

ALMA MATER STUDIORUM
UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI BOLOGNA

CAMPUS DI CESENA
SCUOLA DI INGEGNERIA E ARCHITETTURA

Corso di Laurea in Ingegneria Biomedica

Tesi di Laurea in
Laboratorio di Ingegneria Biomedica

STUDIO E CARATTERIZZAZIONE
DELLE CICATRICI MIOCARDICHE IN
RISONANZA MAGNETICA

Candidato:
MARTA COSTANTINI

Relatore:
Prof. ssa CRISTIANA CORSI

Correlatore:
Dott. CLAUDIO FABBRI

Anno Accademico 2015-2016
Sessione II

a nonno Nello

Indice

Lista degli acronimi.....	iv
Introduzione.....	v
Capitolo 1	1
Eziopatogenesi dell'infarto miocardico e studio tramite RMC	1
1.1 Aterosclerosi ed Ischemia ^[1]	1
1.2 La RMC per la detezione delle cicatrici miocardiche	6
1.3 Metodi di detezione	12
Capitolo 2	22
Materiali e Metodi	22
2.1 Implementazione dei metodi FWHM e n-SD	22
2.2 Strumenti di valutazione delle cicatrici	25
Capitolo 3	27
Analisi dei risultati.....	27
3.1 Considerazioni qualitative.....	27
3.2 Analisi quantitativa.....	36
Conclusioni.....	54
Appendice.....	56
Bibliografia.....	60

Lista degli acronimi

RMC Risonanza Magnetica Cardiaca

CAD Cardiac Artery Disease

DE Delayed Enhancement

LGE Late Gadolinium Enhancement

DTPA Acido Dietileneriaminepentaacetico

ECM Extra Cellular Matrix

STRM Signal Treshold to Reference Mean

FWHM Full Width at Half Maximum

ROI Region Of Interest

SD Standard Deviation

Introduzione

Le malattie cardiovascolari rappresentano attualmente la prima causa di morte nel mondo. Esse sono legate principalmente all'insorgenza di fenomeni ischemici nel circolo coronarico, che determinano una carenza di nutrienti nei confronti delle cellule del muscolo cardiaco, con conseguente rischio di necrosi delle cellule, cioè di infarto. Intervenendo tempestivamente, il danno provocato dall'ischemia è reversibile e può essere compensato attraverso interventi di rivascolarizzazione che ristabiliscano il normale flusso e quindi restituiscano il nutrimento alle cellule. In altri casi la conseguenza consiste nella formazione di tessuto fibroso che compromette la normale attività contrattile del muscolo.

Al fine di raggiungere una accurata consapevolezza circa le condizioni del miocardio infartuato sono impiegate diverse modalità diagnostiche per immagini, dalle più consuete tecniche della PET e dell'ECO fino a giungere in tempi più recenti alla rivalutazione dei vantaggi apportati in tale ambito dalla Risonanza Magnetica Cardiaca.

La Risonanza Magnetica Cardiaca permette di evidenziare il tessuto miocardico infartuato tramite l'utilizzo del Gadolinio, che aumenta l'intensità del segnale nelle zone compromesse, rispetto al tessuto sano.

Sebbene l'alta risoluzione fornita dalla Risonanza permetta di ottenere una accurata cognizione della presenza di tessuto infartuato, si rende necessaria una elaborazione delle immagini ottenute, che consenta di giungere alla localizzazione,

quantificazione, estensione e livello di avanzamento dell'infarto. A tal fine sono stati sviluppati negli ultimi decenni alcuni metodi semi-automatici, implementati in software che quindi richiedono l'interazione con l'utente.

Il presente lavoro di tesi si propone di implementare, applicare e valutare i due più diffusi metodi di detezione, FWHM e n-SD, relativamente a pazienti affetti da cicatrici miocardiche.

Nel Capitolo I viene trattato l'aspetto clinico del tema, ovvero le patologie dalle quali proviene l'infarto e la descrizione delle caratteristiche del tessuto infartuato. Segue la presentazione della tecnica della Risonanza Magnetica Cardiaca e il principio alla base dell'osservazione del tessuto miocardico, nonché una panoramica sui principali studi effettuati nell'ambito della ricerca di metodi di detezione delle cicatrici miocardiche.

Nel Capitolo II vengono descritte le implementazioni dei due metodi FWHM ed n-SD e le modalità in cui i risultati ottenuti sono stati analizzati per ottenere informazioni quantitative sugli algoritmi stessi.

Il Capitolo III mostra i risultati ottenuti dall'elaborazione delle cicatrici fornite dai metodi, in particolare in termini di volume e transmuralità. Le evidenze fornite dai metodi sono state confrontate con il risultato del tracciamento manuale delle cicatrici da parte dello specialista, che hanno costituito il Ground Truth dell'indagine.

Capitolo 1

Eziopatogenesi dell'infarto miocardico e studio tramite RMC

1.1 Aterosclerosi ed Ischemia^[1]

Le patologie del sistema cardiovascolare costituiscono attualmente la prima causa di morte nel mondo occidentale. Tra queste, un ruolo predominante è rivestito dalla cardiopatia ischemica (CAD)^{[2],[6].⁶⁰} Tale espressione è utilizzata in riferimento alla manifestazione nel circolo coronarico, il sistema di vasi che irrorano il muscolo cardiaco, delle conseguenze patologiche dell'*ischemia*, fenomeno che può verificarsi in generale in un punto qualsiasi del circolo sanguigno. Il termine ischemia esprime infatti una condizione di squilibrio tra la richiesta di sangue ossigenato da parte di un tessuto e la effettiva capacità dei vasi coinvolti di fornire l'adeguato apporto ematico.

Il danno cellulare provocato dall'ischemia risulta maggiore di quello della semplice ipossia (mancanza di ossigeno), poiché, oltre ad essere impedito il metabolismo aerobio derivante dall'ossigeno, viene meno anche la glicolisi, a causa dell'esaurimento di nutrienti. La deplezione di ATP, insieme all'accumulo di metaboliti, che in condizioni normali verrebbero rimossi dal flusso sanguigno, determina il tipico rigonfiamento delle cellule danneggiate. Qualora i substrati metabolici siano nuovamente resi disponibili dopo breve tempo, il danno ischemico risulta reversibile, altrimenti segue la lacerazione della membrana, quindi la morte cellulare.

La principale causa di insorgenza di fenomeni di cardiopatia ischemica risulta essere la presenza di stenosi di natura aterosclerotica delle arterie coronarie, che interessa più del 90% dei pazienti coinvolti. Tale patologia manifesta i propri sintomi a distanza di tempo, cioè dopo un lento e progressivo sviluppo a partire anche dalle fasi di infanzia o adolescenza.

Il termine arteriosclerosi indica un indurimento delle arterie a seguito di un ispessimento e perdita di elasticità delle pareti. La principale manifestazione dell'arteriosclerosi è una condizione patologica definita aterosclerosi, caratterizzata da lesioni intimali chiamate ateromi o placche fibrolipidiche. Può interessare le arterie elastiche o arterie muscolari come, appunto, le coronarie, le quali costituiscono il sito di maggiore insorgenza dopo l'aorta addominale.

I componenti principali delle placche aterosclerotiche fibrolipidiche sono:

- elementi cellulari: cellule muscolari lisce, macrofagi e leucociti;
- tessuto connettivo, formato da collagene e fibre elastiche;
- depositi lipidici.

Da un punto di vista morfologico, la lesione è costituita da un corpo focale localizzato nell'intima, con un centro necrotico, di consistenza molle, ed un cappuccio fibroso di copertura, con tessuto connettivo e cellule muscolari lisce. Il primo, in particolare, è costituito da colesterolo, detriti cellulari, fibrina, trombi ed altre proteine plasmatiche. Le proporzioni variabili delle concentrazioni delle diverse sostanze determinano differenze istologiche che danno vita ad un vasto spettro di lesioni.

I principali fattori che favoriscono l'insorgenza dell'aterosclerosi comprendono l'età, il sesso, fattori genetici ed il tabagismo. L'incidenza di infarto miocardico aumenta, infatti, tra i 40 e i 60 anni, colpisce più gli uomini che le donne fino ai 55 anni mentre la differenza tra i due generi si annulla dopo i 60 anni. La predisposizione familiare a patologie cardiovascolari è legata principalmente ad ipertensione ed ipercolesterolemia, favorita quest'ultima anche dal diabete. Se da un lato le lipoproteine a bassa densità (LDL), ovvero le più ricche di colesterolo, aumentano notevolmente il rischio di formazione di placche, dall'altro le lipoproteine ad alta densità (HDL) abbassano la probabilità di insorgenza delle CAD. Esse infatti costituiscono il "colesterolo buono", che è in grado di rimuovere il colesterolo dalle placche. L'ipertensione è una causa determinante la patologia e diventa di gran lunga più influente rispetto all'ipercolesterolemia dopo i 45 anni.

Un'ipotesi circa la genesi delle placche aterosclerotiche è chiamata *ipotesi della reazione al danno*, la quale considera l'aterosclerosi una risposta infiammatoria della parete vascolare ad un danno endoteliale. Il danno ne provocherebbe un aumento della

permeabilità con conseguente accumulo di lipidi e migrazione delle cellule muscolari lisce dalla media all'intima. La proliferazione di tali cellule e la sintesi della matrice extracellulare portano alla formazione di collagene e proteoglicani mentre aumenta la concentrazione di lipidi.

Precursore della placca ateromatosa è la *stria lipidica*, costituita da cellule schiumose che hanno fagocitato lipidi ma che non presenta protuberanze e, di conseguenza, non ostruisce il lume. Le lesioni ateromatose possono svilupparsi a partire da tali strutture oppure indipendentemente da esse, arrivando ad assumere una configurazione eccentrica, quindi distribuzione non uniforme, accrescendosi con la tendenza a protrudere verso il lume. L'eventuale ulteriore proliferazione delle cellule con deposizione di tessuto connettivo conferisce alle strutture più mature maggiore rigidità, formando placche fibrose.

Una riduzione del lume vasale del 75% causata dagli ateromi costituisce un grado di ostruzione che impedisce il soddisfacimento del minimo aumento della richiesta metabolica da parte del miocardio.

Il fenomeno che determina la precipitazione degli eventi ischemici risulta essere solitamente una modificazione improvvisa di una placca solo parzialmente stenosante, a seguito di emorragia interna ad essa, rottura o erosione, con conseguente rischio di formazione di trombo. Quest'ultima costituisce la conseguenza più temuta. Le ostruzioni più severe, al contrario, sono meno sottoposte a stress meccanici, per cui hanno meno probabilità di rottura. In molti casi è comunque possibile che un aumento della richiesta metabolica da parte del miocardio, come in caso di tachicardia o ipotensione, costituisca il fattore precipitante in una situazione precaria. D'altro canto, una lesione sviluppatasi lentamente, benché severa, avrà permesso la genesi di circoli collaterali compensatori.

Le manifestazioni cliniche della CAD sono in genere di due tipi:

- angina pectoris;
- infarto miocardico acuto.

La prima presenta diverse forme, gradualmente più vicine all'infarto. L'angina stabile rappresenta la configurazione più frequente, corrispondente alla condizione di

aterosclerosi coronarica cronica stenosante in cui, come spiegato in precedenza, non c'è il rischio di rottura e trombosi.

L'infarto miocardico acuto costituisce, invece, la conseguenza più importante di CAD, la quale può determinare la morte del tessuto cardiaco ed il decesso del paziente.

È necessario sottolineare che le casistiche ed i livelli di danneggiamento del tessuto infartuato sono vari, poiché molteplici gli aspetti influenti, come la sede e le esigenze dei miociti interessati. Un primo obiettivo è distinguere miocardio vitale disfunzionante dal non vitale, quindi stabilire se il danno si possa ritenere reversibile o meno. Miocardio ibernato e miocardio stordito sono due esempi di danno elevato ma reversibile: il primo risulta ipoperfuso e solo l'intervento di rivascolarizzazione può ripristinarne la funzionalità; l'altro è un miocardio normalmente perfuso, compromesso nell'immediato dell'infarto, ma che con il tempo potrà guarire anche spontaneamente. Al contrario, è possibile che il tessuto infartuato rivascolarizzato continui a non essere adeguatamente perfuso anche dopo l'intervento. Tale condizione è definita "no-reflow" e potrebbe essere la conseguenza di ulteriori complicanze come un danno al microcircolo.

La terapia trombolitica e la rivascolarizzazione hanno quindi come obiettivo quello di ristabilire la perfusione, nel tentativo di ripristinare la corretta funzionalità del miocardio vitale disfunzionante. L'intervento artificiale di rivascolarizzazione può essere realizzato in modalità differenti, dall'inserimento di by-pass o stent, per sopperire a danneggiamenti dei vasi, ad interventi di angioplastica. Qualora il vaso non sia notevolmente danneggiato ma solamente ostruito, si preferisce ricorrere al metodo dell'angioplastica, poiché meno invasivo. Avviene attraverso il passaggio nei vasi di un catetere con in punta un palloncino sgonfio. Una volta condotta la punta di catetere in corrispondenza del vaso ostruito, viene esercitata una pressione tale da gonfiare il palloncino e da determinare una dilatazione del vaso. Non sempre il metodo è risolutivo. In tal caso viene inserito uno stent, ovvero una piccola rete metallica di forma cilindrica, che abbia la funzione di mantenere dilatato il vaso. In alternativa è possibile operare interventi di by-pass sostituendo il tratto di coronaria coinvolta con un segmento di vaso prelevato da altri punti del circolo sanguigno. Tale soluzione è

adottata soprattutto quando la parete del vaso è danneggiata, ad esempio soggetta ad aneurisma e quindi rischia una rottura.

Il miocardio non vitale, cioè soggetto ad infarto miocardico acuto, ha subito un danno irreversibile e va quindi incontro alla morte cellulare, che ha come manifestazione macroscopica il tessuto necrotico. Esso coinvolge il miocardio che sia stato ipoperfuso per un tempo maggiore di 20-40 minuti. L'aspetto tipico è quello della necrosi coagulativa, la quale, tipicamente, è caratterizzata da denaturazione delle proteine citoplasmatiche, rottura degli organelli da parte degli enzimi e rigonfiamento cellulare, ma preserva l'architettura del tessuto.

La parete cardiaca ad essere per prima coinvolta è l'endocardio, poiché l'albero coronarico si dirama dall'epicardio verso gli strati più profondi, lasciando la parete interna irrorata in modo meno efficace. La camera cardiaca solitamente interessata è il ventricolo sinistro, con parete più spessa rispetto alle altre.

L'estensione dell'infarto può poi interessare il muscolo in differenti modi: l'*infarto subendocardico* si estende lateralmente e in profondità, oltre il territorio interessato dalla coronaria occlusa. Può essere conseguente ad una stenosi aterosclerotica senza rottura oppure con rottura ma con rapida trombolisi. La forma più frequente è invece l'*infarto transmurale*, in cui la necrosi ischemica interessa l'intero spessore della parete ventricolare; si manifesta in caso di ischemia con rottura di placca e formazione di trombi. Altre cause possono risiedere in un vasospasmo intenso e prolungato, nella presenza di emboli, o addirittura restare inspiegate.

