



DOTTORATO DI RICERCA IN
SCIENZE COMPUTATIONALI ED INFORMATICHE
CICLO XXII

Consorzio tra Università di Catania, Università di Napoli Federico II,
Seconda Università di Napoli, Università di Palermo, Università di Salerno

SEDE AMMINISTRATIVA:

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI NAPOLI "FEDERICO II"

MARCO AIELLO

**ANALISI QUANTITATIVA PER LO STUDIO DI
MALATTIE NEURODEGENERATIVE: STRATEGIE DI
SEGMENTAZIONE PER ALTERAZIONI A FUOCO
LOCALIZZATO E DELOCALIZZATO**

TESI DI DOTTORATO

IL COORDINATORE
Prof. Luigi M. Ricciardi

Indice

Introduzione	i
1 Analisi Quantitativa per lo studio delle le malattie neurodegenerative	1
1.1 Analisi quantitativa per il Morbo di Alzheimer	4
1.1.1 La regione ippocampale	6
1.1.2 Il problema della segmentazione dell'ippocampo	10
1.2 Analisi quantitativa per la Sclerosi Multipla	23
1.2.1 Apparenza delle lesioni	25
1.2.2 Il problema della misura del carico lesionale	28
2 Strategia di segmentazione per lo studio del Morbo di Alzheimer	33
2.1 Descrizione della pipeline object-based di segmentazione	35
2.1.1 Individuazione e segmentazione dell'ippocampo	37
2.1.2 Procedura di segmentazione	47
2.2 Staple e costruzione di un template	49
2.3 STAPLE	51
2.3.1 Descrizione dell'algoritmo	52
2.3.2 Strategia di inizializzazione	57
2.3.3 Rilevazione della Convergenza	58
2.3.4 Parametri del modello	58
2.3.5 Un test su immagini sintetiche	59
2.4 Costruzione di un Template	59

3	Strategia di segmentazione per lo studio della Sclerosi Multipla	68
3.1	Strategia voxel-based per la segmentazione di lesioni	69
3.2	Classificazione di lesioni da sclerosi	70
3.2.1	Teoria dell'apprendimento statistico	71
3.2.2	Procedura di classificazione	75
3.3	Analisi tessiturale e caratteristiche di Gabor	76
3.3.1	Filtri di Gabor	79
3.3.2	Funzioni di Gabor in 2D	80
3.3.3	Funzioni di Gabor in 3D	80
3.4	Progettazione di un banco di filtri di Gabor 3D	82
3.4.1	Funzioni di Gabor nel dominio delle frequenze	82
3.4.2	Caratteristiche di lunghezza di banda	85
4	Esperimenti e Risultati	89
4.1	Segmentazione dell'ippocampo	90
4.1.1	STAPLE e le Raw Hippocampal Mask	90
4.1.2	Estrazione dell'ippocampo	97
4.2	Segmentazione di lesioni da sclerosi	110
4.2.1	Descrizione generale del sistema voxel-based	110
4.2.2	Calcolo delle caratteristiche di Gabor	112
4.2.3	Apprendimento e segmentazione	114
	Conclusioni e sviluppi futuri	120
	Bibliografia	136

Introduzione

Il lavoro di tesi descritto in questo documento è focalizzato sulla progettazione e lo sviluppo di tecniche algoritmiche per l'analisi di *risonanza magnetica* (MR) rivolta allo studio delle malattie neurodegenerative *sclerosi multipla* (MS) e *morbo di Alzheimer* (AD); esso è stato svolto all'interno di due progetti di ricerca. Lo studio sul morbo di Alzheimer è stato effettuato nell'esperimento MAGIC5 (Medical Application on a Grid Infrastructure Connection) finanziato dall'Istituto Nazionale di Fisica Nucleare che tra i suoi obiettivi si propone la misurazione dell'atrofia ippocampale come indicatore precoce di AD. Lo studio sulla sclerosi multipla è stato effettuato in collaborazione con i radiologi del secondo Policlinico dell'Università di Napoli. L'obiettivo della ricerca è in questo caso l'implementazione di tecniche automatizzate per il monitoraggio dei pazienti affetti da sclerosi multipla, sottoposti a trattamenti terapeutici.

Di seguito saranno illustrati i problemi clinici, il contesto di ricerca in cui emergono le problematiche algoritmiche affrontate e gli obiettivi che si propone il lavoro.

La **sclerosi multipla** è una patologia neurodegenerativa che colpisce principalmente la materia bianca del sistema nervoso centrale. L'esame di risonanza magnetica è attualmente considerato il miglior test paraclinico per la diagnosi e il monitoraggio di questa patologia in quanto è capace di rilevare anomalie nel 95% dei casi [55]. L'esame di risonanza evidenzia le zone di tessuto patologico, dette lesioni o placche da sclerosi. Queste appaiono nella regione di materia bianca (ove esistono cellule mielinizzate) e sono usualmente circolari o ovali e di forma relativamente ben circoscritta [92]. Oggi, una diagnosi di MS è virtualmente sempre accompagnata da uno studio MRI di

conferma.

L'incremento dell'uso di MRI nella diagnosi, nel monitoraggio del trattamento farmacologico e nello studio della naturale evoluzione della patologia, pone il problema di ottenere un'accurata misura delle lesioni visibili negli esami di imaging. C'è da aggiungere che la valutazione della malattia da parte del medico richiede l'analisi di una grossa quantità di dati. Quanto detto giustifica gli enormi sforzi della ricerca compiuta nei vari campi dell'Informatica, nello specifico della Computer Vision, e della Medicina, volti allo sviluppo di tecniche di analisi automatica in immagini MRI per la quantificazione delle lesioni da sclerosi multipla; allo stato attuale non esiste una tecnica algoritmica affermata per l'individuazione delle lesioni.

Il **morbo di Alzheimer** è una grave alterazione del tessuto cerebrale che colpisce le cellule del sistema nervoso centrale fino a causarne la distruzione: la persona colpita perde lentamente ogni funzione cognitiva ed è impossibilitata a condurre una vita normale tanto da necessitare una continua assistenza.

La diagnosi della malattia si basa principalmente su valutazioni di tipo neuropsicologico e cognitivo [80] ma, recentemente, si è scoperto che talune anomalie morfologiche di una regione cerebrale detta *ippocampo* sono intrinsecamente associate alla demenza di Alzheimer e che queste si sviluppano molto prima di eventuali deficit cognitivi.

L'analisi dell'ippocampo ricopre, quindi, un ruolo fondamentale per lo studio dell'AD. Poiché la regione ippocampale è la prima ad essere interessata dal processo degenerativo, la progettazione di algoritmi in grado di fornire una misura quantitativa di eventuali atrofie, costituisce un punto di partenza di fondamentale importanza nella individuazione degli strumenti che consentano la diagnosi precoce della malattia di Alzheimer.

Per procedere alla costruzione di un modello di diagnosi precoce risulta, quindi, cruciale l'individuazione della forma dell'ippocampo partendo dalle immagini MR ma questo passo risulta tutt'altro che banale.

L'ippocampo, infatti, è una piccola struttura formata da materia grigia vicina ad altre strutture di materia grigia come l'amigdala [89]. Questo implica

che, nelle immagini di risonanza magnetica cerebrali, l'ippocampo presenti un contrasto relativamente basso e nessun contorno netto che separi in maniera significativa la sua superficie dalle strutture adiacenti. Questo rende complicato l'isolamento della regione ippocampale anche da parte di radiologi esperti. Radiologi diversi ottengono segmentazioni differenti per la stessa regione ippocampale (*inter-variabilità*) e persino uno stesso radiologo difficilmente riesce a segmentare due volte nello stesso modo la stessa regione (*intra-variabilità*). Per la segmentazione manuale tridimensionale, inoltre, viene richiesto ai radiologi esperti di seguire un rigido protocollo per separare da ogni immagine di una sequenza la struttura ippocampale. Questa procedura di estrazione manuale richiede, oltre ad un elevato grado di conoscenza ed esperienza, anche un notevole dispendio di tempo per essere attuata.

Anche in questo caso, quindi, la progettazione di tecniche di analisi automatica capaci di fornire una descrizione accurata della forma dell'ippocampo per la successiva valutazione per la diagnosi medica è quanto mai auspicabile; attualmente non esiste ancora una soluzione comunemente accettata per il problema della segmentazione automatica dell'ippocampo.

La breve illustrazione dei due casi clinici oggetto di studio della tesi era tesa ad evidenziare le problematiche algoritmiche che scaturiscono dalla necessità di ottenere in maniera efficiente e robusta una misura del grado di alterazione causato dalla patologia a partire dalle immagini di risonanza magnetica. Lo studio di tali problematiche è materia dell'*analisi quantitativa di MRI* (qMRI). In particolare, il lavoro di tesi affronta un punto essenziale della qMRI, ovvero, la progettazione di algoritmi di *segmentazione delle immagini* per la delineazione di strutture anatomiche e la definizione di regioni di interesse all'interno del volume MRI. L'effetto di un algoritmo di segmentazione è quello di partizionare l'immagine in un insieme di regioni omogenee rispetto ad una o più caratteristiche. Se la segmentazione è stata efficace ognuna delle regioni trovate dovrebbe corrispondere a una struttura d'interesse dell'immagine. In questo documento vengono quindi presentate le soluzioni algoritmiche sviluppate per la segmentazione delle strutture ip-

pocampo e lesione da sclerosi.

Nell'individuazione delle opportune tecniche di segmentazione è stata fatta una considerazione che si è rivelata fondamentale per il prosieguo di questo lavoro di ricerca, ovvero, che i problemi clinici affrontati possono essere differenziati a secondo della localizzazione del fuoco¹ dell'alterazione. Il caso dell'AD, in cui l'alterazione si sviluppa nella zona ippocampale che è una regione ben localizzata all'interno del cervello, rientra nelle patologie caratterizzate da *alterazioni a fuoco localizzato*; il caso MS, in cui l'alterazione può svilupparsi in regioni cerebrali non determinabili a priori, rientra nelle patologie caratterizzate da *alterazioni a fuoco delocalizzato*.

Le due patologie discusse, l'AD e la MS, costituiscono quindi, secondo questo paradigma, un caso prototipale delle due classi suddette. Queste considerazioni hanno permesso di progettare due approcci alla segmentazione che fossero basati essenzialmente sulle caratteristiche delle due classi di patologie individuate. Per quanto riguarda la patologia a fuoco localizzato è stato scelto un *approccio strutturale* o *object-based* in cui viene sfruttata la conoscenza a priori della struttura di interesse. Ad esempio, nel caso dell'ippocampo che, come si è detto, è difficilmente identificabile dalle strutture adiacenti facendo uso della semplice informazione derivata dall'immagine, è però nota l'anatomia (grandezza, forma e posizione). Per l'implementazione della strategia è stata definita una pipeline di segmentazione a due stadi: nel primo stadio viene localizzata una box che contiene la regione ippocampale facendo uso di un *atlante*² anatomico del cervello, nel secondo stadio la regione ippocampale viene delineata all'interno della box facendo uso di *template*³ ippocampali rappresentativi dei possibili gradi di atrofia. Nel dettaglio della pipeline viene proposto un metodo innovativo [33] per la generazione di un template anatomico unico che sintetizza l'informazione contenuta nell'insie-

¹Per fuoco (o focus) intendiamo le coordinate che rendono possibile l'individuazione del nucleo di sviluppo dell'alterazione.

²Un atlante è un'immagine etichettata in cui le etichette evidenziano l'anatomia topologica della regione del corpo umano ivi rappresentata.

³Un template, come definito in modo del tutto generale in [18] è "qualcosa di progettato, modellato o disegnato al fine di essere considerato modello di riferimento per un determinato obiettivo".

me dei template ippocampali, basato sull'algoritmo STAPLE descritto nel capitolo 2.3.

Lo studio delle alterazioni a fuoco localizzato, invece, ha richiesto la scelta di una strategia completamente differente rispetto a quella adottata nel caso precedente. Infatti, non è stavolta possibile determinare a priori un modello della regione di interesse necessario per l'adozione di una strategia object-based. In questo caso (segmentazione delle lesioni da sclerosi), quindi, è stata scelta una strategia voxel-based, in cui la regione di interesse viene rappresentata come una collezione di voxel⁴ raggruppati secondo determinate proprietà caratterizzanti dette *features*, una volta effettuata un'opportuna scelta di descrittori (questa scelta è usualmente guidata da una conoscenza a priori del problema in esame) si può procedere al raggruppamento dei voxel con un classificatore⁵. Per la creazione di un insieme robusto di features che siano discriminanti rispetto alla classificazione di tessuto lesionale, è stata utilizzata l'*analisi tessiturale* dell'immagine mediante una generalizzazione dei filtri di Gabor, utilizzati normalmente su immagini mediche bidimensionali [93], al dominio tridimensionale delle frequenze spaziali. D'altra parte, per procedere al raggruppamento dei voxel delle lesioni in base ai descrittori ottenuti dai filtri di Gabor è stato implementato un classificatore supervisionato basato su *macchina a kernel* che viene addestrato su un insieme di voxel, etichettati come lesione o sano, definito dall'esperto facendo uso di un'interfaccia grafica progettata per ridurre al minimo il dispendio di tempo da parte dell'utilizzatore.

La conclusione che viene qui proposta è che l'insieme degli algoritmi presentati costituisce una soluzione generale al problema della segmentazioni delle immagini cerebrali nello studio delle malattie neurodegenerative.

Si vuole infine sottolineare che nell'ambito di questo lavoro di tesi sono stati definiti ed implementati, inoltre, degli strumenti di elaborazione delle

⁴Con il termine voxel indichiamo l'unità fondamentale di un'immagine tridimensionale.

⁵Per classificatore intendiamo un sistema capace di associare, in base ai valori delle features, una classe di appartenenza ai voxel esaminati

immagini alcuni dei quali costituiscono un contributo del tutto originale.

La tesi è così organizzata:

- Nel **capitolo 1** viene illustrato il contesto di ricerca del lavoro di tesi, ovvero, l'analisi quantitativa di immagini MR per lo studio delle malattie neurodegenerative. Vengono descritti i casi clinici MS e AD e le problematiche algoritmiche relative alla segmentazione delle regioni di interesse ad essi associate.
- Nel **capitolo 2** si descrive la strategia sviluppata per la segmentazione della regione ippocampale: viene illustrata la pipeline di segmentazione object-based e, in particolare, viene descritto l'algoritmo STAPLE per la generazione di template ippocampali.
- Nel **capitolo 3** si descrive la strategia voxel-based progettata per la segmentazione di lesioni da sclerosi: vengono forniti gli elementi di teoria dell'apprendimento statistico utilizzati per l'implementazione del classificatore e viene descritta la procedura di generazione di features basata sull'analisi tessiturale eseguita mediante l'utilizzo di filtri di Gabor tridimensionali.
- Nel **capitolo 4** sono presentati e commentati i risultati relativi alle strategie di segmentazione, descritte nei capitoli precedenti, applicate ai casi clinici AD e MS.

Capitolo 1

Analisi Quantitativa per lo studio delle le malattie neurodegenerative

Non è semplice fornire una descrizione esauriente di malattia neurodegenerativa [115]. Informalmente, le malattie neurodegenerative, come il morbo di Alzheimer, il morbo di Parkinson e la sclerosi multipla e laterale amiotrofica, sono disordini causati da un deterioramento di talune cellule del sistema nervoso centrale (CNS) che induce una perdita lenta e progressiva di una o più funzioni del CNS. Essendo tali patologie caratterizzate da un cambiamento strutturale delle cellule neuronali, l'analisi dei tessuti cerebrali tramite tecniche di imaging non invasiva, come la *risonanza magnetica* (MR), ricopre un ruolo centrale nella diagnosi precoce e nel loro monitoraggio.

Quando le tecniche MRI furono sviluppate per l'imaging medico [52], l'interesse della comunità medica fu subito indirizzato verso l'analisi di disordini cerebrali, difficilmente diagnosticabili con le tecniche precedenti come la tomografia computerizzata. Fino all'ultimo decennio l'interesse sul loro uso nello studio delle malattie neurodegenerative era rimasto, però, basso poiché si riteneva inutile diagnosticare una patologia in mancanza di un suo trattamento specifico. Recentemente si è verificata una netta inversione di tendenza dovuta da un lato all'aumento di incidenza delle malattie neurode-

generative sulla popolazione mondiale e, dall'altro, all'evoluzione tecnologica delle apparecchiature di imaging e, soprattutto, al costante sviluppo di tecniche computer-assisted per l'analisi delle immagini mediche. Le aziende farmaceutiche hanno constatato che le tecniche di imaging, specialmente MRI, forniscono informazioni essenziali sulla natura e sull'intensità della neurodegenerazione, informazioni che possono essere utilizzate per monitorare gli effetti dei trattamenti farmacologici [45].

Analisi Quantitativa di MRI L'analisi quantitativa di MRI (qMRI) si pone lo scopo di fondere la tradizionale scienza della misura con l'utilizzo di immagini MR. In questo contesto, lo sviluppo di tecniche di misura su MRI può essere visto come una perfetta applicazione di una procedura scientifica affermata (la misurazione) ad un problema moderno (l'applicazione medica dell'immagine MR) [103]

La misurazione diretta di parametri come, ad esempio, pressione, peso, altezza, temperatura è alla base della diagnosi e del monitoraggio di patologie; allo stesso modo, l'individuazione di tecniche di misura su MRI di parametri clinici può risultare fondamentale per la misurazione di variazioni biologiche in corso di patologia, in particolare la misurazione della risposta a trattamenti terapeutici. In questo modo la risonanza magnetica può passare da semplice procedura di acquisizione di immagine, ove le rilevazioni vengono fatte in base ad intensità anomale o all'identificazione di oggetti di dimensioni anomale, ad una vera e propria procedura di misura nella tradizione scientifica, ove è possibile verificare la presenza di valori "nella norma" e la loro variazione rispetto ad esami precedenti.

Negli ultimi anni si sta sviluppando un numero sempre crescente di applicazioni di qMRI che rappresenta un cambio di tendenza nell'utilizzo dell'MRI [77]. In particolare, come vedremo nei successivi paragrafi, l'analisi quantitativa diviene fondamentale nello studio di patologie neurodegenerative come il morbo di Alzheimer e la sclerosi multipla, ove l'eziologia è prevalentemente sconosciuta e v'è la necessità di effettuare una diagnosi precoce o di valutare l'azione di nuovi trattamenti terapeutici.

Segmentazione di immagini mediche Nel contesto della qMRI la progettazione di algoritmi per la delineazione di strutture anatomiche e la definizione di regioni di interesse per effettuare su di esse un'analisi quantitativa è una parte fondamentale. Tali algoritmi, detti algoritmi di *segmentazione delle immagini* giocano, quindi, un ruolo fondamentale in applicazioni mediche quali la quantificazione dei volumi tessutali, la diagnosi, la localizzazione della patologia, lo studio della struttura anatomica ed il monitoraggio di trattamenti terapeutici. L'effetto di un algoritmo di segmentazione è quello di partizionare l'immagine in un insieme di regioni omogenee rispetto ad una o più caratteristiche.

Formalmente, data un'immagine I , risolvere un problema di segmentazione è equivalente a determinare gli insiemi $S_k \subset I$ la cui unione costituisce l'intera immagine I . Allora, gli insiemi costituenti una segmentazione soddisferanno

$$I = \cup_{k=1}^K S_k \quad (1.1)$$

dove $S_k \cap S_j = \emptyset$ per $k \neq j$, e ciascun S_k è connesso.

Un algoritmo di segmentazione individua questi insiemi che per le immagini mediche corrispondono, idealmente, a distinte strutture anatomiche o a regioni di interesse.

La segmentazione di immagini è un compito particolarmente difficile in ambito medico. Questo è dovuto a vari fattori, come la variabilità nelle forme delle strutture anatomiche e la presenza di artefatti derivanti dal processo di acquisizione, i quali rendono le immagini mediche più complesse di qualsiasi altro tipo di immagini.

L'approccio non algoritmico alla segmentazione delle immagini mediche consiste nel disegno interattivo della segmentazione desiderata da parte di classificatori (rater) umani esperti. Questo metodo, però, soffre principalmente di due problemi che possono portare al degrado della qualità dei risultati ottenuti [112]:

1. la variabilità sia *intra-rater* che *inter-rater*: si è osservato, infatti, che le segmentazioni di una stessa immagine, realizzate da uno stesso rater in tempi differenti, molto spesso non coincidono perfettamente tra di

loro (variabilità intra-rater).

Analogamente, nella maggior parte dei casi accade che le segmentazioni stimate da rater differenti per una stessa immagine differiscano nella definizione delle varie strutture anche in maniera non trascurabile (variabilità inter-rater).

2. il partizionamento manuale di un gran numero di dati clinici è un lavoro molto faticoso che comporta un gran dispendio di tempo anche a causa del fatto che tali dati possono essere molto rumorosi ed avere un basso contrasto.

Nel seguito del capitolo saranno esposte le problematiche di segmentazione inerenti all'analisi quantitativa per i casi clinici del morbo di Alzheimer e della sclerosi multipla.

1.1 Analisi quantitativa per il Morbo di Alzheimer

La malattia di Alzheimer (*Alzheimer Disease*, AD) è la forma più comune di demenza senile nella popolazione dei paesi occidentali, rappresentando nel 50-60% dei casi la causa di deterioramento mentale ad esordio tardivo [106]. Per le persone affette, la malattia esordisce con la perdita di memoria per le piccole cose o eventi recenti; progredisce verso il disorientamento temporospaziale e, successivamente, inizia a coinvolgere altre sfere cognitive, quali linguaggio, le capacità prassiche, le capacità logico-deduttive, fino ad arrivare a cancellare il ricordo dei parenti e delle persone care. Le persone, col progredire della malattia, non solo dimenticano, ma perdono la capacità di parlare e di muoversi autonomamente necessitando di una continua assistenza.

La maggior parte delle demenze si manifestano con l'invecchiamento, con il risultato che, essendo l'attesa di vita aumentata notevolmente, le demenze stanno diventando un considerevole problema di salute pubblica nei paesi industrializzati: il 15% delle persone che raggiunge l'età di 65 anni è destinata

a sviluppare una forma di demenza, a 85 anni tale numero aumenta sino al 35% [100].

L'AD che, come detto, non colpisce solo la memoria, ma anche il linguaggio, l'attenzione, la concentrazione e il pensiero stesso, conta ad oggi 24 milioni di malati nel mondo e si prevede un raddoppiamento dell'incidenza della demenza nei prossimi 20 anni, tale da raggiungere gli 81 milioni di persone nel 2040 [70].

A cento anni dalla scoperta del morbo, avvenuta nel 1907 da parte del neuropatologo tedesco Alois Alzheimer, non è ancora disponibile un trattamento farmacologico efficace.

Il danno neuropatologico che è alla base della malattia di Alzheimer inizia molti anni prima della comparsa dei primi sintomi e ancora di più dal momento della diagnosi clinica (malattia conclamata). È quindi evidente l'importanza della ricerca di marcatori che siano minimamente invasivi e che consentano di intervenire in uno stadio molto precoce della malattia.

Una volta che saranno a disposizione trattamenti che possano intervenire efficacemente sul decorso della malattia, sarà di fondamentale importanza avere delle metodiche che permettano di distinguere precocemente i soggetti considerati a rischio e noti come soggetti MCI (*Mild Cognitive Impairment*) [90], quelli che evolveranno verso la patologia conclamata (soggetti AD), da quelli che invece seguiranno un normale declino cognitivo correlato dall'età. Affinché questo riconoscimento sia possibile è necessario stabilire il legame esistente fra modificazioni morfologiche e stadio di avanzamento della malattia. Tale legame, una volta stabilito, potrà costituire la chiave per l'interpretazione della condizione di MCI.

La necessità dell'analisi precoce nasce anche dall'evidenza che l'efficacia dei trattamenti farmacologici attualmente esistenti cessa negli stadi avanzati della malattia, quando il danno neuronale è divenuto troppo esteso.

Inoltre, resta non trascurabile la considerazione che, dal punto di vista dei costi, essere in grado di trattare gli MCI in modo da ritardare l'evolversi di questi soggetti in AD, anche di un solo anno, sarebbe comunque significativamente incisivo.

Dagli studi condotti negli ultimi anni sull'AD risulta che, già molti anni pri-

ma della comparsa dei sintomi veri e propri, si osserva l'insorgere di fenomeni degenerativi ai danni di una regione dell'encefalo detta *regione ippocampale*. Questa risulta essere la prima regione ad essere interessata dal processo degenerativo, mentre solo successivamente vengono colpite le altre aree cerebrali. Questa osservazione fa sì che la costruzione di modelli morfologici dell'ippocampo costituisca un punto di partenza di fondamentale importanza nell'individuazione degli strumenti che consentano la diagnosi precoce della malattia [57].

Il quadro biochimico di questa malattia invalidante è a tutt'oggi ancora incompleto e molto complesso. Le basi dell'attuale conoscenza dell'Alzheimer sono state poste grazie all'esame autoptico diretto del cervello.

Per meglio comprendere la natura e la dinamica di questa malattia seguirà una breve descrizione dell'encefalo, in particolare dell'ippocampo che occupa un ruolo cruciale nell'ambito della diagnosi precoce, essendo, come detto, tra le prime strutture a manifestare le alterazioni legate alla malattia.

1.1.1 La regione ippocampale

L'encefalo è la parte più voluminosa e più importante del sistema nervoso centrale, centro motore dell'attività nervosa e sede delle facoltà intellettive. L'encefalo comprende il cervello, il midollo allungato e il cervelletto. Esso è contenuto e protetto dalla scatola cranica: tra le ossa del cranio e la sua superficie sono interposte delle membrane protettive, le tre meningi, che avvolgono tutto l'organo e prendono il nome di *dura madre*. Tra le meningi è contenuto il fluido cerebrospinale, il *liquor*, che ha lo scopo di isolare e proteggere le delicate strutture nervose dalle pareti rigide circostanti. Esternamente l'encefalo appare fondamentalmente costituito da due masse voluminose, gli emisferi cerebrali, dalla superficie ricca di solchi e di scissure che li suddividono in quattro lobi:

1. il *lobo frontale*, deputato al controllo emotivo, al controllo degli impulsi, alla produzione del linguaggio, alla capacità di pianificare e risolvere problemi e all'attivazione dei movimenti volontari;

2. il *lobo parietale*, centro del controllo delle sensazioni provenienti dal mondo esterno: sensazioni tattili, percezione dello spazio, associazione tra immagini verbali e visive;
3. il *lobo temporale*, coinvolto nel funzionamento della memoria, nella comprensione del linguaggio (emisfero sinistro), nelle capacità musicali (emisfero destro), nella regolazione del comportamento;
4. il *lobo occipitale*, sede delle percezioni delle immagini visive.

L'emisfero destro controlla i movimenti e la sensibilità della parte sinistra del corpo e viceversa. I due emisferi comunicano tra loro attraverso il complesso fascio di fibre nervose detto *corpo calloso*.

Internamente l'encefalo è formato da due sostanze, dette materia grigia (*Gray Matter*, GM) e materia bianca (*White Matter*, WM). La materia grigia è disposta perifericamente e costituisce la corteccia cerebrale, mentre quella bianca si trova al centro ed è costituita da fasci di fibre nervose. Mista alla materia bianca si trovano nuclei di materia grigia, i quali sono importanti centri nervosi. La corteccia cerebrale non è funzionalmente omogenea, ma è divisa in centri di localizzazione, ciascuno con compiti differenti.

L'ippocampo è una formazione nervosa situata sopra il cervelletto (parte grigia in figura 1.1). Sebbene esso non sia la sede dell'immagazzinamento dei ricordi, è una struttura indispensabile per la *fissazione* della memoria, in quanto partecipa alla codifica delle informazioni che lo raggiungono.

L'ippocampo fa parte del *sistema limbico*, che è la zona del cervello deputata a gestire le emozioni ed in particolare la *memoria emotiva*. L'essere umano è dotato di due ippocampi, uno destro e uno sinistro.

Oltre all'ippocampo, appartengono al sistema limbico altre strutture tra cui l'*amigdala* che risulta di interesse per l'analisi dell'ippocampo poichè, essendo adiacente ad esso e composta dallo stesso tipo di tessuto è possibile inglobarla nella regione ippocampale (figura 1.2). Tutte le componenti del sistema limbico regolano i comportamenti relativi ai bisogni primari per la

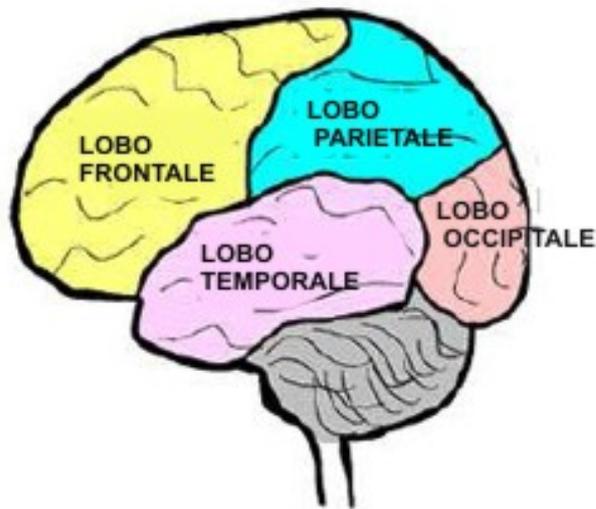


Figura 1.1: suddivisione in lobi del cervello

sopravvivenza dell'individuo e della specie: il mangiare, il bere, il procurarsi cibo e le relazioni sessuali nonché, per una specie evoluta come l'uomo, l'interpretazione dei segnali provenienti dagli altri esseri e dall'ambiente. Questa zona del cervello gestisce le emozioni, i sentimenti e perciò anche la nostra percezione della realtà.

I segni dell'Alzheimer osservabili direttamente sono rappresentati da accumuli di proteine nel cervello. Tali accumuli si presentano in due forme: alcuni sono localizzati all'interno delle cellule nervose (endocellulari), altri si trovano negli spazi intercellulari [100].

Gli aggregati endocellulari sono composti da una proteina chiamata *tau* e prendono il nome di *grovigli neurofibrillari*. Il loro sviluppo è caratterizzato da diverse fasi e ad ognuna di queste può essere associato uno stadio della malattia [57].

Il secondo tipo di depositi proteici, quelli intercellulari, sono noti come *placche di proteina amiloide*. Non è chiaro se, nel manifestarsi della malattia, i neuroni all'interno delle placche o vicini ad esse funzionino correttamente,

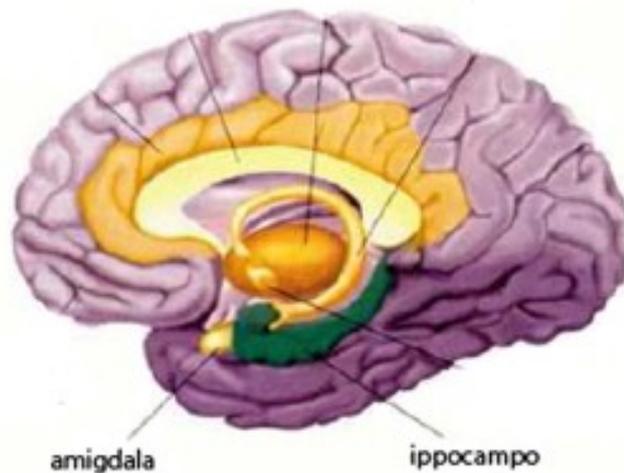


Figura 1.2: sistema limbico

dato che la relazione fra la densità delle placche e la gravità della malattia non è ancora stata stabilita. Per di più, placche simili sono presenti nella maggior parte delle persone anziane. Tuttavia la loro presenza massiccia nell'ippocampo e nella corteccia cerebrale è specifica dei malati di Alzheimer. Le placche amiloidi compaiono molto prima dei grovigli neurofibrillari.

Lo studio di queste placche ha rilevato che esse sono composte da un *peptide*¹ che prende il nome di β - *amiloide* [94]. In realtà resta da stabilire se la β - *amiloide* sia di per sé dannosa per i neuroni o se funga da matrice alla quale si legano le altre molecole.

Gli accumuli, siano essi endocellulari o intercellulari, impediscono la trasmissione dei segnali causando la morte dei neuroni. A questo consegue una diminuzione ponderale dell'encefalo e quindi atrofia. Nelle zone dove si osserva la più alta densità di queste placche e/o grovigli, come l'ippocampo, si ha la maggiore e più precoce atrofia.

Entrambi i tipi di accumuli proteici possono essere osservati sul tavolo autoscopico, mentre non sono visibili nelle risonanze magnetiche acquisite a 1.5 Tesla

¹I peptidi sono molecole costituite da una catena di pochi amminoacidi.

(che sono quelle più comunemente effettuate). Pertanto l'osservazione di tali fenomeni, pur rappresentando comunque una traccia di studio perseguibile, esula dal presente lavoro, in cui sono state utilizzate risonanze magnetiche acquisite a 1.5 Tesla nelle quali sono osservabili solo gli effetti di atrofia prodotti dagli accumuli proteici ma non gli accumuli stessi.

Per permettere un'analisi di come la malattia di Alzheimer si evolve in demenza conclamata risulta necessario, quindi, fornire un metodo efficiente di estrazione del volume dell'ippocampo dalle immagini MRI cerebrali per poter valutare quantitativamente il livello di atrofia e fornire degli indicatori precoci dell'eventuale evoluzione in malattia. L'estrazione del volume dell'ippocampo rappresenta ancora oggi una sfida aperta e, come vedremo nei paragrafi seguenti, non di facile risoluzione.

1.1.2 Il problema della segmentazione dell'ippocampo

Il processo di segmentazione dell'ippocampo da immagini volumetriche di risonanza magnetica ricopre un ruolo fondamentale nell'ambito dell'imaging morfologico in quanto è il passo più importante da compiere per diagnosticare l'AD sulla base delle informazioni anatomiche. Purtroppo, l'attuale stato dell'arte sulla segmentazione dell'ippocampo è lontano dall'offrire una valida procedura di segmentazione completamente automatica, che è, per ovvi motivi, il tipo di procedura verso la cui realizzazione sono volti tutti gli sforzi della ricerca in questo ambito. La difficoltà nell'isolare l'ippocampo dal resto del cervello è dovuto a diversi fattori tra cui:

- l'ippocampo, che consiste essenzialmente di materia grigia (GM), è adiacente ad altre strutture composte anch'esse di materia grigia, quindi un algoritmo di segmentazione basato sulla rilevazione della materia grigia soltanto, produrrà necessariamente risultati non affidabili;
- nelle immagini di risonanza magnetica T1-pesata (che è il tipo di acquisizione delle immagini utilizzate nel presente lavoro) si ha un basso contrasto e per significative porzioni della superficie ippocampale si riesce difficilmente a distinguerne i bordi;

- le immagini di risonanza magnetica prese da una vasta popolazione di persone anziane mostrano differenti gradi di atrofia e, di conseguenza, presentano una variabilità morfologica di entrambe le formazioni ippocampali (destra e sinistra) molto elevata.

Oltre a queste difficoltà, insite in un'analisi basata sull'imaging cerebrale, esistono difficoltà nell'estrazione dell'ippocampo dovute a fattori anatomici: l'ippocampo (figura 1.3), infatti, è anatomicamente congiunto ad altre strutture (come l'amigdala, fig. 1.2) e i confini di questo organo sono difficilmente tracciabili; i medici stessi sul tavolo autoptico trovano difficoltà a stabilire i punti di taglio che segnano l'inizio e la fine dell'ippocampo.

