b>sì</b>
<b>7</b>	2.30	11.08	3.56	120.0	36.46	1	0.00	no
<b>8</b>	2.29	9.17	3.63	124.6	34.99	1	0.12	no

Tabella 4.2: Parametri stimati per ogni terna di valori iniziali  $\theta_{in}$  relativi al primo centroide.

Centroide 2								
$\theta_{in}$	$\theta_{out1}$	$\theta_{out2}$	$\theta_{out3}$	fobj	RSS	indice CBF	$\frac{2^o\text{picco}}{CBF}$	conforme
<b>1</b>	1.98	10.21	1.72	85.5	16.78	1	0.00	no
<b>2</b>	1.66	2.09	1.84	92.2	14.34	1	0.02	sì
<b>3</b>	1.91	5.34	1.76	89.9	15.57	1	0.05	no
<b>4</b>	1.95	7.06	1.74	90.1	15.90	1	0.07	no
<b>5</b>	1.77	2.50	1.80	91.2	14.81	1	0.03	sì
<b>6</b>	<b>1.79</b>	<b>2.72</b>	<b>1.78</b>	<b>90.9</b>	<b>14.91</b>	<b>1</b>	<b>0.03</b>	<b>sì</b>
<b>7</b>	2.01	12.51	1.74	91.5	16.31	1	0.29	no
<b>8</b>	1.99	14.35	1.73	91.2	16.09	1	0.35	no

Tabella 4.3: Parametri stimati per ogni terna di valori iniziali  $\theta_{in}$  relativi al secondo centroide.

Centroide 3								
$\theta_{in}$	$\theta_{out1}$	$\theta_{out2}$	$\theta_{out3}$	fobj	RSS	indice CBF	$\frac{2^o\text{picco}}{CBF}$	conforme
<b>1</b>	<b>0.02</b>	<b>1.66</b>	<b>0.95</b>	<b>63.0</b>	<b>9.14</b>	<b>1</b>	<b>0.04</b>	<b>sì</b>
<b>2</b>	0.04	5.93	0.95	67.5	8.99	1	0.03	sì
<b>3</b>	0.03	1.67	0.96	63.0	9.14	1	0.04	sì
<b>4</b>	0.04	29.67	0.98	67.5	10.37	1	0.00	no
<b>5</b>	0.02	1.68	0.95	63.0	9.14	1	0.04	sì
<b>6</b>	0.01	1.66	0.95	63.0	9.14	1	0.04	sì
<b>7</b>	2.44	11.94	4.43	117.8	18.62	1	0.03	no
<b>8</b>	5.11	0.89	5.23	150.1	98.30	1	0.00	no

Tabella 4.4: Parametri stimati per ogni terna di valori iniziali  $\theta_{in}$  relativi al terzo centroide.

Centroide 5								
$\theta_{in}$	$\theta_{out1}$	$\theta_{out2}$	$\theta_{out3}$	fobj	RSS	indice CBF	$\frac{2^o\text{picco}}{CBF}$	conforme
<b>1</b>	<b>0.58</b>	<b>0.37</b>	<b>0.51</b>	<b>30.7</b>	<b>5.46</b>	<b>1</b>	<b>0.12</b>	<b>sì</b>
<b>2</b>	2.32	0.53	0.51	31.8	5.51	1	0.12	sì
<b>3</b>	2.63	0.84	0.60	33.9	64.16	-	-	no
<b>4</b>	2.52	0.52	0.48	32.3	64.16	-	-	no
<b>5</b>	4.57	4.98	0.53	41.1	5.62	1	0.22	no
<b>6</b>	4.60	5.49	0.53	41.7	5.63	1	0.29	no
<b>7</b>	8.41	31.84	1.28	60.6	7.44	1	0.19	sì
<b>8</b>	9.58	24.48	0.88	51.4	8.29	1	0.35	no

Tabella 4.5: Parametri stimati per ogni terna di valori iniziali  $\theta_{in}$  relativi al quinto centroide.

Centroide 6								
$\theta_{in}$	$\theta_{out1}$	$\theta_{out2}$	$\theta_{out3}$	fobj	RSS	indice CBF	$\frac{2^o\text{picco}}{CBF}$	conforme
<b>1</b>	2.32	0.82	0.40	27.6	3.95	1	0.07	sì
<b>2</b>	<b>2.24</b>	<b>0.84</b>	<b>0.40</b>	<b>27.5</b>	<b>3.94</b>	<b>1</b>	<b>0.07</b>	<b>sì</b>
<b>3</b>	5.31	1.88	0.38	31.4	14.67	-	-	no
<b>4</b>	2.50	0.88	0.40	27.7	3.95	1	0.07	sì
<b>5</b>	3.92	2.60	0.41	30.1	3.99	1	0.07	sì
<b>6</b>	5.11	5.40	0.40	32.6	4.16	1	0.12	no
<b>7</b>	6.39	18.01	0.52	31.7	4.42	1	0.38	no
<b>8</b>	9.19	24.72	0.45	34.3	5.16	1	0.55	no

Tabella 4.6: Parametri stimati per ogni terna di valori iniziali  $\theta_{in}$  relativi al sesto centroide.

Centroide 7								
$\theta_{in}$	$\theta_{out1}$	$\theta_{out2}$	$\theta_{out3}$	fobj	RSS	indice CBF	$\frac{2^o\text{ picco}}{CBF}$	conforme
<b>1</b>	0.03	2.02	0.34	21.7	2.97	1	0.04	sì
<b>2</b>	0.92	3.79	0.35	24.6	3.06	1	0.03	sì
<b>3</b>	1.11	12.32	0.56	30.3	3.07	1	0.03	sì
<b>4</b>	1.38	4.12	0.36	21.8	3.39	1	0.00	no
<b>5</b>	<b>0.15</b>	<b>2.93</b>	<b>0.36</b>	<b>18.8</b>	<b>2.96</b>	<b>1</b>	<b>0.04</b>	<b>sì</b>
<b>6</b>	0.03	5.99	0.34	25.3	2.93	1	0.03	sì
<b>7</b>	0.06	8.63	0.36	20.7	2.93	1	0.03	sì
<b>8</b>	1.47	99.50	0.45	31.0	3.19	1	0.02st	no

Tabella 4.7: Parametri stimati per ogni terna di valori iniziali  $\theta_{in}$  relativi al settimo centroide.

Centroide 8								
$\theta_{in}$	$\theta_{out1}$	$\theta_{out2}$	$\theta_{out3}$	fobj	RSS	indice CBF	$\frac{2^o\text{ picco}}{CBF}$	conforme
<b>1</b>	0.02	0.66	0.57	35.1	5.54	1	0.10	sì
<b>2</b>	2.24	0.85	0.64	39.7	6.00	1	0.08	no
<b>3</b>	2.41	0.90	0.65	40.0	6.02	1	0.08	no
<b>4</b>	2.33	3.23	0.54	46.8	172.00	-	-	no
<b>5</b>	<b>0.01</b>	<b>0.66</b>	<b>0.57</b>	<b>35.1</b>	<b>5.54</b>	<b>1</b>	<b>0.10</b>	<b>sì</b>
<b>6</b>	0.02	6.07	0.56	46.6	5.39	4	0.00	sì
<b>7</b>	6.00	11.94	4.16	109.5	14.17	1	0.29	no
<b>8</b>	6.69	25.96	2.39	88.6	16.56	3	0.82	no

Tabella 4.8: Parametri stimati per ogni terna di valori iniziali  $\theta_{in}$  relativi all'ottavo centroide.

Centroide 9								
$\theta_{in}$	$\theta_{out1}$	$\theta_{out2}$	$\theta_{out3}$	fobj	RSS	indice CBF	$\frac{2^o\text{ picco}}{CBF}$	conforme
<b>1</b>	0.03	3.71	0.48	38.0	4.64	1	0.02	sì
<b>2</b>	1.29	2.45	0.57	44.5	5.35	1	0.02	no
<b>3</b>	1.34	12.09	0.55	50.7	5.24	1	0.02	no
<b>4</b>	1.53	12.14	0.60	51.6	5.49	1	0.02	no
<b>5</b>	<b>0.02</b>	<b>2.41</b>	<b>0.48</b>	<b>36.8</b>	<b>4.68</b>	<b>1</b>	<b>0.03</b>	<b>sì</b>
<b>6</b>	0.02	5.96	0.48	40.0	4.62	1	0.02	sì
<b>7</b>	0.02	24.76	0.47	38.0	4.91	1	0.00	no
<b>8</b>	1.37	29.52	0.50	47.5	5.27	1	0.02	no

Tabella 4.9: Parametri stimati per ogni terna di valori iniziali  $\theta_{in}$  relativi al nono centroide.

Centroide 10								
$\theta_{in}$	$\theta_{out1}$	$\theta_{out2}$	$\theta_{out3}$	fobj	RSS	indice CBF	$\frac{2^o\text{picco}}{CBF}$	conforme
<b>1</b>	1.16	2.78	0.99	68.9	8.96	1	0.02	no
<b>2</b>	1.29	2.40	1.00	68.5	9.15	1	0.02	no
<b>3</b>	1.56	10.98	1.02	74.1	9.55	1	0.01	no
<b>4</b>	1.53	12.03	1.01	74.5	9.46	1	0.01	no
<b>5</b>	<b>0.02</b>	<b>2.37</b>	<b>0.77</b>	<b>58.0</b>	<b>7.95</b>	<b>1</b>	<b>0.02</b>	<b>sì</b>
<b>6</b>	0.02	3.11	0.78	58.6	7.90	1	0.02	sì
<b>7</b>	1.49	15.03	0.97	69.6	9.33	1	0.01	no
<b>8</b>	1.58	21.22	1.06	77.4	9.57	1	0.01	no

Tabella 4.10: Parametri stimati per ogni terna di valori iniziali  $\theta_{in}$  relativi al decimo centroide.

Centroide 11								
$\theta_{in}$	$\theta_{out1}$	$\theta_{out2}$	$\theta_{out3}$	fobj	RSS	indice CBF	$\frac{2^o\text{picco}}{CBF}$	conforme
<b>1</b>	<b>0.01</b>	<b>0.57</b>	<b>5.36</b>	<b>126.5</b>	<b>31.94</b>	<b>1</b>	<b>0.05</b>	<b>sì</b>
<b>2</b>	2.90	4.37	6.08	139.2	34.99	1	0.48	no
<b>3</b>	0.05	0.60	8.34	134.0	33.10	1	0.04	sì
<b>4</b>	2.91	4.44	6.02	139.2	35.11	1	0.50	no
<b>5</b>	2.80	2.68	6.35	140.0	35.26	1	0.21	no
<b>6</b>	2.90	4.05	6.05	139.2	35.08	1	0.44	no
<b>7</b>	3.02	9.91	5.97	140.6	35.65	1	0.47	no
<b>8</b>	3.03	26.85	7.40	138.7	34.99	1	0.09	no

Tabella 4.11: Parametri stimati per ogni terna di valori iniziali  $\theta_{in}$  relativi all'undicesimo centroide.

Centroide 12								
$\theta_{in}$	$\theta_{out1}$	$\theta_{out2}$	$\theta_{out3}$	fobj	RSS	indice CBF	$\frac{2^o\text{picco}}{CBF}$	conforme
<b>1</b>	0.00	3.86	9.05	164.2	114.44	1	0.07	no
<b>2</b>	0.02	3.64	9.75	163.8	115.28	1	0.06	no
<b>3</b>	<b>0.00</b>	<b>16.15</b>	<b>9.06</b>	<b>168.9</b>	<b>107.22</b>	<b>1</b>	<b>0.05</b>	<b>sì</b>
<b>4</b>	0.02	3.51	9.53	159.8	121.11	1	0.00	no
<b>5</b>	0.00	3.63	9.52	159.8	120.89	1	0.00	no
<b>6</b>	1.60	4.64	13.73	182.5	165.69	1	0.02	no
<b>7</b>	0.01	17.45	8.94	161.5	113.50	1	0.00	no
<b>8</b>	0.00	24.18	9.28	171.0	106.27	1	0.03	sì

Tabella 4.12: Parametri stimati per ogni terna di valori iniziali  $\theta_{in}$  relativi al dodicesimo centroide.

Centroide 13								
$\theta_{in}$	$\theta_{out1}$	$\theta_{out2}$	$\theta_{out3}$	fobj	RSS	indice CBF	$\frac{2^o\text{picco}}{CBF}$	conforme
<b>1</b>	0.00	0.62	7.84	184.3	86.27	4	0.14	sì
<b>2</b>	<b>0.01</b>	<b>0.39</b>	<b>14.61</b>	<b>157.5</b>	<b>90.31</b>	<b>1</b>	<b>0.19</b>	<b>sì</b>
<b>3</b>	0.01	0.76	8.03	181.2	9560.30	1	0.00	no
<b>4</b>	1.27	0.37	18.58	168.7	116.65	1	0.14	no
<b>5</b>	0.01	0.40	14.59	157.5	90.30	1	0.19	sì
<b>6</b>	4.21	1.30	15.89	165.7	100.14	1	0.17	no
<b>7</b>	0.02	0.40	14.56	157.5	90.29	1	0.19	sì
<b>8</b>	4.21	1.30	15.88	165.7	100.13	1	0.17	no

Tabella 4.13: Parametri stimati per ogni terna di valori iniziali  $\theta_{in}$  relativi al tredicesimo centroide.

In un soggetto dopo aver selezionato due slice è stato applicato NSR nelle tre versioni proposte: NSR<sub>original</sub>, NSR<sub>a-stimati</sub> e NSR<sub>a-fissi</sub>. Si ricorda che NSR<sub>a-stimati</sub> e NSR<sub>a-fissi</sub>, rispetto all' algoritmo originale, prevedono un' analisi preliminare che interessa i centroidi, con l' obiettivo di individuare come inizializzare le stime dei segnali associati ad ogni voxel. In NSR<sub>a-fissi</sub> però la stima nei singoli voxel avviene considerando come parametri incogniti solo le componenti del vettore  $\theta$  e tenendo costanti i coefficienti di Fourier  $a$  ai valori stimati nei centroidi. Nel complesso si sono analizzati 21238 voxel, ma non in tutti le stime sono riuscite a convergere. In Tabella(4.14) è indicato il numero di casi in cui l' algoritmo si è interrotto o ha terminato generando dei valori di CBF anomali, cioè Inf (infinito), NaN (Not A Number), inferiori a  $10^{-5}$  o superiori a 100. Situazioni quest' ultime, che indicano una scorretta stima e un' inadeguata ricostruzione del segnale. Si vuole sottolineare come il numero di voxel scartati, o perchè la stima è fallita o perchè ha generato dei valori di CBF anomali, diminuisce con le versioni ottimizzate.

	errori	CBF outlier		
		Inf-NaN	$< 10^{-5}$	$> 100$
<b>NSR<sub>original</sub></b>	161 (0.8%)	223 (1.1%)	1323 (6.2%)	1046 (4.9%)
<b>NSR<sub>a-stimati</sub></b>	0 (0.0%)	2 (0.0%)	1925 (9.1%)	77 (0.4%)
<b>NSR<sub>a-fissi</sub></b>	0 (0.0%)	0 (0.0%)	52 (0.2%)	0 (0.0%)

Tabella 4.14: Numero di casi in cui la stima NSR fallisce a causa della generazione di un errore e casi di stima di CBF anomali.

Delle due slice analizzate ne è stata selezionata una da cui si sono ricavati dei grafici con il fine di valutare le prestazioni delle tre versioni di NSR. I voxel contenuti nella slice in questione sono 12172.