Il tessuto necrotico coinvolto nell'infarto, inizialmente di colore giallo e di consistenza molle, è successivamente soggetto a riparazione, ovvero sostituzione con tessuto connettivo. Il risultato sarà, infatti, la comparsa di fibrosi e di una cicatrice e non, quindi, il recupero delle caratteristiche fisiologiche. Il processo di riparazione si articola in più fasi:

- formazione di nuovi vasi sanguigni
- migrazione e proliferazione dei fibroblasti
- deposizione della matrice extracellulare (ECM)
- maturazione e organizzazione del tessuto fibroso (*rimodellamento*)

Le fasi (2) e (3) sono regolate dalla presenza di fattori di crescita come il TGF- β . I fibroblasti promuovono la sintesi di collagene, importante per conferire resistenza al tessuto in via di guarigione, e dell'ECM. Intanto i macrofagi rimuovono detriti necrotici. I fattori di crescita presenti stimolano anche la sintesi di enzimi per la successiva degradazione dell'ECM e del collagene. Il bilancio netto tra sintesi e degradazione determina il rimodellamento del tessuto connettivo. Il risultato è la sostituzione del tessuto di granulazione con il tessuto cicatriziale. Spesso si ricorre alla locuzione “infarto miocardico cronico” per distinguere il tessuto appena infartuato, cioè soggetto ad infarto acuto, e non ancora cicatrizzato, da quello fibroso.

Alla cicatrizzazione seguono poi delle modificazioni strutturali del muscolo, quali assottigliamento del ventricolo, fibrosi, ipertrofia, dilatazione. Diverse sono quindi le complicanze presenti a seguito dell'infarto: prima tra tutte la disfunzione contrattile, proporzionale all'estensione dell'area lesa, a causa della maggiore rigidità conferita dal tessuto fibroso, che provoca quindi insufficienza cardiaca ed ipotensione; l'avvenuto infarto potrebbe procurare, inoltre, ripetute aritmie, che possono essere decisive per il decesso. Ulteriori conseguenze possono essere rottura miocardica, a causa dell'indebolimento meccanico, e pericardite.

1.2 La RMC per la detezione delle cicatrici miocardiche

Grazie alle attuali tecnologie diagnostiche si è reso possibile studiare attraverso l'imaging cardiaco il miocardio coinvolto nella CAD. Di elevato interesse risulta la capacità di evidenziare deficit nella perfusione, distinguere miocardio vitale e non vitale, localizzare e quantificare l'estensione delle cicatrici presenti nel ventricolo sinistro, in modo tale da valutare la funzionalità del miocardio, analizzare l'efficacia della rivascolarizzazione e monitorare l'evoluzione della fase post-intervento.

La Risonanza Magnetica Cardiaca (RMC) è la modalità diagnostica attualmente ritenuta più efficace per valutazioni circa il tessuto miocardico ed in particolare per evidenziare le zone infartuate, soprattutto quando la loro estensione non è elevata. I punti di forza che ne hanno determinato il successo sono infatti l'accuratezza, grazie

all'alta risoluzione spaziale, la non invasività, la possibilità di ottenere scansioni in 2D o 3D senza vincoli sulle direzioni [3],[4].

La RMC sfrutta l'iniezione di una sostanza paramagnetica, il Gadolinio, come mezzo di contrasto. Poiché lo ione Gd^{3+} risulta tossico per l'organismo umano, viene reso biocompatibile attraverso la reazione con un chelato, come l'acido dietileneetriamminepentaacetico (DTPA). La rilassività è una proprietà di tali sostanze che induce una diminuzione dei tempi di rilassamento T_1 e T_2 dei nuclei di idrogeno presenti nel compartimento occupato dal mezzo di contrasto. In ambito clinico sono maggiormente sfruttate immagini T_1 -pesate, poiché la diminuzione del tempo di rilassamento spin-reticolo produce un aumento dell'intensità del segnale (SI).

Il primo step dell'analisi (first-pass imaging) consiste solitamente nell'osservazione della perfusione cardiaca al fine di individuare tratti stenotici, così da condurre la successiva indagine del miocardio verso le zone da essi lambite. In condizioni normali, il passaggio del mezzo di contrasto nelle coronarie evidenzia un massimo dell'SI. Il valore di quest'ultimo risulta però inferiore in presenza di stenosi, così come è inferiore la velocità di aumento. La seconda conseguenza è maggiormente significativa della presenza di una stenosi (Figura 1.1).^[3]

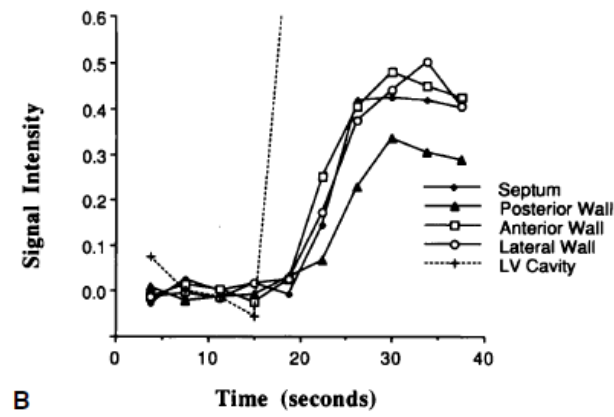
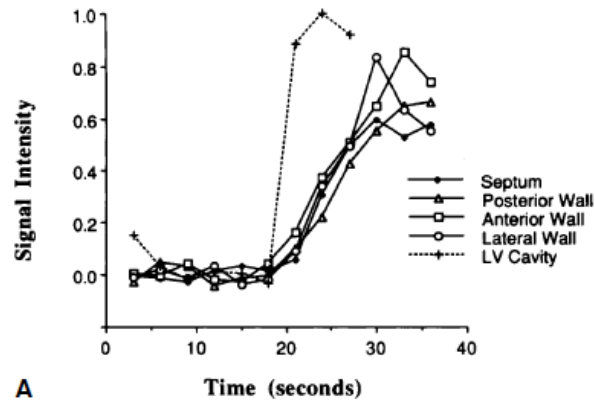


Figura 1-1 Andamento dell' intensità del segnale miocardico: A. soggetto con arterie coronarie normali; B. paziente con 90% di stenosi dell'arteria coronaria prossimale destra. [3]

Trascorsi 10 minuti dall'iniezione del bolo del mezzo di contrasto, si procede all'acquisizione delle immagini del miocardio lungo l'asse corto ed in concomitanza con la diastole ventricolare, quando cioè il volume del muscolo è maggiore. Tale procedura è definita *Delayed Enhancement (DE)* o *Late Gadolinium Enhancement (LGE)*, proprio per il ritardo nella sua esecuzione, tale da permettere al tracciante di diffondersi. Il Gd-DTPA, infatti, una volta in circolo, supera la parete vascolare insinuandosi nello spazio extra-cellulare senza penetrare all'interno delle cellule, qualora le loro membrane siano intatte. Emerge in tal modo il vantaggio nell'utilizzo del mezzo di contrasto: nelle immagini T₁-pesate ottenute, grazie anche ad un'oculata scelta del TI, il tessuto infartuato risulta spiccatamente brillante, quindi il segnale "iperintenso", in elevato contrasto con il miocardio sano (Figura 1.2).

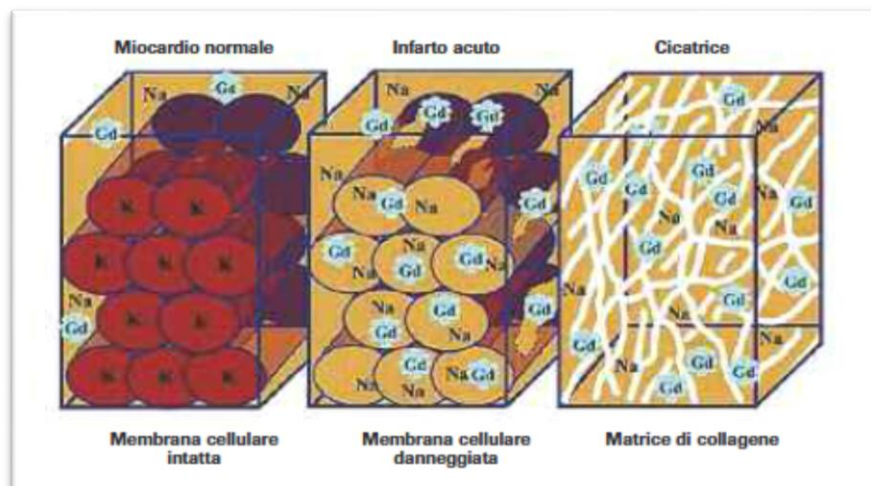


Figura 1-2- Comportamento del gadolinio nell'ambiente extra-cellulare [5]

La motivazione dell'aumento di luminosità dell'immagine risiede nell'incremento del volume extra-cellulare disponibile per la diffusione del gadolinio nelle zone infartuate, ulteriormente maggiore in caso di rottura delle pareti dei miociti. Il livello di intensificazione è correlato quindi anche allo stadio dell'infarto e sarà particolarmente intenso in caso di tessuto ormai cicatrizzato. Se da un lato non tutte le manifestazioni di intensificazione sono sinonimo di danno irreversibile, come nel caso di miocardio stordito, d'altra parte, in caso di "no reflow", il segnale, sebbene relativo a tessuto danneggiato, si mostra ipointenso, ma spesso comunque riconducibile ad infarto perché all'interno di un'area iperintensa. Ciò si verifica poiché l'interruzione del microcircolo impedisce al gadolinio di raggiungere l'intero volume del tessuto (Figura 1.3)^[4].

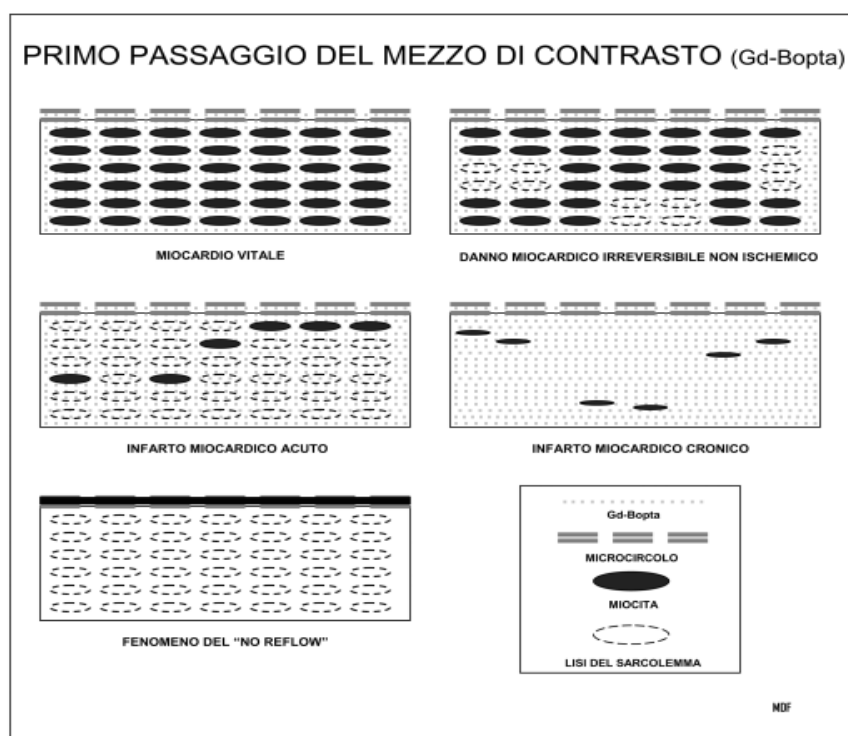


Figura 1.3 Primo passaggio del mezzo di contrasto (Gd-Bopta)

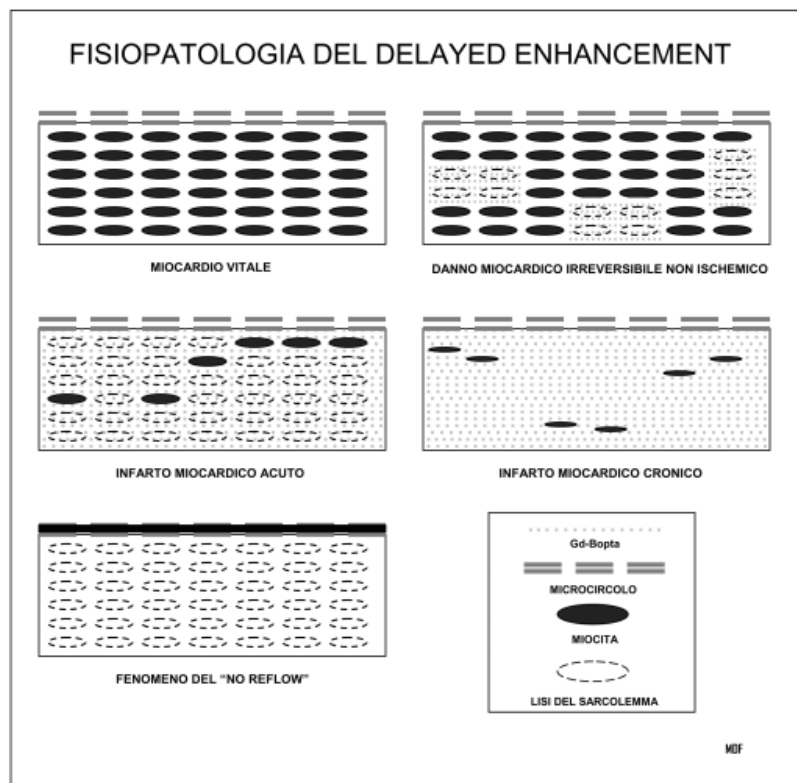


Figura 1.4-Fisiopatologia del delayed enhancement.[4]

Il principale artefatto introdotto dalla diagnostica della risonanza magnetica, insito quindi nelle immagini ancor prima della loro elaborazione, è l' "effetto volume parziale". È un errore legato alla natura stessa dell'informazione, in particolare alla risoluzione e al fatto stesso di trattare immagini digitali. In tali condizioni, infatti, l'unità di elaborazione del segnale inevitabilmente attribuisce al singolo voxel una informazione media sull'intero volume in esso compreso. Di conseguenza, sebbene un voxel possa contenere contemporaneamente al suo interno punti iperintensi e ipointensi, il dato reso sarà ad un livello di grigio intermedio.