Stato dell'arte

In questo paragrafo verranno presentate due classi di metodi per la segmentazione dell'ippocampo scelti tra quelli più rappresentativi proposti in letteratura. Tali approcci, che possiamo classificare in semi-supervisionati e completamente non-supervisionati, rappresentano lo stato dell'arte dell'attuale ricerca:

- metodi basati sulla tecnica dei modelli deformabili, in cui si cerca di minimizzare una funzione di energia associata per estrarre la superficie di interesse.
- metodi basati su atlanti statistici, che solitamente vengono utilizzati per avere una conoscenza a priori di come segmentare i tre tessuti principali eliminando rumore e artefatti. In questo contesto vengono utilizzati per fornire informazioni anatomiche della struttura di interesse;

Nel seguito verrà considerato un metodo semi-supervisionato basato su modelli deformabili e uno completamente non-supervisionato che utilizza modelli deformabili combinati con un atlante.

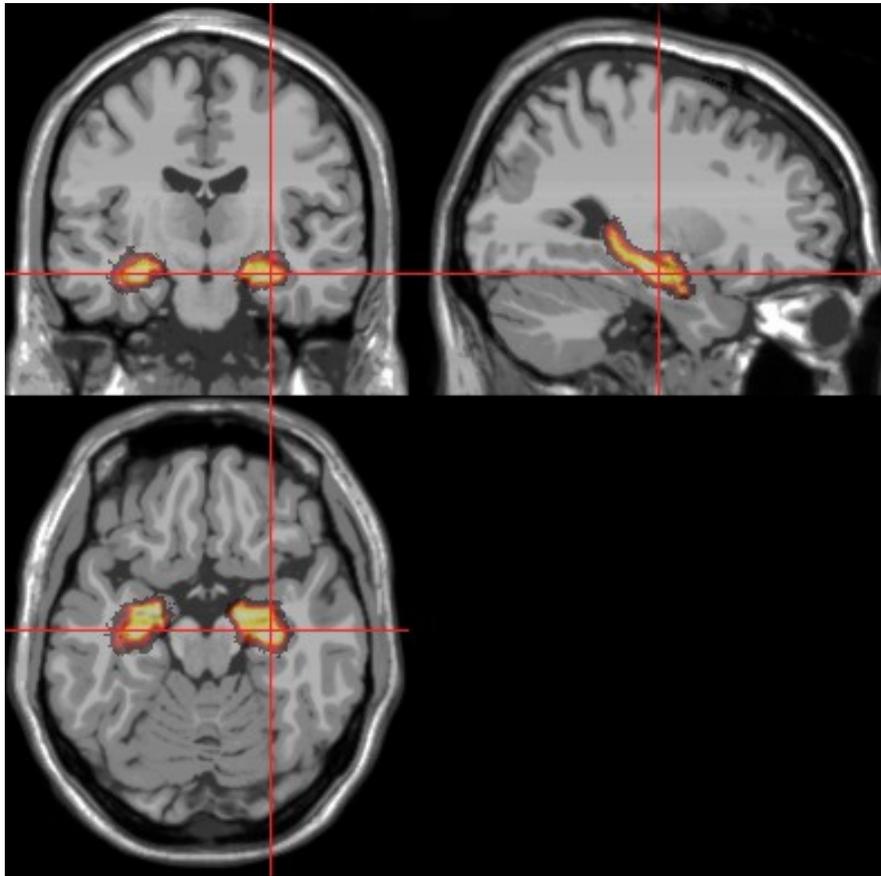


Figura 1.3: Ippocampo nell'immagine MR (la regione evidenziata in giallo); sono tre sezioni di visualizzazione: assiale (in basso), sagittale (a destra) e coronale (in alto a sinistra) (immagine tratta da [5]).

Approccio semi-supervisionato Il metodo presentato in [113] combina all'interno di una pipeline sequenziale le tecniche di image-processing di basso livello come sogliatura, riempimento dei buchi (basato sulla connessione tra voxel adiacenti), con tecniche di alto livello come modelli geometrici deformabili (*Geometric Deformable Model*, GDM) [67] [81]. Il metodo è stato originalmente sviluppato per permettere la segmentazione di un oggetto omo-morfico ad una sfera. Si parte da una struttura in uno spazio euclideo 3D, isomorfo ad una sfera e costituito da una tessellazione di icosaedri regolari

². L'approccio GDM qui descritto, supera i limiti del metodo proposto in [67] [81] nel seguente modo:

- minimi locali: durante il processo di minimizzazione della funzione energia del modello deformabile, la superficie del modello può incorrere in minimi locali. Se avviene ciò, il metodo convergerà prima di raggiungere la forma finale corretta. Per evitare questo problema viene utilizzato un descrittore di forma globale (una mappa di distanza) per identificare i falsi minimi locali;
- zone disconnesse: l'uso di punti di contorno estratti dall'insieme delle forze esterne viene utilizzato da molti gruppi di ricerca [78] [2]. Identificare come bordo (*edge*) quei voxel in cui il gradiente sull'intensità è alto, spesso non è corretto in quanto potrebbero esserci degli edge creati dal rumore. L'estrazione dei punti di bordo, quindi, potrebbe avere un numero di edge sbagliati e presentare zone disconnesse. La soluzione a questo tipo di problemi è proposta con una nuova componente di energia esterna che combina con l'oggetto obiettivo le informazioni globali sulla forma (mappa di distanza) e derivate direzionali per localizzare i vertici del modello nei bordi corretti.
- convergenza: se viene utilizzata una mesh dettagliata per segmentare la struttura obiettivo, il modello potrebbe non convergere o richiedere molte iterazioni prima di convergere nella corretta forma. L'approccio proposto, integrando la mappa di distanza con la forza esterna, effettivamente previene che la procedura si fermi prima di aver raggiunto la forma corretta, grazie alle informazioni globali sulla forma riuscendo a guidare il processo verso una segmentazione accurata.

Il metodo proposto utilizza una doppia sogliatura (*double threshold*) per isolare la materia grigia di cui è composta l'ippocampo. Questa operazione produce dei buchi che vengono eliminati utilizzando criteri di connessione

²In geometria l'icosaedro (dal latino *icosahedrum*, dal greco *eikosi*, che significa *venti*, e *edra*, che significa base) è un qualsiasi poliedro con venti facce. Con il termine *icosaedro* si intende però generalmente l'icosaedro regolare in cui le facce sono triangoli equilateri.

tra voxel. Riempiti i buchi, viene costruita una mappa di distanza per ogni voxel rispetto al più vicino voxel che non appartiene all'oggetto. I valori della mappa di distanza mostrano che i voxel vicini sono altamente correlati e i voxel interni avranno distanze maggiori. Lo scopo è quello di fornire delle informazioni globali sull'ippocampo durante la fase di deformazione della superficie. L'operazione di GDM è basata su alcuni vincoli di modellazione e sulla minimizzazione di una funzione costo. Il GDM proposto ha cinque vincoli che sono integrati per formare una funzione di costo locale (funzione potenziale) associata ad ogni vertice nel modello 3D. Il modello geometrico viene iterativamente deformato fino a raggiungere la forma che minimizza la sua funzione costo locale.

La funzione costo locale $C(x, y, z)$ nella posizione corrente è data da:

$$C(x, y, z) = a_0 \cdot D(x, y, z) + a_1 \cdot F(x, y, z) + a_2 \cdot M(x, y, z) + a_3 \cdot A(x, y, z) + a_4 \cdot NN(x, y, z) \quad (1.2)$$

Dove a_0 , a_1 , a_2 e a_4 sono pesi individuali per i seguenti vincoli:

1. Potenziale di deformazione: $D(x, y, z)$ questo vincolo genera una “forza” che tende ad espandere il modello

$$D(x, y, z) = (x, y, z) (x_0, y_0, z_0)$$

dove (x, y, z) è la posizione corrente del punto del modello e (x_0, y_0, z_0) è la posizione del punto focale.

2. Vincolo di forma: $F(x, y, z)$ si oppone alla forza di deformazione. Questo integra la mappa di distanza con le informazioni del gradiente per ottenere un indicatore sui contorni e sulla struttura anatomica.
3. Mantenimento della topologia: $M(x, y, z)$ preserva lo smussamento della superficie minimizzando la curvatura tra ogni punto del modello e i

suoi vicini.

$$M(x, y, z) = \frac{\left\| (x, y, z) \frac{1}{n} \sum_{j=1}^n (x_j, y_j, z_j) \right\|}{\max_{j,k} \|(x_j, y_j, z_j) - (x_k, y_k, z_k)\|}$$

dove n è il numero di vicini del punto in esame e (x_j, y_j, z_j) e (x_k, y_k, z_k) sono i vicini di tale punto.

4. Angolo: $A(x, y, z)$ è la somma degli angoli contenuti nella superficie locale e consente di mantenere la mesh smussata e regolare evitando la generazione di lunghi e sottili triangoli.
5. Distanza tra vertici non vicini: $NN(x, y, z)$ serve per evitare intersezioni che potrebbero essere generate durante la fase di deformazione.

Dato che l'ippocampo è adiacente ad altre strutture composte di materia grigia (l'amigdala vicino alla "testa" e il nucleo caudato vicino alla "coda"), i suoi contorni non sono ben delineati e, quindi, viene richiesto di definire manualmente due marcatori coronali per evitare di includere altre strutture. Il processo GDM viene rifinito attraverso una serie di iterazioni fino al raggiungimento della convergenza alla struttura anatomica desiderata. Durante questo processo vengono applicati ricampionamenti globali e locali per mantenere l'uniformità dei vertici [81] [31]. Il volume del modello deformato viene calcolato ad ogni passo della deformazione. La proiezione tra le posizioni correnti e quelle deformate possono essere considerate come composizioni di un insieme di tetraedri. Ad ogni iterazione viene calcolato il cambiamento di volume come la somma dei volumi della proiezione di ogni faccia.

In figura 1.4 viene mostrato in rosso la segmentazione dei due ippocampi ottenuti dal metodo e in blu la sovrapposizione della segmentazione manuale.

Approccio completamente non-supervisionato In [21] viene presentato un metodo completamente non-supervisionato che utilizza una conoscenza a priori probabilistica e anatomica per la segmentazione dell'ippocampo. Le

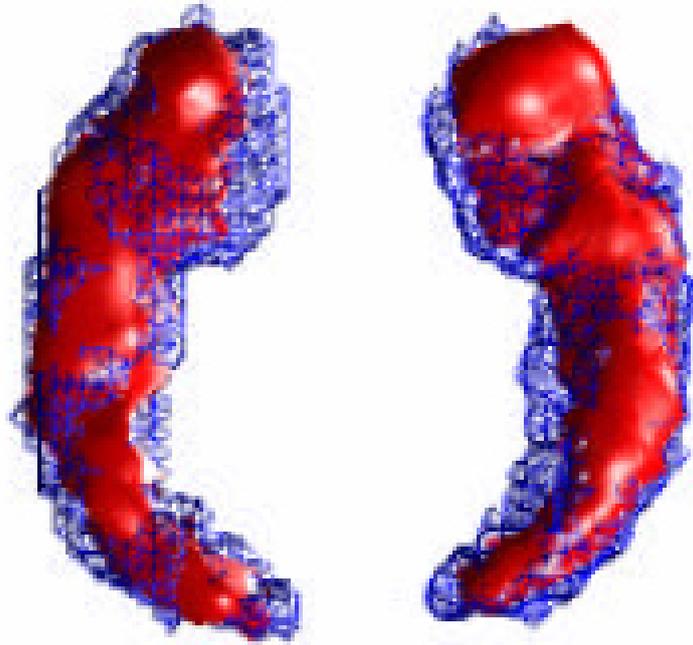


Figura 1.4: risultato della segmentazione del metodo semi-supervisionato. In rosso la segmentazione ottenuta dal metodo e in blu la segmentazione manuale (immagine tratta da [113]).

informazioni probabilistiche sono derivate mediante lo studio di 16 soggetti e la conoscenza anatomica è modellata con punti di controllo rilevati automaticamente. Le conoscenze a priori può essere modellata partendo da informazioni statistiche sulla forma [68][95], sulla deformazione [35] o sulla registrazione su di un singolo atlante; spesso tali informazioni risultano errate in presenza di atrofia. In passato è stato proposto dallo stesso gruppo un metodo semi-automatico per l'estrazione dell'ippocampo e dell'amigdala basato sulla deformazione simultanea guidata da una conoscenza anatomica a priori, attraverso relazioni anatomiche formalizzate e derivate da modelli anatomici stabili [34]. Questo metodo, tuttavia, necessitava di una inizializzazione manuale (la bounding box contenente l'ippocampo e due semi di voxel iniziali). Le informazioni globali date da un atlante possono permettere un'inizializzazione automatica eliminando qualsiasi intervento esterno.

Le segmentazioni che utilizzano informazioni probabilistiche [36][37] offrono una maggiore conoscenza spaziale globale rispetto all'utilizzo di un singolo atlante.

In questo metodo, le informazioni anatomiche sono prese da modelli anatomici locali che risultano stabili nei pazienti e i punti di controllo vengono automaticamente rilevati durante il processo di deformazione.

Le informazioni probabilistiche sono fornite da un atlante costruito con la segmentazione manuale effettuata su 16 soggetti.

L'inizializzazione è ottenuta dalle informazioni globali e la deformazione è vincolata dalle informazioni locali (sia anatomiche che probabilistiche).

La segmentazione è basata sulla deformazione alternata di due oggetti, l'ippocampo (Hc) e l'amigdala (Am), partendo da due oggetti iniziali attraverso una deformazione omotopica³ della regione. Questa viene modellata da un framework bayesiano e guidata da un metodo iterativo di minimizzazione dell'energia. La funzione energia è composta da cinque elementi: dai dati collegati localmente e globalmente, da un termine di regolarizzazione, da un volume e da una superficie [22]. Gli oggetti iniziali sono determinati dagli atlanti probabilistici e all'interno vengono estratte automaticamente le bounding box. La funzione energia viene successivamente minimizzata per Hc e Am con vincoli derivati dalla conoscenza anatomica e la probabilità a priori. Il dataset da cui viene ricavato l'atlante è di $N = 16$ MRI segmentate manualmente da radiologi esperti che hanno seguito il protocollo che assicura coerenza nei tre piani e descritto in [22]. Per ogni segmentazione S_i $\{i = 1, \dots, N\}$, la trasformazione T_i nello spazio standard MNI⁴ è ottenuta attraverso il modulo di registrazione e segmentazione unificata di SPM5 [8] usando i dati originali. La trasformazione viene usata per adattare la maschera binaria segmentata a mano nello spazio MNI. Gli atlanti PA_{Hc} e PA_{Am} sono creati

³In topologia, due funzioni continue da uno spazio topologico ad un altro sono dette **omotope** (dal greco *homos*=identico e *topos*=lungo) se una delle due può essere "deformata con continuità" nell'altra e tale trasformazione è detta **omotopia** fra le due funzioni.

⁴Lo spazio MNI è uno spazio standard derivato dalla registrazione affine di un numero di soggetti in un sistema di coordinate comuni (ICBM152).

come segue:

$$\forall \nu \in \Omega, PA_{Hc}(\nu) = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N T_i(Hc_i)(\nu) \text{ and } PA_{Am}(\nu) = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N T_i(Am_i)(\nu)$$

dove ν è un qualsiasi voxel nello spazio Ω , $PA_{Hc}(\nu)$ e $PA_{Am}(\nu)$ sono le probabilità di appartenenza di ν all'ippocampo e all'amigdala.

Il primo passo, una volta ottenuto l'atlante, consiste nel calcolare la trasformazione T e la sua inversa T^{-1} tra i dati originali e lo spazio MNI. Gli atlanti individuali IPA_{Hc} e IPA_{Am} sono creati con la registrazione inversa degli atlanti PA_{Hc} e PA_{Am} usando la trasformazione inversa T^{-1} . IPA_{Hc} e IPA_{Am} sono usati per definire automaticamente la bounding box destra e sinistra intorno alle strutture di interesse e rappresentano le più piccole scatole che hanno la probabilità non nulla di valori di entrambi gli atlanti con in aggiunta un margine extra di un voxel. Il divario tra gli atlanti viene automaticamente rilevato e corretto laddove sia necessario. Assumendo che IPA_{Hc} è localmente mal registrata si utilizza la probabilità di 0.5 per ricoprire un margine più ampio rispetto a quando IPA_{Hc} è correttamente registrato. La probabilità di 0.5 dell'oggetto per Hc è definita come $\{\nu, IPA_{Hc}(\nu) \geq 0.5\}$. La correzione è data dal movimento di IPA_{Hc} rispetto ai suoi 6 vicini per minimizzare il divario tra differenti intervalli di intensità. L'ultimo passo dell'inizializzazione consiste nell'identificare gli oggetti iniziali Hc e Am definiti dalla massima probabilità di appartenenza agli atlanti.

La deformazione viene guidata da un processo iterativo di minimizzazione della funzione energia. Ad ogni iterazione, i voxel candidati sono determinati lungo il bordo degli oggetti deformati per i quali viene considerata una ri-classificazione. Le regioni intermedie vengono automaticamente rilevate e la funzione energia è minimizzata sui voxel candidati attraverso una procedura iterativa chiamata *Iterated Conditional Modes* (ICM). Per ogni struttura che viene classificata come regione intermedia, viene definita localmente:

- ottimizzazione del comportamento competitivo;
- zone di alta e bassa verosimiglianza dei punti di controllo anatomici rispetto ai valori di intensità e le relazioni spaziali locali;

- tre zone derivate dalle mappe di probabilità: $PZ^0 = \{\nu, IPA(\nu) = 0\}$, $PZ^1 = \{\nu, IPA(\nu) = 1\}$, $PZ^{0.75} = \{\nu, 0.75 \leq IPA(\nu) < 1\}$.

Queste caratteristiche sono incluse nella regolarizzazione delle direzioni dei punti di controllo della deformazione confrontando $N_O(\nu)$, il numero dei vicini di ν marcati con O , ovvero appartenenti ad uno degli oggetti Hc o Am , con un valore standard \tilde{N} e con una tolleranza σ_i per prevenire buchi e linee:

$$E_o^1(\nu) = \left(\frac{\tilde{N} - \gamma_O^{PZ}(\nu) \gamma_O^{AZ}(\nu) (N_O(\nu) + \alpha_O^T(\nu))}{\sigma^2} \right)^5$$

dove:

- $\alpha^T = 0$ ad eccezione dei voxel selezionati come “coda dell’ippocampo” e che sono dati da un modello locale (α^T viene incrementa da 0 a 16 nella metà della parte posteriore della bounding box).
- $\gamma^{AZ} = 1$ ad eccezione dei voxel che si trovano nelle zone di alta o bassa verosimiglianza ($\gamma^{AZ} = 0.5$ nelle zone in cui non è probabile trovare elementi marcati con O e 2 nelle zone in cui è più probabile).
- $\gamma^{PZ} = 1$, ad eccezione dei voxel che si trovano nelle zone di alta e bassa verosimiglianza ($\gamma^{PZ}(\nu) = 0.75$ in PZ^0 , $\gamma^{PZ}(\nu) = 2$ in PZ^1 , $\gamma^{PZ}(\nu) = 1.5$ in $PZ^{0.75}$).

Questi parametri vincolano la deformazione decrementando l’energia nelle zone con più alta probabilità di avere elementi marcati con O e viceversa. I parametri sono scelti empiricamente in modo tale da essere consistenti con i valori α^T e γ^{AZ} dati in [22]. In figura 1.5 è mostrato il risultato della segmentazione ottenuta con questo metodo completamente non-supervisionato rispetto a quella manuale.

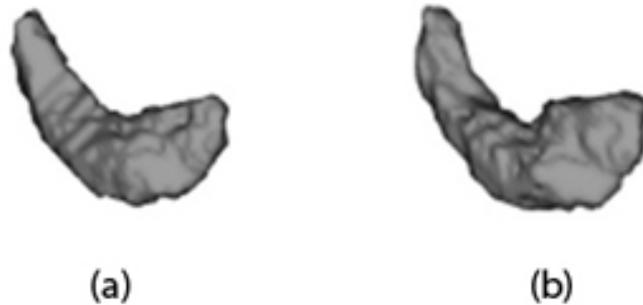


Figura 1.5: (a) segmentazione manuale; (b) segmentazione del metodo completamente non-supervisionato (immagine tratta da [21]).

Contributo e possibili sviluppi

Gli approcci semi-supervisionati e completamente non-supervisionati presentati nella sezione precedente sono altamente sensibili alla fase di inizializzazione. Nel caso dell'approccio semi-supervisionato (1.1.2) la necessità di definire manualmente i punti iniziali dell'oggetto da deformare e il modo in cui la sua deformazione viene vincolata, non garantisce minimamente che la superficie estratta sia quella dell'ippocampo. I vincoli di deformazione, definiti geometricamente senza tenere in considerazione la specifica MRI in esame, non descrivono in maniera esaustiva la variabilità di forma e dimensione a cui questa struttura è soggetta. I risultati del metodo (figura 1.4) mostrano come la segmentazione ottenuta si discosti da quella fatta manualmente. Nell'approccio completamente non-supervisionato (1.1.2) si cerca di superare tali limiti utilizzando un atlante costruito *ad-hoc* e deformando in maniera concorrenziale gli oggetti che rappresentano rispettivamente l'ippocampo e l'amigdala. Anche in questo caso la fase di inizializzazione è cruciale e utilizzare un singolo atlante porta inevitabilmente ad assunzioni sbagliate sulla morfologia dell'ippocampo. L'utilizzo di una conoscenza a priori anatomica, adattata alla MRI in esame, rappresenta la strada giusta da percorrere per avere un metodo completamente non-supervisionato ma è necessario utiliz-

zare “qualcosa” in più di un solo atlante. La pipeline del progetto MAGIC V, grazie alla selezione di 8 template scelti come rappresentanti di altrettante classi di ippocampo rappresenta il miglior compromesso per costruire una solida base di conoscenza anatomica a priori per inferire la struttura morfologica. Possiamo suddividere la pipeline in due blocchi sequenziali:

- estrazione di una ROI ippocampale in cui sicuramente è contenuto l'ippocampo, eventualmente insieme ad altre strutture parziali;
- segmentazione dell'ippocampo partendo dai risultati ottenuti nel blocco precedente.

Il primo blocco [19], che è stato sviluppato e ampiamente testato, prevede l'estrazione di due piccole sottoimmagini contenenti l'ippocampo, partendo da una data immagine di risonanza magnetica. Ci riferiremo a queste sottoimmagini con il nome di Scatole Ippocampali (HB). Il secondo blocco è ancora in fase di sviluppo. La procedura per estrarre le scatole ippocampali dall'immagine di risonanza magnetica parte dalla creazione di 16 scatole *template* (8 per lato destro e 8 per lato sinistro). Queste, descritte nel dettaglio nei prossimi paragrafi, costituiscono dei “modelli” di ippocampo in quanto ne riassumono la variabilità morfologica. La necessità di creare tali modelli nasce dall'esigenza di rendere più veloce ed automatizzare il processo di estrazione delle scatole ippocampali: essi, infatti, verranno utilizzati per estrarre velocemente le scatole ippocampali da una qualunque immagine di risonanza magnetica. È bene sottolineare che ci si pone l'obiettivo di definire una procedura automatica di individuazione dell'ippocampo con intervento minimo o nullo dell'operatore.

La fase di registrazione deformabile dei template rappresenta solo il primo passo verso l'estrazione dell'ippocampo. Con l'introduzione della procedura STAPLE intendiamo:

- creare una stima di probabilità della superficie dell'ippocampo utilizzando i risultati della registrazione deformabile degli otto template sulla scatola in esame.

- ottenere l'estrazione della regione ippocampale utilizzando informazioni ottenute durante la segmentazione della materia grigia e la stima di probabilità sulla struttura anatomica dell'ippocampo.

Questi contributi rappresentano il completamento della pipeline di estrazione dell'ippocampo utilizzando un approccio completamente non supervisionato.

1.2 Analisi quantitativa per la Sclerosi Multipla

La Sclerosi Multipla (MS) è la più comune patologia caratterizzata da demielinazione-infiemmazione cronica delle cellule del Sistema Nervoso Centrale (CNS).

La manifestazione istopatologica della malattia consiste in lesioni multifocali che mostrano carattere infiammatorio con la presenza di linfociti, demielinazione, gliosi e scomparsa assonale [88]. Essa si sviluppa tipicamente in età giovane con picchi di incidenza sui trentenni [55] con decorso variabile. Nel 10% dei casi consente un normale stile di vita per almeno venti anni, nella maggioranza dei casi nei quindici anni implica problemi locomotori e in rari casi può condurre a morte pressapoco immediata [82]. L'incidenza geografica della MS è geograficamente variabile con forte incidenza nel Nord Europa, in Australia e negli Stati Uniti. I fattori scatenanti sono attualmente ignoti ma si è certi che fattori ambientali e genetici giocano un ruolo chiave sull'insorgenza della malattia [82].

Le placche La mielina, la cui degradazione all'interno del sistema nervoso centrale causa gli effetti più evidenti della malattia, è un manicotto lipidico che circonda la maggior parte delle fibre nervose che garantisce che l'impulso nervoso non si disperda nell'ambiente circostante e mantenga un'elevata velocità di conduzione lungo l'assone.

Se la guaina mielinica che circonda gli assoni viene danneggiata o distrutta (demyelinizzazione), gli impulsi nervosi che corrono lungo la fibra nervosa subiscono un notevole rallentamento o possono bloccarsi del tutto. La regione demielinizzata viene detta placca di demielinizzazione o, semplicemente, placca. Per l'importanza della presenza di queste placche per la diagnosi e lo studio di questa malattia, il neuroradiologo francese Charcot definì la patologia come *Sclerosi a placche*.

Le placche, o lesioni da Sclerosi, sono caratterizzate da numero, posizione, dimensione e forma estremamente variabile da caso a caso. Tipicamente esse si formano all'interno della materia bianca, ma possono essere rilevate in tutte le strutture caratterizzate dalla presenza di mielina.

Sintomi A seconda di quale sia l'area del sistema nervoso centrale coinvolta, si potranno osservare sintomi diversi. È necessario precisare, inoltre, che non tutte le placche sono sintomatiche. Nel cervello esistono, infatti, delle aree silenti, che non hanno delle funzioni ben evidenti (o perlomeno non ancora note) e, di conseguenza, se una lesione demielinizzante si localizza in tali regioni, può passare inosservata, senza provocare l'insorgenza di sintomi evidenti. L'interruzione di un impulso nervoso proveniente da altre regioni cerebrali può, invece, portare a un'enorme varietà di sintomi che sono espressione delle diverse attività funzionali danneggiate del sistema nervoso. Questi sintomi includono: alterazioni sensoriali per esempio della vista, che risulta confusa e poco chiara, difficoltà nella coordinazione o nella deambulazione, disturbi vescicali o intestinali etc.

Tipi di MS La patologia si può suddividere in due principali categorie:

- MS recidivante-remittente che si riscontra nell' 80% dei pazienti. Tipicamente i sintomi e le lesioni evolvono per alcuni giorni per poi stabilizzarsi o, addirittura, migliorare. Talvolta le lesioni persistenti nel CNS possono svilupparsi dopo rilassamento e, quindi, è prevedibile una fase di progressione tra periodi di rilassamento. Recentemente le terapie farmacologiche hanno mostrato una riduzione delle manifestazioni cliniche a breve termine ma non esiste evidenza sui loro effetti a lungo termine e sugli eventuali effetti collaterali.
- MS primaria progressiva, la forma più grave, che colpisce il 20% dei pazienti ed è caratterizzata da una degenerazione delle cellule nervose gradualmente progressiva. Per questa tipologia MS non esistono procedure terapeutiche di comprovata efficacia.

MRI E MS Fin dalla sua introduzione clinica, l'MRI convenzionale ha favorito la diagnosi e il monitoraggio dell'evoluzione sia naturale che sotto trattamento farmaceutico della Sclerosi Multipla [40].

Questo è dovuto alla sua risoluzione particolarmente elevata e, quindi, adeguata per una misura quantitativa del carico lesionale.

Nonostante ciò, la relazione tra la misura MRI dell'attività della patologia e la sua manifestazione clinica è debole; questa discrepanza è dovuta all'impossibilità di definire, tramite MRI, la reale natura del danno cerebrale.

1.2.1 Apparenza delle lesioni

Studi post-mortem hanno constatato che le lesioni visibili in modalità T2 sono correlate con le placche tipiche della MS [97]. L'apparenza delle lesioni in MRI è tipicamente di lesioni multiple in materia bianca con predominanza periventricolare, sebbene esse possano essere rilevate in qualunque zona cerebrale in cui esistano cellule mielinizzate. Comunque, l'aspetto delle lesioni è fortemente dipendente dalla modalità MRI osservata, nel seguito forniremo una loro caratterizzazione per le tecniche MRI più utilizzate [92].

Lesioni in modalità T2-pesata Nella modalità T2-pesata il carico lesionale di pazienti MS si presenta con placche iperintense e multifocali. La maggioranza delle lesioni sono di piccola taglia, ma talvolta possono raggiungere diametri di alcuni centimetri. La forma è usualmente circolare o ovale e relativamente ben circoscritta.

Le iperintensità T2 non sono specifiche, qualsiasi alterazione nella composizione del tessuto cerebrale può indurre una variazione dell'intensità del segnale MR, in effetti, infiammazione, demielinazione, gliosi, edema e perdita assonale sono tutte possibili cause di incremento di intensità a prescindere dalla manifestazione di sclerosi multipla.

La sequenza FLAIR (Fluid Attenuated Inversion Recovery) produce volumi T2-pesati con la soppressione del segnale generato dal CSF (CerebroSpinal Fluid), usando un tempo di inversione tra 1,800 e 2,500 ms [3].

Grazie alla soppressione del segnale dovuto alla presenza di alta percentuale di acqua, le immagini FLAIR aumentano l'individuabilità delle lesioni situate nell'area periventricolare e il contrasto delle lesioni rip-

setto alle T2 semplici. In figura 1.2.1 sono mostrati alcuni esempi di lesioni visibili nelle sequenze appena citate.

Lesioni in modalità T1-pesata La sequenza MR T1 dopo somministrazione di mezzo di contrasto al paziente è sensibile all'individuazione di lesioni MS attive. Il mezzo di contrasto, il Gadolinio, è istologicamente correlato con la fase infiammatoria e lo sviluppo della lesione. Approssimativamente l'80% delle lesioni visibili con mezzo di contrasto appaiono come ipointense nella sequenza t1 senza mezzo di contrasto, mentre sotto mezzo di contrasto possono apparire isointense e meno del 40% di esse possono svilupparsi come "black holes" persistenti. Un black hole (BH) è definito come un'ipointensità anomala in T1 comparata con il normale tessuto della materia bianca e corrispondente a una iperintensità in T2. In figura 1.2.1 sono mostrati alcuni esempi di lesioni visibili nelle sequenze appena citate.

Diagnosi e Prognosi Le immagini T2-pesate sono considerate fortemente suggestive per la diagnosi MS se sono in grado di evidenziare almeno quattro lesioni nel cervello, o se sono presenti tre lesioni ma una di esse è localizzata nelle regioni che circondano i ventricoli (regioni periventricolari). Si tratta, comunque, di criteri che, pur avendo una buona sensibilità (ad esempio l'individuazione di numerose lesioni), non hanno un'altissima specificità (per esempio anche altre condizioni patologiche causano lesioni cerebrali simili a quelle osservate nella MS). Devono essere individuate almeno tre lesioni, di cui almeno due:

- in sede periventricolare;
- una lesione che abbia un diametro di almeno 6 mm di diametro;
- una lesione localizzata nella parte bassa dell'encefalo (lesione infratentoriale).

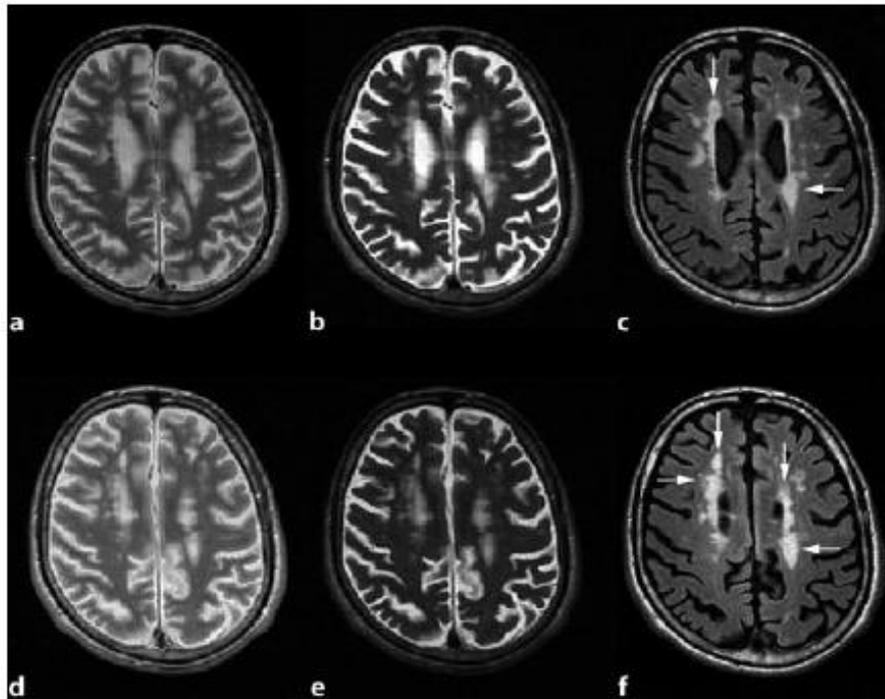


Figura 1.6: Immagini consecutive da sequenze PD assiale(a,d), T2-pesata (b,e) e FLAIR (c,f) su un paziente affetto da MS, notare l'evidenza di lesioni nella zona periventricolare (indicate da una freccia) nella sequenza FLAIR (immagine tratta da [92]).

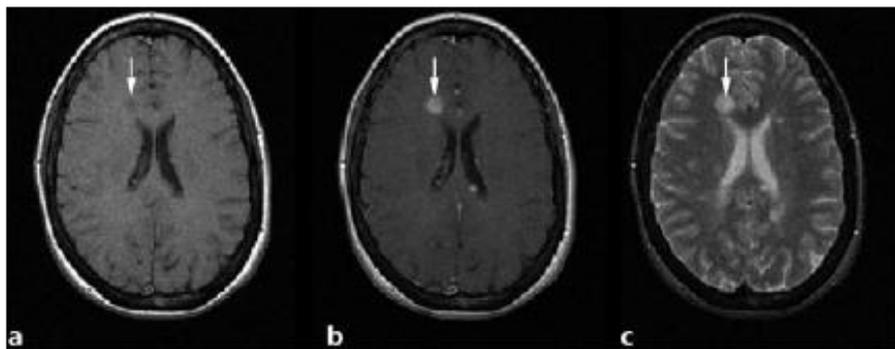


Figura 1.7: Immagini T1-pesata assiale senza contrasto (a), con contrasto (b), e la corrispondente T2- pesata (c) di un paziente affetto da MS RR; mostrano lesioni ipointense in T1 senza contrasto che possono essere evidenziate dopo la somministrazione di Gadolinio (immagine tratta da [92]).