Si riportano tramite boxplot, le distribuzioni della funzione obiettivo finale, della somma del quadrato dei residui e dei CBF, Figure(4.9, 4.10 e 4.11). Si rappresenta così la distribuzione della grandezza servendosi della sua mediana (linea rossa), del venticinquesimo e settantacinquesimo percentile (area delimitata dal rettangolo blu) e degli estremi della popolazione (linee tratteggiate). Mancano le rappresentazioni dei valori detti outlier che verrebbero segnalati nei boxplot con delle croci rosse, è stato necessario non inserirli perchè fuori scala così da facilitarne la lettura. Il loro numero è comunque riportato all'interno delle immagini. Da sottolineare è la loro riduzione tra la versione di NSR originale e le altre.

La Figura(4.9) evidenzia come, rispetto ad  $NSR_{original}$ , con  $NSR_{a-stimati}$  si possa mediamente ottenere una miglior funzione obiettivo riducendosi infatti la mediana, la deviazione standard e gli outlier. Lo stesso non si può dire per  $NSR_{a-fissi}$  infatti si verifica un aumento della funzione obiettivo rispetto ad entrambe le altre versioni.

Per quanto riguarda gli RSS, Figura(4.10) si nota una diminuzione sia nel caso di  $NSR_{a-stimati}$  che  $NSR_{a-fissi}$ . Si sottolinea che l'informazione data dagli RSS è relativa solo alla bontà della ricostruzione del segnale e non tiene conto in alcun modo della fisiologicità della funzione residuo.

La distribuzione dei CBF tramite il boxplot, Figura(4.11) non presenta rilevanti differenze nei tre metodi, significativa è invece la riduzione degli outlier che si ha con  $NSR_{a-stimati}$  e  $NSR_{a-fissi}$ .

I CBF stimati sono confrontati nelle Figure(4.12, 4.13 e 4.14) con dei grafici di dispersione. I risultati ottenuti da  $NSR_{a-stimati}$  e  $NSR_{a-fissi}$  sono comparati con quelli di  $NSR_{original}$ . L'area delimitata dal quadrato individua il 90% della popolazione. I punti esclusi appartengono alle code della funzione di ripartizione congiunta avendo scelto come soglia il 5%. Per i punti inclusi nel quadrato si riportano: la retta interpolatrice e il coefficiente di correlazione ( $r^2$ ). Per ragioni di visualizzazione nei grafici non sono riportati i valori degli outlier ma sono indicati dalle frecce.

Dal primo grafico si nota come  $NSR_{a-stimati}$  riesca ad assegnare dei valori di CBF inferiori a punti in cui  $NSR_{original}$  attribuiva invece valori più elevati. Questo lo si vede dalla presenza di punti lontani dalla bisettrice nella parte di grafico sottostante la retta interpolatrice, dal considerevole numero di outlier indicato dalla freccia orizzontale (7.4%) rispetto a quelli indicati dalle altre e dal coefficiente angolare della retta che interpola i punti nel riquadro. Si hanno comunque dei punti che si allontanano dalla bisettrice spostandosi nella parte superiore del grafico e da esso anche uscendo (0.8%). Una minima parte di punti infine rimane con CBF elevato. Si vede infatti come la densità dei punti diminuisce spostandosi lungo la bisettrice per CBF crescenti e, uscendo dal grafico, la freccia in diagonale indica che al 0.5% dei punti viene attribuito da entrambe le tecniche un CBF maggiore di 0.5.

Le stesse considerazioni si possono fare anche con il secondo grafico, Figura(4.13). Anzi, con  $NSR_{a-fissi}$ , i CBF elevati stimati da  $NSR_{original}$  subis-

cono una diminuzione ancora più marcata. Lo si vede dal coefficiente angolare della retta interpolatrice che diminuisce rispetto al caso precedente e da come varia l'area delimitata dal quadrato. È importante osservare inoltre che le frecce verticale e diagonale non indicano la presenza di outlier, gli unici presenti sono indicati dalla freccia orizzontale (7.9%) si riferiscono quindi a  $NSR_{original}$ , infatti con  $NSR_{a-fissi}$  tali punti tornano ad avere un CBF contenuto nella scala degli assi.

In Figura(4.14) vengono confrontati i CBF ottenuti da  $NSR_{a-stimati}$  e da  $NSR_{a-fissi}$ . L'intervallo che contiene il 90% dei punti escludendo le code della funzione di ripartizione congiunta al 5% subisce un'ulteriore diminuzione e buona parte dei punti che con  $NSR_{a-stimati}$  venivano mappati al di fuori di tale intervallo rientra con  $NSR_{a-fissi}$ .

Interessante è il confronto delle mappe di CBF ottenute con i tre metodi NSR, Figura(4.15). In bianco sono evidenziati gli outlier. A tali punti corrispondono situazioni in cui l'algoritmo fallisce la stima o perchè non riesce a convergere in un punto di minimo della funzione obiettivo o perchè la ricostruzione del segnale avviene con un'inadeguata funzione residuo che porta a CBF atipici. Notevoli sono i risultati generati da  $NSR_{a-fissi}$ , che riesce far fronte a situazioni in cui le altre versioni vanno a vuoto.

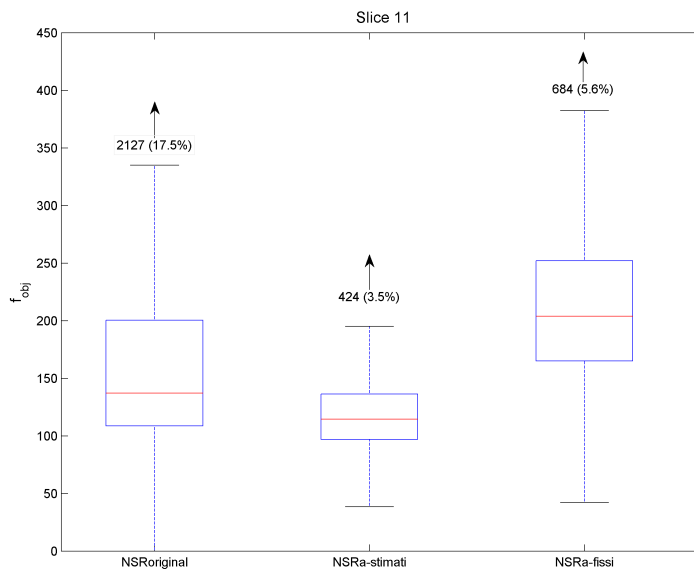


Figura 4.9: Distribuzione della  $f_{obj}$  nelle tre versioni di NSR. Le frecce indicano il numero con la relativa percentuale di outlier

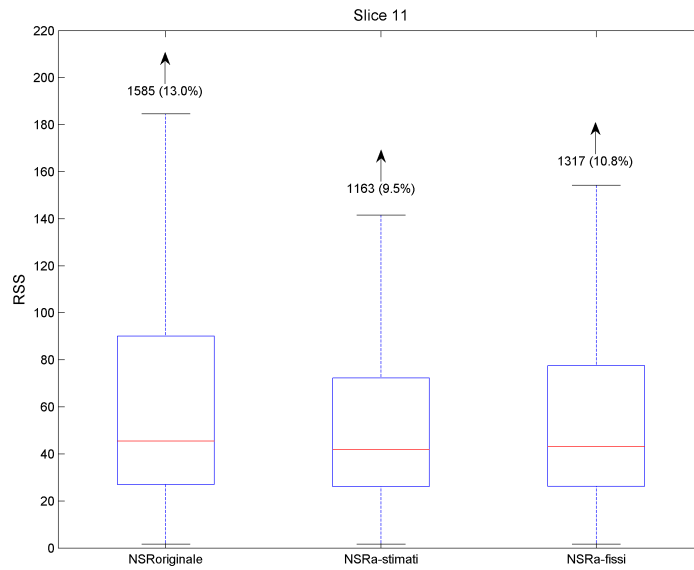


Figura 4.10: Distribuzione degli RSS nelle tre versioni di NSR. Le frecce indicano il numero con la relativa percentuale di outlier

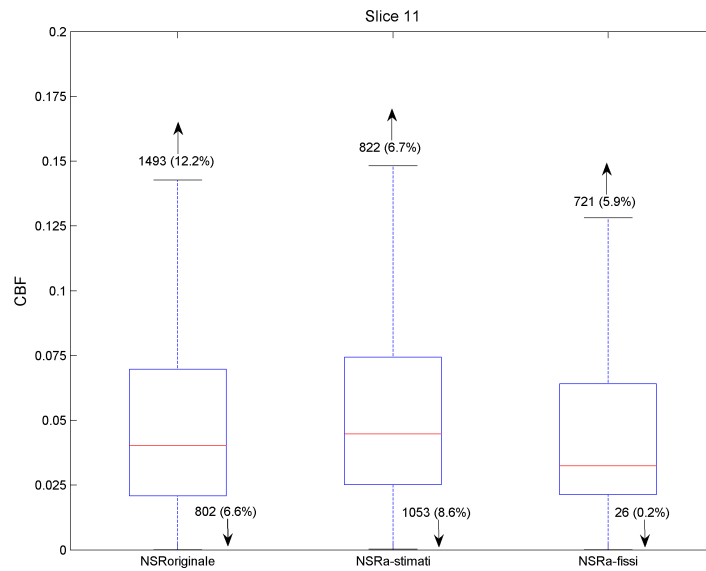


Figura 4.11: Distribuzione dei CBF nelle tre versioni di NSR. Le frecce indicano il numero con la relativa percentuale di outlier



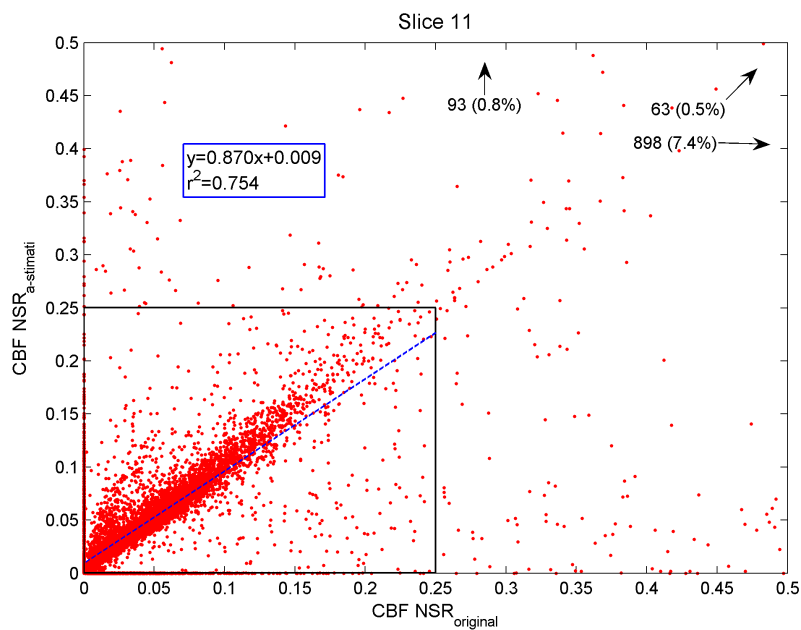


Figura 4.12: Confronto tra CBF ottenuti dalla versione originale e da quella con i coefficienti  $a$  stimati. L'area delimitata dal quadrato individua il 90% della popolazione, su questa porzione viene calcolata la retta interpolatrice e il coefficiente di correlazione  $r^2$ . I punti esclusi appartengono alle code della funzione di ripartizione congiunta avendo scelto come soglia il 5%.

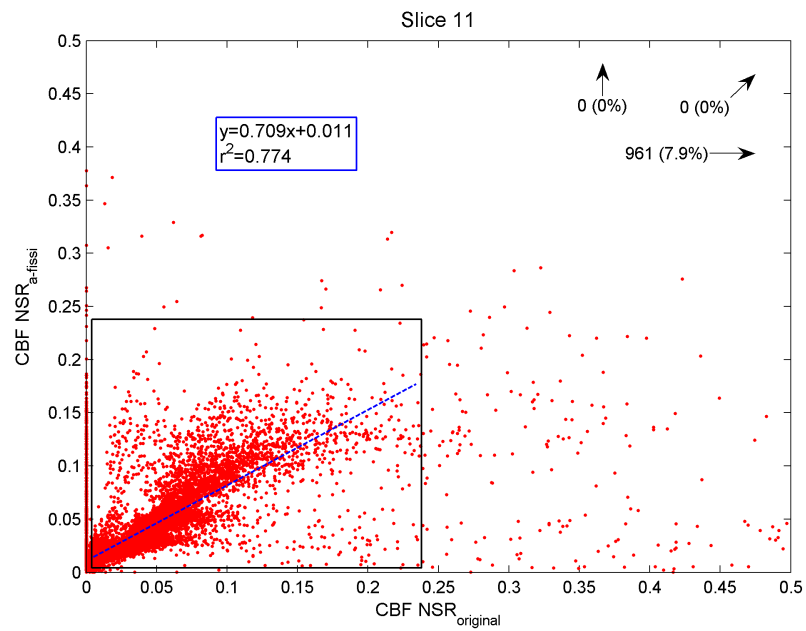


Figura 4.13: Confronto tra CBF ottenuti dalla versione originale e da quella con i coefficienti  $a$  fissi. L'area delimitata dal quadrato individua il 90% della popolazione, su questa porzione viene calcolata la retta interpolatrice e il coefficiente di correlazione  $r^2$ . I punti esclusi appartengono alle code della funzione di ripartizione congiunta avendo scelto come soglia il 5%.

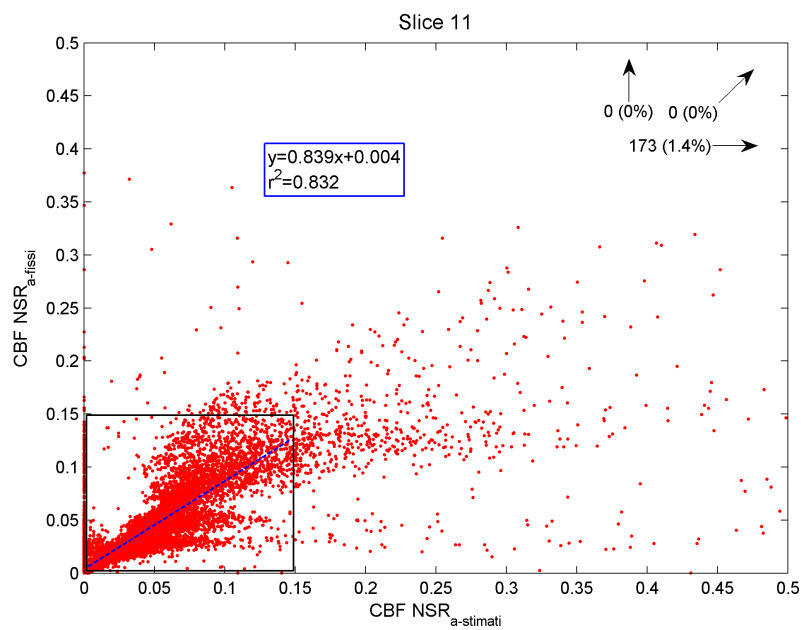


Figura 4.14: Confronto tra CBF ottenuti dalla versione con  $a$  stimati e da quella con i coefficienti  $a$  fissi. L'area delimitata dal quadrato individua il 90% della popolazione, su questa porzione viene calcolata la retta interpolatrice e il coefficiente di correlazione  $r^2$ . I punti esclusi appartengono alle code della funzione di ripartizione congiunta avendo scelto come soglia il 5%

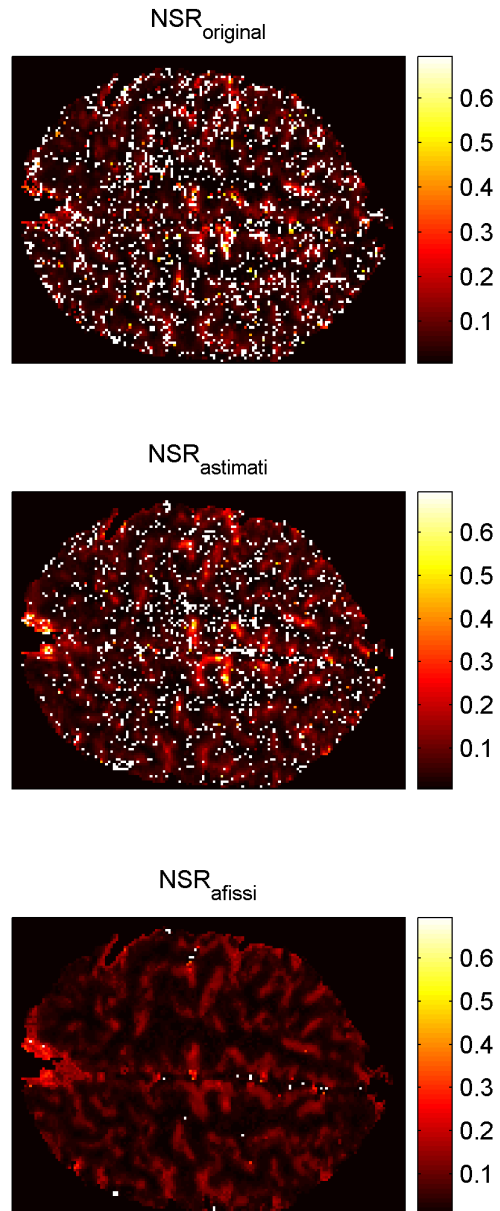


Figura 4.15: Confronto tra le mappe di CBF ottenute dalle tre versioni di NSR. In bianco sono evidenziati gli outlier e i punti dove la stima è fallita. Da sottolineare i significativi miglioramenti con  $NSR_{a-fissi}$ .