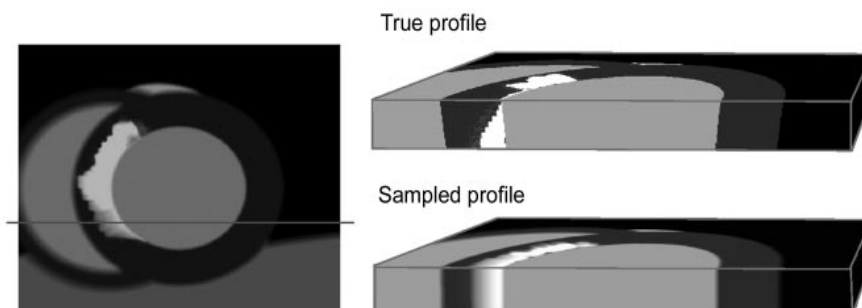


Figura 1.5 Rappresentazione dell'effetto volume parziale in un modello di miocardio infartuato. [11]

1.3 Metodi di deteazione

L'analisi delle immagini acquisite tramite la tecnica del Delayed Enhancement, finalizzata alla deteazione del tessuto infartuato, può avvenire tramite diversi metodi, più o meno accurati. Sebbene le acquisizioni possano essere sia dell'intero miocardio, quindi 3D, sia di alcune sezioni specifiche, i principali metodi presuppongono l'osservazione e la elaborazione di immagini di sezioni perpendicolari all'asse lungo del miocardio.

Tutti i metodi vengono applicati successivamente alla fase di segmentazione. Essa corrisponde al processo di raggruppamento dei pixel dell'immagine in regioni, distinte sulla base di specifici criteri. Nel presente ambito, la segmentazione è resa necessaria al fine di individuare e distinguere la regione di ciascuna immagine relativa al tessuto del ventricolo sinistro, rispetto alla cavità e rispetto al resto della sezione. Quando non vi è un software che agisca automaticamente, la procedura di segmentazione avviene manualmente, ad opera di un osservatore esperto, che quindi abbia le competenze opportune per discriminare, ad esempio, elementi anatomici accessori, come i muscoli papillari, o distinguere pixel della cavità cardiaca, in cui è presente la componente ematica (blood pool). Quest'ultima risulta infatti più luminosa rispetto alla componente muscolare in quanto ricca di acqua, quindi responsabile di un segnale di risonanza magnetica più significativo. È perciò importante riuscire anche a discernere un tessuto miocardico che risulti luminoso proprio a causa della presenza di cicatrice, dalla regione, comunque meno intensa, del blood pool.

Dopo aver tracciato i bordi dell'epicardio e dell'endocardio del ventricolo, l'attenzione è rivolta alla porzione di immagine segmentata, a cui vengono applicati i metodi di deteazione.

Una prima classificazione vede i metodi distinti in automatici e semi-automatici, a cui si affianca il metodo manuale. Quest'ultimo richiede il tracciamento della cicatrice da parte di personale esperto, spesso un radiologo, e solitamente è considerato il gold standard per analisi di tale tipo.

In generale i metodi semi-automatici richiedono, durante la loro esecuzione, l'interazione con l'utente, mentre i primi sono implementati attraverso algoritmi basati,

principalmente, sulla parametrizzazione dell'andamento di intensità del miocardio.^[8] L'approccio semi-automatico più diffuso sfrutta il principio del tresholding, ovvero di sogliatura. Attraverso variabili criteri viene stabilito un valore di intensità soglia che funge da discriminante per attribuire ciascun pixel ad una regione o ad un'altra.

Il metodo considerevolmente più adottato è il Signal-threshold-to-reference-mean (STRM) o più comunemente n-SD (Standard Deviation). Prevede di sfruttare il valor medio di intensità del miocardio remoto e la sua deviazione standard per stabilire la soglia, oltre la quale classificare un pixel come appartenente alla cicatrice.^[7] Il miocardio remoto è definito come la regione con assenza di hiperenhancement e con movimento normale della parete miocardica.^[9] Ai fini del calcolo del valore medio è richiesto all'utente di individuare una Regione di Interesse (ROI) all'interno del miocardio remoto.

Il valore medio di intensità corrisponderà alla media aritmetica delle intensità degli N pixel appartenenti alla ROI:

$$\mu = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N I(i)$$

rispetto alla quale risulterà una deviazione standard pari a:

$$\sigma = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^N (I(i) - \mu)^2}{N}}$$

Nota la deviazione standard, il metodo definisce la cicatrice come l'insieme dei pixel di intensità I tale che risulti:

$$I > \mu + n * \sigma \quad \text{con } n = 2, 3, \dots, 6.$$

In alcuni studi vengono applicati metodi riconducibili all'n-SD seppur contenenti delle varianti, soprattutto nella scelta del fattore n , che può essere fissato ad un valore tale da migliorare l'accuratezza del metodo.

In Rosendahl et al. (2007)^[10], ad esempio, si fa riferimento ad un algoritmo che preveda il calcolo della media in cinque settori del miocardio remoto e consideri poi per la soglia il valor medio minore. Il valore di n viene posto a 2.4, a seguito di un processo di ottimizzazione per la minimizzazione della variabilità dell'algoritmo. Per motivi analoghi Heiberg et al. (2008)^[11], nel proprio studio sull'accuratezza dei metodi, impiegano il valore $n=4.7$.

Altro metodo basato su una soglia, largamente impiegato per la localizzazione delle cicatrici, è il Full-Width-at-Half-Maximum (FWHM).^[7] Come il precedente, anche tale tecnica richiede l'interazione con l'utente e l'individuazione di una ROI. Egli infatti deve fornire il pixel di presunta intensità massima m ed in funzione di esso viene individuata la ROI come insieme dei pixel tali che:

$$I > m * 0.5,$$

al cui interno si definisce la cicatrice come regione contenente i pixel con intensità

$$I > M * 0.5,$$

con M intensità massima dei punti della ROI (Figura).

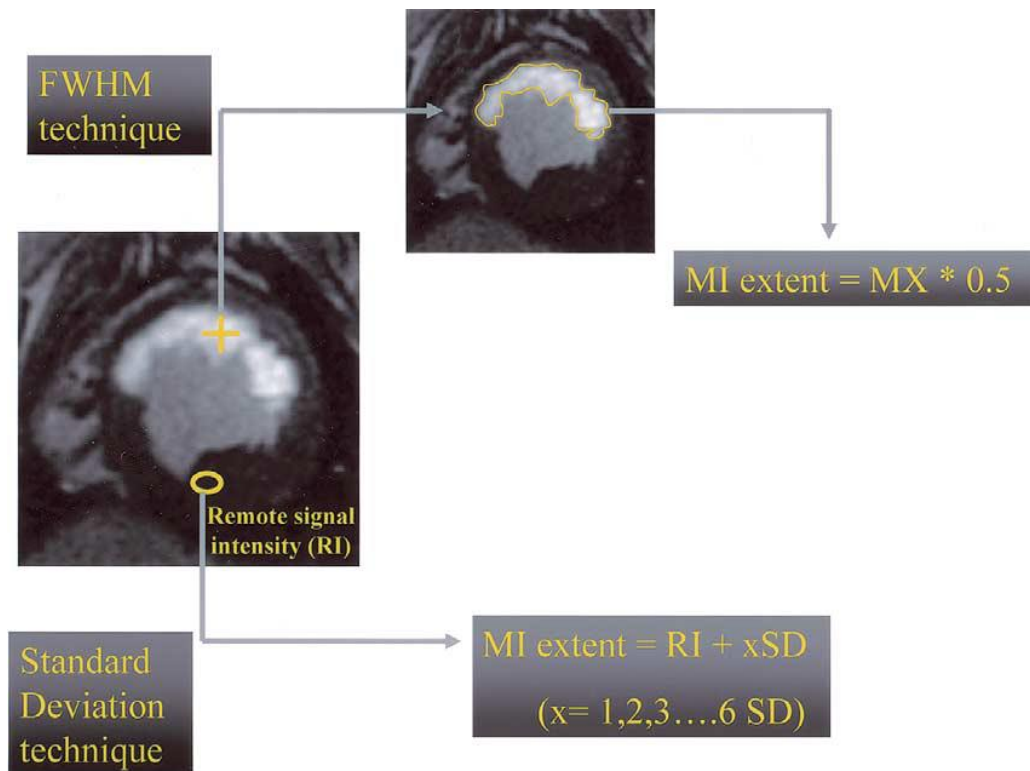


Figura 1.6 n-SD e FWHM: metodi semi-automatici per la segmentazione delle cicatrici[7]

Nonostante l'n-SD e il FWHM siano i metodi di gran lunga più noti per la detezione delle cicatrici miocardiche, vari studi mostrano come sia possibile raggiungere tale obiettivo anche attraverso l'implementazione di tecniche di segmentazione non necessariamente specifiche, ma che hanno, in generale, largo uso nell'ambito dell'elaborazione delle immagini: Otsu, watershed e Region Growing, tutti algoritmi di sogliatura. [8]

Otsu, in particolare, è un algoritmo che sfrutta le proprietà dell'istogramma dell'immagine per suddividere i pixel in due classi distinte. Innanzi tutto è necessario considerare l'istogramma normalizzato, cioè calcolare per ciascun livello di intensità il numero di pixel ad esso appartenenti, normalizzato rispetto al numero totale di pixel:

$$n_i = \sum_i^N p(l_i), p_i = \frac{n_i}{M*N}.$$

Ipotizzando di considerare k come valore soglia, i pixel vengono raggruppati nelle due classi $C1$ e $C2$ di intensità $[0,k]$ e $[k+1,L-1]$. In funzione della soglia stabilita, quindi, si definiscono:

$$P_1(k) = \sum_{i=0}^k p_i \quad \text{e} \quad P_2(k) = 1 - P_1(k)$$

come le probabilità che un pixel appartenga rispettivamente alla classe $C1$ e $C2$. Vengono quindi valutati il valor medio $m_1 = \frac{1}{P_1(k)} \sum_{i=0}^k i p_i$ e $m_2 = \frac{1}{P_2(k)} \sum_{i=k+1}^{L-1} i p_i$ per ciascuna delle due classi e il valor medio di intensità dell'intera immagine, m_g . Viene infine definita la media cumulativa fino al livello k :

$$m(k) = \sum_{i=0}^k i p_i .$$

Il criterio volge alla massimizzazione del rapporto tra la varianza interclasse e la varianza globale:

$$\eta = \frac{\sigma_B^2}{\sigma_G^2},$$

con $\sigma_G^2 = \sum_{i=0}^{L-1} (m_i - m_g)^2 * P_i$ e $\sigma_B^2 = P_1 * (m_1 - m_g) + P_2 * (m_2 - m_g)$, e poichè σ_B risulta essere funzione di k , quest'ultima sarà valutata di conseguenza.

Se il metodo Otsu discrimina i pixel sulla base dell'intensità, la tecnica Region Growing ha un approccio basato anche sulla distribuzione dei pixel stessi. Il reclutamento di tali pixel avviene successivamente alla scelta di punti seme, ovvero di pixel scelti dall'utente a partire dai quali suddividere l'immagine. L'aspetto caratteristico dell'approccio risiede infatti nel considerare tali punti non solo come una soglia di intensità, ma anche come un punto di riferimento spaziale per iniziare il processo di espansione della ROI. Ad ogni iterazione vengono considerati tutti i pixel limitrofi alla regione, che si sta espandendo, ed eventualmente inclusi in essa dopo il confronto con l'intensità soglia, data dalla media dell'intensità dei pixel della regione. In tal modo la ROI risulterà una contigua, non avrà considerato zone isolate, pur avendo queste un'intensità affine a quella del punto seme.

Per una suddivisione in regioni attraverso metodi alternativi è possibile, come accade nella tecnica Watershed (spartiacque), considerare l'immagine come una superficie nello spazio 3D, in cui i livelli di grigio definiscono le linee di livello. Da un punto di vista morfologico saranno evidenziabili dei "bacini": la valle di ciascun bacino costituisce il minimo M_i della superficie. L'idea della tecnica è quella di riempire gradualmente e uniformemente i bacini. Quando due o più bacini vengono riempiti fino al picco che li separa si costruisce una diga. Nell'immagine viene quindi evidenziata la linea di livello corrispondente. Da un punto di vista implementativo ogni iterazione dell'algoritmo corrisponde ad un aumento di un'unità del livello di grigio "spartiacque" n . In base al contesto verrà scelto un opportuno valore minimo di n ed infine sarà possibile unire le varie dighe per avere una segmentazione meno articolata, al limite dicotomica nel caso della distinzione in due sole regioni.

Un'alternativa ai metodi di sogliatura è invece costituita dal metodo "Max-Flow Min-Cuts", basato sulla teoria dei grafi. Quest'ultima, applicata alle immagini, guarda ai pixel come a dei nodi, ed i collegamenti orizzontali e verticali tra di essi come degli edges. L'obiettivo è solitamente distinguere l'immagine in due regioni: lo sfondo e quella di interesse. Ad esse vengono associati due nodi principali: source e drain, mentre ai collegamenti vengono attribuiti dei pesi, proporzionali alla differenza che c'è tra due pixel adiacenti o in altre parole al flusso massimo che può passare attraverso l'edge. La tecnica volge all'individuazione di un taglio che sia tale da massimizzare il flusso tra source e drain. Karim et al utilizzano tale metodo proprio al fine di distinguere miocardio sano ed infartuato. I pesi associati ad i collegamenti rappresentano l'affinità al pixel source, in questo caso rappresentativo del miocardio sano, o al nodo drain associato al tessuto infartuato. Pixel adiacenti con intensità simili sono legati da pesi elevati. I pesi sono stati derivati da modelli di distribuzioni statistiche circa l'intensità di immagini di tale tipo. ^[8]

Le tecniche di segmentazione sin ora descritte sono state sfruttate in diversi studi per la identificazione delle cicatrici, integrate poi con altri passi per migliorarne l'accuratezza.

Hennemuth et al.^[6], ad esempio, nell'obiettivo di localizzare e quantificare il tessuto infartuato, combinano il metodo watershed con un'analisi dell'istogramma.

Quest'ultimo può essere modellato tramite la combinazione delle curve di distribuzione di Rice e Gaussiana rispettivamente:

$$h(x) = \alpha_R \frac{x}{\sigma_R} e^{-\frac{x^2}{2\sigma_R^2}} + \alpha_G \frac{1}{\sqrt{2\pi}\sigma_G} e^{-\frac{1(x-\mu)^2}{2\sigma_G^2}} .$$

La prima delle due, espressa dal primo termine a secondo membro, rappresenta il miocardio sano, avente livelli di grigio minori, mentre la seconda formalizza la distribuzione di intensità del miocardio infartuato. Definiti t_M e t_D come i rispettivi valori medi delle due distribuzioni, e t_s intersezione tra le due curve, ciascun pixel viene classificato sulla base della propria intensità nel seguente modo:

$$p(x) = \begin{cases} 0, & x \leq t_M \\ \frac{(x-t_M)}{(t_D-t_M)}, & t_M < x \leq t_D. \\ 1, & t_D < x \end{cases}$$

Lo studio prosegue con un intervento che considera come seed point per l'algoritmo Watershed i pixel ad una distanza dall'endocardio minore del 50% dello spessore:

$$\left(\frac{d(v,endo)}{d(epi,endo)} \leq 0.5 \right) \wedge (p(x) = 1) ,$$

in modo da escludere zone iperintense ma lontane dall'endocardio, che quindi potrebbero essere confuse con rumore. Si procede quindi ad una ulteriore correzione delle zone interne alla cicatrice ma non comprese in essa a causa del fenomeno del “no-reflow”.