1.2.2 Il problema della misura del carico lesionale

La variazione del carico lesionale, misurato su sequenze MRI T2-pesate del cervello è correntemente utilizzata come misura secondaria in tutti i trials clinici su pazienti affetti da sclerosi multipla [65].

L'importanza di questo approccio è stata dimostrata con chiarezza dal trial Nord Americano dell' interferone beta-1b: È stato rilevato un effetto benefico del farmaco sull'accumulo di lesioni MRI nonostante non esistano effetti misurabili della disabilità clinica.

La mancanza di misure per l'evoluzione clinica può essere spiegata, almeno parzialmente, dal fatto che i cambiamenti clinici sono più difficili da valutare rispetto ai cambiamenti di carico lesionale MRI. Ad esempio, la disabilità è usualmente misurata mediante EDSS (Expanded Disability Status Scale) [72], che ha problemi ben noti di sensibilità al cambiamento e scarsa riproducibilità e viene effettuata su una scala ordinale. In taluni casi, c'è bisogno di tempi che vanno da 2 a 4 anni per stabilire gli effetti di un nuovo trattamento.

D'altra parte, la valutazione del carico lesionale tramite MRI ha notevoli vantaggi nelle impostazioni dei trials clinici:

- È una misura relativamente obiettiva fatta su una scala continua e, quindi, facilmente gestibile con le classiche tecniche statistiche.
- La MRI del cervello permette di misurare anche variazioni piccole del carico lesionale, dando la possibilità di effettuare trials relativamente brevi.
- Durante un trial clinico è fondamentale che l'osservatore sia all'oscuro del trattamento ricevuto dal paziente, ciò è facilmente ottenibile mediante la misura del carico lesionale.
- I dati MRI sono facilmente immagazzinati e prelevati senza perdita di informazione.

Oltre ai vantaggi precedentemente elencati, che hanno reso l'analisi quantitativa del carico lesionale un passo fondamentale per la valutazione degli effetti dei trattamenti farmacologici, esistono degli svantaggi non trascurabili:

- Poichè la variazione annuale di carico lesionale è tipicamente piccola, non sempre si riesce ad ottenere una variabilità di misurazione tra i centri radiologici inferiore alla variazione naturale del carico.
- I metodi di analisi delle immagini utilizzati correntemente sono dispendiosi in termini di tempo e, talvolta, suscettibili di errori dovuti all'operatore.
- La misura del carico lesionale su sequenze T2-pesate che, come già detto in precedenza, non sono specifiche della patologia.

Stato dell'arte Come motivato all'inizio del capitolo, un passo necessario per la misura del carico lesionale è la segmentazione delle zone lesionali all'interno del volume MRI.

È pertinente vedere il problema di misura del carico lesionale come problema di segmentazione in quanto le lesioni sono caratterizzate da una forma ben delineata nel volume MRI.

Segmentazione manuale Fino all'ultimo decennio la delineazione manuale da parte del radiologo era l'unico metodo accettato come trial clinico, tale approccio ha l'evidente svantaggio del dispendio di tempo per il delineatore umano, inoltre, è stata dimostrata la scarsa riproducibilità di questo metodo [44],[29], questo riscontro è facilmente intuibile data la bassa oggettività di un segmentatore umano.

Sogliatura automatica I problemi della segmentazione automatica sono riscontrabili anche per semplici tecniche semiautomatiche basate su sogliatura (*local thresholding technique*) [44],[29].

In questo caso le misure quantitative sono effettuate usando un cursore sul display dell'immagine controllato da un mouse; l'utente delinea manualmente il perimetro della zona lesionata, il calcolatore elabora il gradiente più intenso

all'interno del perimetro selezionato che viene considerato l'effettivo contorno della lesione e la lesione viene considerata come regione dell'immagine in cui l'intensità del segnale è "quasi" uguale a quella della posizione iniziale del contorno.

Questa procedura può indurre una segmentazione errata poichè talvolta, quando la lesione è adiacente ad altre strutture di intensità simile (ad esempio, materia grigia) il contorno si sposta oltre l'effettivo perimetro della lesione. [43]. In questo caso viene di nuovo invocato l'intervento umano per correggere l'errore di segmentazione. Infine, una volta esplorato l'intero volume e delineate tutte le lesioni presenti, il carico lesionale viene calcolato semplicemente come area delle lesioni moltiplicata per spessore di fetta (nel caso classico in cui la risoluzione lungo le dimensioni coronali sia di un 1 *pixel/mm*²).

È da notare come le tecniche classiche esposte sinora siano effettuate mediante un'analisi fetta per fetta del volume, senza tener conto dell'informazione volumetrica della sequenza. Inoltre, l'introduzione di automatismo con la tecnica di sogliatura automatica riduce relativamente poco il dispendio di tempo da parte dell'operatore in quanto necessita di ripetute revisioni da parte del radiologo. Durante gli ultimi anni, sono state sviluppate numerose tecniche al fine di ridurre l'intervento umano per la quantificazione delle lesioni.

Potenzialmente, il loro principale vantaggio sta nella riduzione di tempo e di fatica per il radiologo e il miglioramento della riproducibilità di misura. Come mostrano le numerose pubblicazioni degli ultimi anni, la definizione di una tecnica automatica di quantificazione che possa rispettare tali obiettivi ed essere univocamente accettata come parametro per trials clinici è una sfida aperta cui si risponde con le più svariate tecniche di Computer Vision. Nel prossimo paragrafo verrà fatta una rassegna delle principali tecniche pubblicate.

Stato dell'arte delle tecniche di segmentazione Da uno studio delle tecniche automatiche di segmentazione di lesioni da sclerosi presenti in let-

teratura, sono stati identificati tre gruppi di tecniche che si differenziano per il differente approccio al problema:

Individuazione del tessuto lesionale come "outlier" in un modello probabilistico di t

In questo approccio, come per alcuni algoritmi di segmentazione di tessuto normale (materia bianca, materia grigia, e fluido cerebrospinale), un'immagine viene modellata da una distribuzione di probabilità, nel caso del CGMM (Constrained Gaussian Mixture Model) framework [54], da una mistura di gaussiane:

$$f(I(x), \mathbf{x}|\Theta) = \sum_{i=1}^n \alpha_i f_i(I(x), \mathbf{x}; \mu_i, \Sigma_i) \quad (1.3)$$

ove $\mathbf{I}(\mathbf{x})$ il vettore intensità associato al voxel x , \mathbf{x} è la posizione nello spazio 3D, n è il numero di componenti della mistura, μ_i e Σ_i sono la media e la covarianza della i -ma componente gaussiana f_i , e α_i è l' i -mo coefficiente della mistura. Un outlier (una lesione) in questo modello può essere individuato come evento a bassa probabilità di appartenenza a tale distribuzione (approccio *a contrario*, [91]) oppure come un "blob" gaussiano per cui sono soddisfatte alcune condizioni [46].

Filtraggio ottimale della risonanza magnetica per caratterizzare il tessuto lesionale

Questo approccio è basato sulla scelta di tecniche di *image processing* per discriminare facilmente il tessuto lesionale, ad esempio, in [50] viene usato un insieme di caratteristiche tessiturali derivanti da una statistica del primo e del secondo ordine [58].

Caratterizzazione rilassometrica delle lesioni ([6])

In quest'approccio una segmentazione della materia bianca e delle lesioni da sclerosi può essere ottenuta usando un parametro caratteristico del segnale MRI di ogni modalità (*rate di rilassamento*) e alcuni criteri addizionali come la forma di una lesione e la composizione dei tessuti adiacenti ad essa.

All'interno di ognuna di queste classi, ogni tecnica può essere ulteriormente caratterizzata da:

Livello di automazione: ogni tecnica richiede un diverso livello di interazione dell'esperto.

Sequenze MRI utilizzate: ogni tecnica è presentata come applicabile ad una specifica sequenza MRI (T1-w, T2-w, PD, T2-Flair,etc.).

Capitolo 2

Strategia di segmentazione per lo studio del Morbo di Alzheimer

Le tecniche di segmentazione basate puramente sull'informazione dell'immagine possono fallire per oggetti non facilmente distinguibili dal loro sfondo o dalle strutture adiacenti, questo è il caso dell'ippocampo, discusso nel capitolo precedente. In tal caso, oltre all'informazione contenuta nell'immagine, la conoscenza anatomica (grandezza, forma e posizione) dell'oggetto di interesse è indispensabile per la sua distinzione dalle altre strutture. Nella strategia ricopre, quindi, un ruolo fondamentale il concetto di *template*. Un template, come definito in modo del tutto generale in [18] è "qualcosa di progettato, modellato o disegnato al fine di essere considerato modello di riferimento per un determinato obiettivo". Nel contesto clinico il concetto di template è legato a quello di *atlante anatomico*. Un atlante è un'immagine etichettata in cui le etichette evidenziano l'anatomia topologica della regione del corpo umano ivi rappresentata. Per poter associare allo studio diagnostico in esame un atlante, che usualmente è associato ad un paziente di riferimento o ad un campione statistico di pazienti, si può generare un atlante individuale tramite una trasformazione (ad esempio scalatura, rotazione e traslazione). Tale trasformazione è detta *registrazione*, e rappresenta un altro elemento fondamentale di una strategia object-based.

La posizione dell'oggetto di interesse all'interno dell'immagine viene indi-

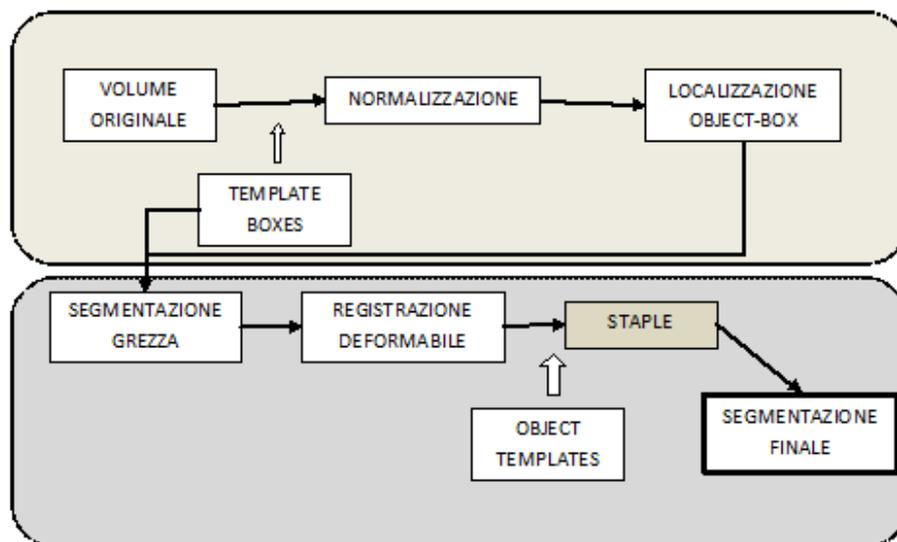


Figura 2.1: Descrizione schematica della strategia object-based.

viduata mediante una registrazione su un atlante anatomico; successivamente, facendo uso di template rappresentativi dei gradi di variabilità anatomica dell'oggetto di interesse, viene identificata la struttura dell'oggetto.

Questo approccio, come vedremo nel capitolo successivo, può divenire problematico nel momento in cui si vuol segmentare una regione ad alta variabilità anatomica come una lesione tumorale o da sclerosi. In tal caso, è inutile creare un atlante delle lesioni poiché la loro distribuzione spaziale è caratteristica di ogni paziente, escludendo la possibilità di crearne una corrispondenza sull'atlante. In questo capitolo definiremo, quindi, una procedura algoritmica object-based per la segmentazione della regione ippocampale (in fig. 2 viene mostrato uno schema della procedura) su immagini MR. Tale procedura è stata sviluppata all'interno del progetto di ricerca MAGIC5 e si basa su una pipeline, ovvero una procedura modulare e per lo più sequenziale, in cui in questo lavoro è stato offerto un importante contributo con l'implementazione dell'algoritmo STAPLE per la generazione di template ippocampali.

2.1 Descrizione della pipeline object-based di segmentazione

Il problema di estrarre l'ippocampo partendo da MRI volumetriche è stato affrontato individuando alcuni passi necessari da effettuare per ottenere una procedura automatica di estrazione. Tali passi, suddivisi in due blocchi sequenziali, sono stati proposti nell'ambito del progetto italiano MAGIC5 a cui lavorano i gruppi dell'INFN di Napoli, Genova, Pisa, Torino, Bari e Lecce. Di seguito si riassume brevemente la pipeline per poi descrivere i due blocchi nel dettaglio nella sezione successiva.

Una immagine di risonanza magnetica volumetrica cerebrale, come detto in precedenza, contiene numerose strutture. Il primo passo fondamentale, quindi, consiste nell'isolare le due zone contenenti rispettivamente l'ippocampo destro e sinistro in due sottoimmagini tridimensionali (le box ippocampali). Una box è una regione parallelepipeda di dimensioni fissate ($30 \times 70 \times 30 \text{ mm}^3$) che comprende tutta la formazione ippocampale e una porzione delle strutture adiacenti.

La procedura di estrazione della box, mostrata in figura 2.2, necessita di una fase preliminare di *preprocessing* che comprende:

- Isotropizzazione
- Normalizzazione dei livelli di grigio
- Blurring Gaussiano

Dopo aver effettuato il preprocessing sull'immagine di risonanza magnetica, si effettua una registrazione rigida con le otto **template box** per individuare la box contenente l'ippocampo. Una volta individuata la sottoimmagine la si estrae e la si rende disponibile al blocco di segmentazione.

Il blocco di segmentazione, come il blocco di estrazione della box, prevede l'utilizzo delle template box (8 per lato) e delle rispettive segmentazioni manuali. Le template box vengono applicate alla nuova box mediante un processo di registrazione deformabile che genera una matrice di deformazione

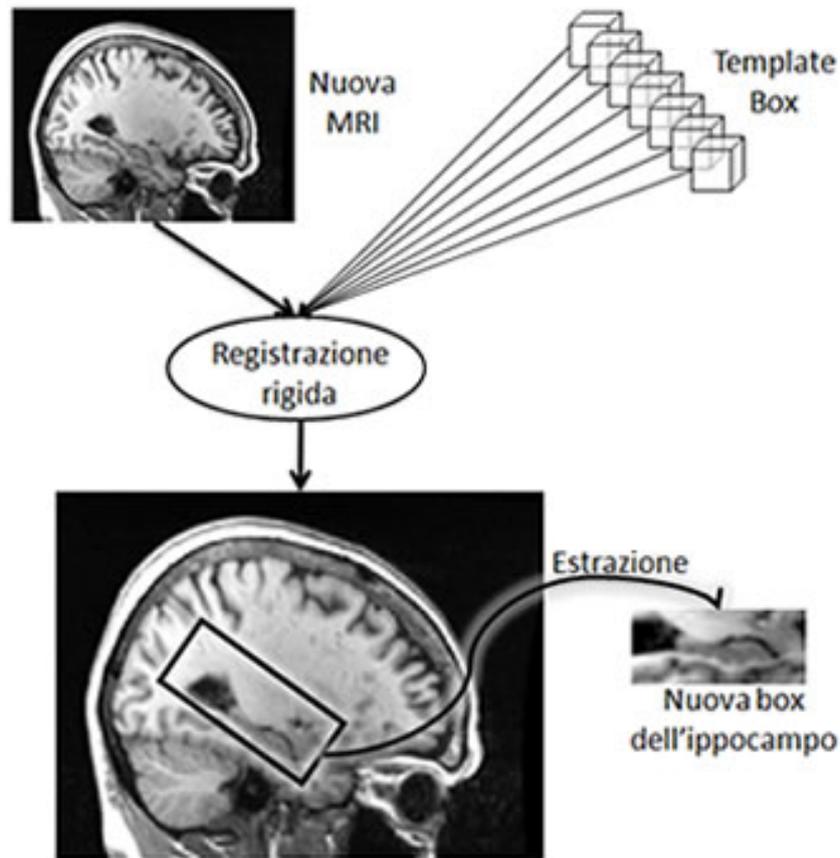


Figura 2.2: processo di estrazione della scatola ippocampale

per ognuna di esse. Con l'uso di tali matrici vengono deformate anche le corrispondenti template box segmentate manualmente. Queste rappresentano otto "maschere" grezze della superficie dell'ippocampo (*raw hippocampal mask*) adattate alla scatola in esame. In figura 2.3 è mostrato schematicamente il blocco di segmentazione dell'ippocampo, in cui le linee tratteggiate indicano le parti non ancora sviluppate. Il blocco, dunque, per essere completo necessita di:

- una segmentazione accurata della nuova box in grado di eliminare il rumore e gli artefatti prodotti in fase di acquisizione;

- un metodo per combinare le raw hippocampal mask ottenute in fase di registrazione;
- un metodo in grado di stimare la superficie ippocampale partendo dalle informazioni contenute nella segmentazione della materia grigia. In questa fase viene utilizzata la combinazione delle raw hippocampal mask per vincolare geometricamente la forma dell'ippocampo.

2.1.1 Individuazione e segmentazione dell'ippocampo

Nel seguito verrà descritta in dettaglio la fase di estrazione delle scatole ippocampali mentre, per la fase di segmentazione, verrà descritta la fase di registrazione deformabile a valle della quale può essere applicato l'algoritmo STAPLE per la creazione di un unico template derivato dai modelli di ippocampo.

Estrazione delle ROI

La procedura per estrarre le scatole parte dalla creazione di 16 scatole *template* (8 per il lato destro e 8 per il sinistro), ovvero di modelli in grado di sintetizzare la morfologia dell'ippocampo e in grado di fornire le informazioni aggiuntive per individuare le scatole ippocampali relative all'emisfero destro e sinistro all'interno di una MRI. Il metodo di estrazione proposto in [19] si basa sull'evidenza che l'intensità dei livelli di grigio del complesso ippocampo-strutture adiacenti, è caratteristico e unico. Non esistono altri complessi di strutture che mostrano la stessa distribuzione di livelli di grigio. Questa caratteristica suggerisce la possibilità di implementare una procedura che, basandosi sulla scelta di modelli adatti, sia capace di identificare in maniera non ambigua la regione ippocampale.

Le immagini di partenza utilizzate per la costruzione dei template hanno le seguenti proprietà:

- sono isotrope, hanno cioè un passo di campionamento uguale nelle tre direzioni volumetriche;

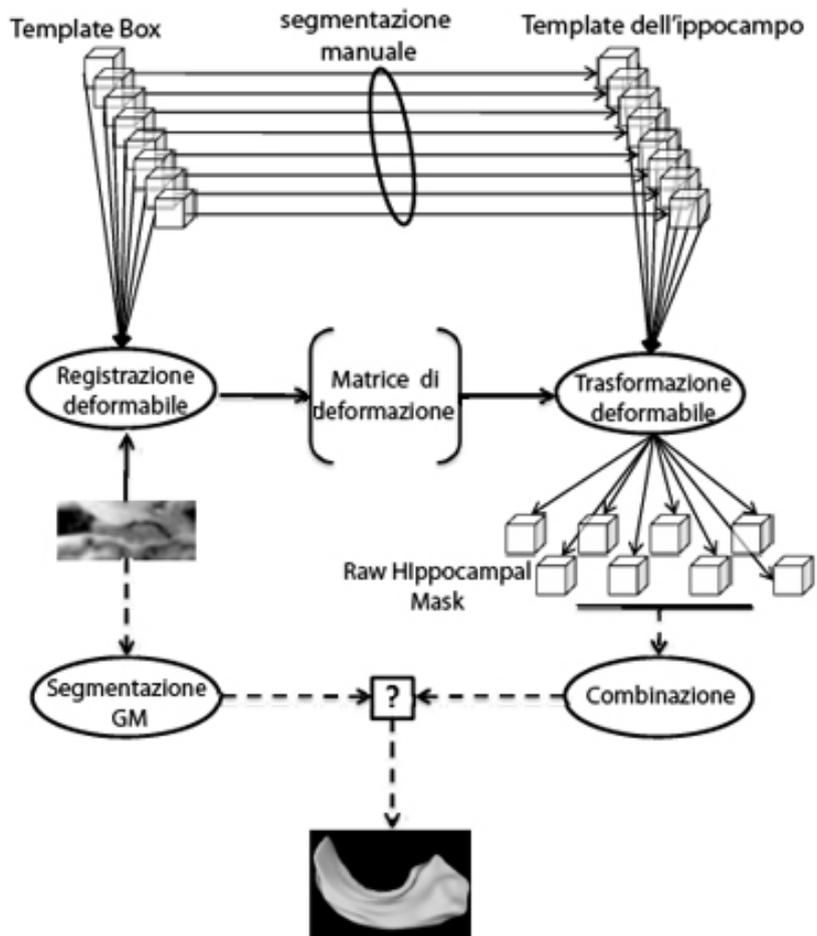


Figura 2.3: blocco di segmentazione della pipeline. Le linee tratteggiate rappresentano le parti non ancora sviluppate.

- i livelli di grigio sono normalizzati nell'intervallo $[0,255]$;
- sono normalizzate mediante una registrazione affine su di un template standard per consentire un confronto morfologico svincolato dalle caratteristiche proprie di ogni soggetto ¹;
- sono filtrate con un filtro di smoothing gaussiano: essendo il template ICBM152 sfuocato, è necessario applicare alle immagini uno smoothing Gaussiano per ridurre la probabilità che l'algoritmo si fermi in un minimo locale senza completare l'allineamento delle due immagini che vengono registrate.

Il dataset dal quale si è partiti, consta di 79 immagini volumetriche T1-pesate ottenute da una popolazione di persone anziane delle quali sono noti età, sesso, valutazioni neurofisiologiche e valutazioni cliniche. Le considerazioni neuroanatomiche, verificate dall'ispezione di alcune immagini del dataset, permettono di stabilire la grandezza di una box come una scatola parallelepipedica delle dimensioni di $30 \times 70 \times 30 \text{ mm}^3$ che rappresentano rispettivamente le dimensioni lungo le direzioni orecchio-orecchio (latero-mediale), nuca-naso (postero-anteriore), collo-sommità del cranio (infero-superiore). Uno dei fattori che garantisce la bontà di questa scelta è la rotazione dell'immagine secondo l'angolo di Ohnishi [104]: a seguito di questa rotazione, infatti, risulta che la variabilità verticale della posizione dell'ippocampo è minima ed assume valori inferiori a 30mm (altezza della scatola). In questo modo è possibile ottenere una box estraendo dall'immagine MR in esame una sottoimmagine di $30 \times 70 \times 30$ voxel contenente non solo l'ippocampo ma anche porzioni delle strutture adiacenti. Il segnale di contrasto e le informazioni spaziali ottenute vengono utilizzate dal metodo per successive localizzazioni di box simili all'interno di altre immagini di risonanza magnetica. L'estrazione di 158 box (79 destre e 79 sinistre), dall'insieme delle 79 MRI disponibili, è stata fatta applicando una procedura che richiede una minima interazione. Di seguito verrà mostrata, a titolo di esempio, la procedura per l'estrazione

¹Con questo si intende che vi possono essere soggetti aventi ippocampi "piccoli" o "grandi" per natura, con la normalizzazione su un riferimento si può generare una scala di atrofia universale.

della sola scatola destra in quanto, la procedura per estrarre la sinistra è identica.

L'immagine, come primo passo, deve essere spazialmente normalizzata allo spazio del template ICBM152² mediante 12 parametri di trasformazione affine [39] che normalizzano l'immagine in modo tale che tutti gli ippocampi condividano la stessa posizione e orientazione. In figura 2.4 viene mostrato un esempio di immagine normalizzata.

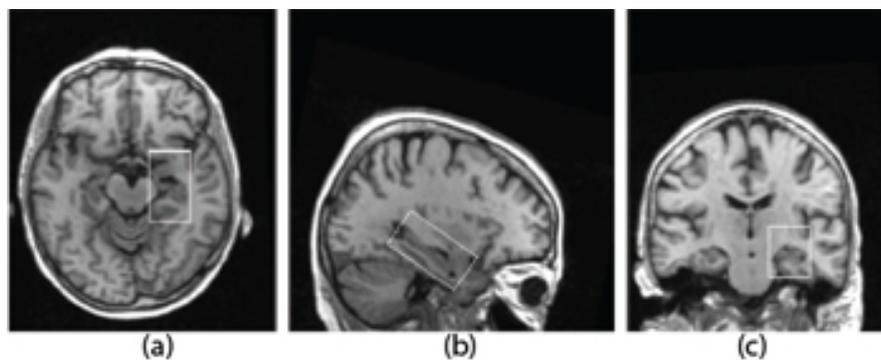


Figura 2.4: Viste assiale (a), sagittale (b) e coronale (c) di una MRI dopo l'allineamento con il template ICBM152. In figura viene anche mostrata la ROI contenente l'ippocampo destro.

Ogni immagine MRI viene inizialmente indicizzata con un numero che va da 1 a 79. Dopo la normalizzazione spaziale, la prima box (appartenente ad un soggetto con atrofia minima) viene estratta interattivamente dall'immagine MR mediante un posizionamento manuale accurato della scatola in modo da includere l'ippocampo. Il risultato dell'estrazione della prima box è mostrato in figura 2.5. Il passo successivo della procedura consiste nell'estrazione della seconda box dalle restanti 78 MRI. Nel seguito la prima box verrà denotata, usando la terminologia della materia "registrazione delle immagini", con il

²Template standard creato dall'MNI (*Montréal Neurological Institute*), ottenuto come media di 152 immagini di risonanza magnetica di soggetti normali. Essendo una media, l'immagine risulta sfuocata (effetto di blurring)

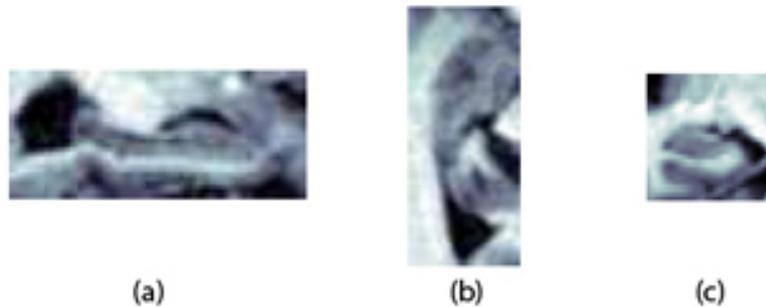


Figura 2.5: Immagini della scatola ippocampale destra ottenuta: (a) piano sagittale, (b) piano assiale, (c) piano coronale.

nome di *fixed image* (immagine fissa) e le restanti immagini *moving image* (immagine in movimento).

La procedura di estrazione è basata sulla registrazione dell'immagine fissa sulle restanti 78 immagini in movimento attraverso una trasformazione rigida di quattro parametri (tre di traslazione lungo ogni dimensione e l'angolo di Ohnishi, θ). In altre parole, si cercano i parametri della trasformazione rigida che associano i punti dell'immagine in movimento ai punti corrispondenti dell'immagine fissa. La registrazione è trattata come un problema di ottimizzazione con lo scopo di trovare la migliore mappatura spaziale che allinei l'immagine in movimento con l'immagine fissa. Viene utilizzato un interpolatore lineare per calcolare i valori delle intensità dell'immagine in movimento nelle posizioni non appartenenti alla griglia.

Questa trasformazione rigida, in linea di principio, richiede un'ottimizzazione di sei parametri, tre di traslazione e tre di rotazione ma, in pratica, è sufficiente l'ottimizzazione di soli quattro parametri. Nelle immagini di risonanza magnetica, infatti, non v'è necessità di correzioni di rotazioni intorno al piano assiale o coronale ma solo intorno al piano sagittale (angolo di Ohnishi) per avere la corretta orientazione lungo l'asse dell'ippocampo. Il protocollo di registrazione, quindi, oltre a fornire la box, fornisce i valori ottimali dell'angolo di Ohnishi e le coordinate x , y e z che specificano la posizione del vertice in basso a sinistra della scatola ruotata nella MRI. Il processo di registrazione è basato sulla definizione di una distanza tra una scatola e l'altra. La distanza

fornisce una misura della bontà del matching tra l'immagine fissa e quella in movimento. Questa stima deve essere ottimizzata nello spazio di ricerca definito dai parametri della trasformazione. Nella procedura viene adottata una definizione di distanza data dal coefficiente di correlazione normalizzato, \mathcal{C} , delle due immagini da registrare. Questa quantità, per due immagini che indichiamo con A e B , ognuna composta da N voxel ($N = 63000$ in questo caso), è data da:

$$\mathcal{C}_{A,B} = \frac{\sum_{i=1}^N (A_i - \bar{A}) (B_i - \bar{B})}{\sqrt{\sum_{i=1}^N (A_i - \bar{A})^2} \sqrt{\sum_{i=1}^N (B_i - \bar{B})^2}} \quad (2.1)$$

dove \bar{A} e \bar{B} sono le medie delle intensità di ciascuna immagine. La quantità \mathcal{C} rappresenta una misura di similarità da cui è possibile derivare la seguente definizione di distanza tra A e B che sarà usata nel seguito:

$$d_{A,B} = 1 - \mathcal{C}_{A,B} \quad (2.2)$$

Il successo di una registrazione sull'immagine fissa di ogni immagine in movimento, è data da un minimo raggiunto nei valori della distanza, che può essere denotato come il punteggio δ . Il punteggio ottenuto dipende dalla differenza tra i livelli di grigio presenti nell'immagine fissa e la corrispondente distribuzione di segnale nella formazione ippocampale dell'immagine in movimento. Con un moderato sforzo computazionale, si possono estrarre tutte le restanti 78 box destre usando solo la prima box estratta manualmente, ma la qualità dei risultati non è ottimale. L'immagine fissa, infatti, è utile per l'estrazione di box che non sono molto differenti da questa. A causa della grande variabilità morfologica dell'ippocampo tra diverse immagini MR, ci sono alcune box che non vengono estratte in maniera soddisfacente o addirittura non trovate affatto. Quindi è necessario un approccio più esaustivo. Come primo passo vengono registrate le restanti 78 MRI sull'immagine fissa. In questo modo, per ogni indice j con $2 \leq j \leq 79$, si produce un valore di punteggio $\delta_{1,j}$ e i parametri $x_{1,j}$, $y_{1,j}$, $z_{1,j}$ e $\theta_{1,j}$. Tali valori vengono memorizzati come prima

riga di cinque matrici triangolari strettamente superiori³. In questa fase non viene eseguita nessuna estrazione. Partendo dalla lista di punteggi costruiti (la prima riga della matrice δ), la seconda box è estratta dall'immagine $\text{MR}_{(j^*)}$ dove j^* è l'indice del minimo valore (non nullo) di $\delta_{i,j}$. In questa applicazione si è ottenuto $j^* = 13$. A questo punto viene effettuata l'estrazione della nuova box e i valori dei parametri geometrici necessari per l'operazione sono dati dagli elementi $x_{1,13}$, $y_{1,13}$, $z_{1,13}$ e $\theta_{1,13}$. Una volta che la seconda box è disponibile, le restanti 77 immagini in movimento sono registrate su questa nuova immagine fissa salvando i punteggi e i parametri geometrici nella seconda riga delle cinque matrici. La terza box estratta viene selezionata dalla $\text{MR}_{(k^*)}$ dove k^* è dato dal minimo valore non nullo di $\delta_{1,j}$ e $\delta_{2,j}$ senza prendere in considerazione il punteggio delle box già estratte ($\delta_{1,13}$ in questo caso). La procedura per le estrazioni delle altre box segue questo schema ed è ovvio un incremento del numero di box da utilizzare come modello. La procedura si ferma quando l'intero campione delle 79 MRI è stato elaborato e sono state ottenute le 79 box destre. In questo modo, sulla base di molte MRI rappresentanti una ampia variabilità morfologica, è possibile rilevare l'ippocampo ad ogni stadio di atrofia e quindi estrarre la corrispondente box. Ad eccezione della prima box, l'intero processo viene eseguito automaticamente senza alcun intervento esterno. Non sono stati riscontrati casi di particolari deviazioni in termini di orientazione e posizione delle box estratte. L'analisi visuale di tutte le 79 box mostra che il livello di registrazione spaziale delle strutture anatomicamente simili è molto alto. Tale stabilità non è sorprendente se si considera il modo in cui la procedura lavora. Nella fase iniziale la procedura inizia ad estrarre le scatole che sono simili a quella estratta manualmente. Le successive estrazioni, invece, risultano progressivamente differenti dalla prima. Tale differenza, comunque, cresce molto lentamente grazie anche al rilevante numero di MRI utilizzate. Per questo motivo, durante l'intero processo di estrazione, vengono preservate l'orientazione e la posizione delle caratteristiche geometriche essenziali dell'ippocampo. In termini di costi computazionali risulta impensabile utilizzare questa procedura ogni qual volta si debba estrarre una nuova

³Una matrice triangolare strettamente superiore A è tale che ogni elemento $a_{i,j} = 0$ per tutti $i \geq j$.

scatola. Invece di utilizzare le 79 scatole estratte per trovare l'ottantesima, si mostra un equivalente risultato può essere ottenuto attraverso un processo decisionale su di un numero ridotto di candidati denotati con il nome di box Template (boxT) opportunamente scelti tra le 79 box ottenute. I template sono selezionati su tutte le box come casi rappresentativi dell'ampia variabilità morfologica del lobo mediano temporale. Questa idea è consistente con il fatto che nel campo di ricerca sulla progressione dell'atrofia vengono considerati solo cinque punteggi calcolati sulla base dell'ispezione visuale della MRI:

- assente;
- minima;
- media;
- moderata;
- severa.

Di seguito viene illustrato nei dettagli lo schema usato per determinare l'insieme di box più adatto e restituire una classificazione di tale insieme. Ogni lato del cervello viene elaborato separatamente. L'idea di base del processo di selezione dei boxT è quella di creare un gruppo di box, un *cluster*, in modo tale che le box contenute nello stesso cluster sono vicine tra di loro e una box contenuta in un cluster differente è lontana da queste. In generale, sia n il numero delle box disponibili ($n = 79$ nel nostro caso). Denotiamo con $d_{i,j}$ la distanza tra $\text{box}_{(i)}$ e $\text{box}_{(j)}$ come definito in (2.2). Tutti i $d_{i,j}$ sono conosciuti e possono essere considerati come gli elementi di una matrice simmetrica $n \times n$ con elementi nulli lungo la diagonale. Per classificare le n box all'interno di un cluster omogeneo viene utilizzato l'algoritmo *K-means* [56]. Ogni box viene trattata come un oggetto localizzato nello spazio. Il K-means partiziona l'intero set di dati in k cluster dove gli oggetti contenuti all'interno di un cluster sono vicini agli altri e lontani da quelli contenuti in altri cluster. Ogni cluster è definito dagli oggetti che contiene e dal suo centroide. Quest'ultimo è definito dal punto in cui è minima la somma delle distanze tra questo e

gli altri oggetti contenuti nel cluster. L'algoritmo sposta gli oggetti da un cluster all'altro fino a quando non ci sono più oggetti da spostare. Il risultato del K-means consiste in un insieme di cluster che sono compatti e separati al meglio. Il metodo vuole come input le coordinate iniziali dei centroidi. Questa scelta viene fatta selezionando casualmente k centroidi nell'insieme delle n box ($k \ll n$). Dato che il risultato dipende dai valori iniziali, l'algoritmo viene ripetuto per dieci volte generando casualmente i k centroidi e viene conservato il miglior risultato. Generalmente l'algoritmo convergerà ad un minimo locale sebbene potrebbero essercene altri con una somma della distanza inferiore. Il problema di cercare il minimo globale può essere risolto con una ricerca completa dei punti iniziali ma, eseguendo l'algoritmo più volte con differenti valori iniziali, si arriva comunque a trovare la soluzione di minimo globale. Per determinare il numero ottimale di template sono stati scelti k cluster per $3 \leq k \leq 10$. Per confrontare in maniera quantitativa le otto combinazioni, si guarda il valore medio per i vari casi. Il valore medio per ogni punto è definito come

$$S_i = \frac{\min_k (b_{i,k}) - a_i}{\max(a_i, \min_k (b_{i,k}))} \quad (2.3)$$

dove a_i è la distanza media per l' i -esimo punto dagli altri punti in questo cluster e $b_{i,k}$ è la distanza media dell' i -esimo punto da un altro cluster k . Questa rappresenta una stima di quanto simili siano i punti nello stesso cluster rispetto ai punti contenuti in un altro cluster e ha valori compresi tra -1 e 1 . La media totale è data semplicemente da

$$\bar{S} = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n S_i \quad (2.4)$$

in cui la somma viene fatta sulla media di tutte le distanze sulle n immagini. Successivamente si valutano le prestazioni di differenti insiemi di box. Il test consiste nell'estrazione delle n box da tutte le MRI date dall'insieme delle k box template. Ogni MRI viene registrata rispetto a tutte le k box template e la corrente estrazione della box viene eseguita sulla base del miglior punteggio

ottenuto (rispetto ai k punteggi ottenuti).