Infine vengono confrontati i tempi di calcolo. Relativamente ad una slice, in Tabella(4.15) si riportano i tempi complessivi per l'analisi preliminare dove prevista e l'analisi di ogni voxel, poi il numero di casi in cui l'algoritmo ha impiegato un tempo maggiore a 20 secondi e infine la previsione del tempo necessario per esaminare l'acquisizione di un intero soggetto (12 slice). Successivamente sempre relativamente ad una slice in Figura(4.16) è rappresentata la distribuzione normalizzata dei tempi di calcolo. Si considerano i tempi di una slice perchè il numero complessivo di slice può cambiare con il data-set e oltretutto può capitare di non voler analizzare l'intero volume.

È rilevante notare la significativa riduzione sia dei tempi di calcolo che degli outlier. In particolare la Figura(4.16) evidenzia due aspetti. Come la distribuzione dei tempi, nel passare dalla versione originale a quella con  $a$  stimati, diventi meno uniforme e tenda a restringersi attorno a due istanti temporali. E inoltre come i 3 picchi in corrispondenza di 1.5, 5.5 e 11 secondi, individuabili dalla distribuzione relativa a  $NSR_{original}$ , si spostino verso tempi inferiori, cioè in corrispondenza dei tempi 2 e 9 secondi. Ragguardevoli sono i tempi impiegati da  $NSR_{a-fissi}$  soprattutto se si considerano assieme alle Figure(4.10 e 4.13) relative agli RSS medi e ai CBF stimati.

	centroidi [ore]	voxel [ore]	outlier	intero soggetto [die]
<b><math>NSR_{original}</math></b>	-	42.32	73	21.16
<b><math>NSR_{a-stimati}</math></b>	0.95	19.42	2	9.75
<b><math>NSR_{a-fissi}</math></b>	0.95	0.17	0	0.12

Tabella 4.15: Tempi di calcolo per una slice con le tre versioni di NSR. Sono riportati nell'ordine i tempi, in ore, impiegati per l'analisi preliminare sui centroidi, dove prevista, che verrà eseguita una sola volta nel soggetto, i tempi totali per l'analisi dei voxel di una slice, il numero di outlier, avendo scelto come soglia 20 secondi, e la previsione del tempo impiegato per analizzare un intero soggetto (12 slice), in giorni.

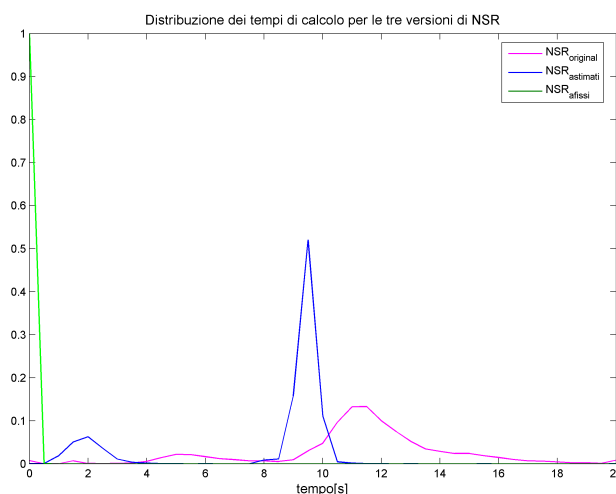


Figura 4.16: Distribuzione normalizzata dei tempi di calcolo in una slice per le tre versioni di NSR. Non sono riportati per motivi di visualizzazione gli outlier ( $> 20$ s) che risultano essere 73 in  $NSR_{original}$ , 2 in  $NSR_{a-stimati}$  e nessuno in  $NSR_{a-fissi}$ .

## 4.2 Risultati ottenuti da SS

Un primo interrogativo relativo alla Stable Spline riguardava, come visto al paragrafo riferito alla sua ottimizzazione, la scelta tra kernel gamma-variata o esponenziale. Dall'analisi di un campione di voxel formato da 100 elementi si è riscontrato per una buona parte di essi (79) un valore di  $\beta$ , parametro di forma, superiore a uno. Ciò, per quanto già illustrato al paragrafo 3.3.2, indica che la funzione  $\psi$ , Eq(3.14), ha effettivamente l'andamento di una gamma-variata. Per questi voxel è stata allora ripetuta l'analisi SS imponendo l'uso del kernel esponenziale. Al fine di poterne cogliere le differenze e apprezzarne i vantaggi, se presenti, dell'uno rispetto all'altro. In sei casi la stima con il kernel esponenziale ha generato dei risultati non fisiologici, dove possibile questi punti vengono indicati in verde nei grafici seguenti.

Con dei grafici di dispersione si sono voluti confrontare la funzione obiettivo, Figura(4.17), la somma dei quadrati dei residui, Figura(4.18), i CBF, Figura(4.19) e tramite dei boxplot la distribuzione dei tempi di calcolo, Figura(4.20) relativi alle due diverse funzioni  $\psi$ .

Per quanto riguarda la funzione obiettivo, Fig(4.17) si rilevano delle minime differenze rispetto all'uso dei due kernel, le maggiori si hanno per i valori più bassi. La retta interpolatrice è comunque prossima alla bisettrice e quasi unitario è il coefficiente di correlazione. Analoga è la situazione

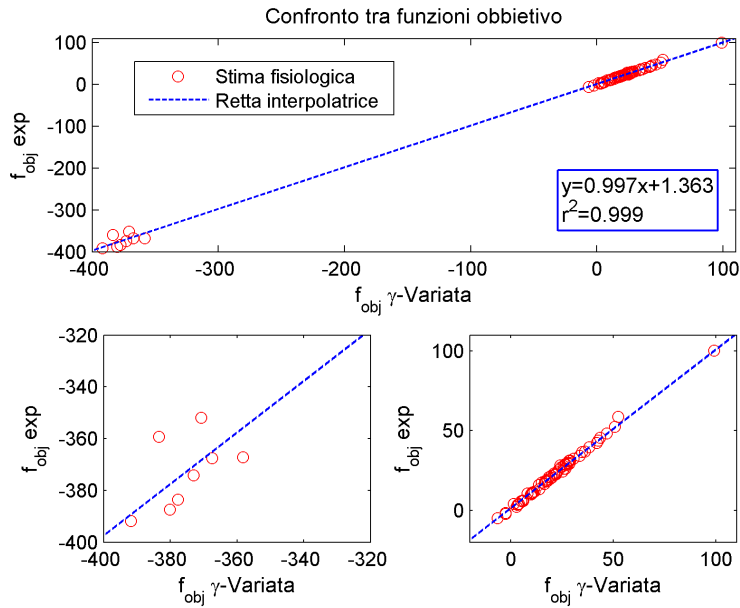


Figura 4.17: Confronto tra le funzioni obiettivo ottenute con i due kernel. Il grafico in alto mostra tutti i voxel del campione, meno dove si hanno stime non fisiologiche, riportando il fit dei punti con la relativa equazione e il coefficiente di correlazione  $r^2$ . I grafici in basso propongono un ingrandimento delle due aree dove si concentrano i punti.

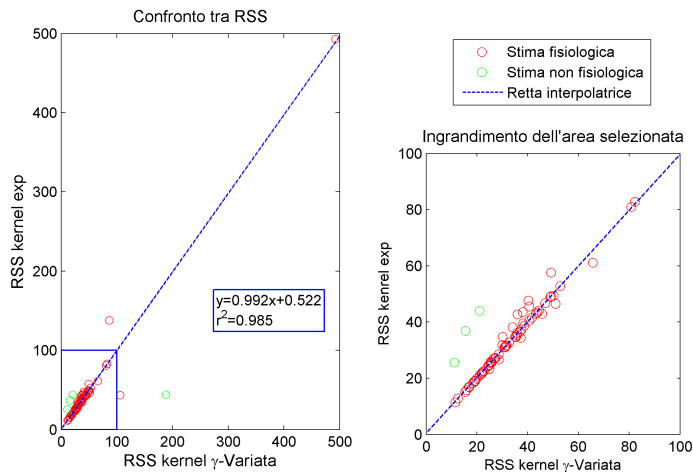


Figura 4.18: Confronto tra RSS derivanti dalle stime effettuate con i due kernel. Dell'area selezionata al grafico di sinistra se ne propone un ingrandimento (grafico di destra). È rappresentata la retta interpolatrice e indicato il coefficiente di correlazione  $r^2$ .

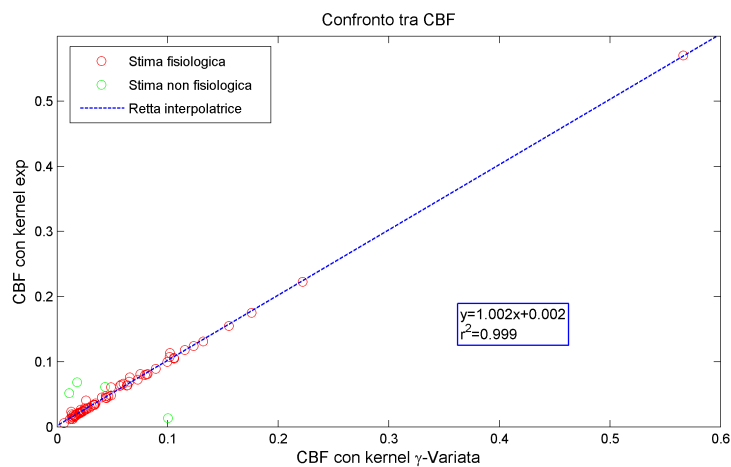


Figura 4.19: Confronto tra CBF derivanti dalle stime effettuate con i due kernel. È rappresentata la retta interpolatrice e indicato il coefficiente di correlazione  $r^2$ .

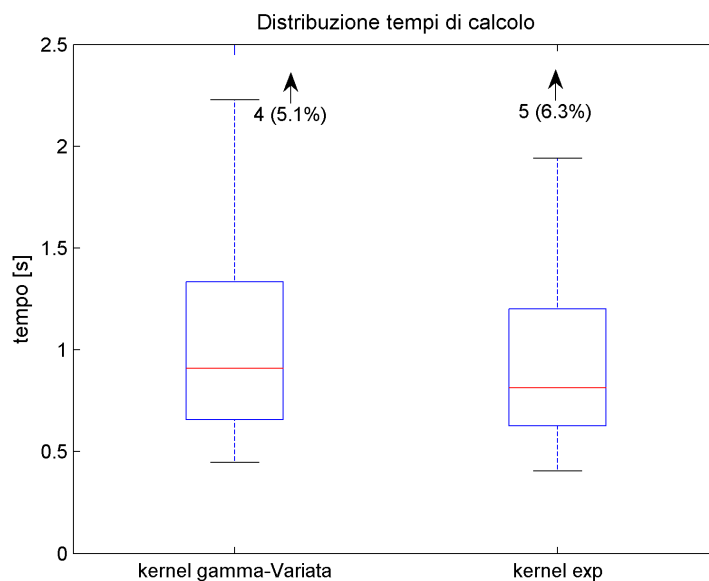


Figura 4.20: Confronto delle distribuzioni dei tempi di calcolo per i due kernel. Si evidenzia come con il kernel esponenziale, la riduzione di una dimensione dello spazio dei parametri, porti ad una diminuzione dei tempi.



relativa agli RSS e ai CBF. Lo stesso non si può dire per i tempi di calcolo che subiscono una diminuzione dovuta al minor numero di parametri da stimare. Si ricorda infatti che nel caso di kernel esponenziale il vettore degli iperparametri è formato da tre grandezze invece che quattro, riducendosi così di una dimensione lo spazio dei parametri. Si è deciso allora di adottare tale kernel nelle versioni proposte di SS visti i minori tempi di calcolo richiesti e considerando che in linea di massima il punto di minimo raggiunto dalla funzione obiettivo non cambia.

Si passa ora a definire l'insieme dei vettori  $\xi_{in}^*$  da sottoporre poi ad ogni centroide. A differenza di quanto riscontrato per NSR dove in alcune situazioni variando i parametri iniziali si manifestavano sostanziali modifiche della stima, per la SS il valore finale degli iperparametri e della stima stessa risultano molto più indipendenti dai valori iniziali scelti. Ciò ha permesso di evitare di assegnare ad ogni iperparametro due valori che rappresentassero i casi limite e con questi formare tutte le combinazioni possibili.

Dall'analisi SS eseguita in un campione di voxel, usando gli iperparametri iniziali di default, si è ottenuto il grafico in Figura(4.21), che relaziona il valore finale di  $\lambda^{2*}$  con quello di  $\beta^*$ . Si possano facilmente individuare dei cluster associabili a della coppie  $\lambda^{2*}, \beta^*$  che potrebbero andare a formare l'insieme dei vettori  $\xi_{in}^*$ .

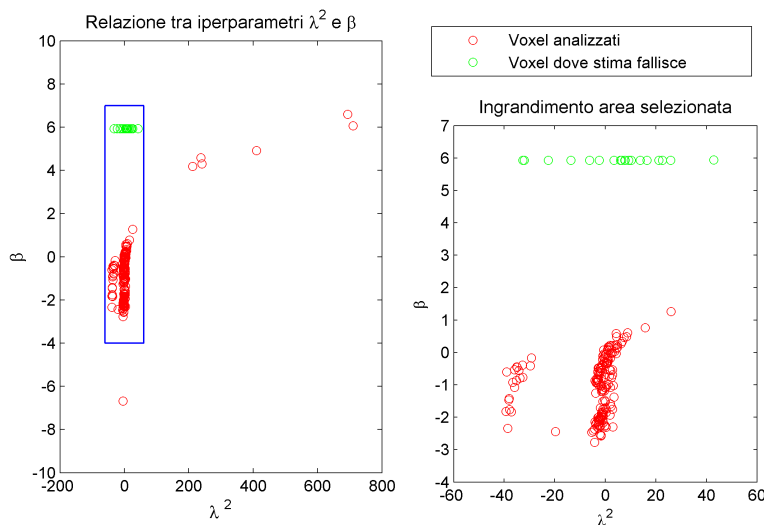


Figura 4.21: Confronto tra  $\lambda^{2*}, \beta^*$ . In particolare il grafico di destra, che rappresenta l'ingrandimento dell'area selezionata in quello di sinistra, permette di distinguere due cluster centrati in  $(-40, -1)$  e  $(3, -1)$ . I punti in verde che hanno  $\beta^*$  più elevato mostrano una funzione residuo particolarmente conforme ai criteri di fisiologicità a cui non corrisponde però un altrettanto buona ricostruzione del segnale.