L'analisi condotta da Tao et al. (2009)^[12] è ancor più esemplificativa di come sia possibile combinare diversi criteri di segmentazione e di elaborazione delle immagini per ottenere un risultato più accurato possibile. Analogamente all'esempio precedente, lo studio parte dall'assunto che le intensità del miocardio con infarto presentino una distribuzione modellabile con le funzioni Gaussiana e di Rice. Per tale motivo risulta utile applicare, in prima istanza, l'algoritmo di Otsu in modo da avere un'iniziale suddivisione del miocardio in due regioni. Segue poi una attenta fase di correzione dei

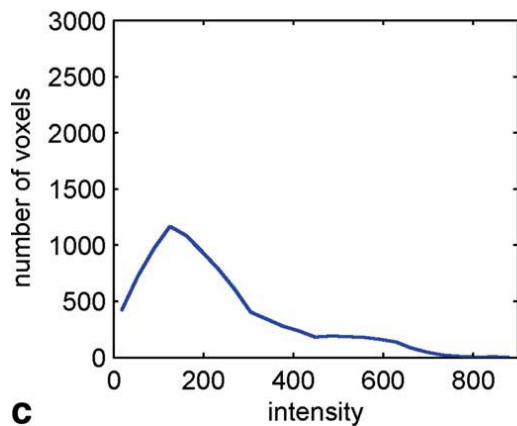
falsi positivi e dei falsi negativi introdotti dal metodo (figura): viene evidenziato come sottili strati di grasso epicardico o l'inclusione del blood pool nell'endocardio possano causare una sovrastima del tessuto infartuato, così come l'effetto di volume parziale possa produrre l'effetto contrario. Per eliminare le parti superflue, segue una individuazione delle regioni connesse della parte iperintensa, per ognuna delle quali si applica un "filtro di connettività", che determina l'esclusione di:

- regioni connesse costituite da meno di quattro voxel;
- regioni sottili adiacenti ai bordi;
- regioni troppo sottili nella direzione dell'asse lungo, in cui l'intensificazione interessa solo una sezione ma non quelle contigue.

Per la compensazione dei falsi negativi si ricorre, invece, al Region Growing: all'interno della regione di miocardio sano, individuata nel primo step grazie a Otsu, vengono selezionati dei punti seme di intensità indicativamente maggiore rispetto al resto della regione, e considerate media e deviazione standard ottenute dalla modellazione, per poi procedere alla delineazione di una zona costituita da pixel con intensità:

$$I > \mu + 2 * \sigma .$$

È notevole come lo studio fonda tra loro molti dei criteri descritti in precedenza per cercare di fornire un'informazione finale accurata e che tenga conto di aspetti sia spaziali che di intensità.



C

Figura 1.7: tipica distribuzione di intensità dei voxel di un'immagine DE [12]

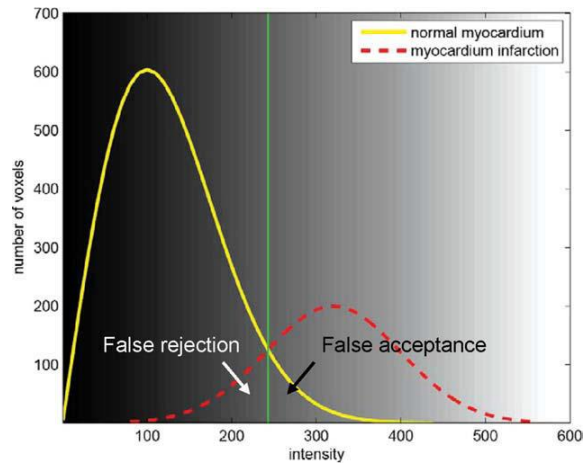


Figura 1.8 Modello teorico della distribuzione T1-pesata dell'intensità del miocardio normale e dell'infarto: Rice(giallo), Gauss(rosso)

Lo studio delle cicatrici ventricolari prevede che, a seguito della distinzione tra miocardio sano e malato, si proceda con un'analisi quantitativa delle immagini. Elementi di interesse saranno ad esempio il numero di pixel inclusi nella regione per ciascuna slide, l'estensione della stessa, quindi la transmuralità.

Filho et al. (2004)^[13] propongono, ad esempio, un metodo di quantificazione della cicatrice basato sulla suddivisione di ciascuna sezione, in relazione alla coordinata lungo l'asse lungo. Vengono considerate 8 sezioni, in totale suddivise in 48 segmenti:

- sezioni 1,2 (apice): 4 segmenti ognuna;
- sezioni 3:6 (metà): 6 segmenti ognuna;
- sezioni 7,8 (base): 8 segmenti ognuna.

Tale suddivisione è stata precedentemente ideata in modo tale che ciascuna sezione fornisca un peso al risultato in relazione alla massa del miocardio alla coordinata corrispondente. L'algoritmo prevede che ciascun segmento sia analizzato da personale esperto e gli sia attribuito un punteggio compreso tra 0 e 3, in relazione alla quantità di intensificazione in esso contenuta:

- punteggio 0: assenza di intensificazione;
- punteggio 1: 1-25 % intensificazione;
- punteggio 2: 26-75 % intensificazione;
- punteggio 3: >75 % intensificazione.

Per ogni paziente è stato quindi valutato un punteggio totale attraverso la somma di quelli attribuiti a ciascun segmento, per procedere poi al calcolo della percentuale, in massa, dell'infarto.

Come descritto in precedenza, la risonanza magnetica introduce degli artefatti, tra cui l'effetto volume parziale, aspetto critico soprattutto quando nel voxel sono inclusi punti relativi a zone cicatrizzate vicine ad altre infartuate ma non necrotiche. Heiberg et al^[11] hanno cercato di considerare tale aspetto superando la divisione binaria del tessuto miocardico tra infartuato e sano: per la quantificazione del primo, dopo una manichea segmentazione attraverso la tecnica n-SD, non si limitano ad una somma dei pixel ad esso appartenenti, bensì introducono dei pesi per ciascun pixel, linearmente proporzionali all'intensità degli stessi. Tali coefficienti vengono individuati dopo aver stabilito il valore della soglia nell'n-SD ma anche i pesi da assegnare al minimo e al massimo livello di grigio all'interno dell'area infartuata. Facendo variare tali parametri, si giunge alla definizione dei valori più appropriati a seguito di una analisi della variabilità dei risultati.

Capitolo 2

Materiali e Metodi

2.1 Implementazione dei metodi FWHM e n-SD

Il presente lavoro di tesi si pone come obiettivo analizzare i risultati ottenuti tramite l'applicazione dei due più diffusi approcci per la detezione delle cicatrici: FWHM e n-SD.

Per lo studio sono stati utilizzati dati resi disponibili tramite il progetto europeo Chiron, volto all'impiego delle innovazioni in ambito ICT per lo sviluppo di un approccio specifico e personalizzato nella cura e nel mantenimento del benessere del paziente.

In tale ottica, è stata posta attenzione allo studio di tecniche di elaborazione delle immagini provenienti da RMC, in particolare per la detezione delle cicatrici miocardiche, nonché da ecocardiografia 3D.

Le immagini RMC analizzate sono relative a quattro pazienti, per ognuno dei quali sono state acquisite due sequenze DE di sezioni perpendicolari all'asse lungo, di cui una relativa alla base cardiaca, quindi all'atrio sinistro, procedendo dall'alto verso il basso, l'altra relativa al ventricolo, procedendo dall'apice verso l'alto. I pazienti sono stati sottoposti all'indagine di Risonanza Magnetica Cardiaca con l'obiettivo di monitorare l'evoluzione delle cicatrici presenti nel tessuto miocardico a distanza di tempo dall'evento dell'infarto.

Allo stato dell'arte non esiste, come descritto, un metodo automatico che si sostituisca al gold standard per la detezione delle cicatrici miocardiche. Di consueto viene considerato come tale il risultato proveniente dall'analisi delle immagini da parte dello specialista. Anche nel presente studio, quindi, si è stabilito di assumere, come riferimento per la valutazione dei metodi, l'esito della segmentazione manuale del tessuto infartuato effettuata dal radiologo.

I metodi di detezione sono stati applicati su immagini segmentate, grazie alla sovrapposizione delle rispettive maschere ottenute in precedenza. La segmentazione è stata resa possibile tramite un software semiautomatico implementato in Matlab: una volta effettuato il caricamento delle immagini di interesse, vengono tracciati manualmente il contorno epicardico ed endocardico, la regione compresa tra i due sarà utilizzata come maschera per i passi successivi.

Il lavoro di tesi è consistito, in prima istanza, nell'implementazione dei metodi FWHM e n-SD, grazie all'utilizzo del Software Matlab R2016b, secondo le procedure descritte in letteratura.

Una volta richiamato il codice relativo al metodo FWHM, viene mostrata all'utente la slide segmentata in esame, in cui si richiede di selezionare, attraverso il comando `ginput`, il pixel che egli ritiene sia di intensità superiore rispetto al resto dell'immagine. Il pixel selezionato costituisce il punto seme. Dal punto seme viene individuata una prima regione di interesse comprendente i pixel aventi intensità maggiore della metà di quella del seed point. Passando attraverso l'applicazione di un algoritmo Region Growing, che consideri anche la contiguità della regione di interesse, si procede all'identificazione della cicatrice come l'insieme dei pixel superiori alla metà dell'intensità del massimo della prima regione di interesse ottenuta. Il codice Matlab è riportato in appendice.

In seguito al metodo FWHM viene richiamato, per la stessa immagine, il metodo n-SD, nel quale, ancora una volta, si mostra all'utente l'immagine in esame. Qui si chiede di selezionare non un punto, bensì, attraverso il comando `imcrop`, una regione di interesse che includa esclusivamente pixel che l'utente ritiene appartengano al miocardio sano, quindi ipointensi rispetto al resto dell'immagine. Acquisita tale regione, ne vengono calcolate media e deviazione standard delle intensità. Il passo successivo consiste nello stabilire una soglia attraverso la già fornita formula:

$$th = \mu + n * \sigma$$

con n ricorsivamente variabile da 2 a 6.

In appendice l'implementazione in Matlab del metodo.

Dall'analisi delle due implementazioni è possibile notare come, in seguito alla delineazione della maschera della cicatrice, venga effettuata una correzione che includa nella maschera, le parti di miocardio che non siano state classificate come iperintense ma che siano circondate da pixel appartenenti alla cicatrice. Tali regioni sono da considerare come regioni del miocardio che, a causa di un danno al microcircolo, il mezzo di contrasto non riesce a lambire. Oltre alla correzione di tale aspetto, a rigore si sarebbe dovuto effettuare un'ulteriore modifica al risultato fornito dagli algoritmi: escludere tratti di cicatrice con una transmuralità inferiore al 5%. A causa della natura digitale della modalità diagnostica sfruttata ed in particolare per la sua risoluzione, dell'ordine del mm³, una transmuralità inferiore al 5% non sarebbe risultata apprezzabile nelle immagini esaminate, in quanto lo spessore totale della parete miocardica non supera qualche decina di pixel.

A seguito dell'implementazione dei metodi, questi ultimi sono stati applicati alle immagini di RMC dei quattro pazienti in esame. Le immagini di Risonanza Magnetica relative a ciascuno di essi, in precedenza acquisite in due sequenze distinte, una per l'atrio una per il ventricolo, sono state concatenate in ordine a formare un unico volume. Dalla sovrapposizione delle immagini con le maschere ottenute dalla segmentazione si è reso possibile isolare il miocardio, con i livelli di grigio originali, dallo sfondo che è stato posto a zero. Al contempo sono state considerate le immagini utilizzate dallo specialista per la segmentazione, insieme alle relative maschere delle cicatrici. In particolare si è reso necessaria l'operazione di registrazione delle immagini di riferimento, ovvero il loro trasferimento nel sistema di riferimento delle immagini originali su cui hanno operato i metodi. Le immagini provenienti dall'analisi dello specialista, infatti, erano state in precedenza ritagliate e ricampionate ad una risoluzione maggiore. Il processo inverso è stato quindi realizzato sia per le slice, sia per le maschere delle cicatrici di riferimento.

2.2 Strumenti di valutazione delle cicatrici

Dopo aver applicato i due metodi in modo interattivo, le grandezze valutate per i risultati di ogni metodo sono state:

volume percentuale della cicatrice individuata in ogni sezione, rispetto al volume del miocardio di quest'ultima;

transmuralità: percentuale dell'estensione radiale della cicatrice rispetto allo spessore del miocardio.

Per la valutazione dello spessore è stata implementata la funzione "thickness", avente in input la maschera della cicatrice o dell'intero miocardio alle varie altezze, insieme alle coordinate del punto centrale della regione connessa. Quest'ultimo parametro funge da riferimento per l'esecuzione dell'algoritmo, poiché a partire da tale punto ci si sposta lungo una direzione stabilita dall'angolo ϕ , che varia a sua volta da 1 a 360, fino ad intercettare i punti sull'endocardio e sull'epicardio. Dalla differenza delle due distanze rispetto al centroide si ottiene lo spessore lungo la direzione considerata.

Il centro della regione connessa è stato valutato a partire dall'individuazione, tramite una funzione builtin di Matlab, della regione connessa in ciascuna immagine della maschera, ovvero un gruppo di pixel posti ad 1 e contigui. Inizialmente è stato valutato il centroide della regione stessa, da adottare come riferimento per successive valutazioni ma, nei casi in cui la maschera del miocardio non sia un "disco" chiuso, la distribuzione asimmetrica dei pixel determina un'eccessivo spostamento del centroide verso la zona più estesa della segmentazione, andando in certi casi a sovrapporsi ad essa. Di conseguenza si è preferito adottare un criterio geometrico che individuasse il punto di riferimento nel centro del quadrato circoscritto alla maschera di ciascuna slice.

In appendice è riportato il codice Matlab dell'algoritmo "thickness".

Per la valutazione della transmuralità è stata implementata, inoltre, la funzione `trans_scar`, che, preso in ingresso lo spessore della cicatrice per ogni metodo e quello dell'intero miocardio, restituisce in uscita un vettore, il quale esprime la transmuralità media di ciascuna cicatrice. Una volta individuato un arco di estensione della cicatrice, viene valutata la somma degli spessori per tutti gli angoli compresi in esso. Il valore

viene rapportato, infine, alla somma degli spessori, per gli stessi angoli, dell'intera parete del miocardio.