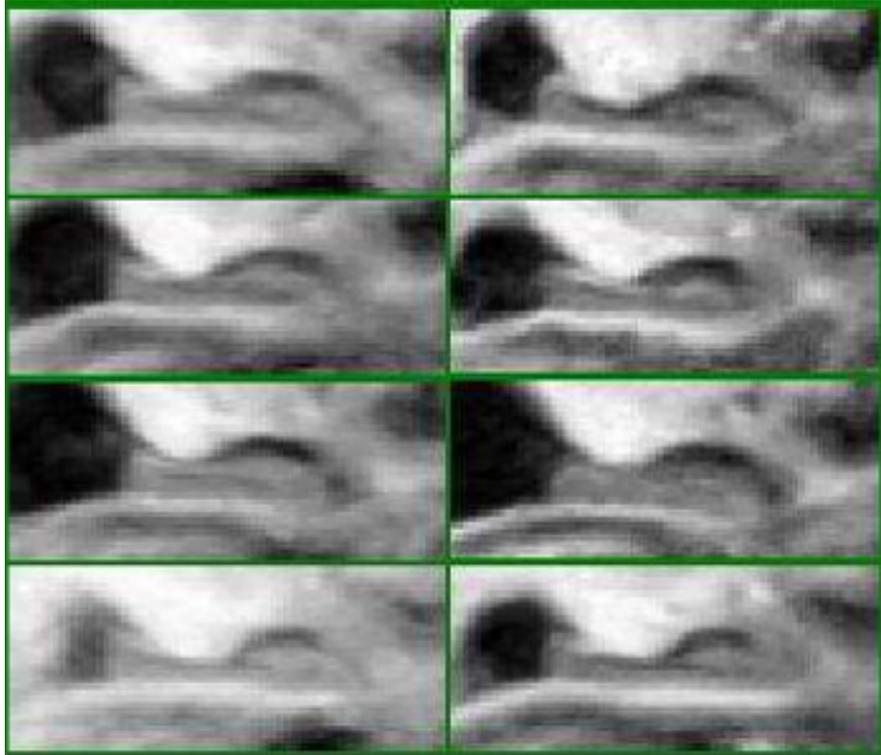


Figura 2.6: 8 scatole template

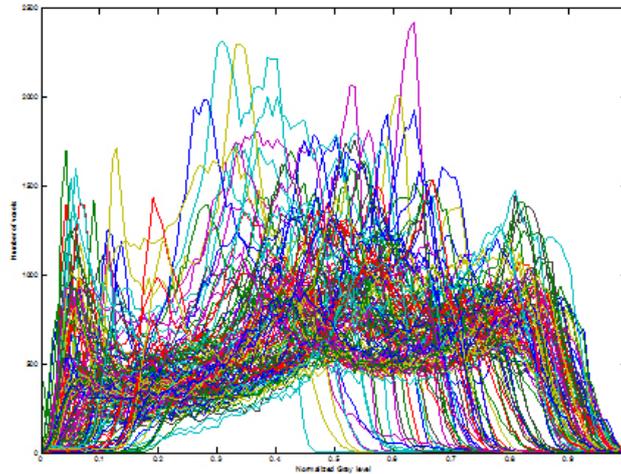
Il test, eseguito per $3 \leq k \leq 10$, ha generato otto insiemi da confrontare con l'insieme originale estratto con la procedura descritta precedentemente. Per quantificare la bontà dell'insieme di box template nel processo di estrazione delle n box, viene calcolato, in accordo con la (2.2), la media delle distanze tra i nuovi elementi estratti e quelli originali. Tale distanza risulta essere inferiore a 0.1 per tutti i valori $3 \leq k \leq 10$ e diminuisce con l'aumentare del numero dei template. Dai risultati ottenuti dal processo di clustering sono stati scelti 8 scatole template scegliendo in ogni cluster quello con distanza minima dal centroide. In figura 2.6 sono mostrate le 8 scatole template del lato destro. Il procedimento per ottenere le 8 scatole template sinistre è lo stesso.

2.1.2 Procedura di segmentazione

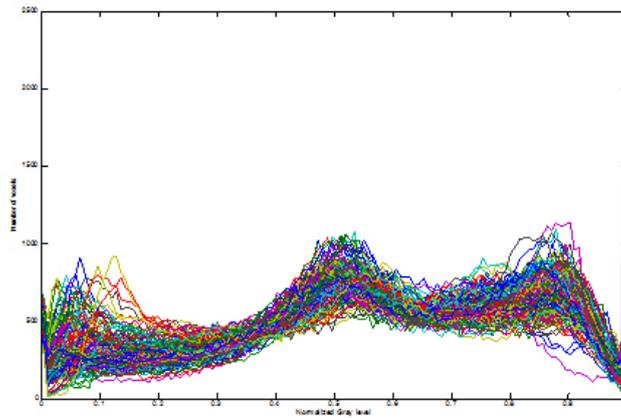
Al termine della procedura di estrazione delle *scatole template* appena descritto, l'attenzione si può spostare sui possibili metodi per sfruttare tale informazione in maniera ottimale nel successivo processo di estrazione ed analisi dell'ippocampo. In particolare, in questo paragrafo si descrive la strategia algoritmica messa a punto all'interno della collaborazione di ricerca MAGIC V per giungere ad una segmentazione automatica dell'ippocampo. Nel paragrafo successivo, invece, si descriveranno alcuni metodi alternativi proposti in letteratura.

Alla luce di quanto esposto nel precedente paragrafo, per ogni nuovo studio MR relativo ad un nuovo paziente su cui effettuare la diagnosi, si estraggono le due scatole ippocampali da utilizzare come ROI nelle quali effettuare l'analisi successiva. Come visibile in figura 2.6, ogni scatola contiene sia porzioni di materia bianca sia di grigia sia di fluido cerebrospinale. Dal momento che l'ippocampo consiste essenzialmente di materia grigia, il primo passo da effettuare è la separazione dei tre tessuti mediante un opportuno algoritmo di segmentazione basato sui valori di intensità di ciascun voxel. La regione della scatola corrispondente alla materia grigia può essere utilizzata sia come ulteriore raffinamento della ROI sia come una *prior* spaziale combinandola con algoritmi di tipo probabilistico bayesiano. Nella versione corrente del sistema sviluppato da MAGIC V, questo primo step di segmentazione avviene mediante l'applicazione di un algoritmo di k-means. Tale scelta risulta, tuttavia, essere non ottimale in quanto il k-means non tiene conto delle relazioni spaziali tra i voxel e nelle segmentazioni risultano presenti artefatti che devono essere corretti mediante uno o più passi di post-processing.

Il raffinamento della ROI mediante l'individuazione della materia grigia all'interno della scatola ippocampale permette, inoltre, la *normalizzazione* degli istogrammi tra le scatole template e la specifica scatola che si sta analizzando. Tale operazione aumenta l'affidabilità del confronto diretto dei valori di intensità di ciascun voxel dei template. In figura 2.7 si possono confrontare i risultati della normalizzazione eseguiti sia a valle della segmentazione sia



(a) Istogramma normalizzato nell'intervallo 0-1



(b) Istogramma normalizzato mediante pre-segmentazione

Figura 2.7: Normalizzazione dell'istogramma. In 2.7(a) si nota come siano differenti gli istogrammi di scatole diverse. Risulta chiaro che la sola normalizzazione dei livelli di grigio non basta per permettere un confronto tra due scatole in termini di livelli di grigio. In 2.7(b) è stata applicata la normalizzazione attraverso una pre-segmentazione della materia grigia. In questo caso gli istogrammi prodotti ricalcano uno stesso andamento della distribuzione dei livelli di grigio a differenza di quanto accade con la sola normalizzazione.

senza. Il vantaggio appare chiaro dalla congruenza dei picchi di frequenza e dalla forte correlazione dell'andamento generale della distribuzione dei livelli di grigio.

Dopo la normalizzazione dell'istogramma, il passo successivo consiste nella registrazione non rigida di ciascuna scatola template alla scatola di riferimento. Questo passaggio è di fondamentale importanza in quanto permette di utilizzare le ROI manuali tracciate dagli esperti radiologi sulle sole immagini template come *esempi* positivi di ippocampi in diverse condizioni morfologiche. Pertanto, questo passaggio permette di affrontare la localizzazione dell'ippocampo una sorta di classificazione *example-based*.

La tecnica di registrazione scelta ed implementata all'interno della collaborazione MAGIC V sfrutta il concetto di modelli diffusivi per curve di livello modellate come *membrane semi-permeabili*. In sintesi, ogni immagine è considerata un insieme di curve di *iso-intensità* e la deformazione che permette di registrare una immagine su di un'altra è determinata da un insieme di *forze* agenti lungo le direzioni normali ai contorni. Per una descrizione dettagliata dell'algoritmo si rimanda agli articoli seminali sull'argomento (as esempio, [101]).

2.2 Staple e costruzione di un template

La segmentazione di immagini di risonanza magnetica cerebrale risulta essere un processo difficoltoso tanto che, diversi segmentatori (radiologi esperti o programmi), detti anche *rater*, producono risultati differenti per la stessa MRI. Questa variabilità tra rater, detta anche inter-variabilità, può essere più o meno elevata a seconda dei metodi utilizzati. La segmentazione manuale, effettuata da radiologi esperti, rappresenta il risultato migliore che si possa ottenere rispetto ai risultati ottenuti mediante programmi ma, come discusso in precedenza, questa tecnica è molto laboriosa e, per alcune zone cerebrali come l'ippocampo, richiede un elevato grado di esperienza e un rigido protocollo da seguire. La segmentazione manuale, inoltre, soffre anche della intra-variabilità dei risultati, segmentazioni effettuate dallo stesso radiologo in diversi momenti temporali di una immagine di risonanza ma-

gnetica cerebrale risultano essere diversi. L'intra-variabilità, in particolare per la segmentazione della regione ippocampale, risulta maggiore a causa del basso contrasto contenuto nelle MRI e all'assenza di bordi che separano l'ippocampo dalle strutture adiacenti che condividono la stessa intensità.

Per eliminare l'intra-variabilità e attenuare l'inter-variabilità è necessario utilizzare una tecnica capace di mettere insieme la conoscenza pregressa dei radiologi esperti e la forza dei segmentatori automatici che garantiscono la riproducibilità della segmentazione.

Nella sezione precedente è stata presentata la pipeline di segmentazione automatica dell'ippocampo composta da due blocchi:

- estrazione delle ROI;
- segmentazione.

Il primo blocco, ampiamente testato, permette di estrarre una regione di interesse ROI, che sicuramente contiene l'ippocampo. Il secondo blocco, d'altro canto, per essere completo necessita di:

- una segmentazione della materia grigia capace di eliminare il rumore e gli artefatti prodotti durante la fase di acquisizione;
- un metodo in grado di combinare le informazioni sulla morfologia dell'ippocampo partendo dalle scatole ippocampali segmentate manualmente e applicate alla nuova scatola da segmentare.

Il problema di segmentare la materia grigia eliminando rumore e artefatti, viene risolto utilizzando algoritmi di clustering. Per quanto riguarda la morfologia, invece, viene proposto il metodo STAPLE (Simultaneous Truth and Performance Level Estimation) come combinatore di classificatori per fondere le informazioni contenute nelle scatole ippocampali segmentate manualmente e applicate alla nuova scatola da cui si vuole estrarre l'ippocampo.

STAPLE è un metodo basato sull'algoritmo di Expectation-Maximization[28] che, oltre a fornire una stima probabilistica della combinazione di classificatori, fornisce anche una stima delle prestazioni per ogni classificatore dato

in input. La stima probabilistica risultante è ottenuta stimando una combinazione ottimale di tutti i classificatori, pesando ognuno di essi in base al suo livello prestazionale e incorporando vincoli di omogeneità spaziale e un modello di probabilità a priori per la distribuzione spaziale delle strutture che devono essere classificate.

2.3 STAPLE

STAPLE è un algoritmo per la stima simultanea dei parametri dei livelli prestazionali dei vari classificatori e di una nuova segmentazione rappresentante la sua verità (*standard di riferimento*). L'algoritmo considera una collezione di segmentazioni e calcola, simultaneamente, una stima probabilistica della segmentazione "vera" e una misura del livello di prestazioni di ogni segmentazione. La sorgente di ogni segmentazione può essere un rater o un gruppo di rater umani o un algoritmo di segmentazione automatica. La stima probabilistica della segmentazione "vera" è formata stimando una combinazione ottimale di tutte le segmentazioni, pesando ogni segmentazione in base al suo livello prestazionale, e incorporando vincoli di omogeneità spaziale e un modello di probabilità a priori per la distribuzione spaziale delle strutture che devono essere segmentate.

L'algoritmo è formulato come un'istanza dell'algoritmo Expectation Maximization (**EM**),[28], in cui:

- la decisione di segmentazione dell'esperto per ogni voxel è direttamente osservabile,
- la segmentazione "vera" nascosta è una variabile binaria per ogni voxel,
- il livello di performance, o qualità, ottenuto da ogni segmentazione è rappresentato dai parametri di **sensibilità** e **specificità**.
 - **sensibilità p** : frazione di veri positivi che sono correttamente identificati come tali
 - **specificità q** : frazione di veri negativi correttamente identificati

L'insieme dei *dati completi*, dunque, consiste nelle decisioni note di segmentazione per ogni voxel, e la segmentazione "vera", che è sconosciuta. Se la segmentazione "vera" è nota, allora la stima dei parametri prestazionali risulta essere immediata con la stima della massima likelihood. Sfortunatamente, nella maggior parte dei casi, i dati completi non sono disponibili e il logaritmo della likelihood dei dati completi non può essere costruito ma deve essere stimato. Questo richiede la valutazione della densità di probabilità condizionata della segmentazione "vera" nascosta date le decisioni di segmentazione e una precedente stima del livello di performance di ogni generatore di segmentazione: viene, dunque, calcolato il valore atteso del logaritmo della likelihood dei dati completi rispetto a questa densità e, a partire da questo, vengono trovati i parametri di performance mediante la stima della massima likelihood (o stima del massimo a posteriori - MAP quando viene considerata anche una distribuzione di probabilità a priori per i parametri).

Questa sequenza di stima della probabilità condizionata della segmentazione reale e dei parametri prestazionali è un processo iterativo che termina quando la convergenza è raggiunta: l'algoritmo EM garantisce la convergenza ad un massimo locale.

Dato che l'algoritmo stima sia una segmentazione "vera" sia i parametri di performance su una collezione di segmentazioni ed un eventuale modello a priori, esso può essere usato direttamente su dati di immagini cliniche.

2.3.1 Descrizione dell'algoritmo

Consideriamo un'immagine di N voxel e il compito di segmentare una struttura in questa immagine indicando, semplicemente, per ogni voxel la presenza o l'assenza della struttura.

Siano:

- $p = (p_1, p_2, \dots, p_R)^T$ un vettore colonna di R elementi, dove ogni elemento rappresenta un parametro di sensibilità caratterizzante una delle R segmentazioni.

- $q = (q_1, q_2, \dots, q_R)^T$ un vettore colonna di R elementi, dove ogni elemento rappresenta un parametro di specificità caratterizzante una delle R segmentazioni.
- D una matrice $N \times R$ descrivente le decisioni binarie prese per ognuno degli N voxel dell'immagine in ognuna delle R segmentazione.
- T un vettore indicatore di N elementi rappresentante la segmentazione binaria reale nascosta, in cui, per ogni voxel, la struttura di interesse è memorizzata come presente (1) o assente (0).

Consideriamo per cui:

- (D, T) i dati completi
- $f(D, T | p, q)$ la funzione di probabilità dei dati completi

L'obiettivo è stimare i parametri di livello prestazionale degli esperti caratterizzati dalla coppia di parametri (p, q) che massimizzano il logaritmo della likelihood dei dati completi:

$$(\hat{p}, \hat{q}) = \arg \max_{p, q} \ln f(D, T | p, q) \quad (2.5)$$

Si ricorda che:

- la **sensibilità** p_j rappresenta la frazione di veri positivi, cioè la frequenza relativa di $D_{ij} = 1$ quando $T_i = 1$

$$p_j = Pr(D_{ij} = 1 | T_i = 1) \quad (2.6)$$

- la **specificità** q_j rappresenta la frazione di veri negativi, cioè la frequenza relativa di $D_{ij} = 0$ quando $T_i = 0$

$$q_j = Pr(D_{ij} = 0 | T_i = 0) \quad (2.7)$$

L'algoritmo assume che:

1. i parametri $p_j, q_j \in [0, 1]$ siano caratteristici del rater e possono essere uguali per differenti rater ma in generale non lo sono;
2. le decisioni di segmentazione sono tutte condizionatamente indipendenti data la vera segmentazione e i parametri prestazionali, cioè

$$(D_{ij} | T_i, p_j, q_j) \perp (D_{ij'} | T_i, p_{j'}, q_{j'}) \quad \forall j \neq j'$$

Questo modello esprime l'assunzione che i rater derivano le loro segmentazioni della stessa immagine indipendentemente da tutti gli altri rater e che la qualità del risultato della segmentazione è catturata dai parametri di sensibilità e specificità.

È, inoltre, implicito che:

- gli esperti siano stati addestrati per interpretare le immagini in modo simile,
- le decisioni di segmentazione possono differire a causa di errori casuali o sistematici dei raters,
- una stima probabilistica della vera segmentazione può essere formulata come una combinazione ottimale delle decisioni osservate e un modello di probabilità a priori.

L'essenza dell'algoritmo EM è l'osservazione che certi problemi di stima di massima verosimiglianza sarebbero considerevolmente semplificati se alcuni dei dati mancanti fossero disponibili e questo è il caso dei problemi di segmentazione.

I dati osservabili, cioè le decisioni di segmentazione per ogni voxel, sono considerati come essere incompleti e sono trattati come una funzione osservabile dei dati completi. Qui, i dati completi sono formati dalle decisioni di segmentazione D insieme con la segmentazione "vera" di ogni voxel T : questa segmentazione "vera" T rappresenta i cosiddetti dati mancanti, o nascosti, ed è inosservabile.

Siano:

- $\theta_j = (p_j, q_j)^T \quad \forall j \in 1 \dots R$: l'insieme dei parametri sconosciuti caratterizzante le prestazioni della segmentazione j
- $\theta = [\theta_1 \theta_2 \dots \theta_R]$: l'insieme completo dei parametri sconosciuti che si desidera identificare per tutte le R segmentazioni
- $f(D, T | \theta)$: la funzione di probabilità del vettore corrispondente ai dati completi

Allora, è possibile scrivere il logaritmo della **funzione di verosimiglianza dei dati completi** come

$$\ln L_c\{\theta\} = \ln f(D, T | \theta) \quad (2.8)$$

L'algoritmo EM risolve il problema di massimizzare il logaritmo della **funzione di verosimiglianza dei dati incompleti**, cioè:

$$\ln L\{\theta\} = \ln f(D | \theta) \quad (2.9)$$

La risoluzione di tale problema procede iterativamente con la stima e la massimizzazione del logaritmo della likelihood dei dati completi secondo i passi di *Expectation* e *Maximization*. Più in dettaglio, alla generica iterazione k , si ha:

- **E-step**: richiede il calcolo di $Q(\theta | \theta^{(k)}) = \sum_T \ln f(D, T | \theta) f(T | D, \theta^k)$
- **M-step**: richiede la massimizzazione di $Q(\theta | \theta^{(k)})$ su tutto lo spazio dei parametri θ cioè, viene scelto $\theta^{(k+1)}$ tale che:

$$Q(\theta^{(k+1)} | \theta^{(k)}) \geq Q(\theta | \theta^{(k)}) \quad \forall \theta$$

E-step: stima del valore atteso condizionato del logaritmo della likelihood dei dati completi

In questo passo dell'algoritmo, viene stimata la probabilità condizionata della segmentazione "vera" nascosta per ogni voxel. Un'espressione compatta per tale probabilità è la seguente:

$$\begin{aligned} W_i^{(k)} &\equiv f(T_i = 1 \mid D_i, p^{(k-1)}, q^{(k-1)}) \\ &= \frac{a_i^{(k-1)}}{a_i^{(k-1)} + b_i^{(k-1)}} \end{aligned}$$

dove il peso $W_i^{(k-1)}$ indica la probabilità che il voxel i , nella vera segmentazione, sia etichettato come 1. I termini $a_i^{(k-1)}$ e $b_i^{(k-1)}$ sono così definiti:

$$\begin{aligned} a_i^{(k-1)} &\equiv f(T_i = 1) \prod_j f(D_{ij} \mid T_i = 1, p_j^{(k-1)}, q_j^{(k-1)}) \\ &= f(T_i = 1) \prod_{j:D_{ij}=1} p_j^{(k-1)} \prod_{j:D_{ij}=0} (1 - p_j^{(k-1)}) \end{aligned}$$

e

$$\begin{aligned} b_i^{(k-1)} &\equiv f(T_i = 0) \prod_j f(D_{ij} \mid T_i = 0, p_j^{(k-1)}, q_j^{(k-1)}) \\ &= f(T_i = 0) \prod_{j:D_{ij}=0} q_j^{(k-1)} \prod_{j:D_{ij}=1} (1 - q_j^{(k-1)}) \end{aligned}$$

dove:

- $j : D_{ij} = 1$ è l'insieme degli indici per i quali la decisione del rater j per il voxel i ha il valore 1
- $f(T_i = 1)$ è la probabilità a priori di $T_i = 1$ (segmentazione reale nascosta del pixel i). L'analogo vale per $f(T_i = 0)$

- $f(D_{ij} \mid T_i = 1, p_j^{(k-1)}, q_j^{(k-1)})$ rappresenta la probabilità condizionata della j_{ma} segmentazione osservata per il voxel i dati i parametri prestazionali e la sua vera etichetta di segmentazione pari a 1

M-step: stima dei parametri prestazionali attraverso la massimizzazione

Dati i pesi $W_i^{(k-1)}$ stimati nell'E-step, è possibile trovare i valori dei parametri del livello di performance di ogni esperto che massimizzano il logaritmo della likelihood dei dati completi nel seguente modo:

$$p_j^{(k)} = \frac{\sum_{i:D_{ij}=1} W_i^{(k-1)}}{\sum_i W_i^{(k-1)}} \quad (2.10)$$

$$q_j^{(k)} = \frac{\sum_{i:D_{ij}=0} (1 - W_i^{(k-1)})}{\sum_i (1 - W_i^{(k-1)})} \quad (2.11)$$

2.3.2 Strategia di inizializzazione

STAPLE richiede la specifica iniziale di alcuni parametri del modello. I metodi di inizializzazione utilizzabili sono sostanzialmente due:

1. inizializzazione con i parametri di performance (p, q): in questo caso vengono fornite delle stime iniziali dei parametri di sensibilità e specificità. Questo è il modo più semplice di inizializzare STAPLE soprattutto in assenza di informazioni riguardanti la qualità relativa degli esperti o della segmentazione "vera". Tali parametri sono, solitamente, inizializzati allo stesso valore e uguale per tutti i rater. Da esperimenti effettuati, si è notato che i migliori risultati sono stati ottenuti nel setare entrambi i parametri, per tutti i rater, agli stessi valori vicini ma non uguali a 1: per esempio, selezionando $p_j^{(0)} = q_j^{(0)} = 0.99999 \quad \forall j$.
2. inizializzazione con una segmentazione "vera" probabilistica: è un metodo alternativo utile quando si hanno informazioni disponibili a priori.

Una strategia interessante per certi problemi è usare un atlante probabilistico per fornire una stima della segmentazione "vera" iniziale: per esempio, è possibile utilizzare un atlante probabilistico del cervello per fornire una stima iniziale della vera segmentazione dei tessuti cerebrali.

2.3.3 Rilevazione della Convergenza

Una delle garanzie tipiche dell'algoritmo EM è quella di convergere ad un ottimo locale: dato che STAPLE stima sia i parametri prestazionali che la "vera" segmentazione, allora la convergenza può essere rilevata semplicemente monitorando questi tre fattori. Una semplice ma buona misura di convergenza è il tasso di variazione della somma della probabilità della "vera" segmentazione ottenuta sommando, ad ogni iterazione k , i pesi stimati per ogni voxel:

$$S_k = \sum_{i=1}^N W_i$$

Questo metodo di iterare fino a che $S_k - S_{k-1} = 0$, è un metodo sia accurato che veloce.

2.3.4 Parametri del modello

La selezione di differenti probabilità a priori $f(T_i = 1)$, variabili spazialmente o globalmente, può alterare il massimo locale a cui l'algoritmo converge.

Una probabilità $f(T_i = 1)$ variabile spazialmente è adatta per quelle strutture per le quali un atlante probabilistico è disponibile. L'interesse qui, invece, è rivolto in particolar modo a quelle strutture per le quali un tale atlante non è disponibile: in tal caso può essere usata una singola probabilità a priori globale $\gamma = f(T_i = 1) \forall i$. Tale probabilità codifica le informazioni disponibili prima ancora di conoscere le decisioni di segmentazione relative alla probabilità della struttura che si desidera segmentare. Nella pratica, tali informazioni possono non essere facilmente disponibili e, pertanto, è possibile stimare in maniera conveniente γ , a partire dalle segmentazioni stesse, come la media campionata della frazione relativa all'etichetta di interesse nelle segmentazioni:

$$\gamma = \frac{1}{RN} \sum_{j=1}^R \sum_{i=1}^N D_{ij} \quad (2.12)$$

2.3.5 Un test su immagini sintetiche

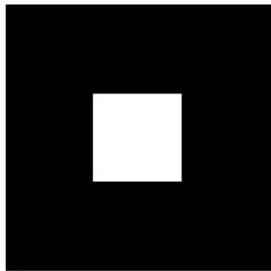
Di seguito sono riportati i risultati di STAPLE applicato a tre diverse immagini di segmentazione sintetica in bianco e nero.

In figura 2.8 (a, b, c) sono mostrate le 3 segmentazioni sintetiche su cui STAPLE è stato eseguito; le 3 immagini hanno tutte uguale volume ma posizioni spaziali differenti. In questo esempio, la strategia di inizializzazione utilizzata è quella della specifica dei parametri di sensibilità e specificità settati, rispettivamente, a: $(p^{(0)}, q^{(0)}) = (0.99, 0.99), \forall j$. In figura 2.8 (d, e, f) sono mostrate le segmentazioni “vere” stimate da STAPLE per differenti assunzioni di probabilità a priori:

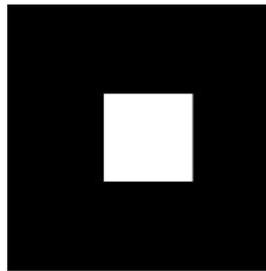
- 2.8 (a): $f(T_i = 1) = 0.12$ per il quale il risultato più si avvicina alle segmentazioni sintetiche
- 2.8 (b): $f(T_i = 1) = 0.5$ che corrisponde ad una credenza a priori che metà del campo di vista dovrebbe essere la classe di foreground
- 2.8 (c): in questo caso i parametri di sensibilità e specificità sono inizializzati secondo la formula 2.12. Anche qui, il risultato è quello che più si avvicina alle segmentazioni sintetiche.

2.4 Costruzione di un Template

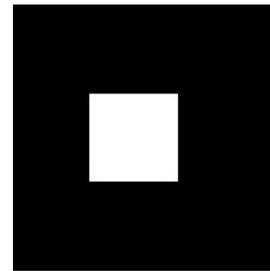
Il metodo STAPLE permette, come descritto nella sezione precedente, di combinare diversi classificatori in assenza di ground truth e fornire un unico classificatore. Nella sezione 2.1.1 è stata presentata la pipeline di segmentazione dell'ippocampo e in particolare, in figura 2.3, è stato presentato il blocco di segmentazione incompleto il quale necessita di un metodo in grado di combinare tutte le raw hippocampal mask (Rbox). Si ricorda che le raw



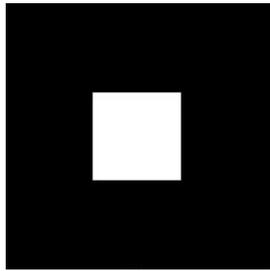
(a) Prima segmentazione sintetica



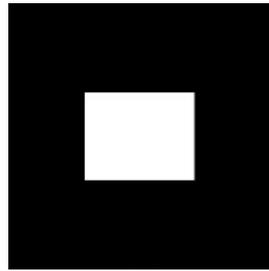
(b) Seconda segmentazione sintetica, uguale in dimensione alla prima ma shiftata di 10 voxel a sinistra



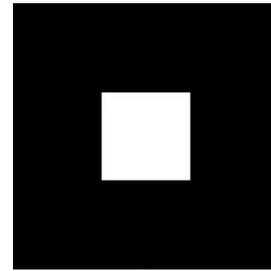
(c) Terza segmentazione sintetica, uguale in dimensione alla prima shiftata di 10 voxel a destra



(d) Segmentazione vera stimata da STAPLE per: $f(T_i = 1) = 0.12 \forall i$. I parametri prestazionali sono: $(\hat{p}_1, \hat{q}_1) = (1.0, 1.0)$
 $(\hat{p}_2, \hat{q}_2) = (0.88, 0.99)$
 $(\hat{p}_3, \hat{q}_3) = (0.88, 0.99)$



(e) Segmentazione vera stimata da STAPLE per: $f(T_i = 1) = 0.5 \forall i$. I parametri prestazionali sono: $(\hat{p}_j, \hat{q}_j) = (0.66, 1.0) \forall j$



(f) Segmentazione vera stimata da STAPLE con probabilità a priori assegnate automaticamente. I parametri stimati sono: $(\hat{p}_1, \hat{q}_1) = (1.0, 1.0)$
 $(\hat{p}_2, \hat{q}_2) = (0.88, 0.99)$
 $(\hat{p}_3, \hat{q}_3) = (0.88, 0.99)$

Figura 2.8: Un esempio del risultato di STAPLE applicato a 3 immagini sintetiche

hippocampal mask rappresentano le segmentazioni manuali delle box template applicate alla nuova scatola da cui estrarre l'ippocampo. Le Rbox, una volta deformate attraverso le matrici di deformazione ottenute nella fase di registrazione deformabile, contengono le informazioni della superficie ippocampale necessarie per l'estrazione.

Guardando le raw hippocampal mask come dei classificatori, dei rater, è possibile applicare l'algoritmo STAPLE per estrarre l'ippocampo.

Essendo ogni template un elemento rappresentativo di una classe di ippocampi (sezione 2.1.1), risulta intuitivo che utilizzare le otto raw hippocampal mask nello stesso modo, può portare a risultati erranei. Per verificare questa intuizione si prenda in considerazione una tipologia di box in cui l'ippocampo contenuto non presenta atrofia (figura 2.9) e che potremmo classificare appartenente alla prima classe delle template box (figura 2.10), nel senso che risulta “molto simile”⁴ alla box template rappresentativa di questa classe.



Figura 2.9: piano sagittale della box da confrontare.

⁴qui il termine “molto simile” è vago e vuole indicare che prese due box, queste presentano molte zone di intensità simili. Nel seguito verrà spiegato come poter calcolare un indice di similarità tra differenti ippocampi

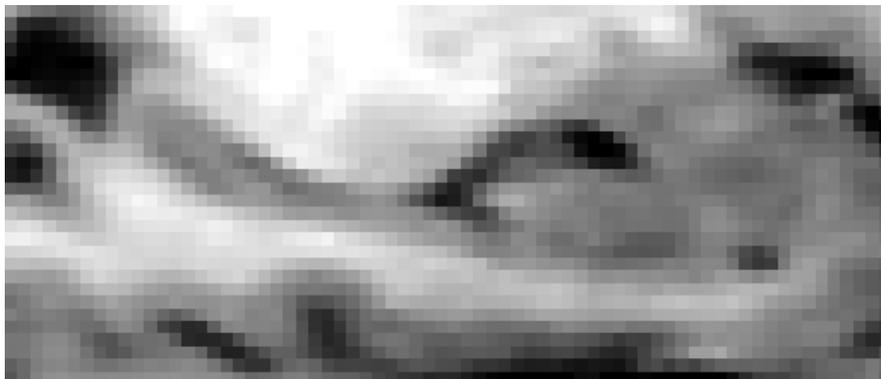


Figura 2.10: piano sagittale della box template rappresentante la prima classe.

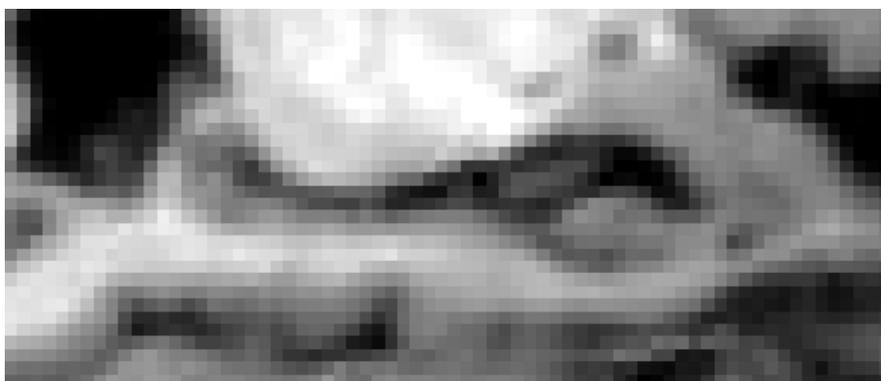


Figura 2.11: piano sagittale della box template rappresentante la quinta classe.

È chiaro che questa box, “molto simile” alla box template della prima classe, se confrontato, ad esempio, con una box template rappresentante la classe degli ippocampi con un’elevata atrofia (figura 2.11), presenterà molte più differenze di intensità rispetto alla box template di figura 2.10.

Estendendo questo confronto puramente visivo a tutte box template si nota che solo alcune delle otto presentano similitudini rispetto alla box in esame, come mostrato in figura 2.12. In particolare è possibile notare la “somiglianza” della scatola (a) con le box template (b) e (c).