Per dimostrare l'importanza di avere degli iperparametri iniziali molto prossimi a quelli finali, ai voxel appartenenti al cluster rosso di sinistra, Figura(4.21) è stata riapplicata la SS imponendo come  $\xi_{in}^*$  il vettore  $\xi_{out}^*$  ottenuto dall'analisi precedente. Si è scelto di farlo solo per questo cluster in quanto è quello che più si è discostato dal valore iniziale di  $\lambda^{2*}$  che era 3. In Figura(4.22) sono riportati i risultati. Vengono confrontati i valori assunti da funzione obiettivo, RSS, CBF e i tempi di calcolo per i due diversi vettori  $\xi_{in}^*$ .

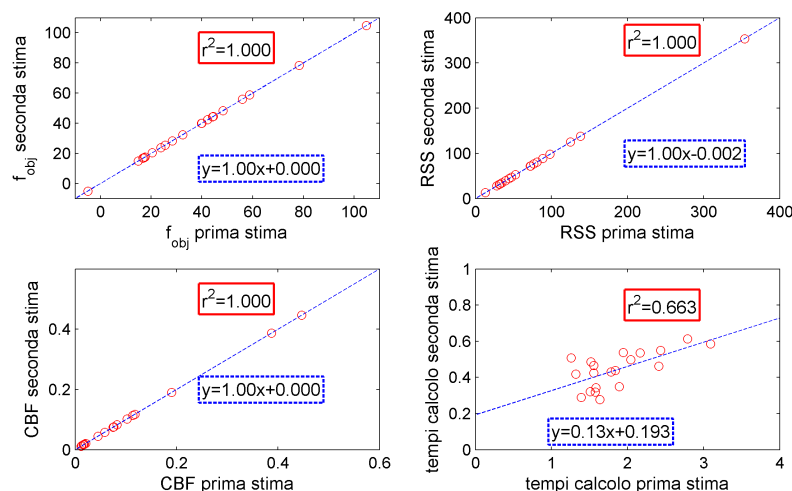


Figura 4.22: Influenza degli iperparametri iniziali

La netta diminuzione dei tempi di calcolo e le minime variazioni delle altre grandezze, giustificano l'uso per ogni voxel di un vettore  $\xi_{in}^*$  "personalizzato" in funzione del centroide associatogli.

Riprendendo il grafico in Figura(4.21), l'insieme dei vettori degli iperparametri iniziali é stato definito come in Tabella(4.16).

	$\lambda^{2*}$	$\beta^*$	$\sigma^{2*}$
<b>1</b>	-40	-1	1
<b>2</b>	3	-1	1

Tabella 4.16: Vettori iperparametri iniziali  $\xi_{in}^*$

Dopo aver individuato il kernel da utilizzare (esponenziale) e gli iperparametri con cui inizializzare la stima per ogni centroide, sono state applicate le due versioni di Stable Spline ( $SS_{original}$  e  $SS_{new}$ ) allo stesso campione di voxel usato per NSR.

Vengono riportati i risultati delle operazioni preliminari svolte nei centroidi da  $SS_{new}$ . Le Tabelle(4.17, 4.18, 4.19, 4.20, 4.21, 4.22, 4.23, 4.24, 4.25, 4.26, 4.27, 4.28 e 4.29) riassumono le principali grandezze ottenute dalla stima:  $\xi_{out}^*$ , il valore della funzione obiettivo e la somma del quadrato dei residui. Per poter seguire i passi eseguiti dall'algoritmo, nella scelta delle migliori  $\xi_{in}^*$ , si riportano alle ultime tre colonne il massimo locale in cui si trova il CBF, il rapporto tra l'ampiezza del secondo picco e il primo e viene segnalato il rispetto o meno dei tre criteri richiesti affinché una terna possa essere accettata.

Centroide 1								
$\xi_{in}^*$	$\lambda^{2*}$	$\beta^*$	$\sigma^{2*}$	fobj	RSS	indice CBF	$\frac{2^{o}picco}{CBF}$	conforme
<b>1</b>	0.82	-1.96	1.94	31.6	23.94	1	0.02	sì
<b>2</b>	<b>0.83</b>	<b>-1.96</b>	<b>1.95</b>	<b>31.6</b>	<b>23.92</b>	<b>1</b>	<b>0.02</b>	<b>sì</b>

Tabella 4.17: Parametri stimati al primo centroide per ogni terna di valori iniziali  $\xi_{in}^*$ . Si riportano nell'ordine: l'indice relativo al vettore  $\xi_{in}^*$  usato per l'inizializzazione, il vettore  $\xi_{out}^*$  stimato, il valore della funzione obiettivo, la somma dei residui quadrati, il massimo locale in cui si trova il CBF (indice CBF), il rapporto tra ampiezza del secondo massimo e CBF ( $\frac{2^{o}picco}{CBF}$ ) e infine viene indicato se la stima è conforme o meno ai criteri richiesti.

Centroide 2								
$\xi_{in}^*$	$\lambda^{2*}$	$\beta^*$	$\sigma^{2*}$	fobj	RSS	indice CBF	$\frac{2^{o}picco}{CBF}$	conforme
<b>1</b>	<b>-1.42</b>	<b>-2.33</b>	<b>1.78</b>	<b>17.5</b>	<b>16.96</b>	<b>1</b>	<b>0.07</b>	<b>sì</b>
<b>2</b>	-1.43	-2.33	1.78	17.5	16.97	1	0.07	sì

Tabella 4.18: Parametri stimati al secondo centroide per ogni terna di valori iniziali  $\xi_{in}^*$ .

Centroide 3								
$\xi_{in}^*$	$\lambda^{2*}$	$\beta^*$	$\sigma^{2*}$	fobj	RSS	indice CBF	$\frac{2^{o}picco}{CBF}$	conforme
<b>1</b>	-0.04	-2.51	0.85	54.0	59.70	1	0.21	no
<b>2</b>	<b>-0.04</b>	<b>-2.51</b>	<b>0.85</b>	<b>54.0</b>	<b>59.71</b>	<b>1</b>	<b>0.21</b>	<b>no</b>

Tabella 4.19: Parametri stimati al terzo centroide per ogni terna di valori iniziali  $\xi_{in}^*$ .

Centroide 4								
$\xi_{in}^*$	$\lambda^{2*}$	$\beta^*$	$\sigma^{2*}$	fobj	RSS	indice CBF	$\frac{2^\circ \text{picco}}{CBF}$	conforme
<b>1</b>	<b>-4.89</b>	<b>-2.32</b>	<b>4.31</b>	<b>-22.4</b>	<b>5.45</b>	<b>1</b>	<b>0.16</b>	sì
<b>2</b>	-4.90	-2.33	4.31	-22.4	5.46	1	0.16	sì

Tabella 4.20: Parametri stimati al quarto centroide per ogni terna di valori iniziali  $\xi_{in}^*$ .

Centroide 5								
$\xi_{in}^*$	$\lambda^{2*}$	$\beta^*$	$\sigma^{2*}$	fobj	RSS	indice CBF	$\frac{2^\circ \text{picco}}{CBF}$	conforme
<b>1</b>	<b>1.07</b>	<b>0.02</b>	<b>2.46</b>	<b>-40.8</b>	<b>3.19</b>	<b>1</b>	<b>0.00</b>	sì
<b>2</b>	1.08	0.02	2.46	-40.1	3.19	1	0.00	sì

Tabella 4.21: Parametri stimati al quinto centroide per ogni terna di valori iniziali  $\xi_{in}^*$ .

Centroide 6								
$\xi_{in}^*$	$\lambda^{2*}$	$\beta^*$	$\sigma^{2*}$	fobj	RSS	indice CBF	$\frac{2^\circ \text{picco}}{CBF}$	conforme
<b>1</b>	<b>-76.21</b>	<b>-1.36</b>	<b>-2.52</b>	<b>-37.0</b>	<b>4.48</b>	<b>1</b>	<b>0.00</b>	sì
<b>2</b>	-39.44	-1.37	-2.53	-37.0	4.48	1	0.00	sì

Tabella 4.22: Parametri stimati al sesto centroide per ogni terna di valori iniziali  $\xi_{in}^*$ .

Centroide 7								
$\xi_{in}^*$	$\lambda^{2*}$	$\beta^*$	$\sigma^{2*}$	fobj	RSS	indice CBF	$\frac{2^\circ \text{picco}}{CBF}$	conforme
<b>1</b>	<b>-3.33</b>	<b>-2.16</b>	<b>2.70</b>	<b>-17.2</b>	<b>5.36</b>	<b>1</b>	<b>0.10</b>	sì
<b>2</b>	<b>-3.33</b>	<b>-2.17</b>	<b>2.70</b>	<b>-17.2</b>	<b>5.36</b>	<b>1</b>	<b>0.10</b>	sì

Tabella 4.23: Parametri stimati al settimo centroide per ogni terna di valori iniziali  $\xi_{in}^*$ .

Centroide 8								
$\xi_{in}^*$	$\lambda^{2*}$	$\beta^*$	$\sigma^{2*}$	fobj	RSS	indice CBF	$\frac{2^\circ \text{picco}}{CBF}$	conforme
<b>1</b>	<b>-1.60</b>	<b>2.52</b>	<b>-2.52</b>	<b>-32.5</b>	<b>3.01</b>	<b>1</b>	<b>0.02</b>	sì
<b>2</b>	-2.59	-1.60	2.52	-32.5	3.01	1	0.02	sì

Tabella 4.24: Parametri stimati all'ottavo centroide per ogni terna di valori iniziali  $\xi_{in}^*$ .

Centroide 9								
$\xi_{in}^*$	$\lambda^{2*}$	$\beta^*$	$\sigma^{2*}$	fobj	RSS	indice CBF	$\frac{2^o\text{picco}}{CBF}$	conforme
<b>1</b>	<b>-1.48</b>	<b>-0.98</b>	<b>2.44</b>	<b>-25.6</b>	<b>4.57</b>	<b>1</b>	<b>0.00</b>	<b>sì</b>
<b>2</b>	-1.48	-0.98	2.44	-25.6	4.57	1	0.00	sì

Tabella 4.25: Parametri stimati al nono centroide per ogni terna di valori iniziali  $\xi_{in}^*$ .

Centroide 10								
$\xi_{in}^*$	$\lambda^{2*}$	$\beta^*$	$\sigma^{2*}$	fobj	RSS	indice CBF	$\frac{2^o\text{picco}}{CBF}$	conforme
<b>1</b>	-33.60	-0.97	2.77	23.6	38.61	1	0.00	no
<b>2</b>	<b>-1.15</b>	<b>-19.2</b>	<b>0.61</b>	<b>-17.2</b>	<b>3.81</b>	<b>1</b>	<b>0.03</b>	<b>sì</b>

Tabella 4.26: Parametri stimati al decimo centroide per ogni terna di valori iniziali  $\xi_{in}^*$ .

Centroide 11								
$\xi_{in}^*$	$\lambda^{2*}$	$\beta^*$	$\sigma^{2*}$	fobj	RSS	indice CBF	$\frac{2^o\text{picco}}{CBF}$	conforme
<b>1</b>	-34.04	-0.54	5.53	6.1	20.09	1	0.00	no
<b>2</b>	<b>-2.46</b>	<b>-1.75</b>	<b>2.41</b>	<b>-13.1</b>	<b>5.89</b>	<b>1</b>	<b>0.02</b>	<b>sì</b>

Tabella 4.27: Parametri stimati all'undicesimo centroide per ogni terna di valori iniziali  $\xi_{in}^*$ .

Centroide 12								
$\xi_{in}^*$	$\lambda^{2*}$	$\beta^*$	$\sigma^{2*}$	fobj	RSS	indice CBF	$\frac{2^o\text{picco}}{CBF}$	conforme
<b>1</b>	<b>-1.73</b>	<b>-1.82</b>	<b>2.51</b>	<b>-1.4</b>	<b>9.28</b>	<b>1</b>	<b>0.02</b>	<b>sì</b>
<b>2</b>	-1.73	-1.81	2.51	-1.4	9.29	1	0.02	sì

Tabella 4.28: Parametri stimati al dodicesimo centroide per ogni terna di valori iniziali  $\xi_{in}^*$ .

Centroide 13								
$\xi_{in}^*$	$\lambda^{2*}$	$\beta^*$	$\sigma^{2*}$	fobj	RSS	indice CBF	$\frac{2^o\text{picco}}{CBF}$	conforme
<b>1</b>	-2.26	-2.31	2.51	-5.5	7.23	1	0.11	sì
<b>2</b>	<b>-2.26</b>	<b>-2.31</b>	<b>2.51</b>	<b>-5.5</b>	<b>7.23</b>	<b>1</b>	<b>0.11</b>	<b>sì</b>

Tabella 4.29: Parametri stimati al tredicesimo centroide per ogni terna di valori iniziali  $\xi_{in}^*$ .

In Tabella(4.30) è indicato il numero di casi in cui l'algoritmo si è interrotto o ha terminato generando dei valori di CBF anomali, cioè Inf (infinito), NaN (Not A Number), inferiori a  $10^{-5}$  o superiori a 100. Situazioni quest'ultime, che indicano una scorretta stima e un'inadeguata ricostruzione del segnale. Si vuole sottolineare come il numero di voxel scartati, o perchè la stima è fallita o perchè ha generato dei valori di CBF anomali, diminuisce con la versione ottimizzata.

	errori	CBF outlier		
		Inf-NaN	$< 10^{-5}$	$> 100$
<b>SS<sub>original</sub></b>	0 (0.0%)	405 (1.9%)	42 (0.2%)	0 (0.0%)
<b>SS<sub>new</sub></b>	0 (0.0%)	147 (0.7%)	17 (0.1%)	0 (0.0%)

Tabella 4.30: Numero di casi in cui la stima SS fallisce a causa della generazione di un errore e casi di stima di CBF anomali.

Delle due slice analizzate ne è stata selezionata una da cui si sono ricavati dei grafici con il fine di valutare le prestazioni delle due versioni di SS. I voxel contenuti nella slice in questione sono 12172. Si riportano tramite boxplot, gli andamenti della funzione obiettivo finale, della somma del quadrato dei residui e dei CBF, Figure(4.23, 4.24 e 4.25). Mancano le rappresentazioni dei valori detti outlier, è stato necessario non inserirli perchè fuori scala così da facilitare la lettura del grafico. Il loro numero è comunque riportato all'interno delle immagini. Da sottolineare è la loro riduzione tra la versione di SS originale e la nuova. Oltre a questo aspetto non sono riscontrabili particolari differenze sia nella distribuzione della funzione obiettivo sia in quella degli RSS che dei CBF.

I CBF stimati sono confrontati nella Figura(4.26) con un grafico di dispersione. L'area delimitata dal quadrato individua il 90% della popolazione. I punti esclusi appartengono alle code della funzione di ripartizione congiunta avendo scelto come soglia il 5%. Per i punti inclusi del quadrato si riportano: la retta interpolatrice e il coefficiente di correlazione ( $r^2$ ). Per ragioni di visualizzazione nei grafici non sono riportati gli outlier ma vengono indicati dalle frecce. Si nota come SS<sub>new</sub> riesca ad assegnare dei valori di CBF inferiori a punti in cui SS<sub>original</sub> attribuiva invece valori più elevati. Questo lo si vede dalla presenza di punti lontani dalla bisettrice nella parte di grafico sottostante la retta interpolatrice e dal coefficiente angolare della retta che interpola i punti nel riquadro. Con SS per entrambe le versioni non si hanno stime di CBF troppo elevate e nei casi in cui SS<sub>original</sub> fornisce un valore maggiore di 0.25, generalmente SS<sub>new</sub> lo conferma.