La funzione implementata restituisce una matrice avente nella prima colonna i valori di transmuralità, nella seconda colonna il numero della slice nello stack delle sezioni a cui la cicatrice è riferita, infine nella terza e quarta colonna vengono memorizzati gli angoli iniziale e finale di ciascun arco associato ad una cicatrice.

Al fine di stabilire la precisione dei vari metodi in relazione ai risultati ottenuti dal ground truth è stato calcolato, per ogni slice, il Coefficiente di Dice. Esso fornisce un'informazione circa la similarità di due insiemi. Considerati i due insiemi A e B, il coefficiente di Dice è espresso dalla relazione:

$$D = 2 * \frac{|A \cap B|}{|A \cup B|},$$

in cui gli operatori insiemistici di intersezione ed unione si traducono, nel calcolo logico, negli operatori AND (&) ed OR (+). Confrontando due elementi dei due insiemi, l'AND fornisce come risultato 1 se e solo se entrambi gli elementi sono veri. Al contrario, l'OR fornisce come risultato 1 quando anche solo uno dei due elementi è posto ad 1. Proprio in virtù della sua espressione, e alla luce del ruolo dei due operatori, il coefficiente di Dice può assumere valori compresi tra zero e l'unità. Nel primo caso i due insiemi sono disgiunti, mentre nel secondo caso corrispondono. Nell'ambito relativo al lavoro di tesi, un coefficiente di Dice nullo si ottiene per cicatrici, provenienti da uno dei metodi, che non abbiano alcun pixel in comune con la cicatrice individuata dallo specialista. All'aumentare dei pixel in comune il coefficiente di Dice si avvicina all'unità. E' da notare che il coefficiente di Dice ha valore D=1 quando tutti i pixel di una cicatrice, e soltanto questi, sono inclusi nell'altra. Se invece oltre ad i pixel in comune sono presenti altri contributi, questi determinano un coefficiente di Dice tanto minore quanto maggiore è il numero di elementi non condivisi. Osservando l'espressione del Coefficiente, infatti, si nota che in tal caso i pixel in più contribuirebbero ad aumentare la quantità a denominatore.

Capitolo 3

Analisi dei risultati

3.1 Considerazioni qualitative

A partire dai risultati ottenuti, in termini di volume e transmuralità, a seguito dell'applicazione dei metodi alle slices in esame, si è proceduto ad una loro elaborazione finalizzata all'analisi dei metodi e alla riflessione sulla loro affidabilità.

In prima istanza sono stati visualizzati e confrontati i risultati, per ciascuna slice, sovrapponendo i contorni delle cicatrici fornite dai vari algoritmi e quelli del Ground Truth alla rispettiva maschera. Al contempo sono stati mostrati i coefficienti di Dice ed i volumi delle cicatrici associati ai metodi.

Si è reso innanzitutto necessario effettuare un'operazione di eliminazione del rumore in modo che le segmentazioni relative alle cicatrici fossero il più possibile veritiere e venissero eliminati i contributi di pixel iperintensivi isolati, ad esempio relativi al blood pool. A tal fine le cicatrici provenienti dai due algoritmi sono state fornite in ingresso ad una funzione "DeleteNoise" che, sulla base dell'individuazione delle regioni connesse della maschera di ciascuna cicatrice, ha eliminato le componenti aventi un'estensione inferiore al 5%.

L'osservazione delle immagini delle sezioni di miocardio con contorni sovrapposti ha permesso alcune iniziali considerazioni di tipo qualitativo.

Il primo aspetto che emerge è la maggiore accuratezza, anche solo visiva, dei metodi all'aumentare della soglia. Spesso i metodi 5SD, 6SD e in parte l'FWHM si sono ritrovati ad avere soglie simili per una stessa slice e di conseguenza cicatrici altrettanto confrontabili.

All'aumentare della soglia si verifica ovviamente una diminuzione del volume ed un qualitativo aumento dell'accuratezza. Tale fenomeno giunge a saturazione nel momento in cui la soglia risulta però troppo elevata ed è possibile che ad esempio il 5SD mostri una buona corrispondenza con il riferimento mentre il 6SD non riesca a

rilevare cicatrici. Ciò si è verificato soprattutto in caso di distribuzioni pressochè uniformi di intensità.

In certi casi, durante l'applicazione dei metodi, la cicatrice sarebbe risultata individuabile anche ad un occhio inesperto, mentre in altri casi, con cicatrici di dimensioni ridotte oppure non molto intense, i metodi hanno mostrato i propri punti deboli.

Si riportano delle immagini rappresentative delle caratteristiche del miocardio dei vari pazienti.

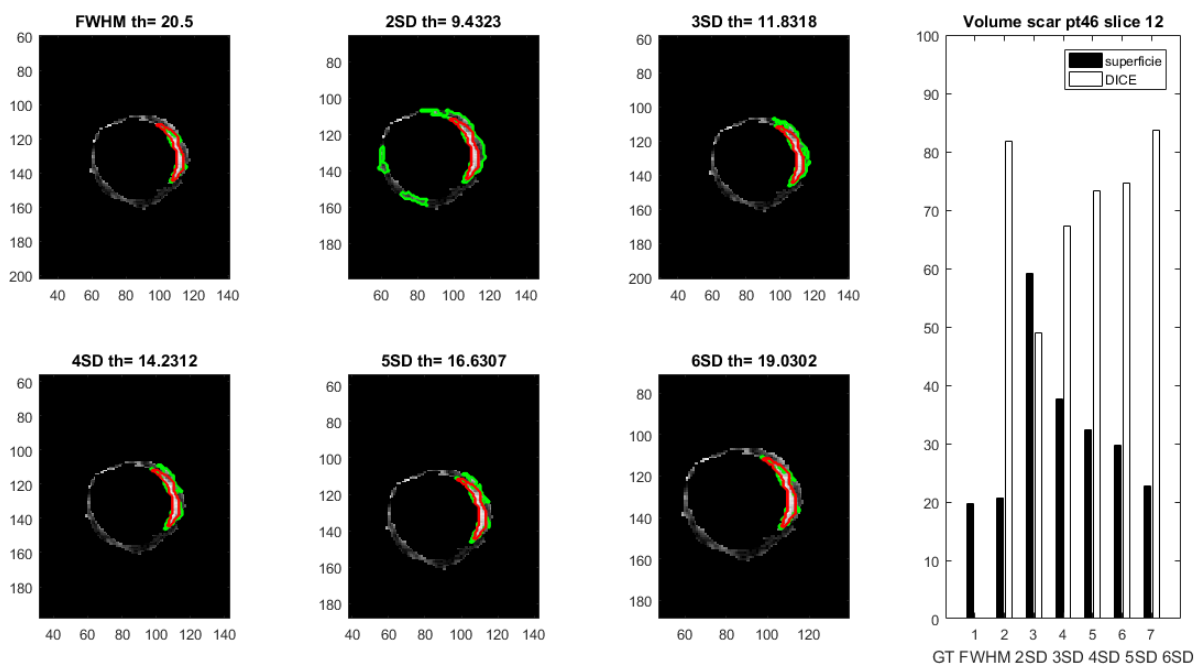


Figura 3.1-Slice 12 paziente 46, esempio di applicazione dei metodi di detezione

Il PT46 è caratterizzato da parete del miocardio molto sottile, con cicatrici subendocardiche molto evidenti lungo tutto l'asse lungo.

Il PT27 ha presentato invece una parete miocardica abbastanza spessa su tutto l'asse lungo, con infarti evidenti nella parte basale, mentre altre molto più rumorose, di dimensioni ridotte e "grigie" nella zona apicale. Tale aspetto ha costituito motivo di ambiguità nell'applicazione dei metodi.

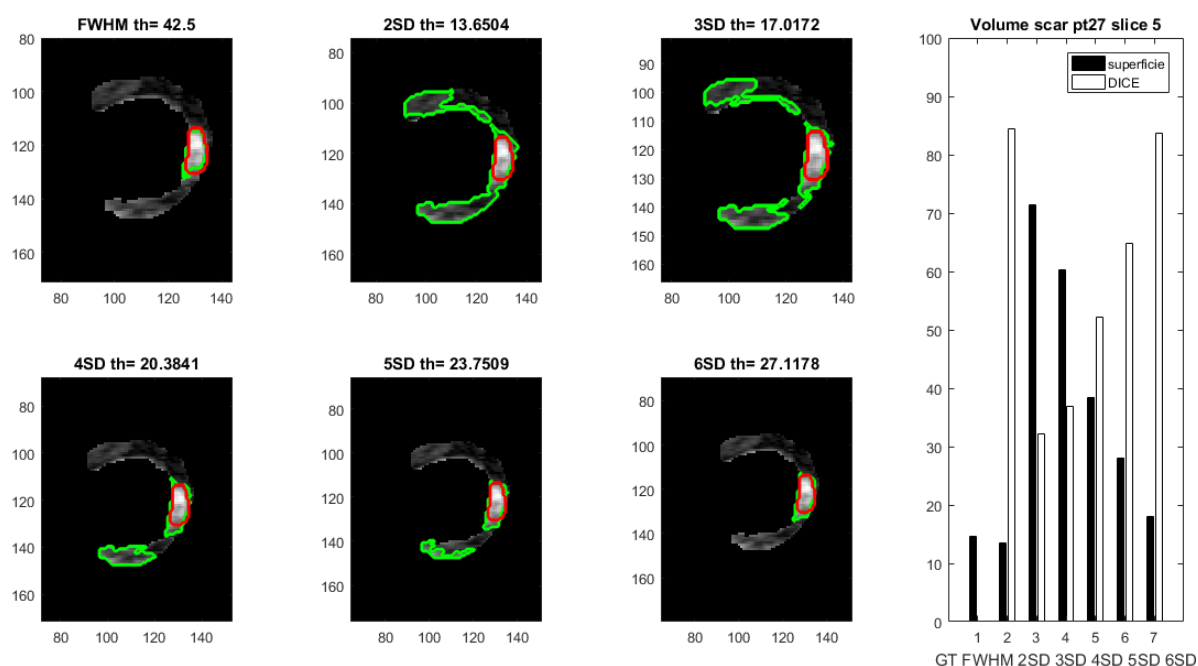


Figura 3.2: Slice 5 paziente 27, zona basale, esempio di applicazione dei metodi di detezione

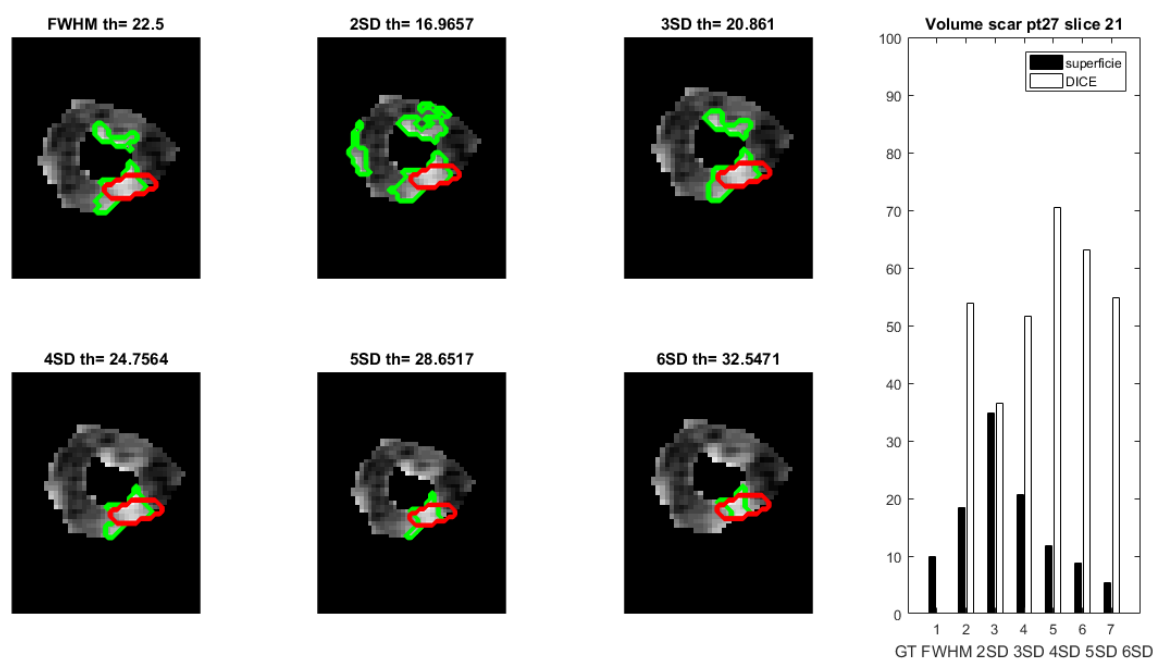


Figura 3.3: Slice 21, paziente 27, zona apicale, esempio di applicazione dei metodi di detezione

Il PT57, similmente al PT46, presentava delle cicatrici evidenti e che interessavano gran parte della semicirconferenza miocardica sinistra, soprattutto nella parte apicale.

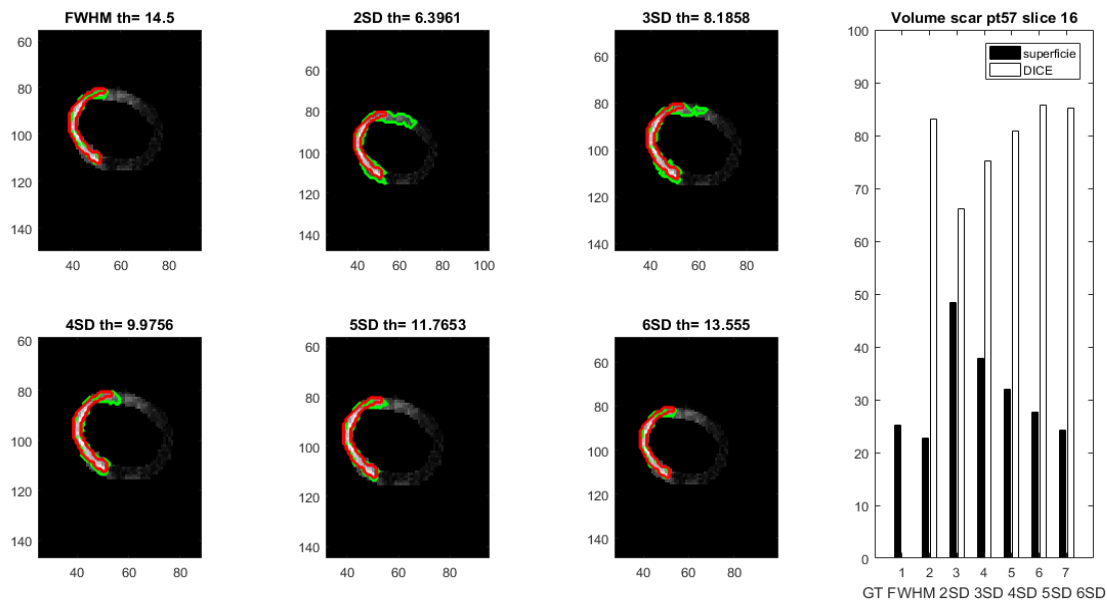


Figura 3.4: Slice 16, PT57, esempio di applicazione dei metodi di detezione

Il PT89 a differenza degli altri ha presentato scar solamente in 15 slices su 24, con infarti di dimensione minore proseguendo verso l'apice.