Ovviamente questo metodo di valutazione risulta inadeguato ma mostra che l’intuizione avuta non è sbagliata. Una volta trovato un metodo di valutazione completamente automatico sarà possibile utilizzare tale conoscenza per inizializzare i parametri di sensibilità e specificità dell’algoritmo STAPLE per

ottenere la migliore combinazione delle otto Rbox.

Per capire quale delle otto box template meglio si adatta alla box in esame è possibile prendere in considerazione la registrazione deformabile effettuata per ognuna delle otto scatole template sulla scatola da cui estrarre l'ippocampo. La fase di registrazione, infatti, produce una matrice di deformazione che può essere rappresentata mediante vettori di deformazione come mostrato in figura 2.13.

A seconda della quantità di deformazione applicata ad una box template, è possibile stabilire quanto essa sia “simile” alla scatola in esame. Questa quantità si può ottenere calcolando il modulo medio dell'intera deformazione. I moduli medi, calcolati per le otto box template, verranno convertiti in valori di sensibilità e specificità (p_i, q_i per $i = 1, \dots, raters$) nel seguente modo:

- alla box template con modulo medio più piccolo (*minbox*) verranno associati i seguenti valori: $p_{best} = q_{best} = 0.99$;
- alla box template con modulo medio più grande (*maxbox*) verranno associati i seguenti valori: $p_{worst} = q_{worst} = 0.01$;
- alle restanti box template verranno associati i valori nel seguente modo:
 $\forall i \neq best, i \neq worst, i = 1, \dots, raters$

$$p_i = q_i = 0.99 - \frac{box_i - minbox}{maxbox - minbox}$$

In tabella 2.1 sono mostrati i valori calcolati dalle matrici di trasformazione delle otto box template deformate sulla scatola. In figura 2.14(b) è mostrato un esempio della box Template 1 con la rispettiva segmentazione manuale. A quest'ultima viene applicata la matrice di deformazione calcolata dalla registrazione deformabile ottenendo la raw hippocampal mask deformata sulla scatola da cui estrarre l'ippocampo.

In figura 2.14(c) è mostrato lo stesso esempio rispetto alla box Template 6 con modulo medio pari a 2.14845. In questo esempio si nota come la Rbox



(a) Scatola da confrontare



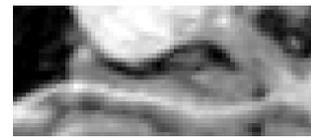
(b) box Template 1



(c) box Template 2



(d) box Template 3



(e) box Template 4



(f) box Template 5



(g) box Template 6



(h) box Template 7



(i) box Template 8

Figura 2.12: Confronto visivo della scatola (a) con le otto box template (b), (c), (d), (e), (f), (g), (h), (i)

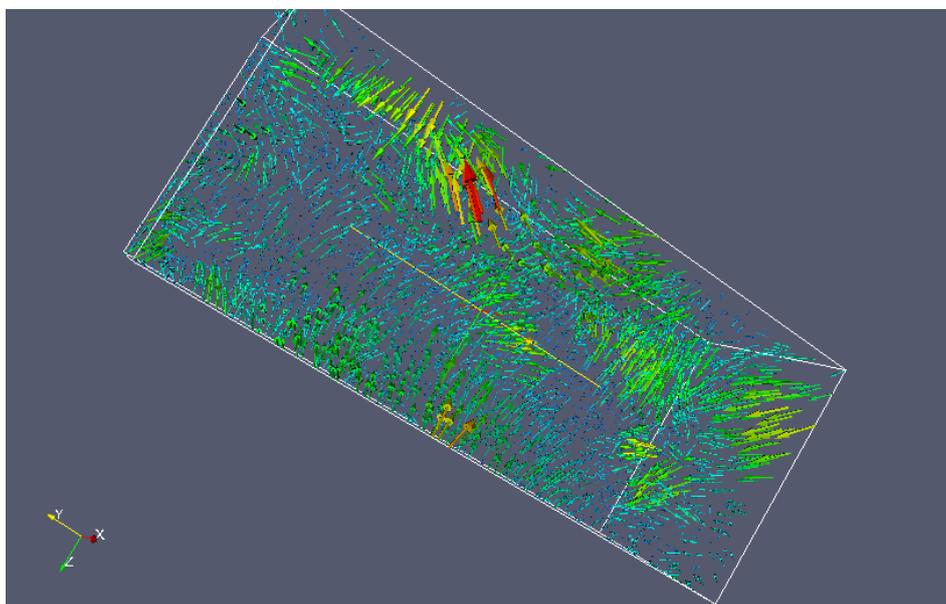
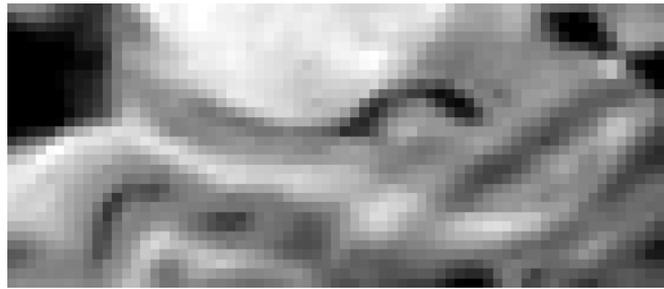


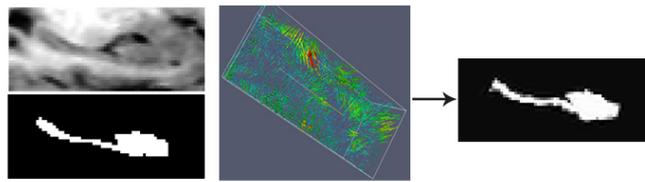
Figura 2.13: matrice di deformazione rappresentata mediante vettori di deformazione. I colori dei vettori rappresentano il modulo (dal blu, modulo minimo, al rosso, modulo massimo) ed indicano la deformazione della box template sulla box in esame.

sia molto diversa rispetto a quella ottenuta dalla box Template 1, in accordo con i valori calcolati in tabella 2.1.

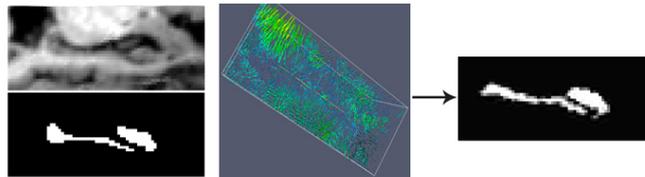
Identificate le RHM che meglio si adattano alla box in esame, si utilizza l'algoritmo STAPLE inizializzato con i valori di sensibilità e specificità calcolati. Si rimanda al capitolo successivo per i test effettuati e i risultati ottenuti.



(a) Scatola in esame



(b) Rbox della box Template 1 deformata attraverso la matrice di deformazione. Valore modulo medio: 1.70052



(c) Rbox della box Template 6 deformata attraverso la matrice di deformazione. Valore modulo medio: 2.14845

Figura 2.14: Esempio di Rbox ottenute.

	Modulo medio	p	q
box Template 1	1.70052	0.99	0.99
box Template 2	1.83688	0.72	0.72
box Template 3	2.03555	0.33	0.33
box Template 4	2.21146	0.01	0.01
box Template 5	1.97187	0.45	0.45
box Template 6	2.14845	0.11	0.11
box Template 7	2.15173	0.10	0.10
box Template 8	2.04179	0.32	0.32

Tabella 2.1: esempio di p e q calcolati in base al modulo medio delle rispettive box template deformate

Capitolo 3

Strategia di segmentazione per lo studio della Sclerosi Multipla

Nella sezione 1.2 è stato esposto il problema della quantificazione del carico lesionale per il monitoraggio dei pazienti affetti da sclerosi multipla sottoposti a trattamenti terapeutici, inoltre, è stato mostrato che la segmentazione delle placche da sclerosi nelle MRI cerebrali è un passo necessario per eseguire una misura quantitativa e che la scelta di un buon algoritmo di segmentazione dipende sia dalla sua robustezza sia dal suo livello di automazione. Nel caso della segmentazione di lesioni da sclerosi l'uso di una strategia object-based, come quella applicata nel capitolo 2 alla segmentazione dell'ippocampo, è impraticabile in quanto la delocalizzazione dei fuochi delle lesioni rende impossibile la costruzione di un template delle regioni di interesse. La strategia di segmentazione trattata in questo capitolo sarà quindi voxel-based in quanto la regione di interesse viene individuata come una collezione di voxel ¹ raggruppati facendo uso di un classificatore² in base a determinate proprietà caratterizzanti dette *features*. In questo capitolo saranno approfonditamente trattate features derivanti dall'analisi tessiturale dei volumi MRI, in particolare sarà descritta una generalizzazione tridimensionale dei filtri di Gabor bidimensionali la cui progettazione ed implementazione costituisce un

¹Con il termine voxel indichiamo l'unità fondamentale di un'immagine tridimensionale.

²Per classificatore intendiamo un sistema capace di associare una classe di appartenenza ai voxel esaminati

contributo originale all'interno del lavoro di tesi. Inoltre, sarà descritto il funzionamento generale del sistema voxel-based implementato e saranno forniti gli elementi di teoria dell'apprendimento statistico basato su macchine a kernel necessari alla comprensione degli esperimenti effettuati.

3.1 Strategia voxel-based per la segmentazione di lesioni

Lo schema in figura 3.1 mostra una descrizione generale della strategia voxel-based. Partendo dall'insieme di voxel $V = \{v_1, v_2, \dots, v_n\}$ che compongono l'immagine la segmentazione finale individuerà un insieme $L \subset V$ che contiene i voxel appartenenti al tessuto lesionale. L'insieme dei punti sani S sarà il complemento dell'insieme L rispetto a V . Per produrre la segmentazione finale partendo dal volume originale, la strategia utilizza tre moduli fondamentali:

Estrazione delle features Ad ogni voxel v_i viene associato un insieme di d descrittori $\{v_i^1, v_i^2, \dots, v_i^d\}$ capaci di ottimizzare la discriminazione tra voxel appartenente a tessuto sano e voxel appartenente a tessuto lesionale.

Annotazione In questa fase vengono prodotti dei prototipi di voxel appartenenti a tessuto sano o a lesione, ovvero, un insieme T detto *training set* composto da punti campione dell'insieme L e dell'insieme S .

Classificazione In questa fase un classificatore in base all'insieme di voxel T prodotto in fase di annotazione e in base ai descrittori dei voxel prodotti in fase di estrazione delle features produrrà l'insieme L che costituisce l'obiettivo finale della segmentazione voxel-based.

Nel seguito del capitolo saranno approfonditi gli argomenti teorici che stanno alla base delle scelte effettuate per l'implementazione del classificatore e delle feature utilizzate per il sistema di segmentazione di lesioni da sclerosi i cui risultati sono presentati nella sezione 4.2. Introduremo innanzitutto la teoria delle macchine a kernel che è il fondamento del classificatore adottato.

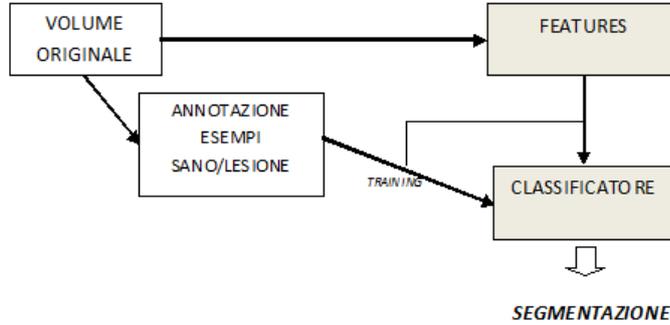


Figura 3.1: Descrizione schematica della strategia voxel-based.

3.2 Classificazione di lesioni da sclerosi

In questa sezione si intende fornire una breve descrizione dei concetti della teoria dell'apprendimento statistico utilizzati nell'implementazione della fase di classificazione della strategia di segmentazione voxel-based, per una trattazione approfondita si veda [109],[110].

Ricapitolando alcuni concetti espressi nella sezione precedente, dato un volume MRI composto da un insieme di N voxel, un insieme di d features per ogni voxel e un insieme di prototipi dei voxel appartenenti a tessuto lesionale o sano, intendiamo inferire una funzione f capace di associare ad ogni voxel l'appartenenza all'insieme L o S che sono, rispettivamente, gli insiemi dei punti lesione e dei punti sani.

Formalmente, detto X lo spazio di dimensione d dei voxel $v_i = \{v_i^1, v_i^2, \dots, v_i^d\}$ descritti dalle feature, $Y = \{-1, 1\}$ uno spazio in cui il valore -1 corrisponde all'appartenenza all'insieme S e il valore 1 corrisponde all'appartenenza all'insieme L e $T_m = (x_i, y_i)_{i=1}^m$ l'insieme dei prototipi dei voxel, lo scopo del classificatore è di inferire una funzione

$$f : X \rightarrow Y \quad (3.1)$$

capace di assegnare ad ogni v_i la giusta etichetta lesione/sano. Nella teoria dell'apprendimento statistico la funzione f è detta *funzione di predizione* e modella la relazione probabilistica tra X e Y in modo che $f(x) \approx y$, con $x \in X$ e $y \in Y$, in effetti, l'assunzione su cui si basa il modello di apprendimento supervisionato è che l'insieme di m coppie $T_m = \{(x_i, y_i)\}_{i=1}^m$ usato per l'addestramento del classificatore sia un insieme di esempi indipendentemente e identicamente distribuito estratti da una distribuzione incognita ma fissata P sulle coppie $(x, y) \in T$; inoltre, si assume che la f appartenga ad uno *spazio ipotesi* H che rappresenta l'insieme delle funzioni "buone" per l'algoritmo di apprendimento. Vedremo in seguito che H è un sottoinsieme di uno spazio di Hilbert.

3.2.1 Teoria dell'apprendimento statistico

Il problema di generalizzazione di un algoritmo di apprendimento è, quindi, il problema centrale dell'apprendimento da esempi. Dato un insieme di esempi e una funzione da apprendere, l'ipotesi di poter memorizzare perfettamente i dati di esempio senza poter fare una predizione sugli esempi non osservati sarebbe troppo complessa, mentre sarebbe troppo semplicistico apprendere in mancanza di dati di esempio. La teoria dell'apprendimento statistico, introdotta negli anni sessanta da Vapnik e Chervonenkis, impone delle limitazioni alla funzione di predizione f :

$$err(f) = \mathbf{Pr}\{(x, y) : f(x) \neq y\} \quad (3.2)$$

in termini di alcune variabili. La più usata è il numero m di esempi di addestramento e spesso i risultati sono presentati come numero di esempi richiesti per ottenere un particolare livello di errore: ciò è altresì noto come *complessità di campionamento* del problema di apprendimento. Dato che l'errore di predizione 3.2 non può essere calcolato esplicitamente, si fa riferimento ad una sua approssimazione calcolata sull'insieme di addestramento per trovare una buona funzione di predizione f

$$err_m(f) = \frac{1}{m} |\{i, 1 \leq i \leq m : f(x_i) \neq y_i\}| \quad (3.3)$$

Per una panoramica dettagliata della teoria dell'apprendimento statistico si può far riferimento ai due testi di Vapnik [109],[110].

Funzione di Costo

Per valutare la bontà della funzione $f : X \rightarrow Y$ su un insieme di dati, viene introdotto il concetto di *funzione costo*. Una funzione di costo $V : Y \times Y \rightarrow [0, \text{inf})$ è una funzione non-negativa che misura l'errore $V(f(x), y)$ tra l'output predetto $f(x)$ su x e l'effettivo output y . Si noti che $V(y, y) = 0$. Le funzioni di costo più comuni possono essere raggruppate a secondo del problema. Tipicamente, per problemi di regressione, il costo è in funzione della differenza tra la giusta etichetta e il valore predetto $V(f(x), y) = V(y - f(x))$; la funzione costo scelta per la strategia di segmentazione adottata è il *costo quadratico*

$$V(f(x), y) = (y - f(x))^2 \quad (3.4)$$

Una stima della funzione f si può ottenere con la minimizzazione dell'*errore empirico* sui dati T_m :

$$\text{err}_{T_m}(f) = \frac{1}{m} \sum_{i=1}^m V(f(x_i), y_i) \quad (3.5)$$

Minimizzazione del rischio empirico e regolarizzazione

Dato uno spazio ipotesi H e un insieme di addestramento T_m , la minimizzazione del rischio empirico è il metodo che trova la funzione

$$f_{T_m} \doteq \text{argmin}_{f \in H} \text{err}_{T_m}(f) \quad (3.6)$$

In generale questo è un problema malposto poichè non garantisce l'unicità della soluzione e la sua continuità rispetto ai dati.

La *teoria della regolarizzazione* è intesa a risolvere problemi malposti aggiungendo opportuni vincoli alle soluzioni.

Un approccio generale è quello di scegliere lo spazio ipotesi H come un

insieme convesso nello spazio delle funzioni di uno spazio di Hilbert:

$$H \doteq \{f : \Omega(f) \leq R^2\} \quad (3.7)$$

ove $\Omega(f)$ è una funzione convessa. Ad esempio, $\Omega(f) = \|f\|^2$ dove $\|f\|$ è la norma di f nello spazio di Hilbert. In questo modo il problema di minimizzazione del rischio empirico può divenire benposto aggiungendo vincoli allo spazio target delle funzioni f per ottenere lo spazio ipotesi H . In questo lavoro seguiremo l'approccio di Tikhonov:

La regolarizzazione di Tikhonov aggiunge un termine che controlla la complessità della funzione f nel rischio empirico:

$$\min_{f \in H} \frac{1}{m} \sum_{i=1}^m V(f(x_i), y_i) + \gamma \|f\|_K^2 \quad (3.8)$$

Il parametro $\gamma > 0$, detto *regolarizzatore*, gestisce il compromesso tra l'errore empirico e la complessità della funzione f . $\|f\|_K^2$ è la norma in H_K , lo Spazio di Hilbert a Kernel Riproduttore (RKHS) definito dal kernel di Mercer K . Un kernel di Mercer è una funzione $K : X \times X \rightarrow \mathbb{R}$

1. K è continua
2. K è simmetrica
3. K è positiva definita, cioè per tutti gli insiemi finiti $\{x_1, \dots, x_m\} \subset X$ la matrice $m \times m$ con elementi $K(x_i, x_j)$ è positiva definita.

Un RKHS H_K è uno spazio di Hilbert di funzioni su un insieme compatto X . Queste funzioni hanno la proprietà che per ogni $x \in X$ la valutazione funzionale F_X è lineare e limitata. Alcune proprietà dei RKHS sono

1. $\forall x, z \in X, |K(x, z)| \leq \sqrt{K(x, x)} \sqrt{K(z, z)}$
2. $\forall x \in X, |f(x)| \leq \|f\|_{H_K} \sqrt{K(x, x)}$
3. H_K è uno spazio di funzioni continue
4. se $f = \sum_k a_k \phi_k$, la serie converge assolutamente e uniformemente in X

Dato un kernel di Mercer K , definiamo una funzione $K_x : X \rightarrow \mathbb{R}$ nel modo seguente

$$K_x(z) = K(x, z) \quad (3.9)$$

allora

- $K_x \in H_K, \forall x \in X$
- per ogni RKHS esiste un unico kernel di Mercer K , detto kernel ripro-
ducente
- per ogni kernel di Mercer K esiste un unico RKHS che possiede K come
suo kernel riprodotto

Le proprietà di riproducibilità implicano che

$$F_x(f) = \langle K_x, f \rangle : H_K = f(x) \quad (3.10)$$

. Queste speciali proprietà delle funzioni di un RKHS permettono di risolvere il problema di minimizzazione 3.8, infatti, derivando il funzionale rispetto ad una funzione $f_H \in RKHS$ e ponendo il risultato uguale a 0 si ottiene [109]

$$f(x) = \sum_{i=1}^m a_i K(x_i, x) \quad (3.11)$$

con

$$a_i = \frac{y_i - f(x_i)}{m\gamma} \quad (3.12)$$

Sostituendo l'eq. 3.11 nell'eq. 3.12, otteniamo

$$\mathbf{y} = (\lambda m \mathbf{I}_m + \mathbf{K}) \mathbf{a}, \quad (3.13)$$

dove \mathbf{I}_m è una matrice identica $m \times m$ e \mathbf{K} è un kernel calcolato sull'insieme T_m . Il sistema lineare dell'eq. 3.13 in m variabili è ben posto dato che K è definita positiva e $(\lambda m \mathbf{I}_m + \mathbf{K})$ è strettamente positivo. È interessante notare che anche per una generica funzione costo V la soluzione può essere individuata nella forma dell'eq. 3.11 ma, in questo caso, la soluzione 3.13

sarebbe differente e, in generale, non lineare. Ad esempio le macchine a vettori di supporto (SVM) sono dei classificatori basati sulla scelta di una funzione costo V non quadratica e il calcolo dei coefficienti a_i dell'eq. 3.11 richiederebbe la soluzione di un problema di programmazione quadratica. Di seguito sarà discussa l'importanza matrice kernel.

Kernel gaussiano L'uso di funzioni kernel fornisce un potente strumento per individuare relazioni non lineari tra i dati, usando algoritmi lineari nello spazio delle caratteristiche desiderato. Le proprietà teoriche di un dato Kernel restano invariate a prescindere dall'algoritmo utilizzato, questo conduce ad una gran flessibilità, poichè la scelta dell'algoritmo di apprendimento è scorrelata dallo specifico spazio delle caratteristiche. In pratica, una matrice kernel contiene tutta l'informazione, relativa alle relazioni tra i punti del training set, utile all'apprendimento del sistema. La funzione kernel senza dubbio più utilizzata per svariati problemi è il kernel gaussiano

$$K(x_1, x_2) = e^{-\frac{\|x_1 - x_2\|^2}{2\sigma^2}}, \quad \text{con } x_1, x_2 \in X \quad (3.14)$$

Il parametro σ controlla la "flessibilità" del kernel. Piccoli valori di σ consentono al classificatore di stimare qualunque etichetta, inducendo una sovrastima; in questo caso la matrice kernel diviene prossima ad una matrice identica. D'altronde, valori crescenti di σ riducono gradualmente il kernel a una funzione costante rendendo la procedura di apprendimento impossibile in casi non banali; è fondamentale, effettuare una buona scelta del parametro σ .

3.2.2 Procedura di classificazione

I cenni di teoria dell'apprendimento statistico fatti nella sezione precedente mostrano implicitamente una elegante procedura per la classificazione dei voxel dell'insieme V con l'apprendimento dagli esempi dell'insieme T .

- Si parte con i dati dell'insieme $T_m = (x_i, y_i)_{i=1}^m$
- Si sceglie una funzione kernel gaussiano $K(x_1, x_2) = e^{-\frac{\|x_1 - x_2\|^2}{2\sigma^2}}$

- Si calcola la matrice K $m \times m$ tale che $K_{ij} = K(x_i, x_j)$
- Si calcolano i coefficienti $\mathbf{a} = (a_1, a_2, \dots, a_m)$ risolvendo il sistema in eq. 3.13
- La funzione incognita f si calcola seguendo l'equazione 3.11

$$f(x) = \sum_{i=1}^m a_i K(x_i, x)$$

Questa procedura sarà ripresa in sezione 4.2.3 per mostrare i risultati ottenuti dal sistema voxel-based su volumi MR di pazienti affetti da MS. Nella prossima sezione intendiamo definire l'insieme di descrittori $\{v_i^1, v_i^2, \dots, v_i^d\}$ del voxel v_i utilizzato per irrobustire sistema di segmentazione.

3.3 Analisi tessiturale e caratteristiche di Gabor

In questa sezione descriveremo come estrarre un insieme di descrittori del voxel utili alla classificazione del tessuto lesionale. Tali descrittori sono generati dall'*analisi tessiturale* del volume MRI eseguita mediante l'utilizzo di *filtri di Gabor*, la cui generalizzazione al dominio tridimensionale costituisce un contributo originale del lavoro di tesi.

Analisi tessiturale In generale, il concetto di *tessitura* riassume complesse relazioni statistiche tra intensità e posizione di gruppi di pixels di un'immagine digitale [20]. La definizione universale del concetto di tessitura è resa praticamente impossibile dall'estrema variabilità delle tessiture naturali e artificiali.

È evidente che una tessitura non può essere descritta da un unico parametro ma da vari parametri legati a proprietà come scala, orientazione e distribuzione spaziale. Esiste una vasta letteratura scientifica sull'analisi tessiturale, di cui gran parte è legata al suo utilizzo in Computer Vision per la caratterizzazione delle scene. A secondo dei metodi impiegati per valutare la relazione

tra pixels le tecniche di analisi tessiturale possono essere categorizzate come segue:

Tecniche basate su modello: Una tessitura viene rappresentata mediante un modello matematico (modelli stocastici o frattali, ad esempio), una volta stabilito il modello, i suoi parametri sono utilizzati per l'analisi dell'immagine. Lo svantaggio principale di queste tecniche è l'elevato dispendio computazionale per la stima dei parametri a causa della usuale complessità dei modelli.

Approcci statistici: Essi sono basati sulla rappresentazione di una tessitura mediante proprietà che governano la distribuzione e le relazioni dei livelli di grigio nell'immagine.

Metodi di trasformazione: Le proprietà di tessitura di un'immagine possono essere analizzate in uno spazio differente da quello delle intensità, come ad esempio lo spazio delle frequenze o lo spazio scala. Questi metodi sono solitamente basati su trasformata di Fourier [10], di Gabor [93] o Wavelet [7].

Come vedremo nella sezione successiva, nel lavoro di tesi si è posta attenzione ai metodi di trasformazione, in particolare all'analisi di tessiture tridimensionali basata su filtri di Gabor nel dominio delle frequenze spaziali.

Tessiture ed immagini mediche L'idea di utilizzare l'analisi tessiturale per lo studio di immagini mediche è stata considerata fin dagli anni '70 [59]. Nel caso delle immagini mediche, le tessiture sono viste principalmente come misura fenomenologica o empirica che può essere utilizzata per evidenziare differenze tra tessuti patologici e non.

L'origine della presenza di una tessitura in un'immagine medica è una funzione complessa della fisiologia e della patologia di un determinato tessuto, nonché della sequenza MR utilizzata (contrasto e dimensione del voxel). In [85] si nota che una tessitura in un'immagine medica può dipendere, a vari livelli, dal contenuto locale di acqua, dalla concentrazione lipidica e proteica di una molecola o dai suoi costituenti chimici.

In un editoriale di *Radiology* [105] si indaga sul ruolo che l'analisi tessiturale può giocare nell'analisi automatica delle immagini mediche, concludendo che essa può favorire l'estrazione di caratteristiche rilevanti normalmente impercettibili dall'occhio umano e che la valutazione dei risultati resta fortemente legata allo specifico obiettivo diagnostico. Di seguito citeremo alcune applicazioni dell'analisi tessiturale a problemi radiologici focalizzando l'attenzione sull'analisi di MRI cerebrali.

Analisi 2D e 3D Generalmente i dati tridimensionali sono analizzati e visualizzati come insiemi di immagini bidimensionali. Ciò è dovuto al fatto che su una delle tre dimensioni è disponibile un campione poco rilevante rispetto alle altre due dimensioni. Talvolta, anche quando il campionamento sulla terza dimensione è sufficientemente elevato, come spesso accade per i volumi di risonanza magnetica, l'analisi e la visualizzazione di un volume tridimensionale è tipicamente guidata dalle limitate capacità umane di percezione tridimensionale; come risultato, si tende ad ignorare una parte di informazione utile all'interpretazione dei dati in esame.

L'analisi computerizzata offre, quindi, la possibilità di andare oltre l'analisi antropocentrica dell'immagine [71]. Sebbene il campo dell'analisi di tessiture in due dimensioni sia stato estensivamente studiato, esistono pochi lavori che vanno nella direzione della caratterizzazione delle tessiture in tre dimensioni con poche eccezioni notevoli, questo è dovuto anche al fatto che l'analisi di volumi è legata strettamente allo sviluppo dell'analisi di MRI che, per quanto detto nei capitoli precedenti, è una disciplina relativamente recente. In [71] sono proposti approcci statistici tridimensionali per la misura del grado di anisotropia tessiturale in MRI cerebrali come indicatore di patologie quali sclerosi e tumore; si tratta di un approccio non basato sul voxel e, quindi, di scarso interesse per la classificazione dei singoli voxels; in [116] viene proposto un modello di analisi tessiturale 3D su MRI prostatiche basato sulla riduzione dello spazio tridimensionale a due piani bidimensionali ortogonali con seguente analisi tessiturale bidimensionale sui singoli piani; in [11] sono mostrati dei filtri tridimensionali basati sulla tassellazione del dominio delle frequenze applicati a volumi MRI al ginocchio.

Nelle prossime sezioni proporremo un approccio all'analisi tessiturale tridimensionale basata su filtri di Gabor estesi al dominio tridimensionale e studiati nel dominio delle frequenze spaziali.

3.3.1 Filtri di Gabor

I filtri di Gabor seguono il paradigma del filtraggio multicanale. Quest'approccio è ispirato dalla teoria del filtraggio multicanale del sistema visivo umano, ovvero, l'informazione visiva primaria viene elaborata come insieme di pattern caratterizzati da frequenza ed orientazione.

L'utilizzo di questo paradigma per la caratterizzazione di tessiture è intuitivamente ideale poichè le tessiture sono caratterizzate, appunto, da componenti spazio-frequenza. Quindi un importante vantaggio del filtraggio multicanale è la possibilità di utilizzare una semplice statistica dei livelli di grigio delle immagini filtrate come caratteristiche di tessitura; ai fini della classificazione e, quindi, della segmentazione, è possibile utilizzare un insieme di queste caratteristiche. In letteratura sono proposte varie tecniche per implementare un filtraggio multicanale, noi scegliamo i filtri di Gabor per due principali motivi:

- L'uso delle funzioni di Gabor ha dimostrato buona efficacia su applicazioni medicali [93].
- Nel dominio delle frequenze, come vedremo, le funzioni di Gabor assumono una forma analitica ideale per un'implementazione efficiente e per l'estensione al dominio tridimensionale.

Le funzioni di Gabor furono inizialmente proposte da Dennis Gabor come strumento di analisi tempo-frequenza per la decomposizione di un segnale monodimensionale [48]. Egli rilevò che una funzione di Gabor può ottenere la migliore risoluzione sia nel dominio temporale che in quello delle frequenze. Successivamente Daugman [27] estese le funzioni di Gabor su un dominio bidimensionale e mostrò la stretta similarità tra la loro forma e i campi recettivi della corteccia visiva umana. Da quel momento le funzioni

di Gabor sono state largamente impiegate nell'analisi delle immagini digitali, principalmente per la segmentazione di tessiture. D'altra parte, l'utilizzo delle funzioni di Gabor nell'analisi di dati tridimensionali come, ad esempio, immagini mediche volumetriche, resta un campo poco esplorato ma, come confidiamo, di grande potenzialità per la classificazione supervisionata e non supervisionata. In questa sezione tratteremo le funzioni di Gabor per nel dominio bidimensionale per dare al lettore consapevolezza dello stato dell'arte e fornirne una comprensione qualitativa per la facilità di visualizzazione delle funzioni nel suddetto dominio, in seguito tratteremo le funzioni nel dominio tridimensionale con particolare riferimento a quello delle frequenze spaziali.

3.3.2 Funzioni di Gabor in 2D

Nel dominio spaziale bidimensionale, una funzione di Gabor consiste di una funzione gaussiana modulata da un'onda piana:

$$h(x, y) = g(x, y)e^{j2\pi(Ux+Vy)} \quad (3.15)$$

con:

$$g(x, y) = \frac{1}{2}\pi\sigma_x\sigma_y e^{\frac{1}{2}\left(\left(\frac{x}{\sigma_x}\right)^2 + \left(\frac{y}{\sigma_y}\right)^2\right)} \quad (3.16)$$

U e V sono le frequenze dell'onda piana e σ_x e σ_y i parametri di forma della gaussiana $g(x, y)$. Osservando le figure 3.3.2 e 3.3.2 è possibile avere un'idea dell'andamento della funzione di Gabor appena definita. In due dimensioni i filtri di Gabor sono stati intensivamente utilizzati sulle immagini mediche, ad esempio, in [93] un banco di filtri bidimensionali è utilizzato per la classificazione di masse tumorali in mammografie.

Nel caso di applicazione su volumi MRI per elaborare al massimo l'informazione contenuta nei dati diviene necessario implementare i filtri in tre dimensioni.

3.3.3 Funzioni di Gabor in 3D

Per effettuare un'analisi tessiturale volumetrica è indispensabile definire la funzione di Gabor in un dominio spaziale tridimensionale; per naturale esten-

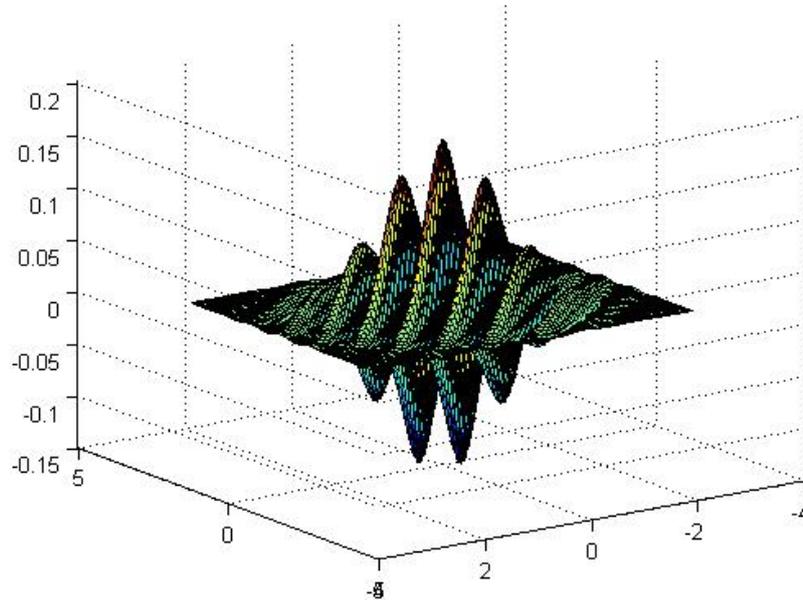


Figura 3.2: Grafico della parte reale della funzione di Gabor definita dall'eq. 3.15 con parametri $U = V = \sigma_x = \sigma_y = 1$

sione ad una dimensione superiore la eq. 3.15 diviene:

$$h(x, y, z) = g(x, y, z)e^{j2\pi(Ux+Vy+Wz)} \quad (3.17)$$

con:

$$g(x, y, z) = \frac{1}{2}\pi\sigma_x\sigma_y\sigma_z e^{-\frac{1}{2}\left(\left(\frac{x}{\sigma_x}\right)^2 + \left(\frac{y}{\sigma_y}\right)^2 + \left(\frac{z}{\sigma_z}\right)^2\right)}. \quad (3.18)$$

U , V e W sono le frequenze dell'onda piana tridimensionale e σ_x , σ_y e σ_z i parametri di forma della gaussiana tridimensionale $g(x, y, z)$. Nella prossima sezione vedremo come è maggiormente conveniente studiare ed implementare la funzione di Gabor tridimensionale nel dominio delle frequenze spaziali.