Si riportano in Figura(4.27) le mappe di CBF ottenute dalle due versioni di SS. In bianco sono evidenziati gli outlier. A tali punti corrispondono situazioni in cui l'algoritmo fallisce la stima o perchè non riesce a convergere in un punto di minimo della funzione obiettivo o perchè la ricostruzione del

segnale avviene con un'inadeguata funzione residuo che porta a CBF atipici. Ancora una volta non sono evidenti particolari differenze se non che  $SS_{new}$  riesce far fronte a situazioni in cui la versione originale va a vuoto.

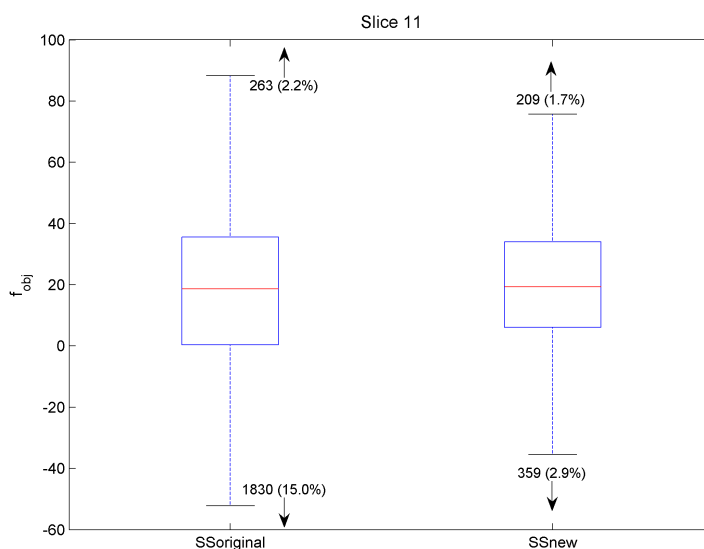


Figura 4.23: Distribuzione della  $f_{obj}$  nelle due versioni di SS. Le frecce indicano il numero con la relativa percentuale di outlier

Infine vengono confrontati i tempi di calcolo. Relativamente ad una slice, in Tabella(4.31) si riportano i tempi complessivi per l'analisi preliminare, dove prevista, e per l'analisi di ogni voxel, poi il numero di casi in cui l'algoritmo ha impiegato un tempo maggiore a 5 secondi e infine la previsione del tempo necessario per esaminare un intero soggetto (12 slice). Successivamente, sempre relativamente ad un slice, è rappresentata la distribuzione normalizzata dei tempi di calcolo in Figura(4.28) escludendo gli outlier. Se ne può notare un miglioramento con la versione  $SS_{new}$  dovuto principalmente alla diminuzione degli outlier. Infatti dalla Figura(4.28) si vede come vengano mantenuti i due picchi in corrispondenza dei tempi 0.2 e 0.6 secondi e diminuiscano i punti al di fuori. Si considerano i tempi di una slice perchè il numero complessivo di slice può cambiare con il data-set e oltretutto può capitare di non voler analizzare l'intero volume.

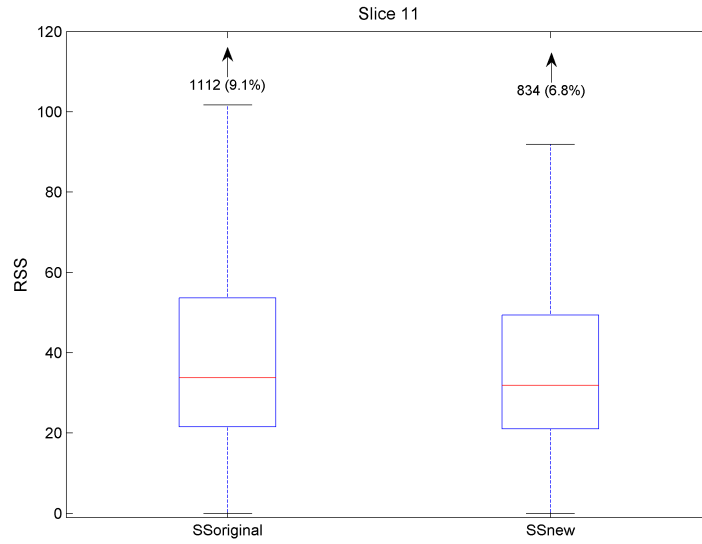


Figura 4.24: Distribuzione degli RSS nelle due versioni di SS. Le frecce indicano il numero con la relativa percentuale di outlier

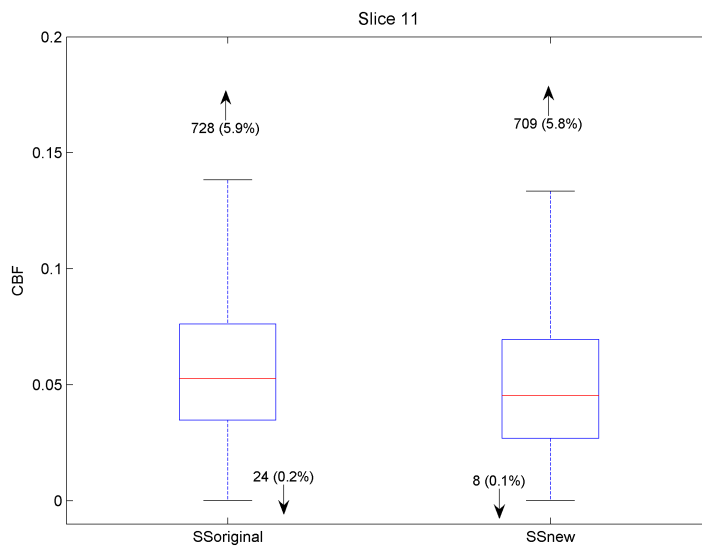


Figura 4.25: Distribuzione dei CBF nelle due versioni di SS. Le frecce indicano il numero con la relativa percentuale di outlier



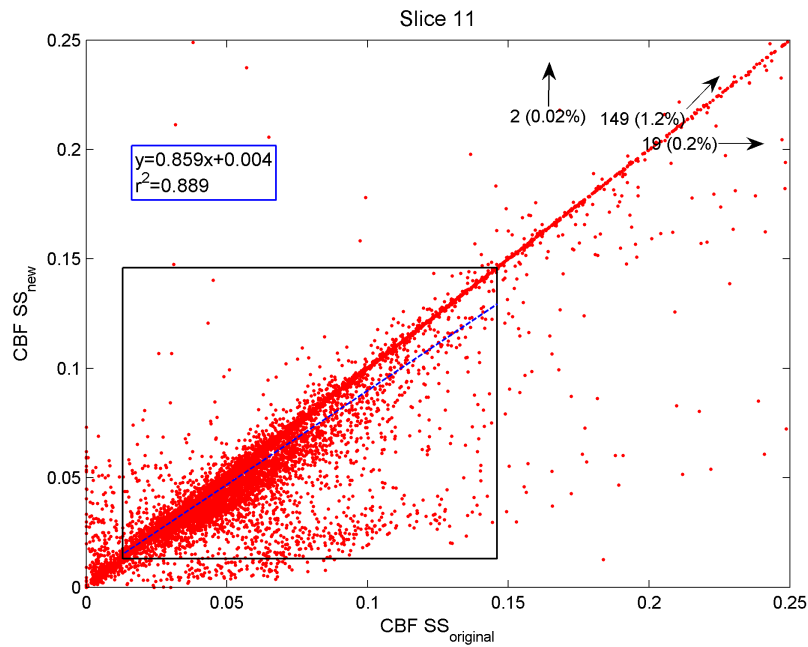


Figura 4.26: Confronto tra CBF ottenuti da  $SS_{original}$  e da  $SS_{new}$ . L'area delimitata dal quadrato individua il 90% della popolazione, su questa porzione viene calcolata la retta interpolatrice e il coefficiente di correlazione  $r^2$ . I punti esclusi appartengono alle code della funzione di ripartizione congiunta avendo scelto come soglia il 5%.

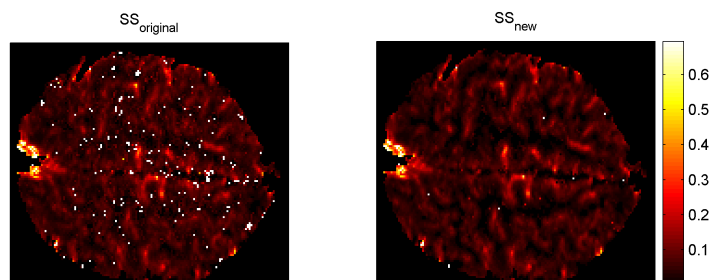


Figura 4.27: Confronto tra le mappe di CBF ottenute dalle due versioni di SS. In bianco sono evidenziati gli outlier e i punti dove la stima è fallita.

	centroidi [s]	voxel [ore]	outlier	intero soggetto [ore]
<b>SS<sub>original</sub></b>	-	1.40	219	16.80
<b>SS<sub>new</sub></b>	17.37	1.03	150	12.36

Tabella 4.31: Tempi di calcolo per una slice con le due versioni di SS. Sono riportati nell'ordine i tempi, in secondi, impiegati per l'analisi preliminare sui centroidi, dove prevista, che verrà eseguita una sola volta nel soggetto, i tempi totali per l'analisi dei voxel di una slice in ore, il numero di outlier, avendo scelto come soglia 5 secondi, e la previsione del tempo impiegato per analizzare un intero soggetto (12 slice), in ore.

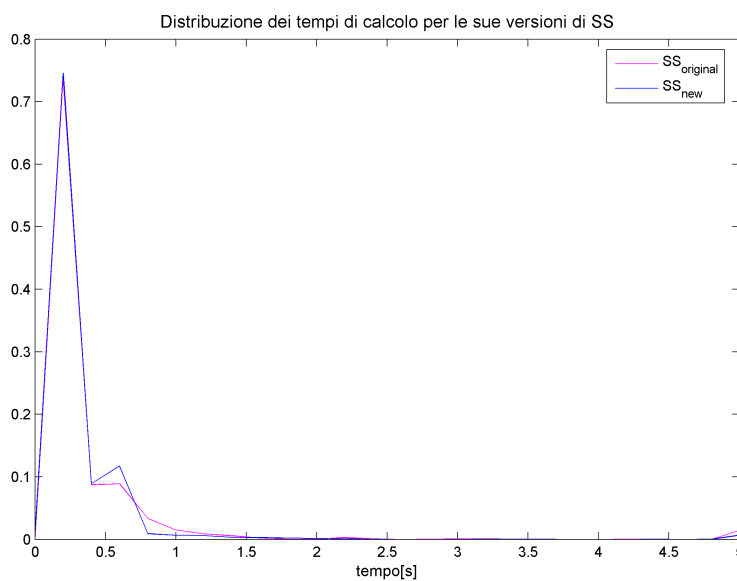


Figura 4.28: Distribuzione normalizzata dei tempi di calcolo in una slice per le due versioni di SS. Non sono riportati per motivi di visualizzazione gli outlier ( $> 5s$ ) che risultano essere 219 in SS<sub>original</sub> e 150 in SS<sub>new</sub>.

### 4.3 Confronto tra più tecniche di deconvoluzione

La sclerosi multipla (SM) è una patologia infiammatoria degenerativa che interessa il sistema nervoso centrale. È caratterizzata da diverse tipologie di decorsi, in alcuni casi si verificano successive remissioni e peggioramenti in altri l'incremento della disabilità risulta essere costante nel tempo. È una malattia demielinizzante, comporta quindi una progressiva degenerazione della mielina. La mielina è la guaina che riveste gli assoni dei neuroni permettendo la trasmissione rapida ed integra degli impulsi nervosi. Mediamente in condizioni fisiologiche la velocità di trasmissione degli impulsi è di  $100m/s$ , in soggetti affetti da SM si può scendere fino a  $5m/s$ . Si assiste quindi ad un progressivo rallentamento degli impulsi che vanno dal sistema nervoso centrale al periferico e alle relative parti interessate. Le aree in cui la mielina viene compromessa si dicono placche, la SM è conosciuta anche con il nome di sclerosi a placche.

Si riteneva che la sede delle placche fosse principalmente la sostanza bianca (WM) e le lesioni in grigia (GM) ne fossero solo una conseguenza. Recenti studi [9, 10, 24] hanno messo in discussione questa convinzione, rivalutando l'importanza alle placche in GM, in quanto quelle in WM da sole non sono sufficienti per spiegare completamente i deficit cognitivi e clinici sviluppatasi in alcuni soggetti [11, 33, 5]. Più ipotesi sono state fatte sulla relazione tra lesioni in GM e in WM: la patologia in GM potrebbe essere primaria (cioè causa delle lesioni in WM) oppure secondaria (quindi causata dal processo degenerativo degli assoni) o, come sembra più probabile, essere un'iterazione dei due processi a causare i deficit nei soggetti.

La comunità scientifica è ora interessata a capire quali siano le cause della formazione delle lesioni così da poter intervenire precocemente. Da studi ex-vivo in prossimità delle placche in GM è stata riscontrata la presenza di microglia, indice di un danno cerebrale, e macrofagi [19]. È possibile allora attribuire le lesioni ad un processo infiammatorio, del quale però non si conoscono le cause. A tal scopo rilevante risulta lo studio in-vivo e recenti ipotesi suggeriscono che un deficit della perfusione cerebrale possa essere implicato nella genesi delle lesioni [46]. Questo il motivo per cui la tecnica della DSC-MRI trova applicazione in casi di SM.

Da una slice, di un soggetto appartenente al data-set, in cui sono presenti lesioni in GM, è stato valutato il CBF tra NAGM e zone di GM corrispondenti a lesioni. Con NAGM (Normal Appearing Gray Matter) si indicano le parti di materia grigia apparentemente non lesionate. Il confronto è stato fatto considerando il CBF stimato con la tecnica SVD (tecnica di riferimento in DSC), la sua variante cSVD, Figura(4.29) i tre metodi basti su NSR, Figura(4.30) e i due su SS, Figura(4.31).

Le zone corrispondenti a lesione sono state individuate tramite una procedura semi-automatica. L'algoritmo esposto in [44] provvede alla selezione di alcune regioni candidate ad essere lesioni, sfruttando le informazioni for-

nite dalle sequenze: FLAIR che permette di eliminare il contributo del fluido cerebro-spinale e DIR che lascia solo la GM. Infine tali scelte vengono confermate o rifiutate da un medico. Per quanto riguarda la segmentazione dell'immagine per individuare la materia grigia è stato utilizzato il toolbox *Statistical Parametric Mapping* (SPM) versione 8. La segmentazione avviene sulle acquisizioni strutturali pesate T1 è quindi indispensabile anche l'operazione di coregistrazione eseguita sempre con SPM8. Nell'ordine si ha quindi: coregistrato l'immagine al template DSC e segmentato. L'algoritmo fornisce come risultato delle mappe probabilistiche che rappresentano, per ogni voxel, la probabilità di appartenere ad uno specifico tessuto. I parametri utilizzati per la segmentazione sono quelli di default previsti da SPM8 e per operazione di interpolazione si è usato l'algoritmo *nearest neighbor* così da preservare le proprietà probabilistiche delle mappe. Dalla mappa relativa alle aree di materia grigia è stata ottenuta la corrispondente maschera imponendo una soglia pari al 90%.