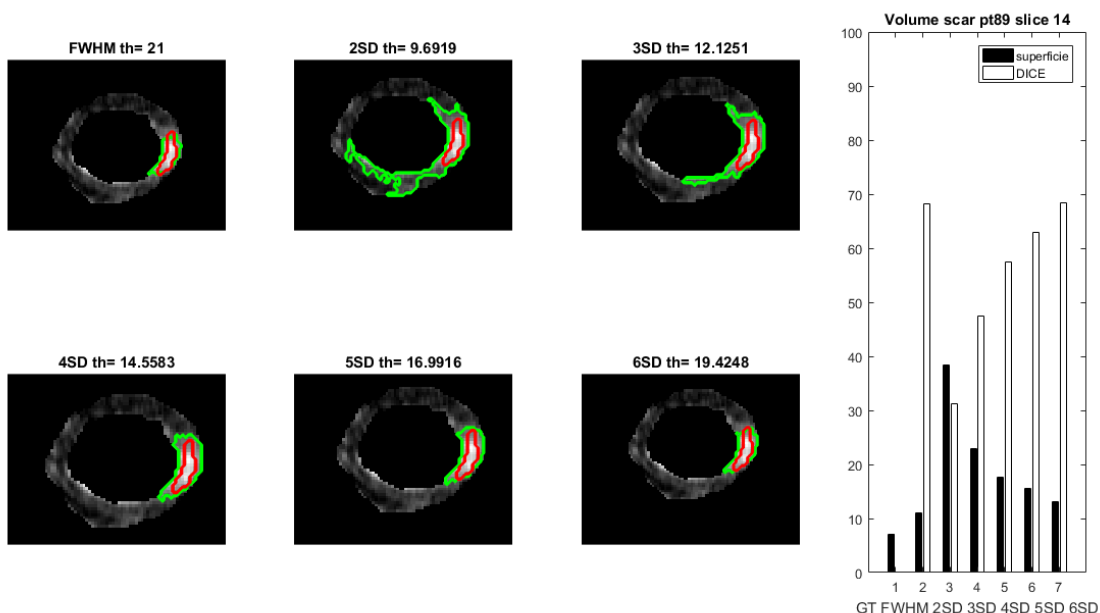


Figura 3.5: Slice14, PT89, esempio applicazioni metodi di detezione

Durante l'applicazione dei metodi è emersa sin da subito la maggiore capacità degli algoritmi di evidenziare zone infartuate che fossero in netto contrasto con il resto del tessuto miocardico. Da un punto di vista delle intensità dell'immagine, laddove ci fosse una regione con pixel con intensità spiccatamente elevata rispetto ad altri, gli algoritmi sono risultati più efficaci, conseguenza testimoniata anche dai valori del Coefficiente di Dice, come visibile nelle figure in alto.

Dall'analisi delle immagini sopra riportate si può osservare come ad un aumento del coefficiente di Dice corrisponda tendenzialmente anche una diminuzione del volume, il quale si avvicina progressivamente a quello delle cicatrici del riferimento. Osservando le immagini riportate è evidente come l'aumento della soglia porti ad una detezione sempre più accurata delle cicatrici e alla progressiva esclusione di rumore. L'insieme dei pixel appartenenti alla cicatrice risulta visibilmente iperintenso. La maggior parte delle slide analizzate dai pazienti ha presentato delle zone brillanti molto evidenti e distinte rispetto al resto del miocardio, ed è qui che i metodi sono risultati più efficaci.

Le maggiori "difficoltà" degli algoritmi nel rilevare delle cicatrici che approssimassero al meglio quelle di riferimento sono emerse proprio in presenza di intensità dei pixel dell'infarto non spiccatamente in contrasto con il resto del tessuto, come visibile ad esempio in figura 3.6. In condizioni di distribuzione di intensità piuttosto uniforme, infatti, un aumento della soglia, in particolare nel metodo n-SD, può portare al raggiungimento del valore di intensità massimo o addirittura al suo superamento, così che nessun pixel verrà annesso alla cicatrice.

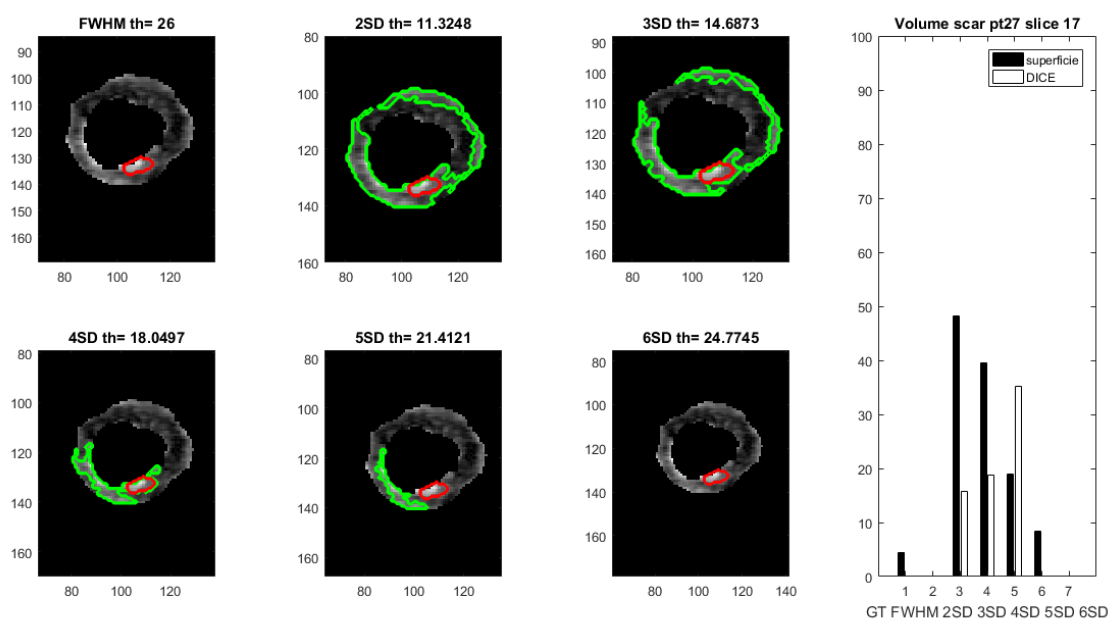


Figura 3.6 Esempio di applicazione dei metodi in caso di cicatrice “grigia”

Il motivo della non elevata contrapposizione dei toni può essere legato a due fenomeni: da un lato è possibile che l’immagine di Risonanza Magnetica sia stata acquisita ad una distanza temporale dall’iniezione del mezzo di contrasto non sufficiente a garantire la diffusione dello stesso nello spazio extracellulare. D’altro canto, poiché i possibili stadi dell’infarto miocardico sono diversi e diverse sono le caratteristiche del tessuto coinvolto, laddove questo non sia altamente compromesso non ci sarà abbastanza volume per ospitare il mezzo di contrasto e di conseguenza i pixel associati e tale zona risulteranno “grigi”. Se da un lato, quindi, i metodi sembrano efficaci per zone “bianche”, rischiano di non evidenziare cicatrice per zone “grigie”, associate ad esempio a condizione di infarto reversibile. La figura ... mostra infatti come da un lato i due metodi con soglie maggiori non riescano affatto a rilevare la cicatrice, e dall’altro la diminuzione della soglia non assicura di individuare proprio i pixel di interesse, poiché non in netto contrasto con il resto dell’immagine. Si riporta di seguito il grafico esemplificativo dell’andamento del coefficiente di Dice nel paziente 27, avente zona apicale caratterizzata da cicatrici “grigie”.

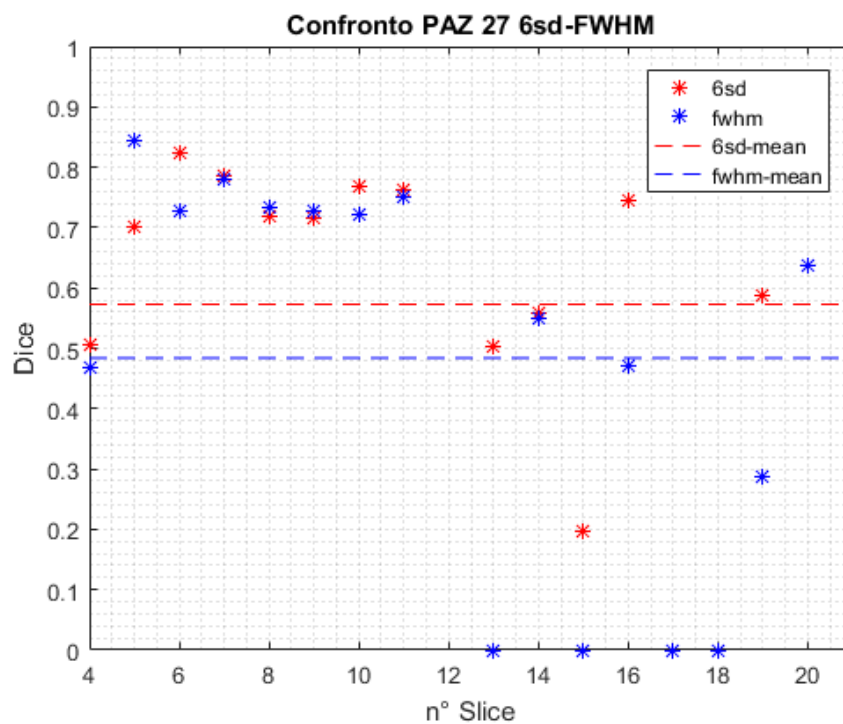


Figura 3.7 Andamento coefficiente di Dice per le immagini del paziente 27

Risulta immediato constatare come nelle prime sezioni, relative alla zona basale, interessata da notevole intensificazione, i coefficienti del metodo FWHM e 6SD si mantengano con andamento regolare, mentre il tutto risulta più rumoroso nella parte apicale.

Una bassa accuratezza nella stima della regione coinvolta può essere anche connessa alla procedura di segmentazione. Durante la delineazione dei bordi, infatti, è possibile che vengano esclusi proprio i pixel appartenenti alla cicatrice. Il fenomeno si verifica proprio perché non sempre è evidente la distinzione tra la cicatrice o, in generale, tessuto miocardico, e blood pool. Un esempio è riportato in figura 3.8.

PT 89 Slice 2 6SD th= 14.3533

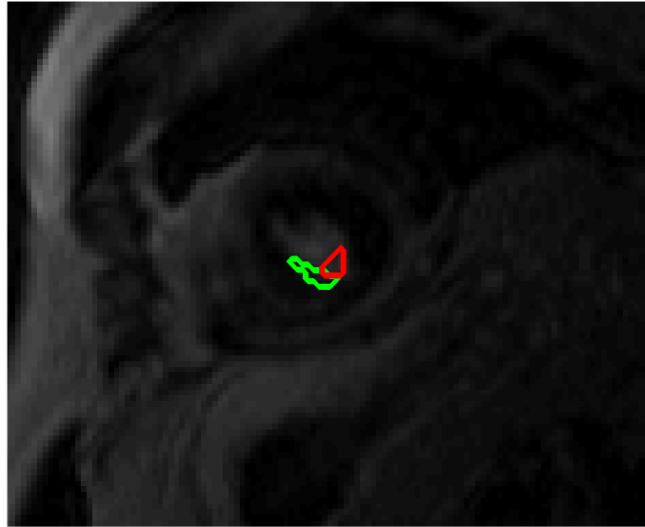


Figura 3.8-Esempio di scar esclusa dalla segmentazione

Applicando ripetutamente i sistemi di individuazione delle cicatrici alle varie slices si possono intuire delle proprietà e delle differenze, ancora da un punto di vista qualitativo, tra i due metodi. La FWHM, che agisce basandosi sulla selezione di un pixel molto intenso, ha una variabilità molto ridotta, quindi maggiormente ripetibile per una stessa slice nel caso in cui vi si effettuassero molteplici applicazioni. Se da un lato, infatti, è da riconoscere la capacità dell'FWHM nell' evidenziare ripetutamente la stessa porzione di pixel più intensi, dall'altra il metodo può introdurre dei "falsi positivi" quando la distribuzione non presenta intensificazione o quando in generale la distribuzione di intensità è abbastanza uniforme. Causa del fenomeno è probabilmente da cercare nella procedura stessa. Il metodo prevede infatti che il pixel selezionato dall'utente sia presumibilmente un pixel appartenente alla cicatrice. Qualora le intensità del miocardio fossero uniformi nella sezione in esame, o addirittura si ritenesse che nella sezione esaminata non ci sia infarto, comunque l'utente non potrebbe sottrarsi dal selezionare un punto, che, essendo simile a molti altri, determinerà il reclutamento di gran parte dei pixel del miocardio. Il fenomeno è ad esempio mostrato nella 3.9.

FWHM th= 25

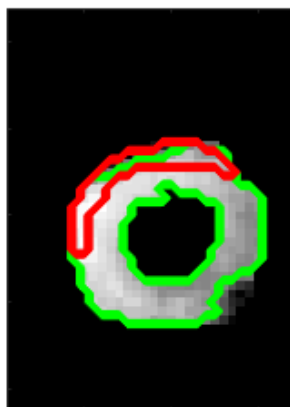


Figura 3.9-Esempio di applicazione dell'FWHM ad un miocardio con intensità uniforme

Una caratteristica della slice che può impedire l'evidenziazione di tessuto non infartuato da parte dell'FWHM è la presenza di pixel isolati iperintensivi, dovuti ad esempio al blood pool o in generale a rumore, che permettono di sollevare la soglia e fare in modo che non vengano rilevate cicatrici a seguito della correzione al 5%.

Il fenomeno della sovrastima può ovviamente verificarsi anche per l'n-SD, soprattutto per soglie contenute. La differenza sostanziale, però, risiede nella possibilità, nel secondo sistema, di modificare la soglia attraverso la variazione del fattore n, e soprattutto nella elevata variabilità del risultato, funzione delle altrettanto variabili proprietà della regione di interesse selezionata dall'utente (numero di pixel, istogramma dell'intensità, media e deviazione standard). Ripetendo le applicazioni sulla stessa slice, se nel metodo FWHM si otterranno risultati estremamente ripetibili, nell'SD semplicemente variando la zona di miocardio selezionata, o la sua estensione, o la distribuzione delle intensità dei pixel al suo interno, si potranno ottenere risultati completamente diversi. Qualora l'utente, a causa di un'ipotetica uniformità delle intensità, fosse indotto a pensare che la slice non presenti infarto, semplicemente selezionando una ROI molto vasta ed eterogenea, è possibile che il metodo non mostrerà cicatrici. La stessa cosa avviene difficilmente per l'FWHM. In questo caso, infatti, il parametro, maggiormente oggettivo, che determina la cicatrice definitiva è il massimo di intensità della ROI, che spesso coincide con il massimo dell'intera sezione del miocardio. Ci sarà quindi minore variabilità.