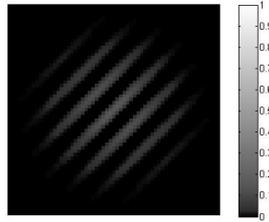


Figura 3.3: Filtro di Gabor definito dall'eq. 3.15 con parametri $U = V = \sigma_x = \sigma_y = 1$ su una maschera di dimensioni 61×61 .

3.4 Progettazione di un banco di filtri di Gabor 3D

In questa sezione studieremo un'opportuna scelta dello spazio di definizione e dei parametri per l'implementazione di un banco di filtri di Gabor per la caratterizzazione tessiturale di volumi tridimensionali.

3.4.1 Funzioni di Gabor nel dominio delle frequenze

In questa sezione tratteremo le funzioni di Gabor nel dominio delle frequenze. La scelta di uno studio nel suddetto dominio è mossa da tre principali considerazioni:

- Innanzitutto, generalizzare una funzione di Gabor dal dominio 2D a quello 3D nel dominio delle frequenze, come vedremo, risulta più immediato. In effetti, nel dominio delle frequenze una funzione di Gabor risulta essere rappresentata da una semplice funzione Gaussiana che è immediatamente generalizzabile nella terza dimensione.

- Un banco di filtri di Gabor ideale può essere pensato come un insieme di filtri in grado di coprire l'intero spazio delle frequenze, nei limiti della frequenza minima e massima delle tessiture che si intendono classificare.
- Infine, ma di fondamentale importanza, in applicazioni che coinvolgono una grossa mole di dati come quelle medicali, nel dominio delle frequenze è possibile effettuare operazioni di filtraggio con minore dispendio computazionale, grazie al *teorema di convoluzione*.

Dominio delle frequenze spaziali bidimensionale Calcolando la trasformata di Fourier della eq. 3.15 otteniamo la magnitudine della funzione di Gabor nel dominio delle frequenze spaziali:

$$G(u, v) = e^{-2\pi^2\sigma_x\sigma_y((u-U)^2+(v-V)^2)} \quad (3.19)$$

$U = F\cos(\theta)$ e $V = F\sin(\theta)$, con $F = \sqrt{U^2 + V^2}$. F è la frequenza radiale del filtro e θ la sua orientazione. Come possiamo notare dall'espressione analitica 3.19 e dalla figura 3.4.1 nel dominio delle frequenze la funzione di Gabor si riduce ad una semplice funzione gaussiana centrata nella posizione (U, V) , ovvero, a distanza F dall'origine con orientazione θ .

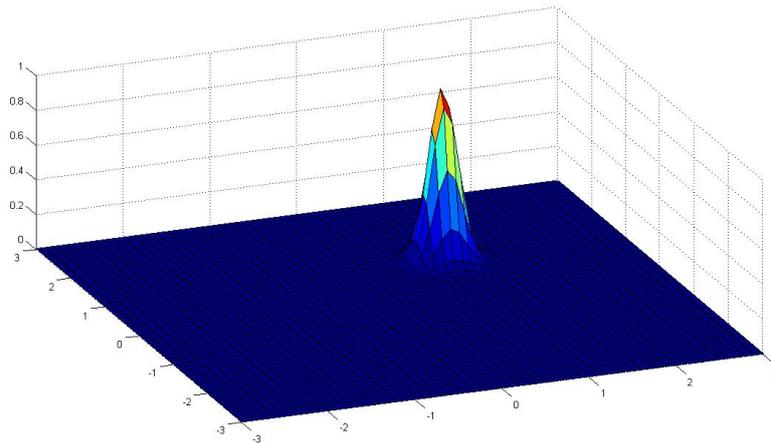


Figura 3.4: Grafico della funzione di Gabor nel dominio delle frequenze spaziali definita dall'eq. 3.19 con parametri $U = V = \sigma_x = \sigma_y = 1$

Dominio delle frequenze spaziali tridimensionale Calcolando la trasformata di Fourier della eq. 3.17 otteniamo la magnitudine della funzione di Gabor nel dominio delle frequenze spaziali:

$$G(u, v, w) = e^{-2\pi^2\sigma^2((u-U)^2+(v-V)^2+(w-W)^2)} \quad (3.20)$$

Dovendo utilizzare una funzione di Gabor per caratterizzare una tessitura per frequenza e orientazione è conveniente utilizzare un sistema di coordinate polari, rappresentato in fig. 3.4.1.

Nel nuovo sistema di coordinate avremo

$$U = F \cos(\theta) \sin(\phi) \quad (3.21)$$

$$V = F \sin(\theta) \sin(\phi) \quad (3.22)$$

$$W = F \cos(\phi) \quad (3.23)$$

con $F = \sqrt{U^2 + V^2 + W^2}$.

F è la frequenza radiale del filtro e θ , ϕ sono i parametri della sua orientazione. A questo punto bisogna definire i parametri dei filtri di Gabor per la generazione di un insieme di caratteristiche utili alla classificazione di Voxel in volumi tridimensionali.

Come possiamo notare dall'equazione 3.20 una funzione di Gabor è definita da orientazione (la coppia (θ, ϕ) , frequenza, F e larghezza della gaussiana σ (in questo lavoro considereremo la funzione gaussiana simmetrica, quindi $\sigma_x = \sigma_y = \sigma_z = \sigma$). Il problema della scelta dei precedenti parametri può essere approcciato principalmente in due modi. Una prima metodologia consta nel definire un insieme di filtri di Gabor minimale per la rilevazione di singole tessiture [17], ciò richiede una scelta accurata dei filtri e una informazione a priori sulle caratteristiche della tessitura che si vuol rilevare. Diversamente, l'approccio di Dunn [32] implementa un largo insieme di filtri per poi ricercare il filtri ottimali per ogni tessitura. In questo lavoro seguiremo la seconda strada.

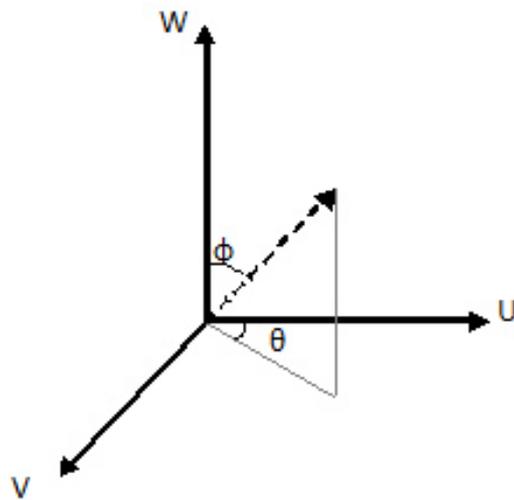


Figura 3.5: Coordinate polari nello spazio delle frequenze spaziali U , V e W .

3.4.2 Caratteristiche di lunghezza di banda

La creazione di un banco di filtri di Gabor è un compromesso tra selettività in frequenza e in orientazione di ciascun filtro e la necessità di limitare il numero di filtri da considerare.

Frequenza e orientazione dei filtri

Frequenza Poichè il volume esaminato è necessariamente frutto di un campionamento digitale il valore delle frequenze possibili ha un limite superiore determinato dal *Teorema di Nyquist* [84] che afferma che il fattore di campionamento richiesto per la ricostruzione digitale di un segnale analogico con

banda limitata deve essere il doppio della massima frequenza presente nel segnale originale. Quindi, per un volume digitale di dimensioni $256 \times 256 \times 256$ la massima frequenza rappresentata sarà $\frac{256}{2} = 128$.

Nella pratica, non è possibile definire discretamente dei filtri di Gabor alla frequenza di Nyquist (a meno che i filtri di Gabor non siano campionati ad una frequenza più alta rispetto all'immagine di input), cosicchè la massima frequenza utilizzata ha una componente sinusoidale della frequenza $64\sqrt{2}$.

Per quanto riguarda il limite inferiore, non essendo interessati a variazioni di intensità troppo ampie sull'immagine viene scelto intorno agli 8 cicli/dimensione.

Orientazione È desiderabile che i filtri rispondano a variazioni spaziali su tutte le possibili orientazioni, dato che i filtri sono simmetrici, è possibile considerare orientazioni nel dominio $[0^\circ, 180^\circ]$.

Ampiezza del Filtro (σ) Dato che per alte frequenze si ottiene una risposta ristretta dell'impulso, se si scegliesse un valore costante di σ per ogni frequenza radiale non otterremmo un ricoprimento ottimale dello spazio delle frequenze spaziali, dal punto di vista pratico, quindi, σ deve essere proporzionale alla frequenza. Bovik [17] sceglie una larghezza di banda radiale B compresa tra 0.7 e 1.3 e quindi calcola σ con la seguente formula:

$$\sigma = \frac{\sqrt{\ln(2)/2}}{\pi F} \cdot \frac{2^B + 1}{2^B - 1}. \quad (3.24)$$

In figura 3.4.2 viene visualizzato un banco di filtri ottenuto seguendo le precedenti indicazioni.

Smoothing Gaussiano L'applicazione di uno smoothing spaziale a valle della computazione di un filtro di Gabor è un'operazione riconosciuta per il miglioramento delle prestazioni di un algoritmo di classificazione di tessiture ([66]) in quanto l'operazione di smoothing sopprime variazioni di intensità troppo brusche in aree che possono appartenere alla stessa tessitura; d'altra parte, uno smoothing troppo intenso può avere effetti negativi delocalizzando

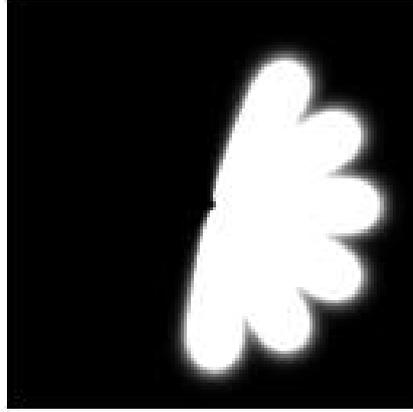


Figura 3.6: Banco di 186 filtri di Gabor nello spazio delle frequenze spaziali u-v centrato all'origine con banda $B=1$ e $N=128$ per un totale di 31 frequenze e 6 orientazioni

la risposta del filtro.

Nel nostro lavoro scegliamo di utilizzare uno smoothing gaussiano e, come suggerito in [66], scegliamo una gaussiana con larghezza confrontabile con quella della gaussiana modulata associata al filtro di Gabor in esame. Nelle successive considerazioni vedremo come è possibile aggiungere lo smoothing gaussiano senza intaccare le prestazioni del sistema di generazione di caratteristiche di Gabor. Ai fini implementativi, come mostrato nel *teorema di convoluzione*, nel dominio delle frequenze spaziali lo smoothing gaussiano consiste in una semplice moltiplicazione dell'immagine con la trasformata di Fourier di una gaussiana centrata all'origine, in tal modo una funzione di Gabor tridimensionale (eq. 3.20) con smoothing di una gaussiana con deviazione standard σ_s diviene:

$$G_{smoothing}(u, v, w) = e^{-2\pi^2\sigma^2((u-U)^2+(v-V)^2+(w-W)^2)} \cdot e^{-2\pi^2\sigma_s^2((u)^2+(v)^2+(w)^2)} \quad (3.25)$$

Nel prossimo capitolo saranno mostrati dei risultati del filtraggio di Gabor tridimensionale effettuato con la strategia appena definita. Inoltre, sarà mostrato l'effetto dell'uso dei descrittori derivati dal banco di filtri di Gabor sull'intero sistema di segmentazione di lesioni da sclerosi.

Capitolo 4

Esperimenti e Risultati

In questa sezione saranno presentati i risultati dell'applicazione delle strategie descritte nei capitoli 2 e 3 al problema della segmentazione per l'analisi quantitativa di MRI per lo studio dei casi clinici del morbo di Alzheimer e della sclerosi multipla esposti nel capitolo 1. In primo luogo saranno mostrati i risultati notevoli dovuti alla pipeline di segmentazione object-based descritta nella sezione 2.1 con l'applicazione del metodo STAPLE (cap. 2.3) per la generazione di template ippocampali. Infine, sarà illustrato il sistema di segmentazione di lesioni da sclerosi multipla basato sulla strategia voxel-based con alcuni risultati notevoli. Va sottolineato che un aspetto molto importante degli algoritmi di segmentazione di MRI cerebrali è la validazione dei loro risultati [14]. Questo processo, però, necessita di una segmentazione di riferimento attraverso la quale sia possibile stimare la bontà della segmentazione dell'algoritmo da validare. Per quanto riguarda le applicazioni cliniche considerate in questo lavoro, il problema della validazione dei risultati è un argomento abbastanza delicato in quanto, allo stato attuale:

- non sono disponibili né ground truth né atlanti statistici delle regioni ippocampali e delle lesioni da sclerosi;
- non esiste un algoritmo per l'estrazione della superficie ippocampale che sia riconosciuto dalla comunità scientifica come migliore rispetto ad altri che possa essere utilizzato come riferimento.

Quindi, è doveroso precisare che, per quanto riguarda la verifica e la validazione dei risultati, è stato necessario il supporto di esperti che hanno fatto da guida nell'interpretazione dei risultati ottenuti.

4.1 Segmentazione dell'ippocampo

Nella presente sezione verranno presentati i risultati ottenuti con la strategia object-based per la segmentazione dell'ippocampo. Verranno analizzati i risultati ottenuti con STAPLE per combinare le segmentazioni manuali delle RHMs deformate sulla scatola in esame, per poter quindi procedere all'estrazione effettiva dell'ippocampo.

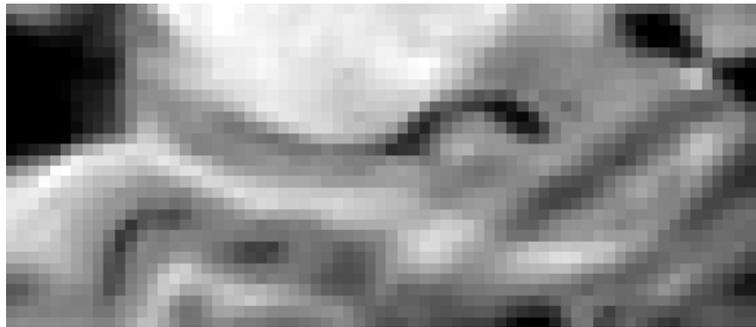
Gli esperimenti sono stati effettuati su venti scatole ippocampali e saranno presentati solo i risultati più significativi.

4.1.1 STAPLE e le Raw Hippocampal Mask

Nella sezione 2.4 è stato mostrato come ottenere i vettori iniziali di sensibilità e specificità per applicare l'algoritmo STAPLE sulle raw hippocampal mask (RHMs) deformate su una scatola da cui si vuole estrarre l'ippocampo. In questa sezione prenderemo in considerazione tre delle box esaminate e mostreremo i risultati ottenuti utilizzando il metodo STAPLE per combinare le otto RHMs di ognuna di queste box.

box_00

In figura 4.1 sono mostrate le sezioni sagittali delle otto RHMs deformate sulla scatola box_00. I valori di sensibilità e specificità calcolati sono mostrati in tabella 4.1. In figura 4.2 viene mostrato il risultato prodotto da STAPLE, la *raw hippocampal mask template* (RHMT).



(a) box_00



(b) RHM_00 deformat



(c) RHM_01 deformat



(d) RHM_02 deformat



(e) RHM_03 deformat



(f) RHM_04 deformat



(g) RHM_05 deformat



(h) RHM_06 deformat



(i) RHM_07 deformat

Figura 4.1: RHM s deformate sulla box box_00

	Modulo medio	p	q
Rbox_0	1.70052	0.99	0.99
Rbox_1	1.83688	0.72	0.72
Rbox_2	2.03555	0.33	0.33
Rbox_3	2.21146	0.01	0.01
Rbox_4	1.97187	0.45	0.45
Rbox_5	2.14845	0.11	0.11
Rbox_6	2.15173	0.10	0.10
Rbox_7	2.04179	0.32	0.32

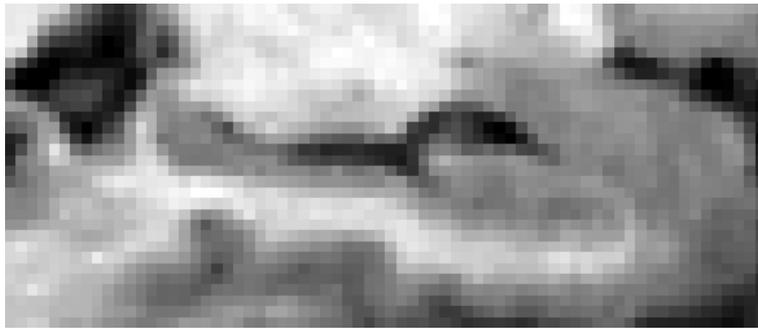
Tabella 4.1: valori di sensibilità e specificità (p e q) calcolati per la box_00



Figura 4.2: Raw Hippocampal Mask Template ottenuto da STAPLE combinando le otto RHM deformate sulla scatola box_00.

box_01

In figura 4.3 sono mostrate le sezioni sagittali delle otto RHMs deformate sulla scatola box_01. I valori di sensibilità e specificità calcolati sono mostrati in tabella 4.2. In figura 4.4 viene mostrato il risultato prodotto da STAPLE, la *raw hippocampal mask template* (RHMT).



(a) box_01



(b) RHM_00 deformata



(c) RHM_01 deformata



(d) RHM_02 deformata



(e) RHM_03 deformata



(f) RHM_04 deformata



(g) RHM_05 deformata



(h) RHM_06 deformata



(i) RHM_07 deformata

Figura 4.3: RHM s deformate sulla box box_01

	Modulo medio	p	q
Rbox_0	2.27891	0.01	0.01
Rbox_1	1.97972	0.81	0.81
Rbox_2	2.28093	0.01	0.01
Rbox_3	2.26732	0.13	0.13
Rbox_4	2.17253	0.29	0.29
Rbox_5	2.15196	0.35	0.35
Rbox_6	2.02782	0.68	0.68
Rbox_7	1.91339	0.99	0.99

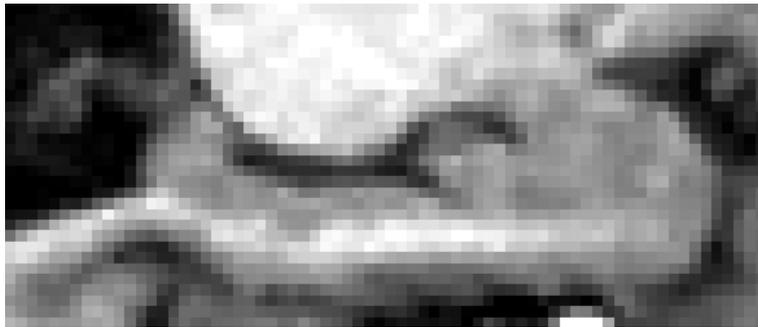
Tabella 4.2: valori di sensibilità e specificità (p e q) calcolati per la box_01



Figura 4.4: Raw Hippocampal Mask Template ottenuto da STAPLE combinando le otto RHM deformate sulla scatola box_01.

box_02

In figura 4.3 sono mostrate le sezioni sagittali delle otto RHMs deformate sulla scatola box_02. I valori di sensibilità e specificità calcolati sono mostrati in tabella 4.3. In figura 4.6 viene mostrato il risultato prodotto da STAPLE, la *raw hippocampal mask template* (RHMT).



(a) box_02



(b) RHM_00 deformatata



(c) RHM_01 deformatata



(d) RHM_02 deformatata



(e) RHM_03 deformatata



(f) RHM_04 deformatata



(g) RHM_05 deformatata



(h) RHM_06 deformatata



(i) RHM_07 deformatata

Figura 4.5: RHM deformatate sulla box box_02

	Modulo medio	p	q
Rbox_0	1.78878	0.42	0.42
Rbox_1	1.63499	0.99	0.99
Rbox_2	1.73988	0.60	0.60
Rbox_3	1.87505	0.10	0.10
Rbox_4	1.79701	0.39	0.39
Rbox_5	1.90154	0.01	0.01
Rbox_6	1.69243	0.78	0.78
Rbox_7	1.89676	0.12	0.12

Tabella 4.3: valori di sensibilità e specificità (p e q) calcolati per la box_02



Figura 4.6: Raw Hippocampal Mask Template ottenuto da STAPLE combinando le otto RHM deformate sulla scatola box_02.

4.1.2 Estrazione dell'ippocampo

In questa sezione verranno mostrati gli ippocampi estratti dalle box scelte, utilizzando le quattro raw hippocampal mask template ottenute con STAPLE nella sezione precedente e combinate con le segmentazioni di materia grigia.

box_00

In figura 4.7 è mostrato il risultato dell'estrazione dell'ippocampo per la scatola box_00 ed è visualizzata la fetta numero 12 nel piano sagittale. In questo esperimento è possibile notare quanto sia indispensabile l'informazione fornita dalla segmentazione della materia grigia. In figura 4.7(c) si nota come viene raffinata la raw hippocampal mask template prodotta da STAPLE e mostrata in figura 4.7(b). Le parti posteriore e anteriore dell'ippocampo, infatti, risultano meno voluminose rispetto alla RHMT ottenuta. Questo è dovuto all'intersezione con la segmentazione della materia grigia che in alcune zone di contorno della superficie ippocampale, non ha classificato alcuni voxel come materia grigia e per questo motivo sono stati eliminati dal risultato finale. Si deve anche ricordare che STAPLE produce la migliore combinazione tra segmentazioni e non fa nessuna considerazione sull'immagine di partenza da cui sono stati ottenuti, per questo spesso il risultato deve essere combinato e raffinato con la segmentazione della GM.

In figura 4.8 ed in figura 4.9 è mostrato il rendering 3D dell'ippocampo ottenuto. In figura 4.9, in particolare, evidenzia meglio le zone eliminate combinando STAPLE (mesh rossa) con la GM segmentata. Visualizzando i risultati in 3D è possibile capire meglio come l'informazione della GM segmentata influisca sul risultato finale raffinando non solo la parte anteriore e posteriore dell'ippocampo, ma anche la parte superiore.



(a) box_00 da cui estrarre l'ippocampo



(b) RHMT ottenuta con STAPLE



(c) risultato della combinazione tra RHMT e la segmentazione della materia grigia



(d) sovrapposizione del risultato ottenuto sull'immagine della box_00

Figura 4.7: Estrazione per la scatola box_00

Dalla figura 4.10 è possibile apprezzare la complessità della materia grigia di cui l'ippocampo fa parte. Questa, mostrata in trasparenza rispetto all'ippocampo, comprende molte strutture e pensare di estrarre l'ippocampo senza utilizzare una strategia che non sia basata su dei template di ippocampo come quella object-based, è del tutto impensabile.

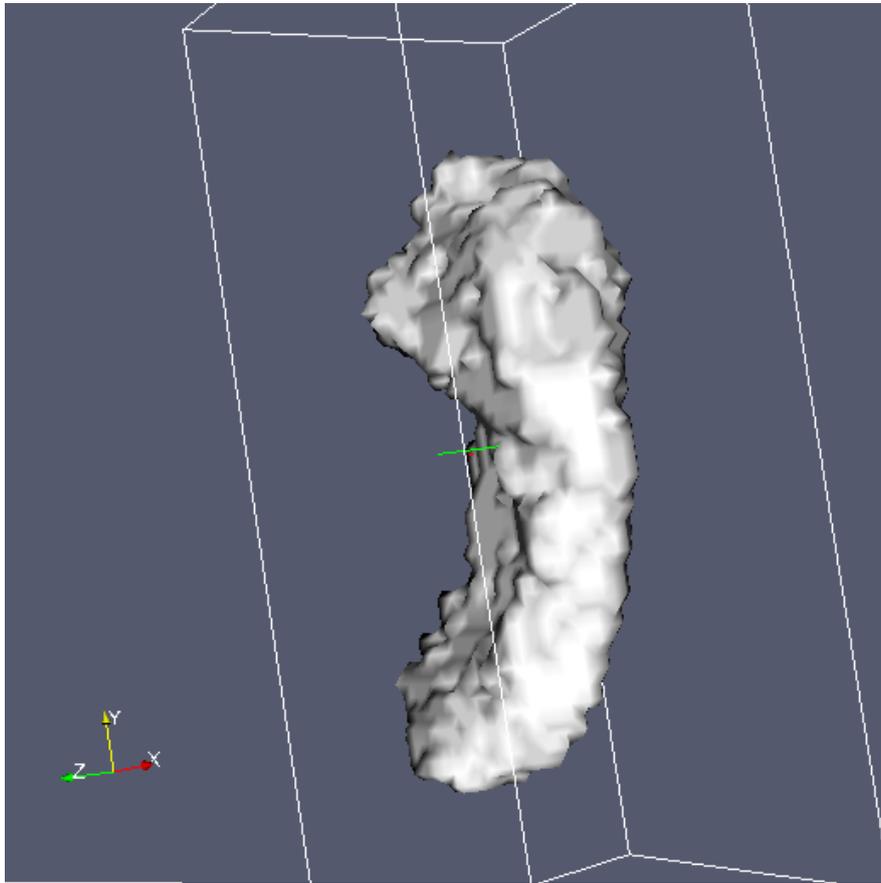


Figura 4.8: Rendering 3D dell'ippocampo estratto per la scatola box_00

box_01

In figura 4.11 è mostrato il risultato dell'estrazione dell'ippocampo per la scatola box_01. Anche in questo caso, come per la box_00, il risultato ottenuto (figura 4.11(c)) è raffinato rispetto alla RHMT ottenuta con STAPLE ma, a differenza del test precedente, i raffinamenti sono concentrati maggiormente nella parte posteriore dell'ippocampo. Anche in questo test, la visualizzazione 3D rende meglio l'idea dei risultati ottenuti. In figura 4.12 e in figura 4.13 vengono mostrate le ricostruzioni tridimensionali dell'ippocampo ottenuto e la sovrapposizione della RHMT prodotta da STAPLE.

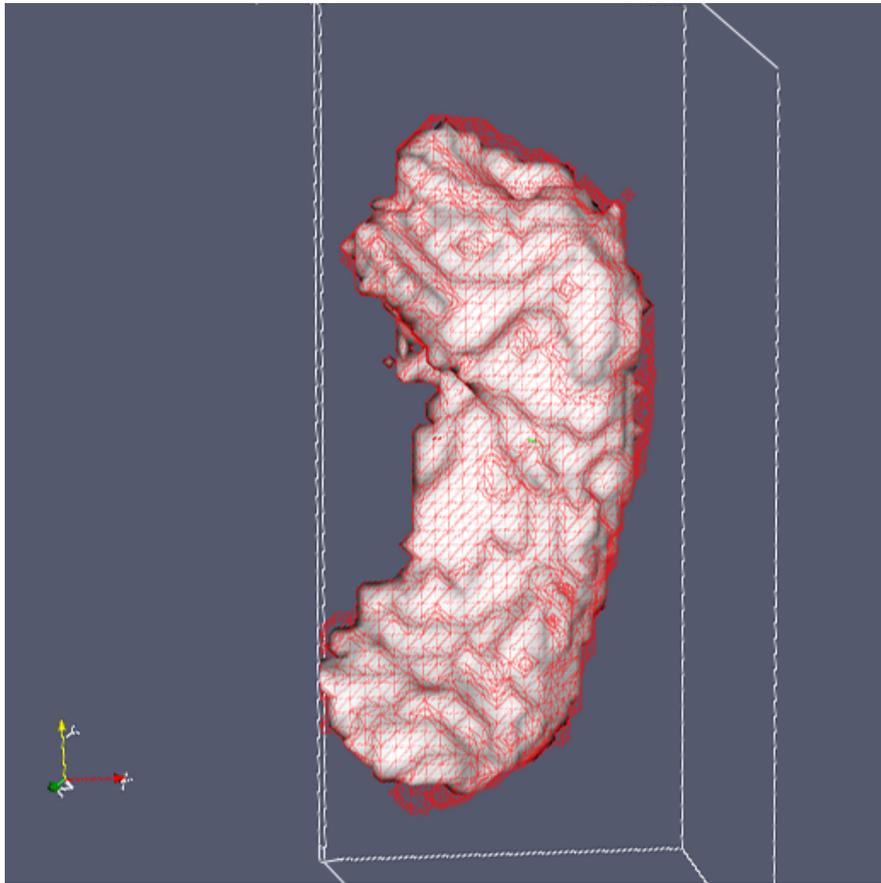


Figura 4.9: In rosso la RHMT ottenuta da STAPLE per la scatola box_00. In grigio il risultato raffinato ottenuto combinando la segmentazione della materia grigia con la RHMT

In figura 4.14 viene mostrato l'ippocampo estratto immerso nella segmentazione della materia grigia (mesh rossa).

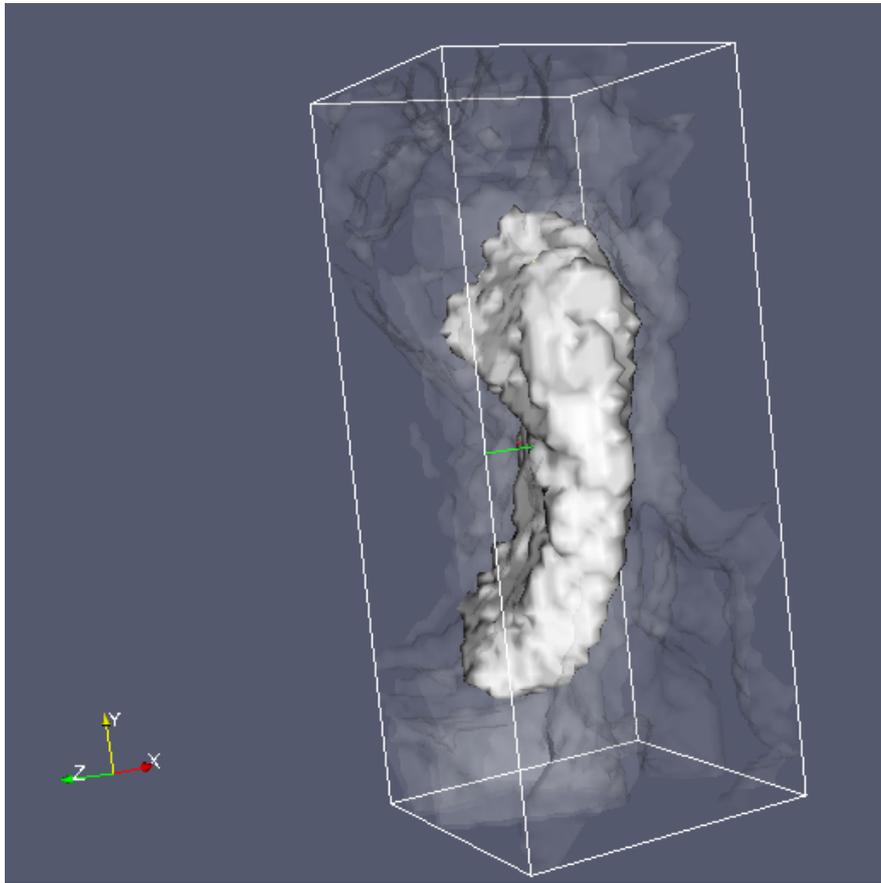
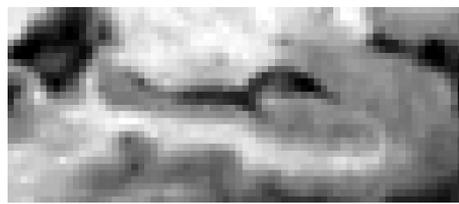


Figura 4.10: Rendering 3D dell'ippocampo estratto per la scatola box_00 immerso nella materia grigia

box_02

In figura 4.15 è mostrato il risultato dell'estrazione dell'ippocampo per la scatola box_02. Anche in questo caso, come per le scatole precedenti, il risultato ottenuto (figura 4.15(c)) è raffinato rispetto alla RHMT ottenuta con STAPLE ma, a differenza dei test precedenti, solo alcuni voxel della parte superiore della raw hippocampal mask template non sono stati classificati come materia grigia. In questo caso, quindi, la RHMT ottenuta da STAPLE, da sola già rappresenta un buon risultato e la combinazione con la GM segmentata funge da indice della buona qualità della RHMT ottenuta.



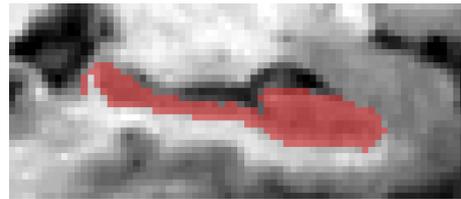
(a) box_01 da cui estrarre l'ippocampo



(b) RHMT ottenuta con STAPLE



(c) risultato della combinazione tra RHMT e la segmentazione della materia grigia



(d) sovrapposizione del risultato ottenuto sull'immagine della box_01

Figura 4.11: Estrazione per la scatola box_01

I rendering 3D di figura 4.18 e in 4.17 evidenziano come STAPLE, per la scatola box_02, riesca a produrre un ottimo risultato anche senza utilizzare le informazioni della segmentazione della GM. Questo, tuttavia, rappresenta un caso particolare ed è dovuto soprattutto al fatto che le RHM s utilizzate da STAPLE come classificatori siano state adattate in maniera ottimale durante la fase di deformazione.