Dalle Figure(4.29, 4.30 e 4.31) si nota come tutti i metodi stimino un CBF inferiore nelle zone lese. Per apprezzarne meglio le diversità in Tabella(4.32) sono riportate le differenze percentuali di CBF tra le zone lese e quelle apparentemente sane, calcolate sulla mediana non trattandosi di distribuzioni gaussiane. Si riportano inoltre in Tabella(4.32) i risultati del test non parametrico di Kolmogorov-Smirnov che mostrano come venga sempre rifiutata l'ipotesi nulla. Tale ipotesi afferma che la funzione di ripartizione dei CBF in zone di lesioni è la stessa di quella dei CBF in NAGM. Avendo scelto come livello di significatività il 5% e ottenendo sempre p-value inferiori si può concludere che i CBF stimati nelle due zone provengono da due popolazioni con differente distribuzione.

Metodo di deconvoluzione	$\frac{CBF_{lesGM} - CBF_{NAGM}}{CBF_{NAGM}} 100\%$	p-value
SVD	-40.5	$9.5 \cdot 10^{-33}$
cSVD	-35.3	$2.0 \cdot 10^{-30}$
NSR <sub>original</sub>	-48.8	$4.0 \cdot 10^{-25}$
NSR <sub>a-stimati</sub>	-47.2	$1.9 \cdot 10^{-26}$
NSR <sub>a-fissi</sub>	-45.0	$1.0 \cdot 10^{-29}$
SS <sub>original</sub>	-23.5	$3.4 \cdot 10^{-16}$
SS <sub>new</sub>	-28.2	$1.7 \cdot 10^{-18}$

Tabella 4.32: Differenze percentuali tra CBF stimati nelle zone di lesione e CBF stimati nella NAGM per ognuno dei metodi di deconvoluzione confrontati, calcolati con la mediana non avendo una distribuzione gaussiana e risultati del test statistico non parametrico di Kolmogorov-Smirnov ( $\alpha = 0.05$ ).

4.3. CONFRONTO TRA PIÙ TECNICHE DI DECONVOLUZIONE 85

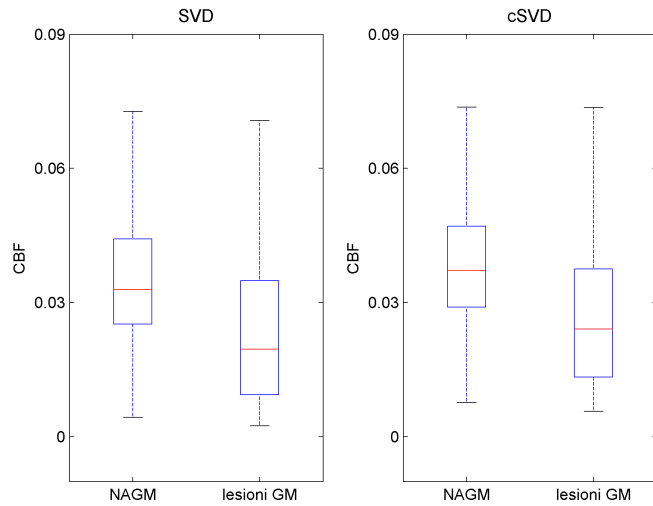


Figura 4.29: Distribuzioni dei CBF tra NAGM e lesioni in GM con SVD e cSVD, calcolate alla slice 11 del soggetto analizzato.

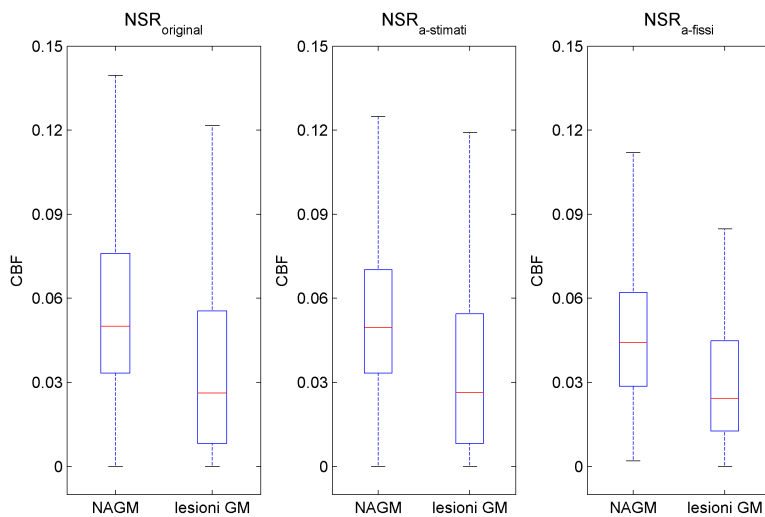


Figura 4.30: Distribuzioni dei CBF tra NAGM e lesioni in GM con le tre versioni di NSR, calcolate alla slice 11 del soggetto analizzato.

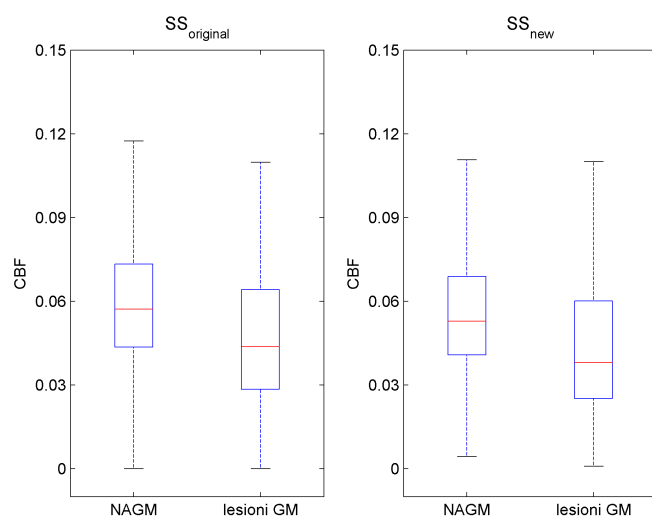


Figura 4.31: Distribuzioni dei CBF tra NAGM e lesioni in GM con le due versioni di SS, calcolate alla slice 11 del soggetto analizzato.

Si riportano poi i tempi di calcolo medi dei voxel analizzati con la relativa deviazione standard, Figura(4.32). In questo grafico, per quanto riguarda  $NSR_{original}$ , per renderlo confrontabile con gli altri casi sono stati esclusi 13 voxel che risultavano avere tempo medio di sette ore.

Fin'ora si è posta l'attenzione principalmente sul valore di CBF, calcolato come  $\max\{R(t)\}$ . È certamente una grandezza fondamentale nello studio della perfusione emodinamica ma non da meno è la funzione residuo da cui viene calcolata. Da  $R(t)$ , dalla teoria della diluizione, ci si attende sia una funzione positiva, regolare, decrescente con massimo in  $t = 0$  in assenza di dispersione o al più con il suo unico massimo in  $t > 0$ , ma comunque prossimo a zero, in presenza di dispersione. Per valutare le funzioni residuo stimate viene proposta una mappa che presenta colore verde nei punti in cui la funzione residuo ha CBF entro i suoi primi due massimi locali e rapporto tra ampiezza del secondo massimo e CBF inferiore a 0.2. Colore rosso altrimenti.

Nelle mappe ottenute dai risultati di SVD e cSVD, Figura(4.33), predomina il colore rosso. Dovuto alle frequenti oscillazioni riscontrabili nelle funzioni residuo stimate da questi metodi. In Figura(4.34) si hanno le mappe relative alle tre versioni di NSR. Nelle prime due, i numerosi voxel rossi corrispondono sia ai punti in cui la stima fallisce, Tabella(4.14) che ai punti dove si ha una buona ricostruzione del segnale ma la funzione residuo non presenta le caratteristiche volute. Al contrario nella terza mappa, relativa a  $NSR_{a-fissi}$ , predomina il colore verde. La funzione residuo nella quasi totalità dei casi soddisfa le condizioni richieste in quanto viene mantenuto

### 4.3. CONFRONTO TRA PIÙ TECNICHE DI DECONVOLUZIONE 87

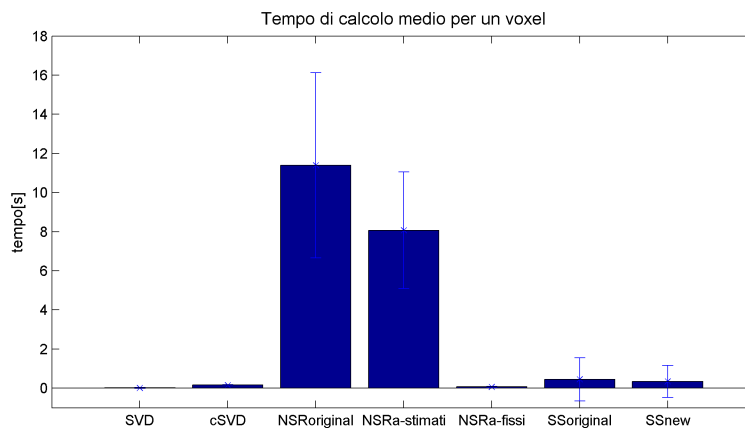


Figura 4.32: Tempo di calcolo medio con la relativa deviazione standard, calcolati nella slice 11 del soggetto analizzato per ognuno dei metodi di deconvoluzione confrontati. Si sottolinea la diminuzione sia del tempo medio che della sua deviazione standard nelle versioni proposte rispetto alle originali sia per NSR che SS.

il moto Browniano del centroide, scelto appunto in base ai criteri di fisiologicità e gli unici parametri su cui l'algoritmo può intervenire agiscono sul livello di dispersione, la sola ampiezza del moto Browniano e il rumore dei dati. Infine in Figura(4.35) il confronto tra le due versioni di SS permette di notare come le zone rosse diminuiscano con  $SS_{new}$ . Per una miglior lettura delle mappe in Tabella(4.33) sono riportate, per le diverse tecniche confrontate, le percentuali di voxel con funzione residuo fisiologica e non. È possibile constatare ancora una volta la significativa riduzione di funzioni residuo non conformi ai criteri di fisiologicità richiesti che si ha grazie alle modifiche apportate agli algoritmi. Rilevanti sono i risultati che si ottengono con  $NSR_{a-fissi}$  rispetto alle altre versioni di NSR.

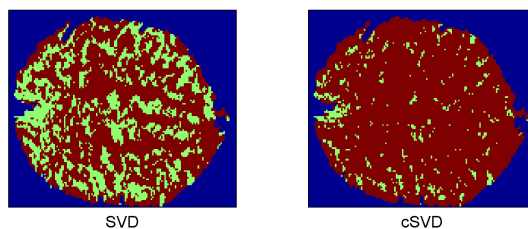


Figura 4.33: Mappe di fisiologicit  di  $R(t)$  per SVD e cSVD, relative alla slice 11 del soggetto analizzato. I voxel verdi corrispondono a funzioni residuo fisiologiche e viceversa i voxel rossi. L'abbondanza di quest'ultimi   dovuta alle numerose oscillazioni riscontrabili nelle  $R(t)$  stimate da SVD e cSVD.

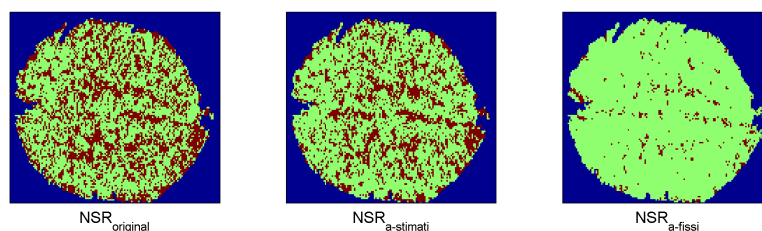


Figura 4.34: Mappe di fisiologicit  di  $R(t)$  per le tre versioni di NSR, relative alla slice 11 del soggetto analizzato. I voxel verdi corrispondono a funzioni residuo fisiologiche e viceversa i voxel rossi. Da notare come passando da  $NSR_{original}$  a  $NSR_{a-stimati}$  e infine a  $NSR_{a-fissi}$  i voxel verdi diventino sempre pi  numerosi fino ad occupare quasi l'intera immagine nell'ultimo caso.

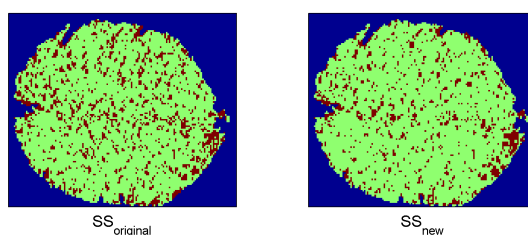


Figura 4.35: Mappe di fisiologicit  di  $R(t)$  per le due versioni di SS, relative alla slice 11 del soggetto analizzato. I voxel verdi corrispondono a funzioni residuo fisiologiche e viceversa i voxel rossi. Si sottolinea la diminuzione di quest'ultimi nel caso di  $SS_{new}$ .



Metodo di deconvoluzione	$R(t)$ fisiologiche (%)	$R(t)$ non fisiologiche (%)
SVD	31.2	67.9
cSVD	7.6	92.6
NSR <sub>original</sub>	60.7	39.3
NSR <sub>a-stimati</sub>	69.5	30.5
NSR <sub>a-fissi</sub>	95.1	4.9
SS <sub>original</sub>	81.7	18.3
SS <sub>new</sub>	86.8	13.2

Tabella 4.33: Percentuali di funzioni residuo conformi ai criteri di fisiologicità e non, per ognuno dei metodi di deconvoluzione confrontati. I dati elencati si riferiscono alle Figure(4.33, 4.34 e 4.35). Si sottolinea l'importante riduzione di funzioni residuo non fisiologiche in NSR<sub>a-fissi</sub>.



## Capitolo 5

# Discussione

La conoscenza dei parametri di perfusione può fornire importanti informazioni sulla diagnosi e cura di patologie che coinvolgono l'emodinamica cerebrale. La loro quantificazione è possibile tramite la tecnica DSC-MRI che però obbliga ad imbattersi in due rilevanti problemi: la stima della concentrazione arteriale  $C_{AIF}(t)$  e l'operazione di deconvoluzione.

Con questo lavoro si è voluto approfondire il secondo degli aspetti elencati analizzando due tecniche di deconvoluzione risultate particolarmente promettenti in studi precedenti. L'obiettivo prefissatosi mirava alla loro ottimizzazione e al loro perfezionamento affinché fossero applicabili in DSC-MRI. I problemi riscontrati nelle versioni originali di tali metodi erano dovuti principalmente a casi di fallimento o scorretta stima dei parametri, inadeguata ricostruzione dei segnale di concentrazione tessutale e soprattutto elevata onerosità computazionale.

La prima tecnica studiata è detta Nonlinear Stochastic Regularization (NSR). Consiste in un metodo di deconvoluzione non parametrico che considera la funzione incognita da stimare  $CBF \cdot R(t)$  data dalla convoluzione tra l'esponenziale di un moto Browniano e una funzione esponenziale deterministica. Sono state proposte due varianti della versione originale, in entrambe avviene un'analisi preliminare dei segnali di concentrazione mirata ad inizializzare nel modo più opportuno i vettori incogniti ( $\theta$  e  $a$ ). In quanto, trattandosi di uno stimatore non lineare la soluzione viene calcolata risolvendo un problema di minimizzazione, è quindi necessario fornire un valore iniziale ai parametri incogniti. L'inizializzazione dei parametri avviene valutando i centroidi derivanti dal clustering dei segnali da analizzare. Nel momento in cui per un centroide è stata individuata la miglior inizializzazione, i parametri da essa ottenuti verranno usati per inizializzare le stime di tutti i segnali appartenenti al cluster in questione. Per ogni centroide la miglior inizializzazione viene scelta valutando le stime ottenute usando per vettori iniziali quelli elencati in Tabella(3.2).