3.2 Analisi quantitativa

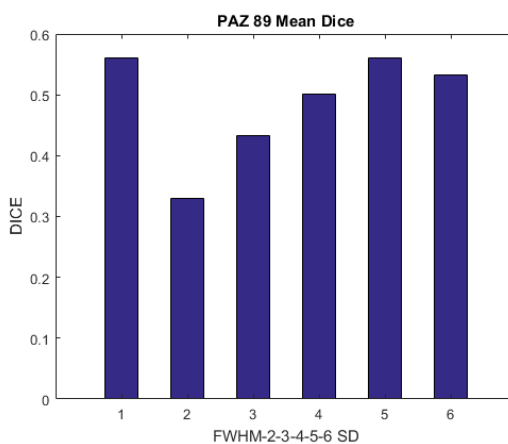
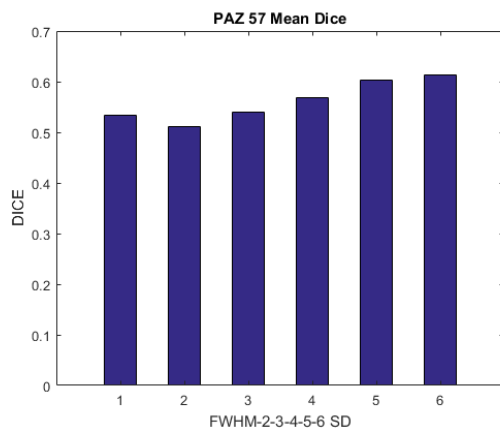
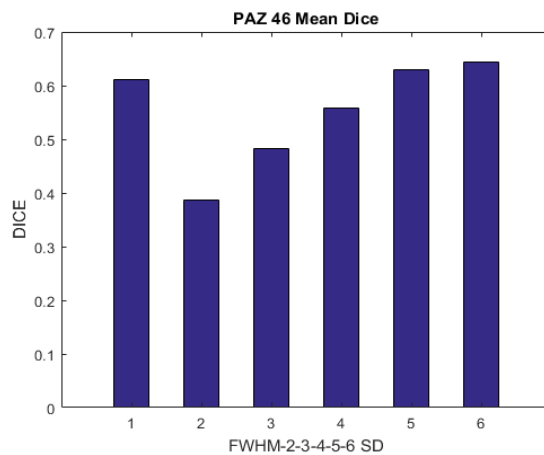
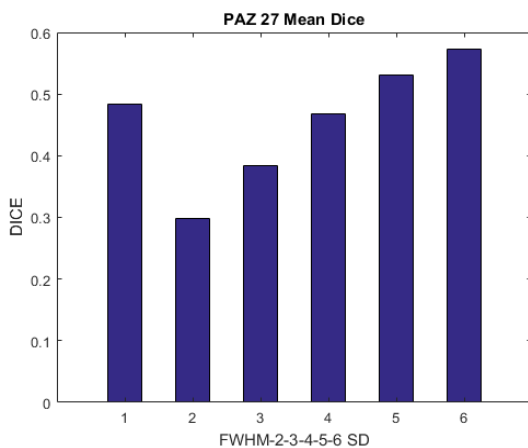
3.2.1 Volumi

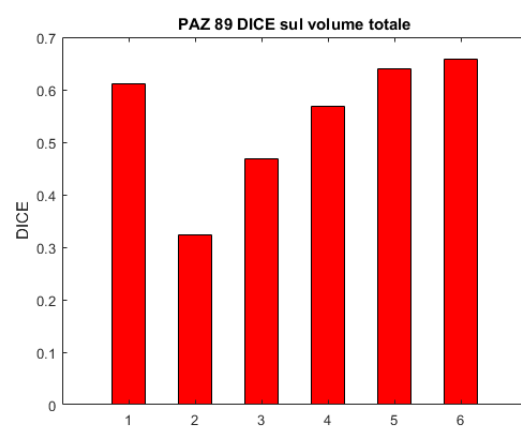
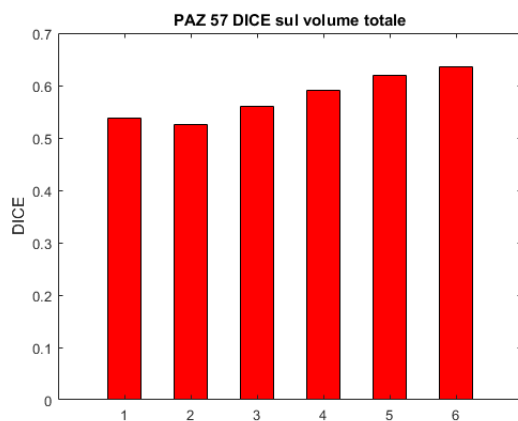
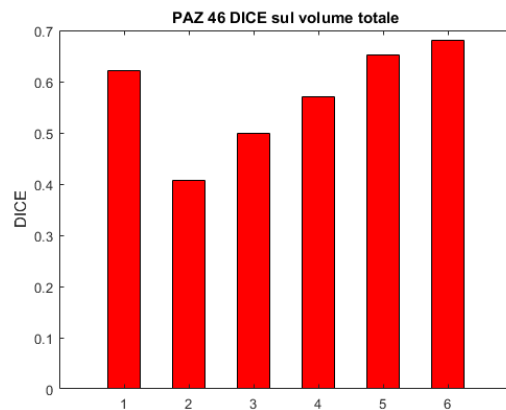
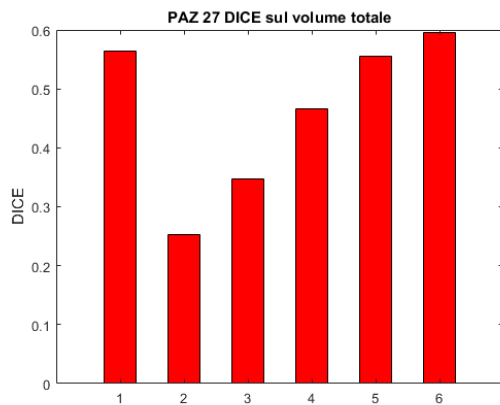
A partire dal calcolo dei Coefficienti di Dice per ciascuna slice e per ciascuna delle sei cicatrici ad essa associate emergenti dai metodi, si è proceduto all'analisi quantitativa dei risultati.

Del Dice ottenuto per tutte le slice è stata calcolata la media e la deviazione standard, i cui valori, per i quattro pazienti, sono qui riportati:

DICE MEDIO (dev std) sulle sezioni

	FWHM	2SD	3SD	4SD	5SD	6SD
PT27	0,49 (0.30)	0,3 (0.19)	0,38(0.23)	0,47 (0.27)	0,53 (0.26)	0,57 (0.27)
PT57	0,53 (0.24)	0,51 (0.17))	0,54 (0.16)	0,57 (0.15)	0,60 (0.16)	0,61 (0.16)
PT46	0,61 (0.16)	0,39 (0.10)	0,48 (0.12)	0,56 (0.13)	0,63 (0.13)	0,64 (0.17)
PT89	0,56 (0.25)	0,33 (0.17)	0,43 (0.21)	0,50 (0.23)	0,56 (0.24)	0,53 (0.29)





Come si evince dalla tabella e dai diagrammi sulle sezioni, i metodi che hanno restituito risultati maggiormente simili al riferimento sono stati il 6SD per i primi tre, seguito dal 5SD e dall'FWHM. Le deviazioni standard dei coefficienti risultano simili per i vari metodi.

I coefficienti di Dice calcolati sull'intero volume rispecchiano approssimativamente gli andamenti nelle singole slice. Mentre i primi sono stati calcolati solamente sulle sezioni interessate da scar, il Dice sul volume fornisce un'informazione integrale, considerando anche intere sezioni in cui non c'è scar, penalizzando quindi eventualmente quei casi in cui uno dei metodi abbia rilevato una scar sebbene non ci fosse.

I volumi calcolati sull'intero miocardio sono stati normalizzati rispetto al valore di riferimento per essere confrontati tra loro:

Volume fornito dal metodo/Volume Ground Truth

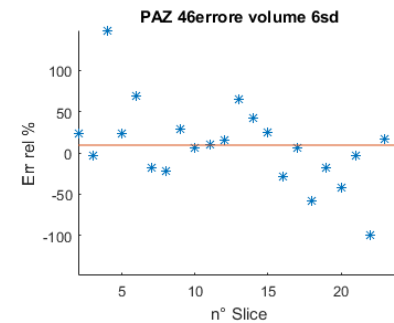
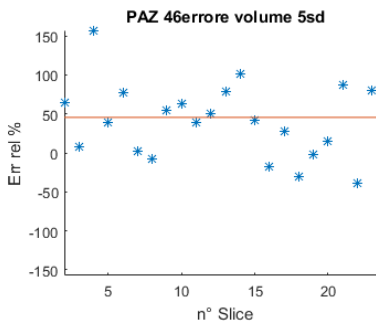
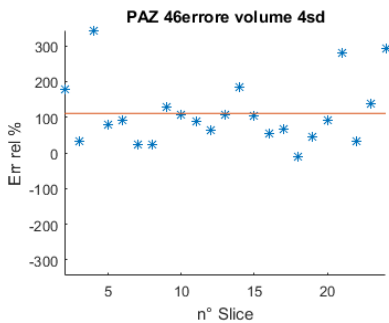
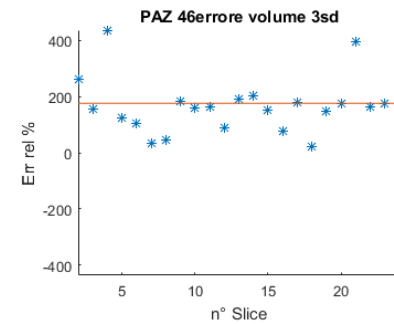
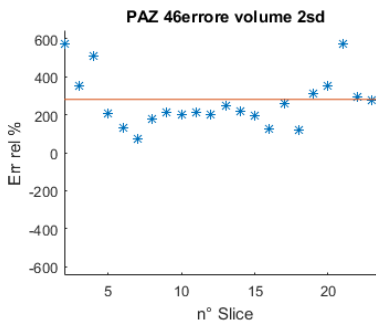
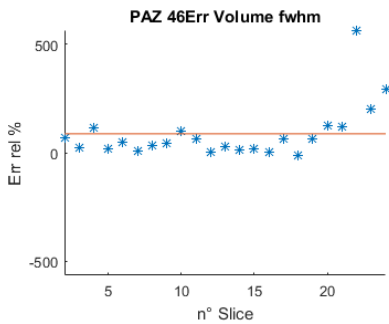
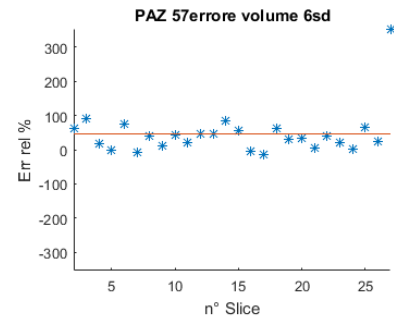
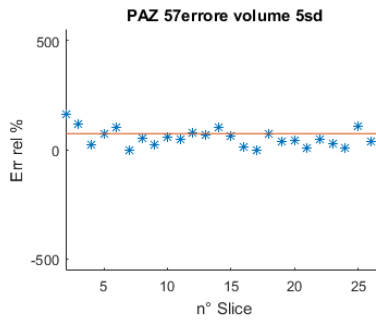
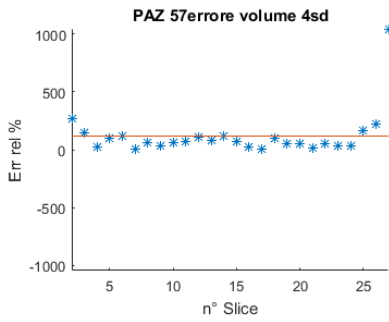
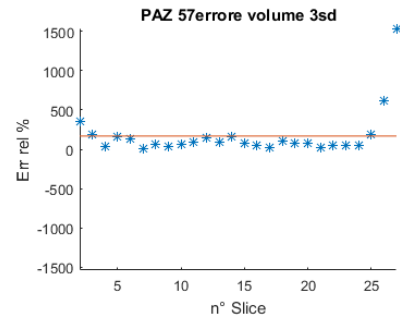
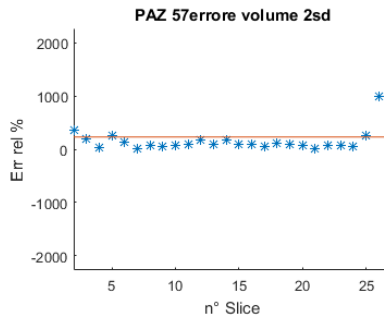
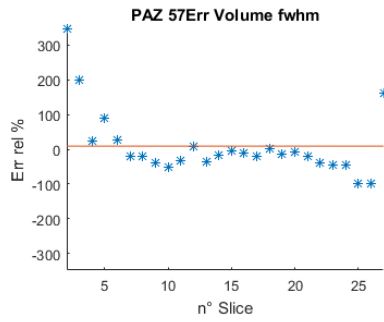
	FWHM	2SD	3SD	4SD	5SD	6SD
PT27	1,03	5,02	3,26	1,94	1,33	1,02
PT57	1,14	2,12	1,89	1,69	1,50	1,32
PT46	1,54	3,25	2,43	1,91	1,39	1,10
PT89	1,50	4,53	2,71	1,96	1,48	1,20