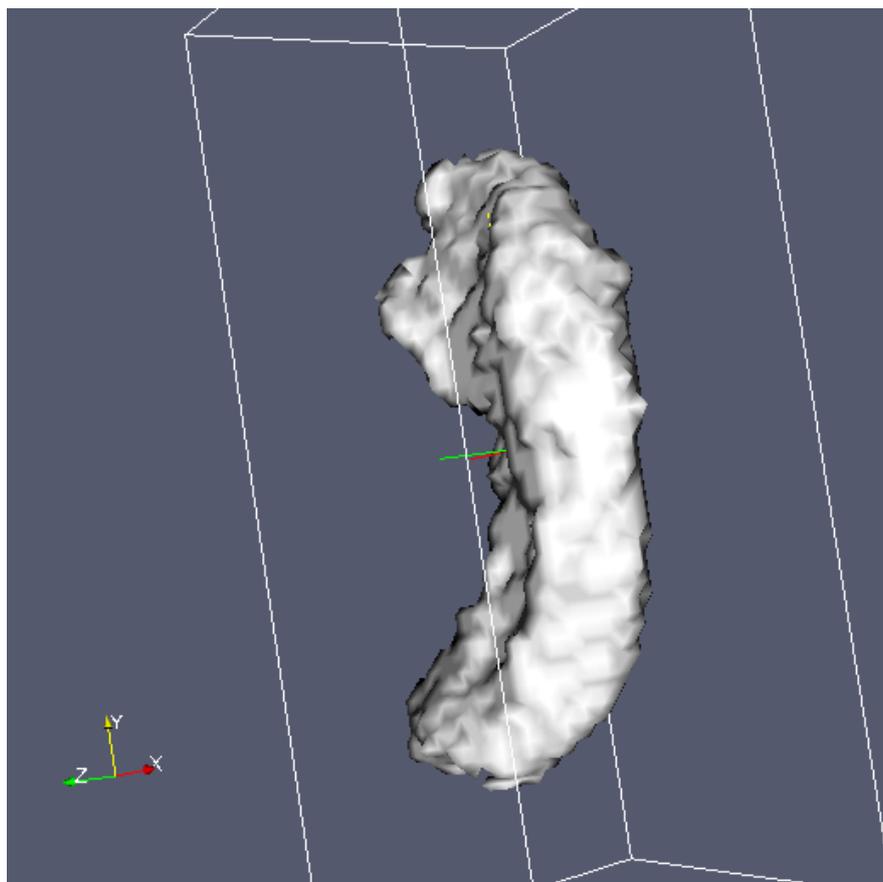


Figura 4.12: Rendering 3D dell'ippocampo estratto per la scatola box_01

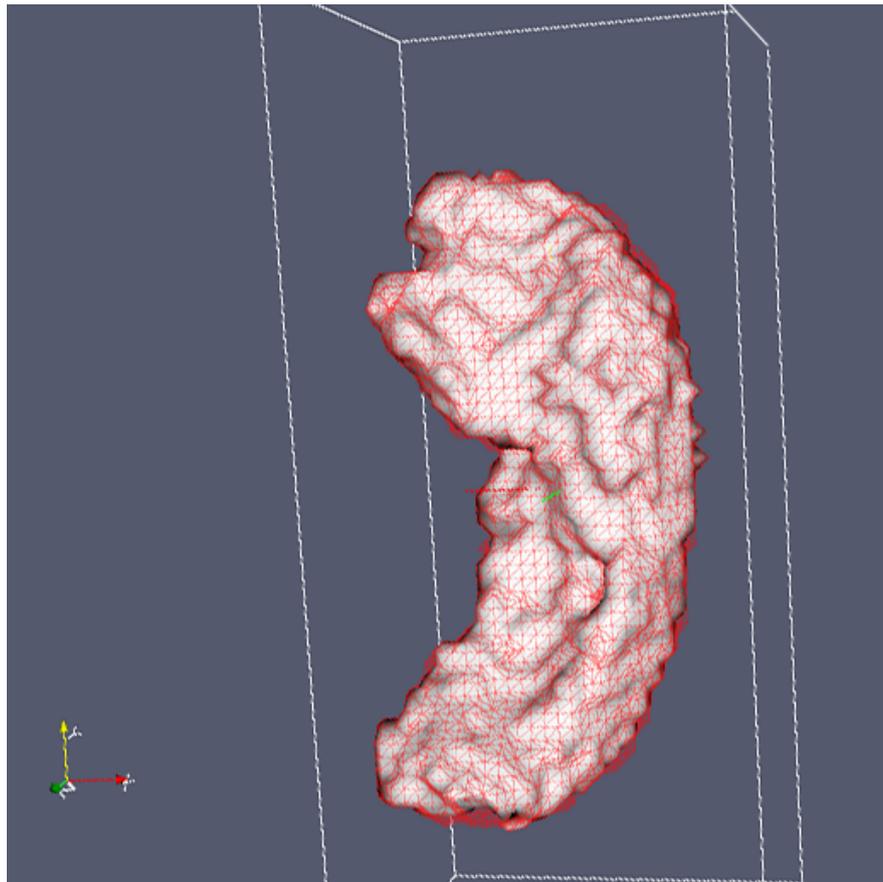


Figura 4.13: In rosso la RHMT ottenuta da STAPLE per la scatola box_01. In grigio il risultato raffinato ottenuto combinando la segmentazione della materia grigia con la RHMT

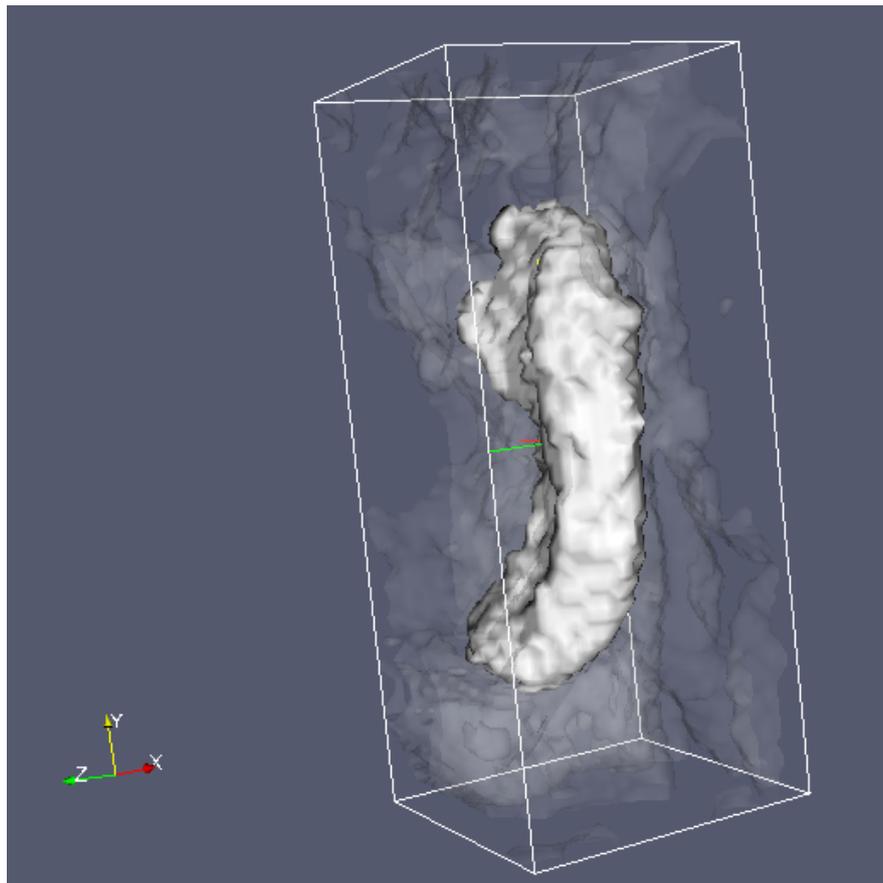
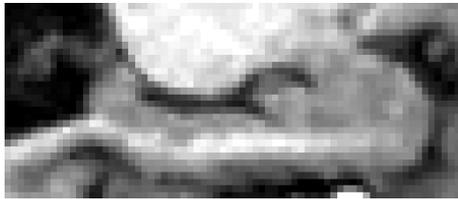
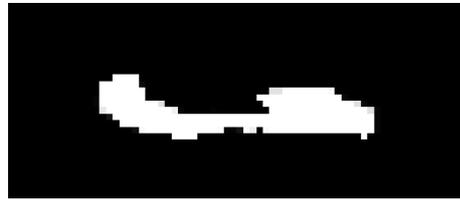


Figura 4.14: Rendering 3D dell'ippocampo estratto per la scatola box_01 immerso nella materia grigia



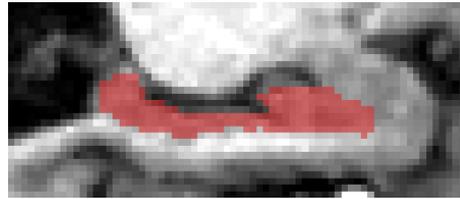
(a) box_02 da cui estrarre l'ippocampo



(b) RHMT ottenuta con STAPLE



(c) risultato della combinazione tra RHMT e la segmentazione della materia grigia



(d) RHM_02 deformata

Figura 4.15: Estrazione per la scatola box_02

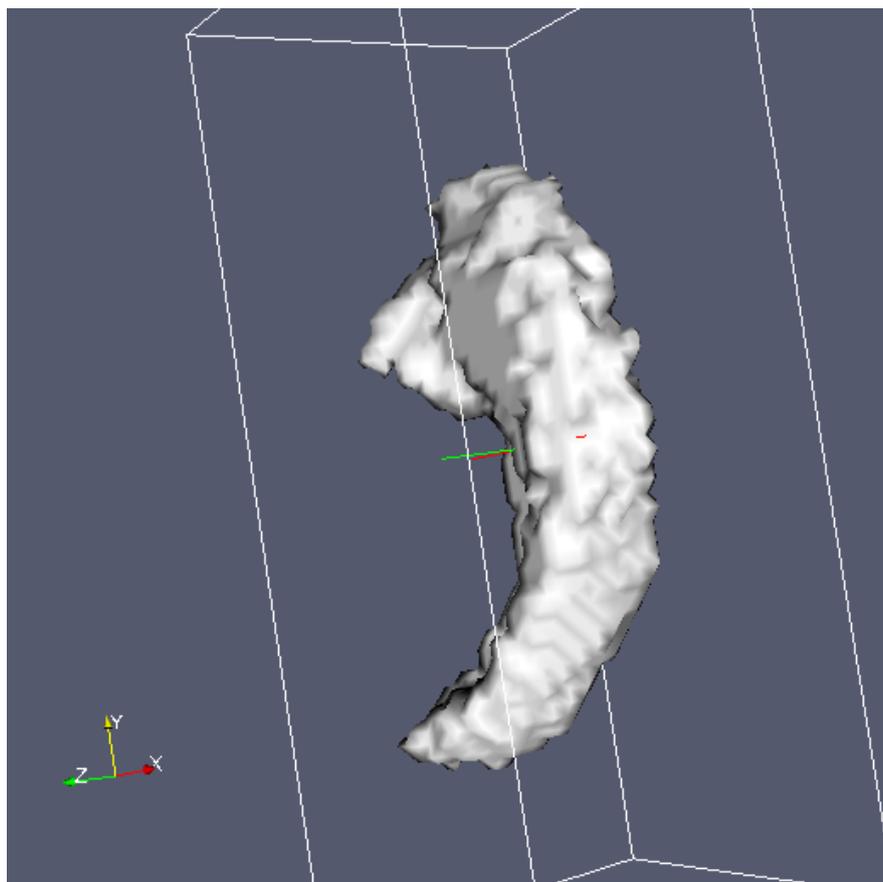


Figura 4.16: Rendering 3D dell'ippocampo estratto per la scatola box_02

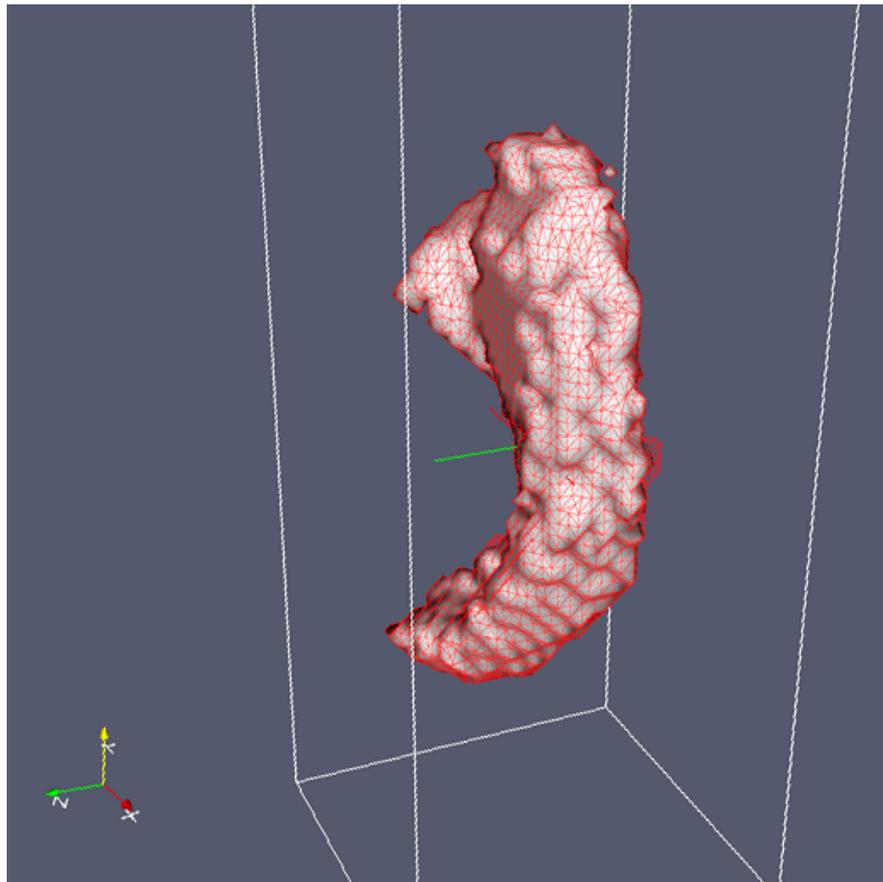


Figura 4.17: In rosso la RHMT ottenuta da STAPLE per la scatola box_02. In grigio il risultato raffinato ottenuto combinando la segmentazione della materia grigia con la RHMT

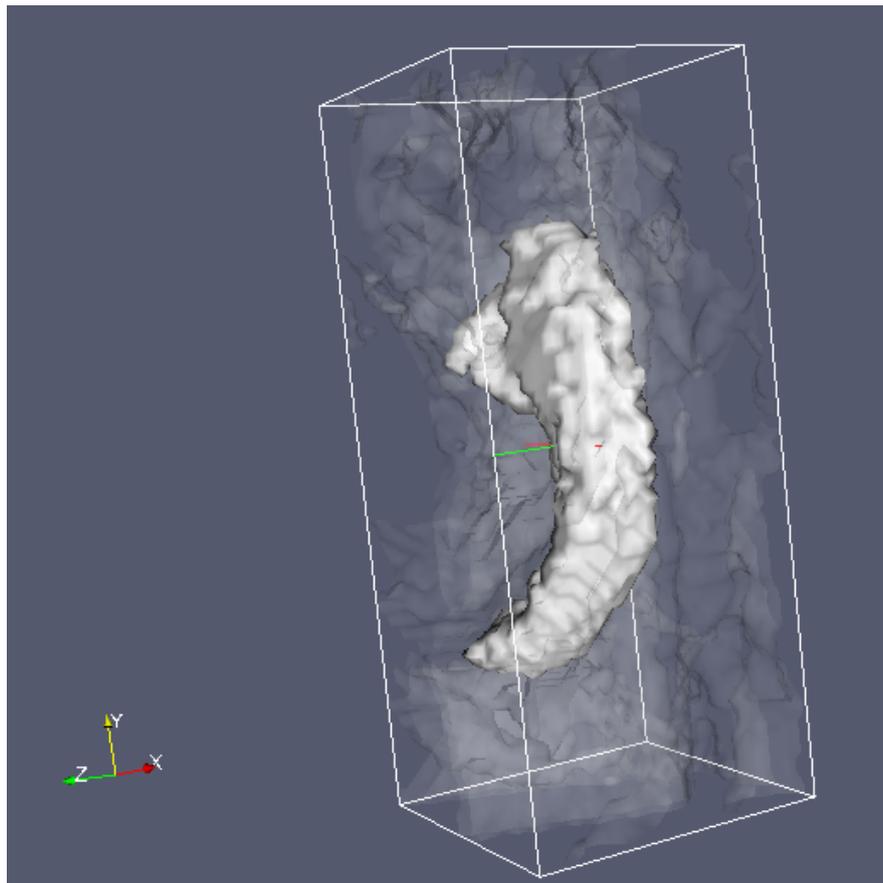


Figura 4.18: Rendering 3D dell'ippocampo estratto per la scatola box_02 immerso nella materia grigia

4.2 Segmentazione di lesioni da sclerosi

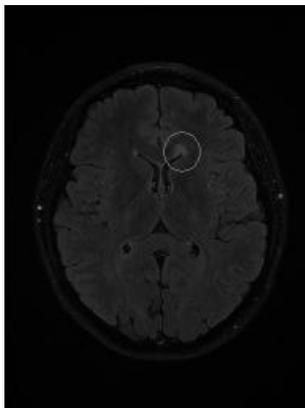
In questa sezione mostreremo i risultati dell'applicazione della strategia voxel-based al problema dell'identificazione di placche da sclerosi multipla in MRI descritto nel capitolo 1. Come già discusso si tratta di lesioni a fuoco delocalizzato e, quindi, l'uso della strategia voxel-based è ideale in quanto non è possibile definire un modello che a priori stabilisca le regioni in cui si sviluppa l'alterazione di segnale.

MRI cerebrali Come descritto in sezione 1.2.2 per i trials clinici è fondamentale ottenere una misura del carico lesionale evidente nella modalità MRI Flair. A questo scopo, disponiamo di 5 volumi MRI T2-Flair di dimensione $256 \times 192 \times 48$ acquisiti con campo magnetico di 3 Tesla e risoluzione $1 \times 1 \times 3$ *voxel/mm*³ su pazienti affetti da sclerosi multipla recidivante-remittente. In figura 4.2 sono mostrate delle sezioni assiali dei volumi esaminati in cui è particolarmente evidente il tessuto lesionale.

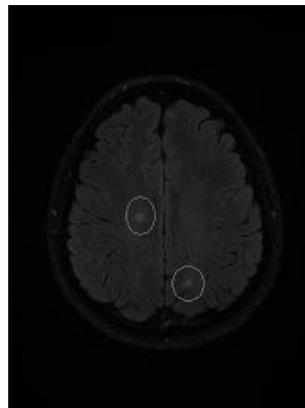
4.2.1 Descrizione generale del sistema voxel-based

Per applicare la strategia descritta nel capitolo 3 bisogna innanzitutto possedere un training set per eseguire l'apprendimento del sistema e poi bisogna effettuare la giusta scelta di parametri sia per la fase di generazione di caratteristiche di Gabor sia per la fase di apprendimento statistico (ad esempio, scelta del parametro di regolarizzazione e scelta del Kernel). La progettazione del sistema tiene conto delle seguenti considerazioni:

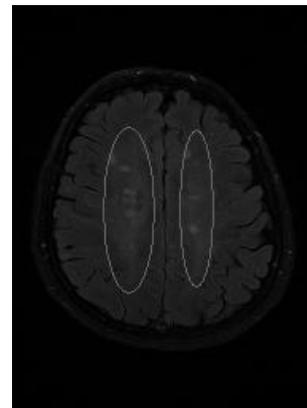
- La localizzazione delle placche viene effettuata dall'esperto, in quanto, come spiegato in precedenza, le iperintensità nella modalità Flair non sono specifiche per lesioni e, inoltre, una minima interazione del radiologo può garantire una supervisione che garantisca un controllo sulla qualità dell'immagine analizzata.
- Il sistema dovrà automatizzare in maniera robusta la fase di definizione volumetrica della lesione riducendo al minimo l'intervento dell'esperto



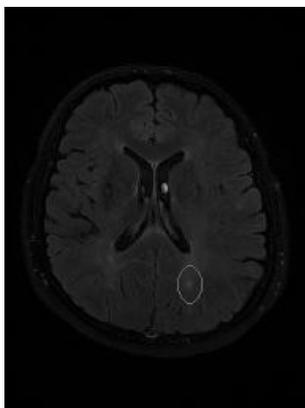
(a) Volume 1, slice 25



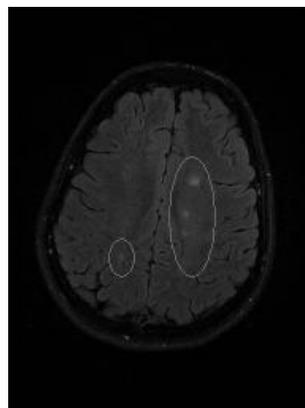
(b) Volume 1, slice 33



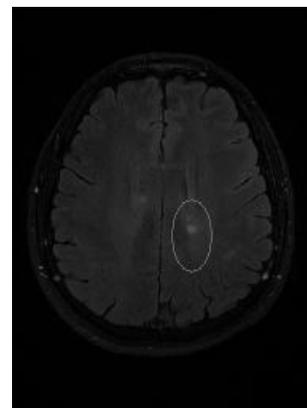
(c) Volume 2, slice 34



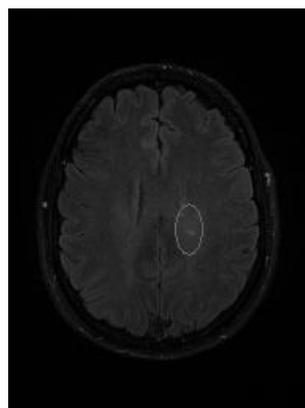
(d) Volume 2, slice 29



(e) Volume 3, slice 30



(f) Volume 4, slice 36



(g) Volume 5, slice 32

Figura 4.19: Alcune slices estratte da volumi MRI-Flair con particolare evidenza di carico lesionale (le zone con lesioni sono cerchiare in bianco).

per eventuali correzioni manuali del risultato e, inoltre, una minima interazione del radiologo può irrobustire il sistema in quanto è sempre necessaria una supervisione che sia di controllo sulla qualità dell'immagine analizzata.

Il radiologo, mediante un'interfaccia grafica, segnala, in un intorno della lesione, alcuni voxel appartenenti a tessuto sano e a tessuto lesionale sul volume MR del paziente x ; tali punti andranno a costituire il training set del sistema per la definizione delle regioni lesionali del paziente x . A questo punto il sistema, dopo il calcolo delle caratteristiche di Gabor e la fase di apprendimento, produrrà la segmentazione delle placche da sclerosi.

Creazione del training set Come descritto nel paragrafo precedente, per procedere alla segmentazione della zona lesionale, bisogna possedere un insieme di punti etichettati come voxel rappresentativi di tessuto lesionale o di tessuto sano. A questo scopo, viene fornita ai radiologi un'interfaccia grafica in cui l'esperto può selezionare i punti necessari nella maniera più agevole possibile in modo da ridurre al minimo il consumo di tempo da parte dell'utente. In figura 4.20 viene mostrato uno screenshot dell'interfaccia utilizzata per gli esperimenti descritti in questa sezione;

in figura 4.21 si mostra una slice estratta da un volume MR ad esempio del risultato di una annotazione di esempi.

4.2.2 Calcolo delle caratteristiche di Gabor

Il successivo passo riguarda la generazione di caratteristiche di Gabor partendo dai volumi in esame, come descritto nel capitolo precedente, intendiamo caratterizzare ogni voxel non solo con la caratteristica di intensità ma con descrittori tessiturali capaci di aumentare la capacità di discriminazione del sistema tra tessuto lesionale e tessuto sano. Per operare con filtri simmetrici rispetto alle tre direzioni spaziali c'è bisogno di operare su volumi isotropi, ovvero, con la stessa risoluzione spaziale lungo le tre direzioni. I volumi originali non sono isotropi in quanto lo spessore di fetta è di 3 mm mentre la risoluzione di ogni fetta è di 1 $voxel/mm^2$ è necessario, quindi, adottare una

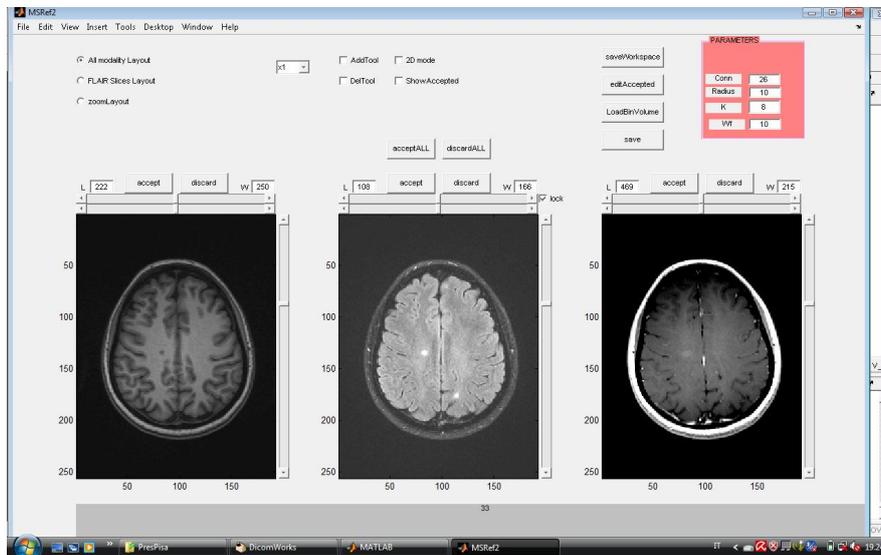


Figura 4.20: Screenshot dell'interfaccia grafica utilizzata per l'annotazione del training set.

procedura di interpolazione per rendere il volume isotropo. A questo scopo operiamo con il metodo di interpolazione nearest-neighbors [53]. Il banco di filtri è calcolato implementando la formula 3.25 con la seguente scelta di frequenze, orientazioni e ampiezza delle gaussiane:

- Il limite superiore delle frequenze è scelto in base ai limite imposto dalla dimensione massima del volume (256 voxel), quindi, in base alle considerazioni fatte nel capitolo sarà uguale a $64\sqrt{2}$ cicli/dimensione. Come limite inferiore si è scelto il valore di $32\sqrt{2}$ cicli/dimensione, la scelta di questo limite è imposta dalla taglia media delle lesioni da sclerosi, che non giustifica la loro caratterizzazione come regioni con variazioni di intensità spazialmente troppo ampie. Per ottenere un compromesso tra efficienza e robustezza del sistema scegliamo un passo di 8 cicli/dimensione tra limite inferiore e superiore, in tal modo le frequenze da calcolare saranno 5.
- Le orientazioni ϕ e θ sono scelte da 0 a π con passo di $\pi/4$ per un totale di 16 orientazioni.

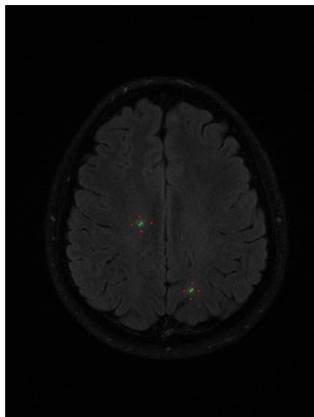


Figura 4.21: Un esempio di annotazione per la creazione di un training set, in rosso i punti etichettati come appartenenti a lesione e in verde quelli etichettati come sani.

- L'ampiezza σ della gaussiana della funzione di Gabor 3.20 è calcolata in base alla formula 3.24 con ampiezza di banda $b = 1$; e, secondo le considerazioni fatte nella sezione 3.4, l'ampiezza della gaussiana di smoothing è pari a quella di Gabor: $\sigma_s = \sigma$.

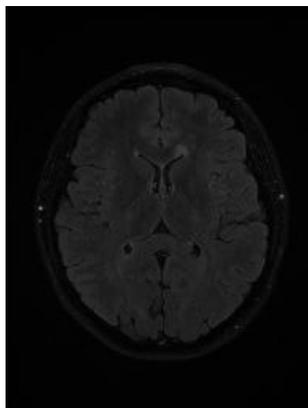
In definitiva il banco, costituito da 16 orientazioni e 5 frequenze, sarà costituito da 80 differenti filtri. In figura 4.2.2 è mostrato il risultato del calcolo del banco di filtri di Gabor appena definito su uno dei volumi MR acquisito su un paziente affetto da MS.

Al fine di caratterizzare le placche da sclerosi con un insieme di caratteristiche consideriamo le lesioni, che non sono caratterizzate da orientazioni preferenziali, regioni invarianti per differenti orientazioni. Ad ogni voxel sarà associata una caratteristica per ogni frequenza ottenuta dalla media sulle 16 orientazioni. In figura 4.2.2 viene mostrato il risultato ottenuto per le frequenze del banco.

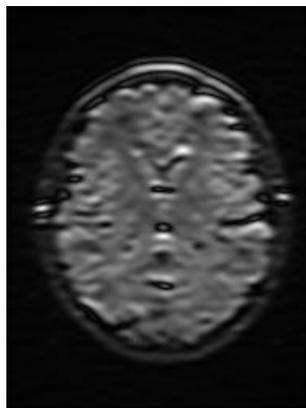
4.2.3 Apprendimento e segmentazione

La fase di apprendimento del sistema segue la procedura algoritmica descritta nella sezione 3.2.2.

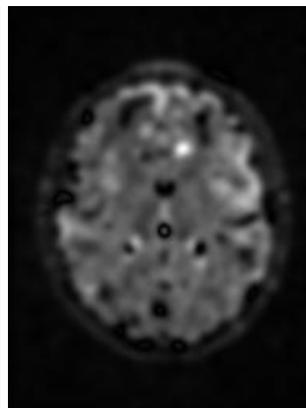
La matrice kernel K viene calcolata sugli esempi in base all'equazione 3.14 con $\sigma = 0.2$, tale scelta è dettata da un'analisi statistica sulla distribuzione



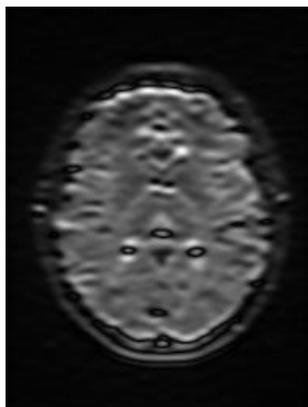
(a) Volume originale



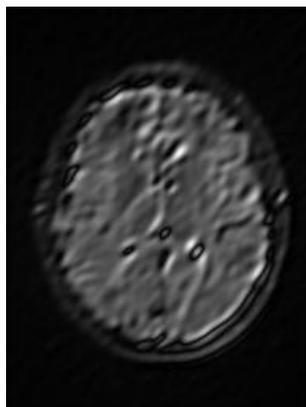
(b) $F = 56\sqrt{2}, \theta = 3/4\pi, \phi = 0.$



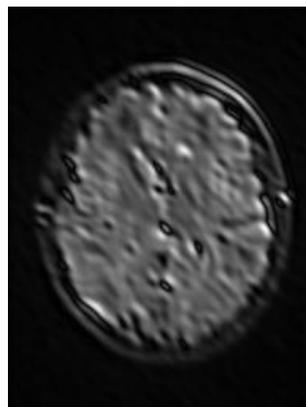
(c) $F = 56\sqrt{2}, \theta = 0, \phi = 0$



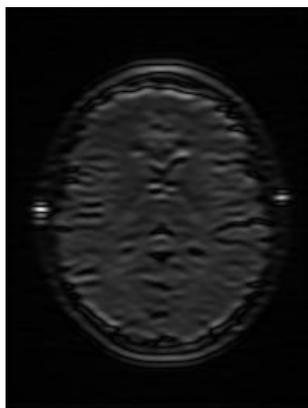
(d) $F = 56\sqrt{2}, \theta = 0, \phi = \pi/4$



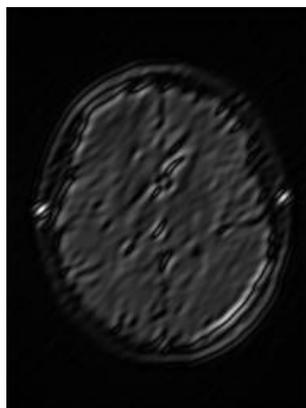
(e) $F = 56\sqrt{2}, \theta = \pi/4, \phi = \pi/4$



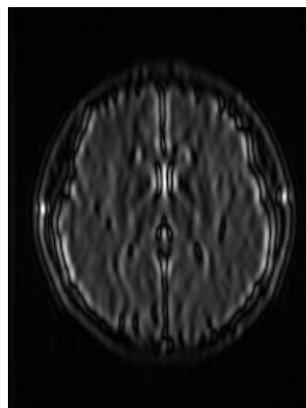
(f) $F = 56\sqrt{2}, \theta = \pi/4, \phi = 3/4\pi$



(g) $F = 56\sqrt{2}, \theta = \pi/2, \phi = 0$



(h) $F = 56\sqrt{2}, \theta = \pi/2, \phi = \pi/4$



(i) $F = 56\sqrt{2}, \theta = \pi/2, \phi = \pi/2$

Figura 4.22: Risultato del filtro di Gabor per varie orientazioni e frequenza fissata (viene mostrata la slice 25 del volume 1).

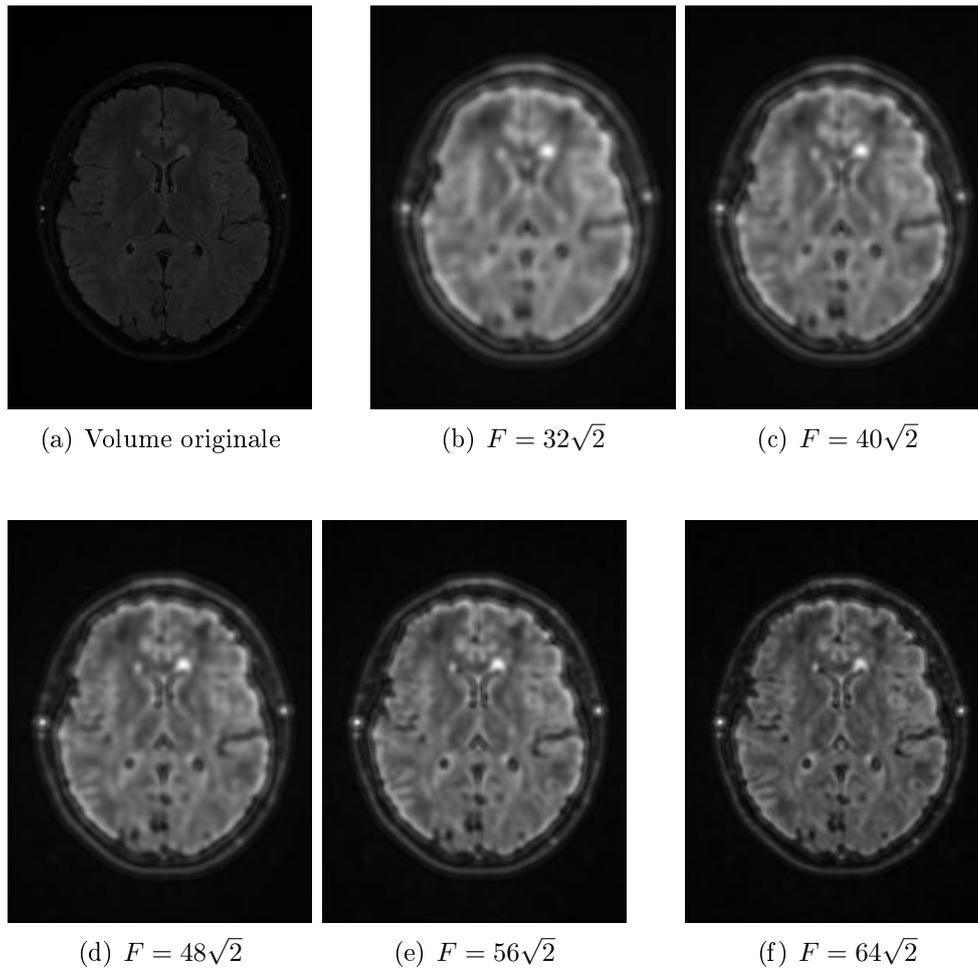
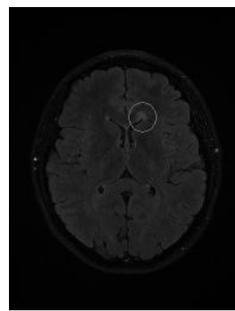


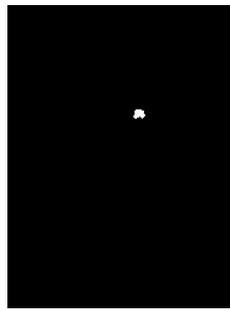
Figura 4.23: Caratteristiche di Gabor ottenute calcolando la media dei filtri al variare dell'orientazione e fissando la frequenza (viene mostrata la slice 25 del volume 1).

dei valori delle features.