Dall'analisi di un centroide riportata come esempio alle Figure(4.1, 4.2,

4.3, 4.4, 4.5, 4.6, 4.7 e 4.8) e alle Tabelle(4.1, 4.2, 4.3, 4.4, 4.5, 4.6, 4.7, 4.8, 4.9, 4.10, 4.11 e 4.12) riassuntive di tutti i parametri stimati si può osservare come la combinazione di valori iniziali, scelta come migliore dai criteri proposti, non sia sempre la stessa e come varino anche le terne escluse per aver dato una soluzione non fisiologica. Ciò conferma l'utilità di inizializzare i vettori  $\theta_{in}$ , per ogni centroide, nei modi elencati in Tabella(3.2), così da includere tutte le possibili combinazioni di punti iniziali. Si osserva inoltre che generalmente non è unica la terna che soddisfa i tre criteri di scelta e in questi casi i parametri stimati sono tra loro confrontabili. Si stanno quindi ottenendo stime simili tra loro, partendo da posizioni differenti, ciò è una garanzia sul fatto che il punto raggiunto dalla funzione obiettivo è effettivamente quello di minimo.

Dopo il calcolo dei vettori  $\theta_{in}$  e  $a_{in}$  per ogni cluster, sono state applicate le due versioni di NSR così da poterne confrontare i risultati con la versione originale. Già dalla Tabella(4.14) si comprende l'importanza di un'accurata inizializzazione. Infatti con le versioni sviluppate non sono più stati generati errori durante l'esecuzione del codice e gli outlier sono fortemente diminuiti in particolare nel caso di NSR<sub>a-fissi</sub>. Le distribuzioni delle funzioni obiettivo Figura(4.9) ne evidenziano, rispetto ad NSR<sub>original</sub>, una diminuzione con NSR<sub>a-stimati</sub> e un aumento con NSR<sub>a-fissi</sub>. Il fatto che con NSR<sub>a-stimati</sub> si possa mediamente ottenere una miglior funzione obiettivo è sicuramente un punto a suo favore. Per quanto riguarda invece NSR<sub>a-fissi</sub> l'aumento riscontrato era atteso, infatti diminuendo i gradi di libertà dello stimatore, impedendogli di modificare i coefficienti  $a$ , solo una parte della funzione obiettivo può essere minimizzata mentre l'altra rimane costante. Si ricorda infatti che la funzione obiettivo nella deconvoluzione con NSR è formata da due termini: un primo per l'aderenza ai dati misurati e un secondo che considera i coefficienti  $a$  così che rispettino le caratteristiche di distribuzione gaussiana a media nulla e varianza nota. Quindi, avere una funzione obiettivo elevata non significa necessariamente che la ricostruzione del segnale non sia buona, in quanto dell'aumento può essere responsabile il termine relativo ai coefficienti. Ovviamente vale anche il viceversa.

In Figura(4.10) sono presentate le distribuzioni degli RSS per le tre versioni di NSR. Si può osservare come le modifiche apportate alla versione originale di NSR portino ad una diminuzione non tanto della mediana, che rimane quasi invariata, ma piuttosto della deviazione standard, in particolare dei valori più elevati di RSS. Si sottolinea che l'informazione data dagli RSS è relativa solo alla bontà della ricostruzione del segnale e non tiene conto in alcun modo della fisiologicità della funzione residuo. Si può concludere quindi che le modifiche introdotte all'algoritmo originale permettono di ridurre i casi in cui non si otteneva una buona ricostruzione del segnale  $C_{VOI}(t)$ .

Anche dalle distribuzioni dei CBF in Figura(4.11) non si notano sostanziali differenze, l'aspetto più rilevante è la diminuzione degli outlier. Quest'ul-

tima considerazione assieme alla soppressione degli errori generati dall'algoritmo, Tabella(4.14), indicano che le operazioni preliminari introdotte in  $NSR_{a-stimati}$  e  $NSR_{a-fissi}$  permettono effettivamente di fare una migliore inizializzazione dei parametri.

Un confronto più attento dei CBF avviene con le Figure(4.12, 4.13 e 4.14). Dalle prime due si nota come  $NSR_{a-stimati}$  e in particolare  $NSR_{a-fissi}$  riescano a ridurre il valore del CBF nei punti in cui  $NSR_{original}$  lo stimava troppo elevato e mantenere in prossimità della retta interpolatrice la maggior parte dei punti che già con  $NSR_{original}$  risultavano avere CBF contenuto nell'area evidenziata. Il terzo grafico sottolinea come questa riduzione sia presente anche nel passaggio da  $NSR_{a-stimati}$  a  $NSR_{a-fissi}$ . Significativo è osservare come diminuisce in tali immagini l'area delimitata dal quadrato che individua il 90% dei punti escludendo le code della funzione di ripartizione congiunta. Questo è dovuto alla riduzione della varianza dei CBF e quindi alla riduzione degli outlier. L'importanza di tale diminuzione, che si riscontra grazie alle modifiche apportate, è percepibile dalla Figura(4.15) che presenta le mappe di CBF. Si vede come la numerosa presenza dei voxel bianchi, corrispondenti agli outlier e ai punti in cui la stima è fallita, renda le mappe ottenute da  $NSR_{original}$  e  $NSR_{a-stimati}$  illeggibili. Decisamente migliore è la mappa prodotta da  $NSR_{a-fissi}$  infatti i voxel bianchi sono quasi del tutto assenti.

Per lo stesso segnale  $C_{VOI}(t)$  l'analisi con  $NSR_{a-stimati}$  o  $NSR_{a-fissi}$  avviene con le stesse condizioni iniziali nel senso che il vettore dei parametri  $\theta_{in}$  e quello dei coefficienti  $a_{in}$  sono inizializzati allo stesso modo. Ciò nonostante con  $NSR_{a-stimati}$  si ottengono molti più outlier. Questo può essere ricondotto al fatto che in  $NSR_{a-fissi}$  vengono ridotti drasticamente i gradi di libertà dello stimatore impedendogli di modificare il vettore  $a$  cioè il moto Browniano che costituisce assieme all'esponenziale deterministico la funzione residuo. Tale scelta permette fortemente di aumentare la probabilità di ottenere una funzione residuo fisiologica, magari a discapito di un'ottima ricostruzione del segnale, in quanto il vettore  $a_{in}$  è stato individuato basandosi fondamentalmente sul rispetto delle condizioni di fisiologicità della funzione residuo da esso ottenuta. E per giunta permette una drastica riduzione dei tempi di calcolo.

A tal proposito sia la Tabella(4.15) che la Figura(4.16) esplicitano la netta differenza riscontrata in termini di onerosità computazionale tra le tre versioni di NSR. In particolare  $NSR_{a-fissi}$  risulta essere l'unico applicabile ad un intero soggetto e ad estesi data-set, gli altri invece possono trovare, per ora, solo applicazione in limitate regioni d'interesse.

La seconda tecnica studiata è detta Stable Spline (SS), si tratta di un metodo di deconvoluzione modello-indipendente che permette di stimare la

risposta impulsiva di un sistema stabile. Quest'ultima viene modellata come una realizzazione di un processo Gaussiano la cui descrizione statistica include informazioni a priori sulla regolarità e sulla BIBO stabilità. L'aspetto innovativo di tale metodo sta nella formulazione suggerita per la matrice di autocovarianza  $K$  detta *stable spline kernel* Eq(3.18 e 3.19).

Come NSR anche SS giunge alla stima della funzione incognita risolvendo un problema di minimizzazione, fondamentale anche in questo caso è quindi l'inizializzazione del vettore degli iperparametri  $\xi$ . L'approccio seguito è analogo a quello proposto per NSR: tramite un'analisi preliminare di ogni centroide si individua la stima migliore e da questa si ricava come inizializzare le stime dei segnali appartenenti al relativo cluster.

Prima di considerare i risultati ottenuti dalle due versioni,  $SS_{\text{original}}$  e  $SS_{\text{new}}$  è opportuno valutare come si è giunti alla scelta del kernel  $\psi(t)$  e come sono state inizializzate le stime dei centroidi.

Per quanto riguarda il primo aspetto le minime variazioni di funzione obiettivo, RSS e CBF, Figure(4.17, 4.18 e 4.19) non permettono di osservare particolari differenze dall'uso di un kernel esponenziale o gamma-variata. Nonostante nel primo caso una piccola percentuale di stime fallisca, la diminuzione dei tempi di calcolo Figura(4.20) giustifica la sua scelta per tutte le analisi successive, in quanto tra gli obiettivi finali di questo lavoro c'è anche l'applicazione dell'algoritmo a grandi data-set. Eventualmente per i casi in cui il kernel esponenziale non permettesse di individuare un punto di minimo la stima può essere ripetuta con il kernel gamma-variata. Quest'opzione non è stata attualmente implementata potrà quindi essere inclusa in una versione successiva.

Le possibili inizializzazioni usate per ogni centroide sono state ricavate dalla Figura(4.21) che relaziona i parametri  $\lambda^{2*}$  e  $\beta^{2*}$  ottenuti applicando  $SS_{\text{original}}$  ad un campione di voxel. Vista la distribuzione dei parametri finali attorno a due coppie di valori, si è pensato di usare quest'ultime per inizializzare la stima dei centroidi. I risultati così ottenuti sono riassunti dalle Tabelle(4.17, 4.18, 4.19, 4.20, 4.21, 4.22, 4.23, 4.24, 4.25, 4.26, 4.27 e 4.28). È possibile notare come nella maggior parte dei casi si ottengano le stesse stime, ciò conferma che il punto raggiunto dalla funzione obiettivo è effettivamente quello di minimo e inoltre quanto detto al Capitolo 3 a proposito della minore dipendenza dai parametri iniziali di SS rispetto a NSR. Tuttavia pur non manifestandosi sostanziali differenze modificando i parametri iniziali si preferisce usarli comunque entrambi nell'analisi preliminare dei centroidi. Infatti il tempo di calcolo richiesto è irrisorio e soprattutto si vuole evitare di incorrere nei casi indicati in verde alla Figura(4.21). Tali situazioni denotano un'inadeguata ricostruzione del segnale e il raggiungimento di un minimo locale, casi quest'ultimi che non si presentano usando i due punti iniziali nell'analisi dei centroidi. Un'ulteriore prova della ridotta dipendenza dai parametri iniziali di SS la si ha dalla Figura(4.22). Per gli stessi segnali viene applicata due volte  $SS_{\text{original}}$  perfezionando alla secon-

da stima l'inizializzazione dei parametri. I risultati ottenuti non subiscono variazioni pur diminuendo notevolmente il tempo di calcolo.

Dal confronto dei risultati ottenuti dalle due versioni di Stable Spline si può comprendere l'importanza della fase di inizializzazione. Con la Tabella (4.30) si nota subito una sostanziale diminuzione degli outlier e in particolare dei casi in cui la stima fallisce, cioè dove il CBF assume valori Inf o NaN. Dalle distribuzioni dei valori assunti da funzione obiettivo, RSS e CBF non si notano rilevanti differenze. Più interessante è invece la Figura(4.26) che con un grafico di dispersione confronta i CBF ottenuti dalle due versioni. La densa nuvola di punti disposti in prossimità della bisettrice indica che il CBF stimato da  $SS_{original}$  viene per la maggior parte dei casi confermato da  $SS_{new}$ . Lo stesso non si può dire per i punti al di sotto della bisettrice per i quali invece  $SS_{new}$  riduce il valore del CBF stimato da  $SS_{original}$ , quest'ultimi punti fanno sì che il coefficiente angolare della retta interpolatrice sia inferiore ad uno.

Le mappe in Figura(4.27) sottolineano i miglioramenti apportati da  $SS_{new}$  quindi la riduzione degli outlier, nel contempo la conferma per gli altri punti dei valori assegnati da  $SS_{original}$  e soprattutto la diminuzione dei casi di fallimento della stima. Il tutto avviene in minor tempo, come mostra la Tabella(4.31) e il grafico della distribuzione dei tempi di calcolo in Figura(4.28).

Dal confronto su un caso reale, delle tecniche di deconvoluzione discusse, con i metodi SVD e cSVD, emerge che in tutte la perfusione media nelle aree corrispondenti a lesioni è minore rispetto a quella stimata nella NAGM, Figure(4.29, 4.30 e 4.31). In particolare con la Tabella(4.32) si riassumono le differenze percentuali tra le due regioni, calcolate sulla mediana dei CBF, e i risultati del test statistico. I quali confermano che, per tutti i metodi considerati, i CBF stimati nelle due zone provengono da popolazioni con diversa distribuzione.

Tuttavia dalle mappe sulla fisiologicità delle funzioni residuo stimate, Figure (4.33, 4.34 e 4.35), si può notare come, con le versioni modificate di NSR e SS, si riducano i voxel non fisiologici. Molto incoraggianti sono i risultati ottenuti con  $NSR_{a-fissi}$  in quanto si riesce ad avere più del 95% di funzioni fisiologiche, Tabella(4.33), in un tempo altamente minore rispetto alle altre versioni di NSR.





## Capitolo 6

# Conclusione

Il lavoro svolto ha permesso di analizzare l'operazione di deconvoluzione, che costituisce un aspetto cruciale nella quantificazione dei parametri emodinamici tramite DSC-MRI. La particolarità di tale operazione sta nell'essere un problema mal-posto e mal-condizionato. Ciò significa che la soluzione non è unica e per di più molto sensibile al rumore, anche un basso livello di rumore nei segnali in uscita porta a grandi errori nella stima della risposta impulsiva del sistema. Il tutto rende la deconvoluzione un problema particolarmente complesso.

L'obiettivo prefissatosi mirava al perfezionamento e all'ottimizzazione di due tecniche di deconvoluzione non parametriche la Nonlinear Stochastic Regularization (NSR) [6] e la Stable Spline (SS) [34], così da renderle utilizzabili in DSC-MRI.

Per quanto riguarda NSR sono state proposte due versioni ottimizzate: NSR<sub>a-stimati</sub> e NSR<sub>a-fissi</sub>. Entrambe prevedono un'analisi preliminare per una più accurata inizializzazione dei parametri da stimare, effettuata sui segnali di concentrazione. Inoltre in NSR<sub>a-fissi</sub> sono state introdotte delle modifiche anche nella fase di analisi dei singoli voxel, riducendo notevolmente le dimensioni dello spazio dei parametri.

La stessa analisi preliminare è stata inserita anche nella nuova versione di SS (SS<sub>new</sub>) così da migliorare l'assegnazione dei punti iniziali.

Riassumendo quanto ottenuto dal confronto dei risultati, emerge che le versioni ottimizzate:

- riducono notevolmente gli outlier, relativi in particolare ai CBF, e i casi di fallimento della stima, presenti con le versioni originali;
- riducono significativamente i tempi di calcolo;
- permettono la stima di funzioni residuo molto più conformi ai criteri di fisiologicità.

In particolare, molto soddisfacenti sono i risultati ottenuti da NSR<sub>a</sub>-fissi. Ha prodotto infatti le migliori mappe di CBF per la quasi totale assenza di outlier e fallimenti nella stima, le migliori mappe di fisiologicità per  $R(t)$ , il tutto con dei tempi di calcolo confrontabili con quelli di SVD. Ciò ne rende possibile l'applicazione in interi data-set, cosa prima impensabile con la versione originale di NSR.

I fronti su cui continuare questo lavoro sono molteplici. In particolare a volte nei risultati si osserva che, il segnale  $C_{VOI}(t)$  stimato, risulta essere in ritardo rispetto al segnale misurato specialmente nella fase iniziale di aumento della concentrazione del tracciante. Ciò suggerisce di provare ad includere, nella fase preliminare di analisi dei centroidi, situazioni in cui la concentrazione arteriale viene anticipata. In Figura(6.1) si riporta per un centroide la stima della funzione residuo e la ricostruzione del segnale  $C_{VOI}(t)$  ottenuta con SS utilizzando la  $C_{AIF}(t)$  calcolata dell'algoritmo, alla Figura(6.2) invece, per lo stesso segnale e con la stessa inizializzazione, si riportano le stime ottenute anticipando la concentrazione arteriale. Si può osservare come migliori la ricostruzione del segnale  $C_{VOI}(t)$  in particolare nella fase iniziale di aumento della concentrazione e come si riducano RSS e funzione obiettivo.