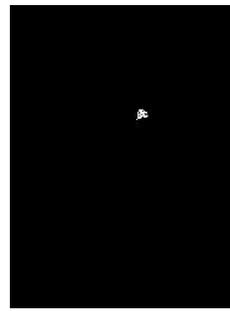
Il regolarizzatore λ è stato scelto con una procedura di *cross validation* del tipo *leave-one-out* [60]; con tale procedura è stato studiato l'andamento dell'errore di predizione al variare del parametro λ su un campione di voxel annotati. Questa procedura euristica ha permesso di individuare $\lambda = 0.1$ come parametro ideale per il problema di apprendimento supervisionato affrontato. La figura 4.2.3 mostra i risultati della segmentazione delle lesioni, ottenuta con l'uso dei parametri appena discussi, su alcune slice d'esempio. I risultati evidenziano l'importanza dell'introduzione delle caratteristiche di Gabor al sistema. L'apprendimento effettuato usando tali descrittori (seconda colonna) mostrano una migliore definizione delle lesioni, le quali risultano frastagliate se si usa come descrittore la sola intensità del voxel (terza colonna). Inoltre, se si focalizza l'attenzione sulle lesioni periventricolari (figura 4.2.3), i descrittori di Gabor garantiscono una migliore definizione volumetrica della lesione; infatti, il contorno ventricolare (regione sana) è iperintensa quanto quella lesionale e ciò comporta che la sola caratteristica di intensità non risulta discriminante tra voxel sano e voxel lesionale.



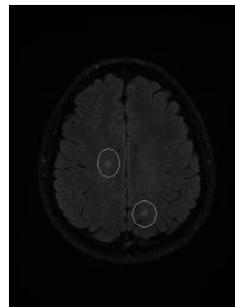
(a) Volume 1, slice 25



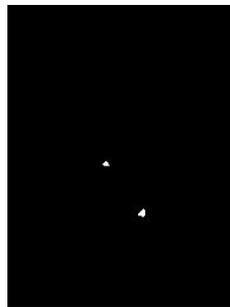
(b) caratteristiche di Gabor



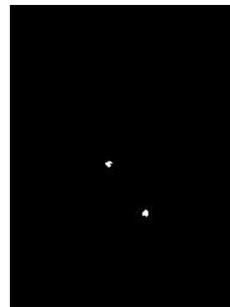
(c) caratteristica intensità



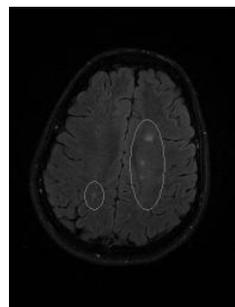
(d) Volume 1, slice 33



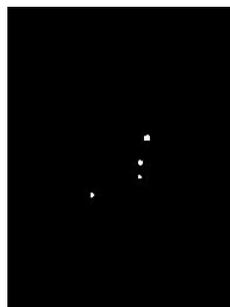
(e) caratteristiche di Gabor



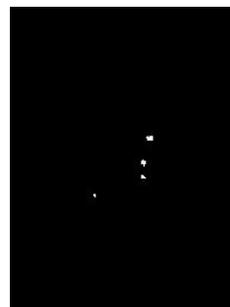
(f) caratteristica intensità



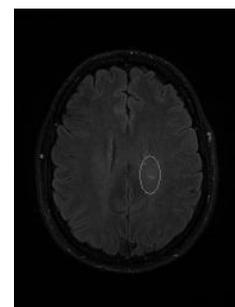
(g) Volume 3, slice 30



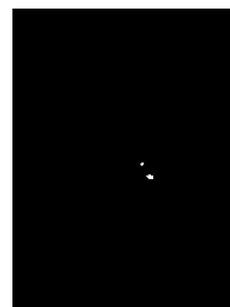
(h) caratteristiche di Gabor



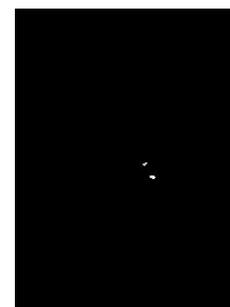
(i) caratteristica intensità



(j) Volume 5, slice 32



(k) caratteristiche di Gabor



(l) caratteristica intensità

Figura 4.24: Risultati di segmentazione del sistema su alcune slices d'esempio, nella prima colonna sono mostrate le slices originali, nella seconda colonna, il risultato del sistema utilizzando le caratteristiche di Gabor e di intensità; nella terza colonna il risultato ottenuto con la sola caratteristica di intensità.

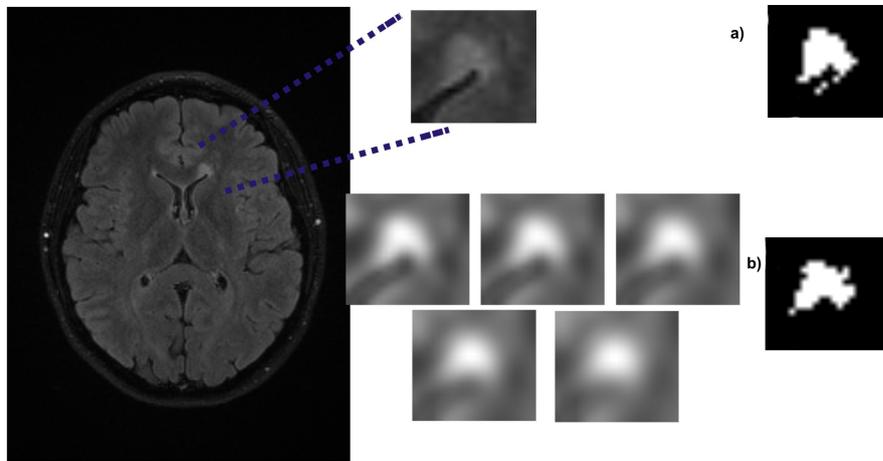


Figura 4.25: In questa figura viene mostrato un esempio di segmentazione di lesione periventricolare, il contorno del ventricolo è caratterizzato da alta intensità, questo induce un sistema basato sulla sola caratteristica di intensità a considerare erroneamente il contorno del ventricolo come zona lesionale, è evidente come l'uso di caratteristiche di Gabor (in basso) riesca a limitare questo problema.

Conclusioni e sviluppi futuri

Nel documento di tesi è stato descritto il lavoro svolto durante il periodo di Dottorato di Ricerca in collaborazione con i gruppi di ricerca dell'esperimento dall'Istituto Nazionale di Fisica Nucleare "MAGIC5" (Medical Application on a Grid Infrastructure Connection) ed i radiologi del secondo Policlinico dell'Università di Napoli, che si propongono, rispettivamente, la misurazione dell'atrofia ippocampale come indicatore precoce di AD e l'implementazione di tecniche automatizzate per il monitoraggio dei pazienti affetti da sclerosi multipla, sottoposti a trattamenti terapeutici.

Sono state affrontate le problematiche algoritmiche relative al recente e complesso campo di ricerca della analisi quantitativa di MRI (cap. 1) e, partendo dallo studio dei problemi di segmentazione legati ai casi clinici del morbo di Alzheimer (cap. 1.1) e della sclerosi multipla (cap. 1.2) e, considerata l'assenza di tecniche algoritmiche affermate per l'automatizzazione del processo di segmentazione per le regioni di interesse coinvolte nelle patologie studiate, sono state progettate ed implementate due soluzioni basate su differenti approcci alla segmentazione (object-based (cap. 2) e voxel-based (cap. 3)). In particolare:

- Sono stati studiati, criticamente, i metodi di segmentazione esistenti in letteratura valutandone i pro e i contro, anche dal punto di vista delle esigenze dei progetti di ricerca in cui il lavoro è stato coinvolto.
- In merito alla strategia di segmentazione per lo studio dell'AD, è stato fornito uno strumento algoritmico, STAPLE (sez. 2.3), in grado di effettuare una combinazione di classificatori per fornire una stima di probabilità che viene successivamente utilizzata per estrarre la super-

ficie ippocampale all'interno di una pipeline di segmentazione definita nel progetto MAGIC-5.

- In merito alla strategia di segmentazione per lo studio della MS è stato fornito un sistema di segmentazione delle lesioni da sclerosi che richiede un intervento minimo da parte dell'utente basato sull'interazione con una interfaccia grafica per la definizione di un training set e l'implementazione di una macchina a kernel come classificatore, inoltre,
- è stata definita una strategia originale per l'implementazione di un banco di filtri di Gabor 3D per l'analisi tessiturale dei volumi MR capaci di caratterizzare il tessuto lesionale.

Le strategie di segmentazione implementate sono state applicate ad esami diagnostici appartenenti a casi clinici reali. A causa della totale assenza di una ground truth con il quale confrontare i risultati ottenuti, ci si è affidati alla valutazione di un esperto che ha confermato la bontà degli stessi. Ovviamente, per ottenere una valutazione rigorosa è necessario mettere insieme un numero maggiore di esperti e ottenere una segmentazione manuale unica di ogni scatola in esame. Purtroppo questa strada è difficile da perseguire a causa della intrinseca alta inter-variabilità intra-variabilità di giudizio tra valutatori umani nella definizione manuale della regione ippocampale e delle lesioni da sclerosi, non resta, quindi, che affidarsi al giudizio di un singolo esperto.

Un passo fondamentale nello sviluppo del lavoro di tesi è stata la caratterizzazione dei casi clinici studiati a secondo della localizzazione del fuoco dell'alterazione che costituisce la regione di interesse per gli algoritmi di segmentazione sviluppati. In base a considerazioni cliniche abbiamo trattato il morbo di Alzheimer come una patologia con alterazione a fuoco localizzato e la sclerosi multipla come una patologia con alterazione a fuoco delocalizzato. Tale suddivisione ha guidato la definizione di due differenti strategie di segmentazione la cui unione può essere vista come una soluzione del tutto generale al problema della segmentazione delle immagini per lo studio delle

malattie neurodegenerative, qualora sia possibile caratterizzare la malattia con la localizzazione del fuoco dell'alterazione.

Sviluppi futuri I possibili sviluppi futuri del lavoro di Tesi volgono all'uso dei risultati ottenuti con le strategie di segmentazione implementate per procedere ad una vera e propria analisi quantitativa delle regioni di interesse individuate. Nel caso dello studio del morbo di Alzheimer, una volta isolata la regione ippocampale, è auspicabile ottenere dei parametri, derivanti da un'analisi morfologica della struttura, che siano indicativi del grado di atrofia della struttura; tali parametri possono essere tradotti in veri e propri *score* clinici utili alla diagnosi precoce della malattia. Analogamente, per lo studio sulla sclerosi multipla si vuole giungere alla misurazione dell'effettivo volume di tessuto lesionale per poter così valutare gli effetti dei trattamenti farmacologici in termini di variazione del carico lesionale. Per assicurare l'affidabilità del sistema dal punto di vista clinico, i risultati della segmentazione del sistema vanno comparati rispetto ai risultati derivanti da una statistica sulle segmentazioni ottenute manualmente da diversi radiologi. Inoltre, essendo le strategie definite di applicabilità generale, è possibile affrontare problemi di segmentazioni legate ad altre patologie neurodegenerative, come ad esempio quello dell'individuazione del nucleo caudato per l'analisi quantitativa su pazienti affetti da schizofrenia [63](questo caso sarebbe affrontato come il caso AD in quanto anch'esso è caratterizzata da un'alterazione a fuoco localizzato), oppure, lo studio quantitativo delle lesioni tumorali dovute al cancro al cervello [51] (in questo caso avremmo a che fare con alterazione a fuoco delocalizzato e sarà quindi applicata la strategia voxel-based implementata per la sclerosi).

Bibliografia

- [1] Designing gabor filters for optimal texture separability. *Pattern Recognition*, 33(11):1835 – 1849, 2000.
- [2] L. D. a. C. Cohen. Finite element methods for active contour models and balloons for 2-d and 3-d images. *IEEE Transactions PAMI*, vol. 15, pp. 1131-1147., 1993.
- [3] J G Adams and E R Melhem. Clinical usefulness of t2-weighted fluid-attenuated inversion recovery mr imaging of the cns. *AJR. American journal of roentgenology* 1999;172(2):529-36, 1999.
- [4] Melhem ER Adams JG. Clinical usefulness of t2-weighted fluid-attenuated inversion recovery mr imaging of the cns. *AJR*, pages 172:529–536, 1999.
- [5] Y. Alemán-Gómez, L. Melie-García, and P. Valdés-Hernandez. Ibaspm: Toolbox for automatic parcellation of brain structures. *12th Annual Meeting of the Organization for Human Brain Mapping, available on CD-ROM in NeuroImage, Vol. 27, No.1.*
- [6] Bruno Alfano, Arturo Brunetti, Michele Larobina, Mario Quarantelli, Enrico Tedeschi, Andrea Ciarmiello, Eugenio M. Covelli, and Marco Salvatore. Automated segmentation and measurement of global white matter lesion volume in patients with multiple sclerosis. *JOURNAL OF MAGNETIC RESONANCE IMAGING*, 12:799–807, 2000.
- [7] S. Arivazhagan and L. Ganesan. Texture classification using wavelet transform. *Pattern Recognition Letters*, 24(9-10):1513–1521, June 2003.

- [8] Ashburner and Friston. Unified segmentation. *Neuroimage* 26, pp 839-851, 2005.
- [9] Nicholas Ayache. Medical image analysis: A challenge for computer vision research. *Pattern Recognition, International Conference on*, 2:1255, 1998.
- [10] Robert Azencott, Jia-Ping Wang, and Laurent Younes. Texture classification using windowed fourier filters. *IEEE Transactions on Pattern Analysis and Machine Intelligence*, 19(2):148–153, 1997.
- [11] A. Bhalerao, C.C. Reyes-Aldasoro, Abhir Bhalerao, and Constantino Carlos Reyes-aldasoro. Volumetric texture description and discriminant feature selection for mri, 2003.
- [12] J. Bigun. Speed, frequency, and orientation tuned 3-D gabor filter banks and their design. In *Proceedings of International Conference on Pattern Recognition, ICPR, Jerusalem*, volume C, pages 184–187. IEEE Computer Society, 1994.
- [13] C. M. Bishop. *Pattern Recognition e Machine Learning*. Springer Edition.
- [14] S. Bouix, M. Martin-Fernandez, L. Ungar, M. Nakamura M.-S. Koo, R. W. McCarley, and M. E. Shenton. On evaluating brain tissue classifiers without a ground truth. *NeuroImage*, 36:1207–1224, 2007.
- [15] P. Bourgeat, J. Fripp, P. Stanwell, S Ramadan, and S. Ourselin. Mr image segmentation of the knee bone using phase information. *Medical Image Analysis*, 11(4):325–335, July 2007.
- [16] P. Bourgeat, P. Stanwell, S. Ramadan, and S. Ourselin. Texture-based segmentation of the knee bones in MRI using phase information. In *IEEE International Symposium on Biomedical Imaging: From Nano to Macro*, pages 742–745, Arlington, Virginia, April 6-9 2006. IEEE.

- [17] A. C. Bovik, M. Clark, and W. S. Geisler. Multichannel texture analysis using localized spatial filters. *IEEE Trans. Pattern Anal. Mach. Intell.*, 12(1):55–73, 1990.
- [18] R. Brunelli. *Template Matching Techniques in Computer Vision: Theory and Practice*. Wiley, May 2009.
- [19] P. Calvini, A. Chincarini, G. Gemme, M.A.Penco, E. Catanzariti, S. Squarcia, F. Nobili, G. Rodriguez, R. Bellotti, P. Cerello, I. De Mitri, and M. E. Fantacci. Automatic analysis of medial temporal lobe atrophy from structural mris for the early assessment of alzheimer disease. *Medical physics* 2009;36(8):3737-47.
- [20] P. Z. Pau LF (eds) Chen, C. *Texture Analysis, The handbook of pattern recognition and computer vision*. World Scientific, Singapore, 1998.
- [21] Marie Chupin, Gaël Chetelat, Louis Lemieux, Bruno Dubois, Line Garnerero, Habib Benali, Francis Eustache, Stéphane Lehericy, Béatrice Desgranges, and Olivier Colliot. Fully automatic hippocampus segmentation discriminates between early alzheimer’s disease and normal aging. *Neuroimage*, 2008.
- [22] Marie Chupin, Alexander Hammers, Eric Bardinet, Olivier Colliot, Rebecca S. N. Liu, John S. Duncan, Line Garnerero, and Louis Lemieux. Automated segmentation of the hippocampus and the amygdala driven by competition and anatomical priors: method and validation on healthy subjects and patients with alzheimer’s disease. *Neuroimage* 34 2007.
- [23] Chris A. Cocosco, Vasken Kollokian, Remi K.-S. Kwan, and Alan C. Evans. Brainweb: Online interface to a 3d mri simulated brain database. *NeuroImage*, 5:425, 1997.
- [24] A. Collignon, D. Vandermeulen, P. Suetens, G. Marchal, A. Baert, and A. Oosterlinck. Automatic registration of 3D images of the brain based on fuzzy objects. *Medical imaging: image processing volume* 2167, 1994.

- [25] D. L. Collins, P. Neelin, T. M. Peters, and A. C. Evans. automatic 3D intersubject registration of MR volumetric data in standardized Talairach space. *Journal of computer assisted tomography volume 18*, 1994.
- [26] F. Cucker and S. Smale. On the mathematical foundations of learning. *Bulletin (New Series) of the American Mathematical Society*, 39(1):1–49, 2002.
- [27] J. G. Daugman. Uncertainty relation for resolution in space, spatial frequency, and orientation optimized by two-dimensional visual cortical filters. *Journal of the Optical Society of America A: Optics, Image Science, and Vision*, 2(7):1160–1169, 1985.
- [28] A. P. Dempster, N. M. Laird, and D. B. Rubin. Maximum-likelihood from incomplete data via the EM algorithm. *Journal of Royal Statistical Society B*, 39:1–38, 1977.
- [29] Grimaud J.; Lai M.; Thorpe J.; Adeleine P.; L. W.; Barker G.J.; Plummer D.L.; Tofts P.S.; McDonald W.I.; Miller D.H. Quantification of mri lesion load in multiple sclerosis: a comparison of three computer-assisted techniques. *Magnetic Resonance Imaging*, 14(5):495–505(11), 1996.
- [30] Callen DJ, Black SE, Gao F, Caldwell CB, and Szalai JP. Beyond the hippocampus: Mri volumetry confirms widespread limbic atrophy in ad. *Neurology* 57:1669-74, 2001.
- [31] H. Q. Ye Duan. A novel modeling algorithm for shape recovery of unknown topology. *Proceedings of The Eighth IEEE International Conference on Computer Vision, Vancouver, Canada., 2001.*
- [32] D. Dunn, W. E. Higgins, and J. Wakeley. Texture segmentation using 2-d gabor elementary functions. *IEEE Trans. Pattern Anal. Mach. Intell.*, 16(2):130–149, 1994.

- [33] Aiello Marco et al. A novel approach to the generation of hippocampal templates for the automatic analysis of the hippocampal region. *Computational Vision and Medical Image Processing - VipIMAGE 2009*, 2009.
- [34] Bloch et al. Fusion of spatial relationships for guiding recognition, example of brain structure in 3d mri. *Pattern Recog. Letters* 26, 2005.
- [35] Duchesne et al. Appearance-based segmentation of medial temporal lobe structures. *Neuroimage* 17, 2002.
- [36] Fish et al. Whole brain segmentation: automated labelling of neuroanatomical structures in the human brain. *Neuron* 33,2002.
- [37] Heckemann et al. Automatic anatomical brain mri segmentation combining label propagation and decision fusion. *Neuroimage* 33, 2006.
- [38] Smith et al. Hippocampal atrophy in alzheimer disease: Age matters. *Neurology* 2006, 67: 728.
- [39] A. Evans, M. Kamber, D. Collins, and D. MacDonald. An mri-based probabilistic atlas of neuroanatomy in magnetic resonance scanning and epilepsy. ser. *NATO ASI Series A, Life Sciences*, S. Shorvon and D.Fish and F.Andermann and G.Bydder and H.Stefan, Eds. *Plenum Press*, 1994, vol. 264, pp. 263-274.
- [40] F. Fazekas, H. Offenbacher, S. Fuchs, R. Schmidt, K. Niederkorn, S. Horner, and H. Lechner. Criteria for an increased specificity of mri interpretation in elderly subjects with suspected multiple sclerosis. *Neurology*, 38(12):1822–, 1988.
- [41] M. Ferrant, A Nabavi, B. Macq, P. M. Black, F.A. Jolesz, R. Kikinis, and S.K. Warfield. Serial registration of intraoperative MR images of the brain. *Medical Image Analysis volume 6:337-359*, 2002.

- [42] Leonard A. Ferrari, P. V. Sankar, Jack Sklansky, and Sidney Leeman. Efficient two-dimensional filters using B-spline functions. *Computer Vision, Graphics, and Image Processing volume 35, 1986*.
- [43] M. Filippi, C. Baratti, T. Yousry, M. A. Horsfield, S. Mammi, C. Becker, R. Voltz, S. Spuler, A. Campi, M. F. Reiser, and G. Comi. Quantitative assessment of MRI lesion load in multiple sclerosis: A comparison of conventional spin-echo with fast fluidattenuated inversion recovery. *Brain*, 119(4):1349–1355, 1996.
- [44] M. Filippi, M. A. Horsfield, S. Bressi, V. Martinelli, C. Baratti, P. Reganati, A. Campi, D. H. Miller, and G. Comi. Intra- and inter-observer agreement of brain mri lesion volume measurements in multiple sclerosis: A comparison of techniques. *Brain*, 118(6):1593–1600, 1995.
- [45] Massimo Filippi and Robert I. Grossman. Mri techniques to monitor ms evolution: The present and the future. *Neurology*, 58(8):1147–1153, 2002.
- [46] O. Freifeld, H. Greenspan, and J. Goldberger. Lesion detection in noisy mr brain images using constrained gmm and active contours. *Biomedical Imaging: From Nano to Macro, 2007. ISBI 2007. 4th IEEE International Symposium on*, pages 596–599, April 2007.
- [47] L.M. Li e F. Cendes G. Castellano, L. Bonilha. Texture analysis of medical images. *Clinical radiology*, 59(12):325–335, December 2004.
- [48] D. Gabor. Theory of communications. *Journal of the Institute of Electrical Engineers (London)*, 93(3):429–457, 1946.
- [49] E. Gamma, R. Helm, R. Johnson, and J. M. Vlissides. Design patterns: Elements of reusable object-oriented software. *Addison-Wesley Professional Computing Series*.
- [50] Mohsen Ghazel, Anthony Traboulsee, and Rabab K. Ward. Semi-automated segmentation of multiple sclerosis lesions in brain mri using

- texture analysis. *Signal Processing and Information Technology, 2006 IEEE International Symposium on*, pages 6–10, Aug. 2006.
- [51] P Gibbs, D L Buckley, S J Blackband, and A Horsman. Tumour volume determination from mr images by morphological segmentation. *Physics in Medicine and Biology*, 41(11):2437–2446, 1996.
- [52] R. C. Gonzalez and R. E. Woods. Digital image processing. *Prentice Hall, second edition (2002)*.
- [53] Rafael C. Gonzalez and Richard E. Woods. *Digital Image Processing (3rd Edition)*. Prentice Hall, August 2007.
- [54] H. Greenspan, A. Ruf, and J. Goldberger. Constrained gaussian mixture model framework for automatic segmentation of mr brain images. *IEEE Trans. Med. Imag.*, 2006.
- [55] RI Grossman and JC McGowan. Perspectives on multiple sclerosis. *AJNR Am J Neuroradiol*, 19(7):1251–1265, 1998.
- [56] G. Seber. Multivariate observations. *Wiley, 1984*.
- [57] Braak H. and Braak E. Staging of alzheimer disease-related neurofibrillary changes. *Neurobiology of Aging 16: 217-278 1995*.
- [58] R. M. Haralick, Dinstein, and K. Shanmugam. Textural features for image classification. *IEEE Transactions on Systems, Man, and Cybernetics*, SMC-3:610–621, November 1973.
- [59] C. A. Harlow and S. A. Eisenbeis. The analysis of radiographic images. *IEEE Trans. Comput*, 5(22), 1973.
- [60] T. Hastie, R. Tibshirani, and J. H. Friedman. *The Elements of Statistical Learning*. 2001.
- [61] D.J. Hawkes, D. Barratt, J.M. Blackall, C. Chan, P.J. Edwards, K. Rhode, G.P. Penney, J. McClelland, and D.L.G. Hill. Tissue deformation and shape models in image-guided interventions: a discussion paper. *Medical Image Analysis volume 9, 2004*.

- [62] D. L. G. Hill, P. G. Batchelor, M. Holden, and D. J. Hawkes. Medical image registration. *Physics in Medicine and Biology volume 46*, 2001.
- [63] J. Hoptman, Matthew, Jan Volavka, and et al. Aggression and quantitative mri measures of caudate in patients with chronic schizophrenia or schizoaffective disorder. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 2006; 18(4): 509-515.
- [64] Berthold K. P. Horn and Brian G. Schunck. Determining optical flow: A retrospective. *Artif. Intell volume 59:81-87*, 1993.
- [65] Mark A. Horsfield, Gareth J. Barker, Frederik Barkhof, David H. Miller, Alan J. Thompson, and Massimo Filippi. Guidelines for using quantitative magnetization transfer magnetic resonance imaging for monitoring treatment of multiple sclerosis. *J Magn Reson Imaging*, 17(4):389–397, Apr 2003.
- [66] Anil K. Jain and Farshid Farrokhnia. Unsupervised texture segmentation using gabor filters. *Pattern Recogn.*, 24(12):1167–1186, 1991.
- [67] W. Kass and Terzopoulos. Snakes: Active contour models. *presented at ICCV87, 1987*.
- [68] A. Kelemen, G. Szekely, and G. Gerig. Elastic model-based segmentation of 3d neurological data sets. *IEEE TMI 18*, pp 828-839, 1999.
- [69] G. Kimeldorf and G. Wahba. Some results on Tchebycheffian spline functions. *J. Math. Anal. Applic.*, 33:82–95, 1971.
- [70] M. Kivipelto and et al. *British Medical Journal*, volume 332:38, 2006.
- [71] Vassili A. Kovalev and Maria Petrou. Texture analysis in three dimensions as a cue to medical diagnosis. pages 231–247, 2000.

- [72] J. F. Kurtzke. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (edss). *Neurology*, 33(11):1444–1452, November 1983.
- [73] M. Macenko, R. Luo, M. Celenk, L. Ma, and Q. Zhou. Lesion detection using gabor-based saliency field mapping. In *Society of Photo-Optical Instrumentation Engineers (SPIE) Conference Series*, volume 6512 of *Society of Photo-Optical Instrumentation Engineers (SPIE) Conference Series*, March 2007.
- [74] Frederik Maes, André Collignon, Dirk V, Guy Marchal, and Paul Suetens. Multimodality image registration by maximization of mutual information. *IEEE transactions on Medical Imaging volume 16:187:198*, 1997.
- [75] J. Maintz and M. Viergever. A survey of medical image registration. *Medical Image Analysis volume 2*, 1998.
- [76] Marius E E. Mayerhoefer, Martin J J. Breitenhofer, Josef Kramer, Nicolas Aigner, Siegfried Hofmann, and Andrzej Materka. Texture analysis for tissue discrimination on t1-weighted mr images of the knee joint in a multicenter study: Transferability of texture features and comparison of feature selection methods and classifiers. *J Magn Reson Imaging*, October 2005.
- [77] Joseph C. McGowan. On the use of quantitative mr imaging. *AJNR Am J Neuroradiol*, 22(8):1451–1452, 2001.
- [78] D. T. T. McInerney. A dynamic finite element surface model for segmentation and tracking in multidimensional medical images with application to cardiac 4d image analysis. *CMIAG (Computerized Medical Imaging and Graphics)*, vol. 19, pp. 69-83, 1995.
- [79] T. McInerney and D. Terzopoulos. Deformable models in medical images analysis: a survey. *Medical Image Analysis volume 1*, 1996.

- [80] G. McKhann, D. Drachman, M. Folstein, R. Katzman, D. Price, and E. Stadlan. Clinical diagnosis of alzheimer's disease: report of the nincds-adrda work group under the auspices of department of health and human services task force on alzheimer's disease. *Neurology*, vol. 34, no. 7, pp. 939-944, July 1984.
- [81] J.V. Miller, W.E. Lorensen, R.M. O'Bara, , and M.J. Wozny. Geometrically deformed models: A method for extracting closed geometric models from volume data. *Computer Graphics(Singgraph'91)*, vol. 25, pp. 217-226, 1991.
- [82] J. H. Noseworthy, C. Lucchinetti, M. Rodriguez, and B. G. Weinshenker. Multiple sclerosis. *N Engl J Med*, 343(13):938-952, September 2000.
- [83] Adebayo Olowoyeye, Mihran Tuceryan, and Shiao-fen Fang. Medical volume segmentation using bank of gabor filters. In *SAC '09: Proceedings of the 2009 ACM symposium on Applied Computing*, pages 826-829, New York, NY, USA, 2009. ACM.
- [84] P. Z. Peebles, Jr. *Communication system principles*. Addison-Wesley, 1976.
- [85] Orr J et al. Podo F. Tissue characterization by magnetic resonance spectroscopy and imaging: Results of a concerted research project of the european economic community. introduction, objectives, and activities. *Magn Reson Imaging*. 1993;11(6):809-15.
- [86] T. Poggio and F. Girosi. A theory of networks for approximation and learning. 1989.
- [87] T. Poggio and S. Smale. The mathematics of learning: Dealing with data. Technical report, Notices of the American Mathematical Society (AMS), 50(5):537-544., 1989.
- [88] J.W. Prineas and W.I. McDonald. *Demyelinating diseases, 813-896 in Greenfield's Neuropathology 6th edn*. Graham, D.I., Lantos, P.L., 1997.

- [89] J. Pruessner, L. Li, W. Serles, M. Pruessner, D. Collins, N. Kabani, S. Lupien, and A. Evans. Volumetry of hippocampus and amygdala with high-resolution mri and three-dimensional analysis software: minimizing the discrepancies between laboratories. *Cerebral Cortex*, vol. 10, no. 4, pp. 433-442, April 2000.
- [90] Petersen R.C.m, Stevens J.C.m Ganguli M., Tangalos E.G., Cummings J.L., and DeKosky S.T. Early detection of dementia: Mild cognitive impairment. *Neurology* 56: 1133-1142 2001.
- [91] F. Rousseau, F. Blanc, J. de Seze, L. Rumbach, and J.-P. Armspach. An a contrario approach for outliers segmentation: Application to multiple sclerosis in mri. *Biomedical Imaging: From Nano to Macro, 2008. ISBI 2008. 5th IEEE International Symposium on*, pages 9–12, May 2008.
- [92] M. A. Sahraian and Radue E.-W. *MRI atlas of MS Lesions*. Springer, 2008.
- [93] Matteo Santoro, Roberto Prevete, L. Cavallo, and Ezio Catanzariti. Mass detection in mammograms using gabor filters and fuzzy clustering. In Isabelle Bloch, Alfredo Petrosino, and Andrea Tettamanzi, editors, *WILF*, volume 3849 of *Lecture Notes in Computer Science*, pages 334–343. Springer, 2005.
- [94] D.J. Selkoe. β -amyloid precursor protein of alzheimer’s disease occurs as 110 to 135 kilodalton membrane-associated proteins in neural and nonneural tissues. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 85,7341-7345, 1998.
- [95] Dinggang Shen, Scott Moffat, Susan M. Resnick, and Christos Davatzikos. Measuring size and shape of the hippocampus in mr image using deformable shape model. *Neuroimage* 15,2002.
- [96] Linlin Shen, Dorothee Auer, and Li Bai. 3d gabor wavelets for evaluating medical image registration algorithms, 2006.

- [97] WA Stewart and LD et al. Hall. Correlation between nmr scan and brain slice data in multiple sclerosis. *Lancet* 2:412, 1984.
- [98] R. Szeliski and S. Lavallee. Matching 3-D anatomical surfaces with non-rigid deformations using octree-splines. *International journal of computer vision volume 18:171-186, 1996*.
- [99] J.M.R.S. Tavares and R.M.N. Jorge. *Advances in Computational Vision and Medical Image Processing: Methods and Applications*. Springer, 2009.
- [100] R. D. Terry, R. Katzman, and K. L. Birk. Alzheimer disease. *edizione Lippincott, Williams and Wilkins, (1999)*.
- [101] Jean-Philippe Thirion. Fast non-rigid matching of 3D medical images. *Technical Report, RR-2547, Inria, Institut National de Recherche en Informatique et en Automatique, 1995*.
- [102] P. M. Thompson, M. S. Mega, R.P. Woods, C. I. Zoumalan, C.J. Lindshield, R. E. Blanton J. Moussai, C. J. Holmes, J. L. Cummings, and A.W. Toga. Cortical Change in Alzheimer's Disease Detected with a Disease-specific Population-based Brain Atlas. *Cerebral Cortex volume 11:1-16, 2001*.
- [103] P. Tofts. *Quantitative MRI of the Brain: Measuring Changes Caused by Disease*. Wiley, 1 edition, 2003.
- [104] H. Hoshi T.Ohnishi, S. Nagamachi, S. Jinnouchi, L. G. F.2nd, S.Futami, and K.Watanabe. High-resolution spect to assess hippocampal perfusion in neuropsychiatric diseases. *J. Nucl. Med., vol. 36, no. 7, pp. 1163-1169, July 1995*.
- [105] G. D. Tourassi. Journey toward computer-aided diagnosis: Role of image texture analysis. *Radiology, 213(2), 1999*.
- [106] Trabucchi. Le demenze. *Pfizer Neuroscienze, Terza edizione (2002)*.

- [107] Michael Unser, Akram Aldroubi, and Murray Eden. Fast B-spline transforms for continuous image representation and interpolation. *IEEE Transactions on Pattern Analysis and Machine Intelligence volume PAMI-13, 1991.*
- [108] K. Van Leemput, F. Maes, D. Vandermeulen, A. Colchester, and P. Suetens. Automated segmentation of multiple sclerosis lesions by model outlier detection. *Medical Imaging, IEEE Transactions on*, 20(8):677–688, Aug 2001.
- [109] V. Vapnik. *The Nature of Statistical Learning Theory*. 1995.
- [110] V. Vapnik. *Statistical Learning Theory*. 1998.
- [111] V. N. Vapnik and A. Y. Chervonenkis. On the uniform convergence of relative frequencies of events to their probabilities. *Theory Probab. Appl.*, 16:264–280, 1971.
- [112] Simon K. Warfield, Kelly H. Zou, and William M. Wells III. Simultaneous truth and performance level estimation (staple): an algorithm for the validation of image segmentation. *IEEE Trans. Med. Imaging*, 23(7):903–921, 2004.
- [113] Lee Wei Wei, Iain Richardson, Ken Gow, Yafan Zhao, and Roger Staff. Hybrid segmentation of the hippocampus in mr image. *2005.*
- [114] Liu W.H. and Wyatt C. Towards 3-d hippocampal segmentation using deformable models. *School of Biomedical Engineering and Sciences, 2005.*
- [115] Adrian Williams. Defining neurodegenerative diseases. *Editorial of BMJ 2002;324:1465-1466.*
- [116] Yiqiang Zhan and Dinggang Shen. Automated segmentation of 3d us prostate images using statistical texture-based matching method. In *MICCAI (1)*, pages 688–696, 2003.

- [117] S.C. Zhu and A.L. Yuille. Unifying snake/balloon, region growing and bayes/mdl/energy for multi-band image segmentation. *IEEE Trans. On PAMI*, 18 (9) 1996.
- [118] Barbara Zitova and Jan Flusser. Image registration methods: a survey. *Image and Vision Computing*, volume 21:977-1000, 2003.