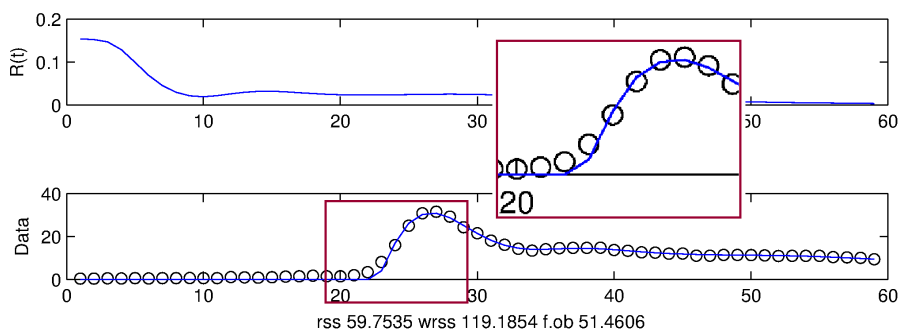


Figura 6.1: Funzione residuo e ricostruzione del segnale di concentrazione relativi ad un centroide, calcolati con SS usando il segnale  $C_{AIF}(t)$  stimato dall'algoritmo. Si riportano infine RSS, WRSS e funzione obiettivo.

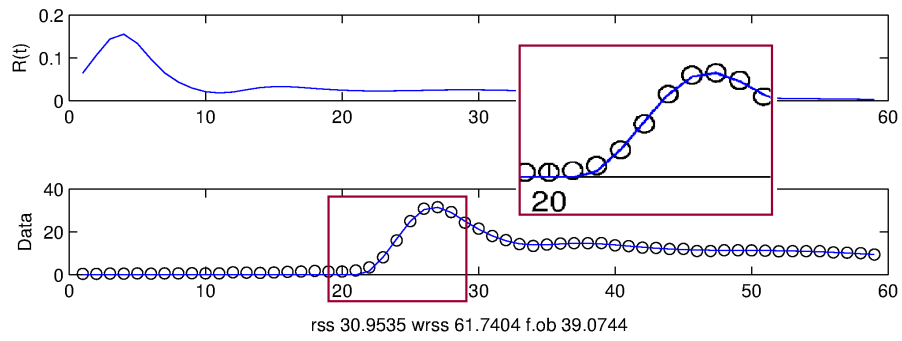


Figura 6.2: Funzione residuo e ricostruzione del segnale di concentrazione relativi allo stesso centroide della Figura(6.1), calcolati con SS usando il segnale  $C_{AIF}(t)$  stimato dall' algoritmo e anticipato di un campione. Si riportano infine RSS, WRSS e funzione obiettivo.



# Bibliografia

- [1] Andersen I.K., Szymkowiak A., Rasmussen C.E., Hanson L.G., Marstrand J.R., Larsson H.B.W., Hansen L.K. *Perfusion Quantification Using Gaussian Process Deconvolution*. Magnetic Resonance in Medicine 48: 351-361 (2002).
- [2] Alsop D.C., Detre J.A. *Reduced Transit-time Sensitivity in Noninvasive Magnetic Resonance Imaging of Human Cerebral Blood Flow*. Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism 16: 1236-1249 (1996).
- [3] Alsop D.C., Wedmid A., Schlaug G. *Defining a Local Input Function for Perfusion Quantification with Bolus Contrast MRI*. Proceeding of 10<sup>th</sup> Annual Meeting ISMRM, pag.659, Honolulu, Haway, USA (2002).
- [4] Axel L. *Cerebral Blood Flow Determination by Rapid-Sequence Computed Tomography. A Theoretical Analysis*. Radiology 137: 679-686 (1980).
- [5] Barkhof F. *The clinico-radiological paradox in multiple sclerosis revisited*. Curr Opin Neurol 15: 239-245 (2002).
- [6] Bell B.M., Pilonetto G. *Estimating Parameters and Stochastic Function of One Variable Using Nonlinear Measurements Model*. Inverse Problems 20: 627-646 (2004).
- [7] Benner T., Heiland S., Erb G., Forsting M., Sartor K. *Accuracy of Gamma-variate Fits to Concentration-time Curves from Dynamic Susceptibility-Contrast Enhanced MRI: Influence of Time Resolution, Maximal Signal Drop and Signal-to-noise*. Magnetic Resonance in Medicine 15: 307-317 (1997).
- [8] Boxerman J.L., Hamberg L.M., Rosen B.R., Weisskoff R.M. *MR Contrast due to Intravascular Magnetic Susceptibility Perturbations*. Magnetic Resonance in Medicine 34: 555-556 (1995).
- [9] Bö L., Geurts JJ., Van Der Valk P., Polman C., Barkhof F. *Lack of correlation between cortical demyelination and white matter pathologic change in multiple sclerosis*. Arch Neurol 64: 76-80 (2007).

- [10] Bö L., Vedeler C.A., Nyland H.I., Trapp B.D., Mö rk S.J. *Subpial demyelination in the cerebral cortex of multiple sclerosis patients.* J Neuropathol Exp Neurol 62: 723-732 (2003).
- [11] Bö L., Vedeler C.A., Nyland H.I., Trapp B.D., Mö rk S.J. *Intracortical multiple sclerosis lesions are not associated with increased lymphocyte infiltration.* Mult Scler 9: 323-331 (2003).
- [12] Brunecker P., Villringer A., Schultze J., Nolte C.H., Jungehulsing G.J., Enderes M., Steinbrink J. *Correcting saturation effects of the arterial input function in dynamic susceptibility contrast-enhanced MRI - a Monte Carlo simulation.* Magnetic Resonance Imaging 25: 1300-1311 (2007).
- [13] Calamante F., Thomas D.L., Pell G.S., Wiersma J., Turner R. *Review Article: Measuring Cerebral Blood Flow Using Magnetic Resonance Imaging Techniques.* Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism 19: 701:735 (1999).
- [14] Calamante F., Gadian D.G., Connelly A. *Delay and Dispersion Effects in Dynamic Susceptibility Contrast MRI: Simulation using Singular Value Decomposition.* Magnetic Resonance in Medicine 44: 466-473 (2000).
- [15] Calamante F., Gadian D.G., Connelly A. *Quantification of Perfusion Using Bolus Tracking Magnetic Resonance Imaging in Stroke: Assumptions, Limitations and Potential Implication for Clinical Use.* Stroke 33: 1146-1151 (2002).
- [16] Calamante F., Morup M., Hansen L.K. *Defining a Local Arterial Input Function for Perfusion MRI using Independent Component Analysis.* Magnetic Resonance in Medicine 52: 789-797 (2004).
- [17] Duhamel G., Schlaug G., Alsop D.C. *Measurements of Arterial Input Function for Dynamic Susceptibility Contrast Magnetic Resonance Imaging using Echo-Planar Images: Comparison of Physical Simulations with in Vivo Results.* Magnetic Resonance in Medicine 55: 514-523 (2006).
- [18] Ellinger R., Kremser C., Schocke M.F., Kolbitsch C., Griebner J., Felber S.R., Aichner F.T. *The impact of Peak Saturation of the Arterial Input Function on Quantitative Evaluation of Dynamic Susceptibility Contrast-enhanced MR Studies.* Journal of Computer Assisted Tomography 24: 942-948 (2000).
- [19] Geurts J.J.G., BZ L., Pouwels P.J., et al. *Cortical lesions in multiple sclerosis: combined postmortem MR imaging and histopathology.* American Journal of Neuroradiology 26: 572-577 (2005).

- [20] Gruner R., Bjørnara B.T., Moen G., Taxt T. *Magnetic Resonance Brain Perfusion Imaging with Voxel-Specific Arterial Input Functions*. Journal of Magnetic Resonance Imaging 23:273-284 (2006).
- [21] Ibaraki M., Shimosegawa E., Toyoshima H., Takahashi K., Miura S., Kanno I. *Tracer Delay Correction of Cerebral Blood Flow with Dynamic Susceptibility Contrast-enhanced MRI*. Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism 25: 378-390 (2005).
- [22] Kiselev V.G. *On the Theoretical Basis of Perfusion Measurements by Dynamic Susceptibility Contrast MRI*. Magnetic Resonance in Medicine 46: 1113-1122 (2001).
- [23] Kjølby B.F., Østergaard L., Kiselev V.G. *Theoretical Model of Intravascular Paramagnetic Tracer Effect on Tissue Relaxation*. Magnetic Resonance in Medicine 56:187-197(2006).
- [24] Kutzelnigg A., Lucchinetti C.F., Stadelmann C., et al. *Cortical demyelination and diffuse white matter injury in multiple sclerosis*. Brain 128: 2705-2712 (2005).
- [25] Lin W., Celik A., Derdeyn C., An H., Lee Y., Videen T., Østergaard L., Powers W.J. *Quantitative Measurements of Cerebral Blood Flow in Patients with Unilateral Carotid Artery Occlusion: a PET and MR Study*. Journal of Magnetic Resonance Imaging 14: 659-667 (2001).
- [26] Liu H.L., Pu Y., Liu Y., Nickerson L., Andrews T., Fox P.T., Gao J.H. *Cerebral Blood Flow Measurement by Dynamic Contrast MRI using Singular Value Decomposition with an Adaptive Threshold*. Magnetic Resonance in Medicine 42: 167-172 (1999).
- [27] Meier P., Zierler K.L. *On the Theory of the Indicator-Dilution Method for Measurement of Blood Flow and Volume*. Journal of Applied Physiology 6: 731-744 (1954).
- [28] Østergaard L., Weisskoff R.M., Chesler D.A., Gyldensted C., Rosen B.R. *High Resolution Measurements of Cerebral Blood Flow using Intravascular Tracer Bolus Passage. Part I: Mathematical Approach and Statistical Analysis*. Magnetic Resonance in Medicine 36: 715-725 (1996).
- [29] Østergaard L., Sorensen A.G., Kwong K.K., Weisskoff R.M., Gyldensted C., Rosen B.R. *High Resolution Measurements of Cerebral Blood Flow using Intravascular Tracer Bolus Passage. Part II: Experimental Comparison and Preliminary Results*. Magnetic Resonance in Medicine 36: 726-736 (1996).

- [30] Peruzzo D., Bertoldo A., Zanderigo F., Cobelli C. *Automatic selection of arterial input function on dynamic contrast-enhanced MR images*. Comput. Methods Programs Biomed. (2011).
- [31] Peruzzo D., Zanderigo F., Bertoldo A., Pillonetto G., Cosottini M., Cobelli C. *Assessment of clinical data of nonlinear stochastic deconvolution versus block-circulant value decomposition for quantitative dynamic susceptibility contrast magnetic resonance imaging*. Magnetic Resonance Imaging (2011).
- [32] Peruzzo D., et. al. *Improved Assessment of Regional Cerebral Blood Flow by Dynamic Susceptibility Contrast MRI Using a Kernel-based Deconvolution Approach*. Proceeding of ISMRM 17th Scientific Meeting & Exhibition, Honolulu (HW) USA, p5083.
- [33] Peterson J.W., Bö L., Mörk S., Chang A., Trapp B.D. *Transected neurites, apoptotic neurons and reduced inflammation in coetical multiple sclerosis lesions*. Ann Neurol 50: 389-400 (2001).
- [34] Pillonetto G., De Nicolao G. *A new kernel-based approach for linear system identification*. Automatica 46: 81:93 (2010).
- [35] Pillonetto G., Bell B.M. *Deconvolution of non-stationary physical signals: a smooth variance model for insulin secretion rate*. Inverse Problems 20: 367-383 (2004).
- [36] Porkka L., Neuder M., Hunter G., Weisskoff R.M., Belliveau J., Rosen B.R. *Arterial Input Function Measurements with MRI*. In Proceedings of The Society of Magnetic Resonance Medicine, 10<sup>th</sup> Annual Meeting, San Francisco California, USA, p.120 (1991).
- [37] Rausch M., Scheffler K., Rudin M., Radu E.W. *Analysis of Input Function from Different Arterial Branches with Gamma Variate Functions and Cluster Analysis for Quantitative Blood Volume Measurements*. Magnetic Resonance Imaging 18:1235-1243 (2000).
- [38] Rempp K.A., Brix G., Wenz F., Becker C.R., Gucker F., Lorenz W.J. *Quantification of Regional Cerebral Blood Flow and Volume with Dynamic Susceptibility Contrast-enhanced MR Imaging*. Radiology 193: 637-641 (1994).
- [39] Shreiber W.G., Guckel F., Stritzke P., Schmiedek P., Schwartz A., Brix G. *Cerebral Blood Flow and Cerebrovascular Reserve Capacity: Estimation by Dynamic Magnetic Resonance Imaging*. Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism 18: 1143-1156(1998).



- [40] Stewart G.N. *Researches on the Circulation Time in Organs and on the Influences which affect it. Parts I-III.* Journal of Physiology 15: 1-89 (1894).
- [41] Van Osch M.J., Vonken E.J., Bakker C.J., Viergever M.A. *Correcting Partial Volume Artifacts of the Arterial Input Function in Quantitative Cerebral Perfusion MRI.* Magnetic Resonance in Medicine 45: 477-485 (2001).
- [42] Van Osch M.J., Vonken E.J., Viergever M.A., Van Der Grond J., Bakker C.J. *Model of the Human Vasculature for Studying the Influence of Contrast Injection Speed on Cerebral Perfusion MRI.* Magnetic Resonance in Medicine 50: 614-622 (2003).
- [43] Van Osch M.J., Vonken E.J., Viergever M.A., Van Der Grond J., Bakker C.J. *Measuring the Arterial Input Function with Gradient Echo Sequences.* Magnetic Resonance in Medicine 49: 1067-1076 (2003).
- [44] Veronese E., Grisan E., Calabrese M., Favaretto A., Gallo P., Seppi D., Rinaldi F., Mattisi I., Bertoldo A. *Automatic segmentation of gray matter multiple sclerosis lesions on FLAIR and DIR images.* Magnetic Resonance in Medicine 19 (2011).
- [45] Wu O., Østergaard L., Weisskoff R.M., Benner T., Rosen B.R., Sorensen A.G. *Tracer Arrival Timing-Insensitive Technique for Estimating Flow in MR Perfusion-Weighted Imaging Using SINGular Value Decomposition with a Block-Circulant Deconvolution Matrix.* Magnetic Resonance in Medicine 50: 164-174 (2003).
- [46] Zamboni P., Galeotti R., Menegatti E., Malagoni A.M., Tacconi G., Dall'Ara S., Bartolomei I., Salvi F. *Chronic cerebrospinal venous insufficiency in patients with multiple sclerosis.* The Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry 80: 392-399 (2008).
- [47] Zanderigo F., Bertoldo A., Pillonetto G., Cobelli C. *Nonlinear Stochastic Regularization to Characterize Tissue Residue Function in Bolus-Tracking MRI: Assessment and Comparison With SVD, Block-Circulant SVD and Tikhonov.* IEEE Transactions on Biomedical Engineering, vol.56 (2009).
- [48] Zanderigo F., Bertoldo A., Cobelli C. *A Log-normal dispersion model for parametric deconvolution of DSC-MRI images: assessment on simulated data.* Proc. Intl. Soc. Mag. Reson. Med. 15 (2007).
- [49] Zierler K.L. *Theoretical Basis of Indicator-Dilution Methods for Measuring Flow and Volume.* Circulation Research 10: 393-407 (1962).

- [50] Zierler K.L. *Equations for Measuring Blood Flow by External Monitoring of Radioisotopes*. Circulation Research 16: 309-321 (1965).