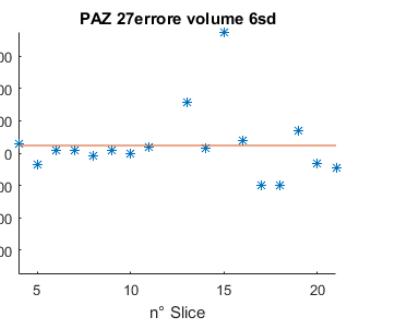
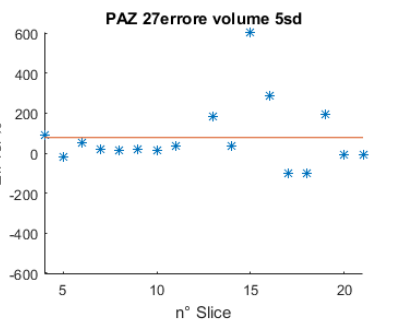
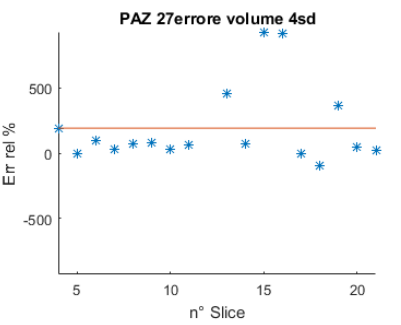
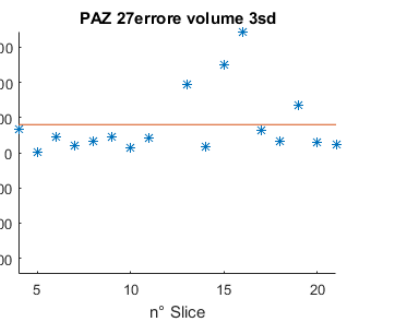
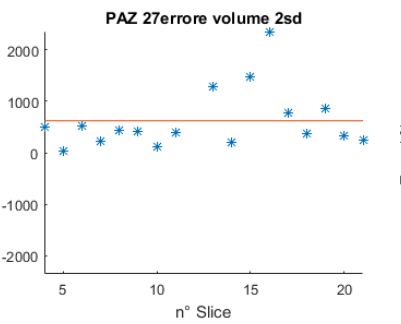
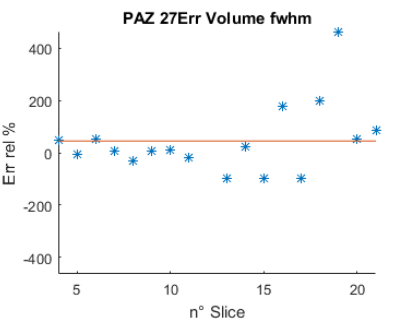
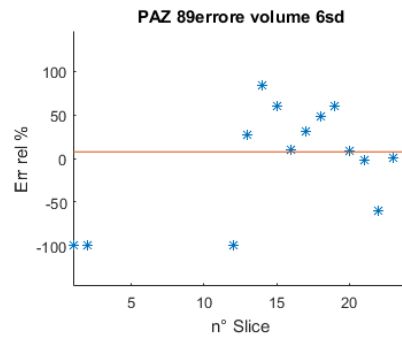
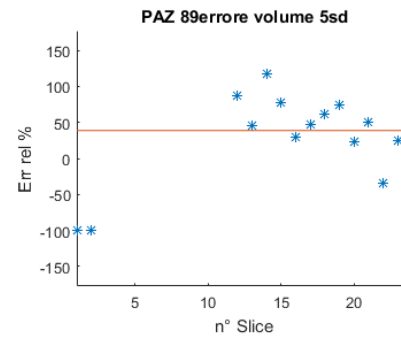
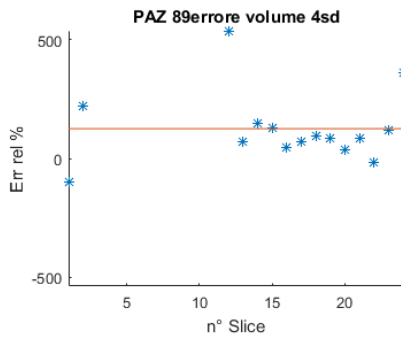
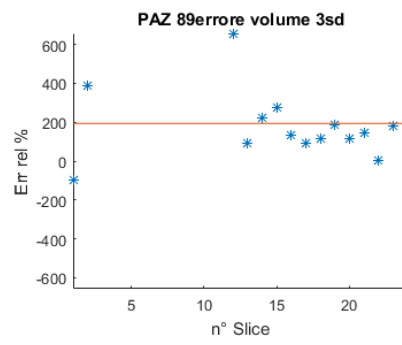
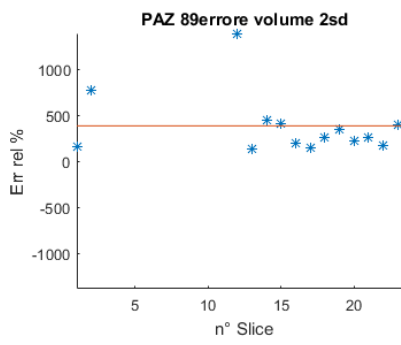
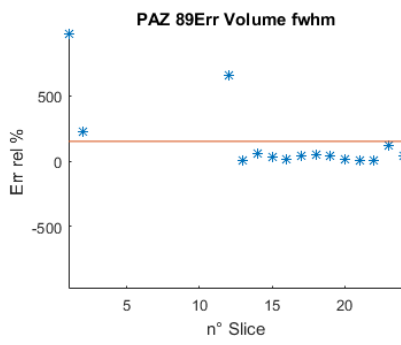
Come per i coefficienti, anche per i volumi il 6SD risulta essere più accurato, seguito da FWHM e 5SD. Da notare il fatto che tutti i valori sono maggiori dell'unità, quindi in tutti i casi si ha in media una sovrastima della cicatrice totale. La valutazione dei volumi delle singole scar, o delle superfici se si pensa ad una sezione come ad un piano, è avvenuta calcolando l'errore relativo percentuale, per ciascuna slice, come rapporto:

$$E\% = \frac{\text{Area metodo} - \text{Area Ground Truth}}{\text{Area Ground Truth}} * 100.$$

E' stata quindi calcolata la media per ciascun paziente. I risultati ottenuti sono stati poi graficati:

Distribuzione errore relativo percentuale sui volumi delle singole sezioni





Tutti gli algoritmi mostrano un'oscillazione dell'errore attorno ad un valor medio, largamente variabile tra i vari metodi e che trova i valori minimi nel 6SD ed in parte nell' FWHM, come mostrato nella seguente tabella:

Valori medi degli errori relativi percentuali sui volumi

	FWHM	2SD	3SD	4SD	5SD	6SD
PT27	45	620	399	191	78	24
PT57	9	229	169	118	73	46
PT46	87	281	176	111	45	9
PT89	151	384	194	126	39	8

Sono inoltre riportate le **deviazioni standard**:

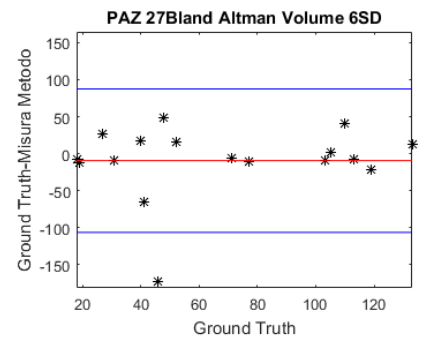
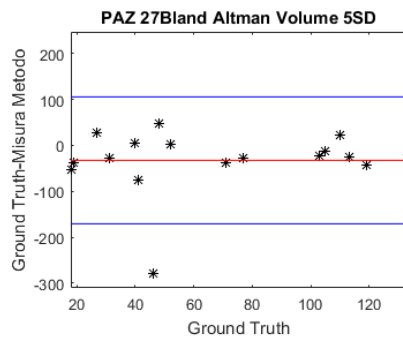
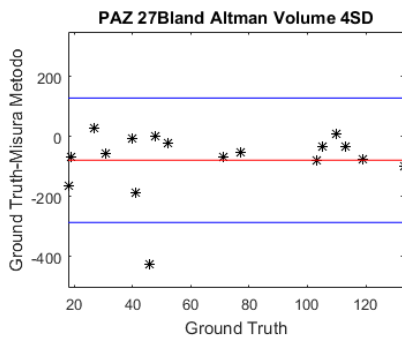
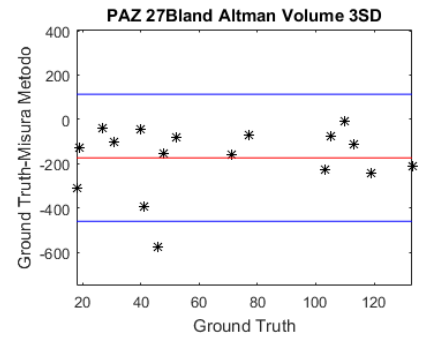
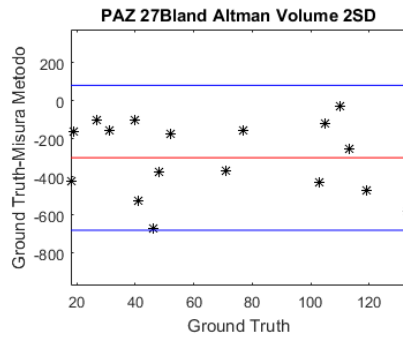
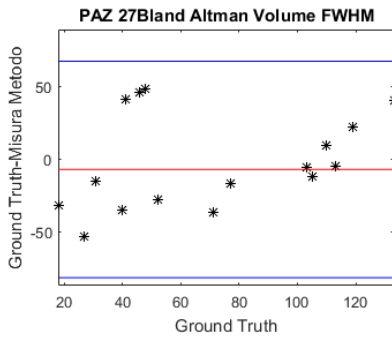
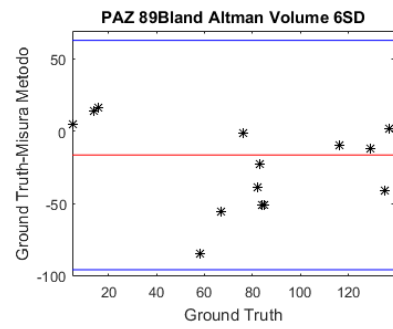
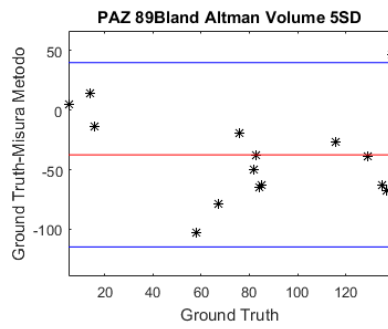
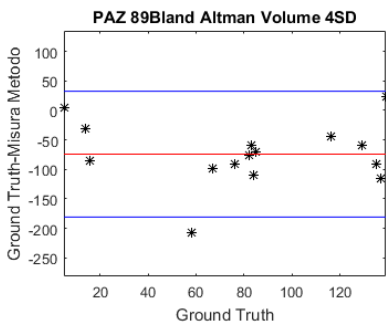
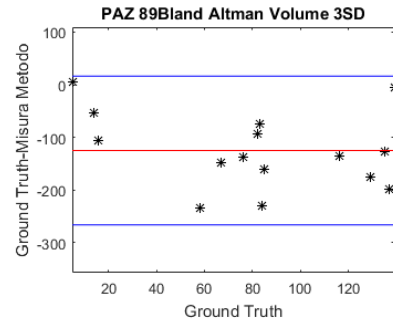
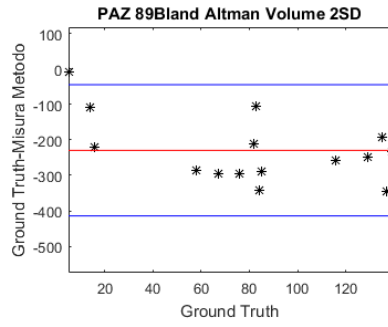
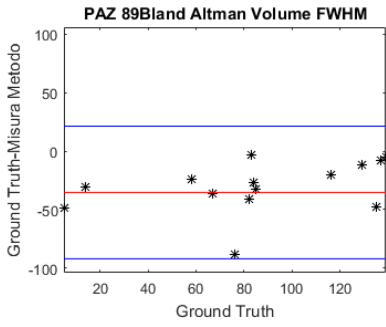
	FWHM	2SD	3SD	4SD	5SD	6SD
PT27	136	592	481	306	169	109
PT57	96	457	306	200	106	69
PT57	125	156	111	91	52	49
PT89	283	326	182	153	74	72

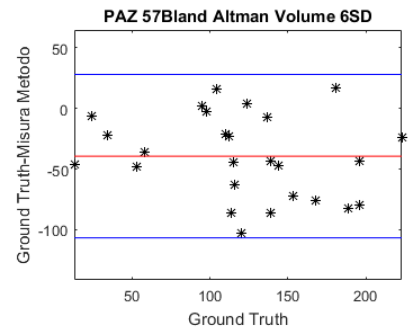
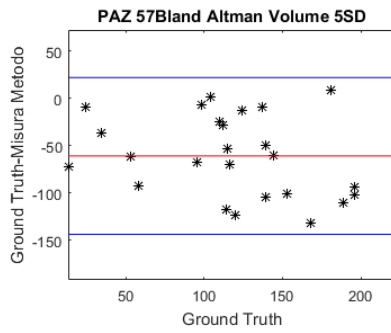
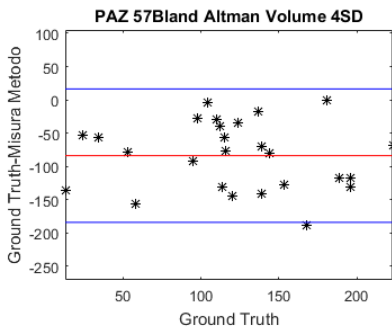
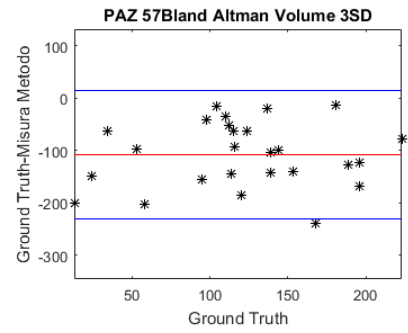
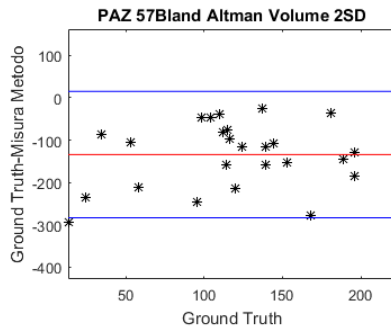
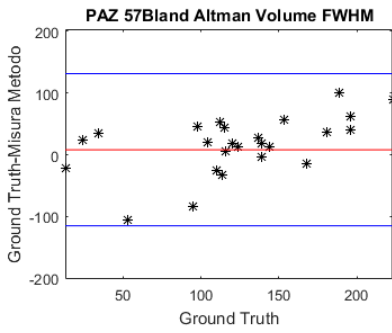
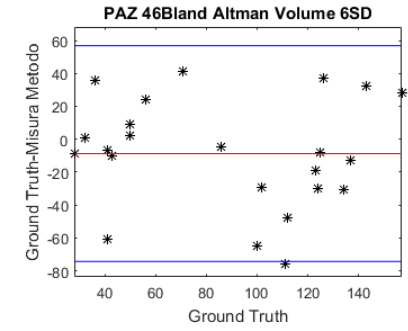
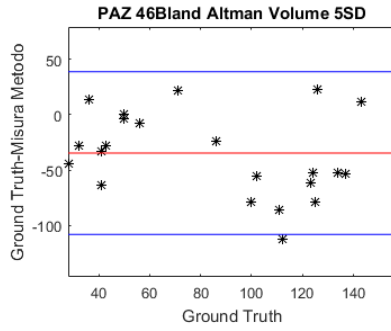
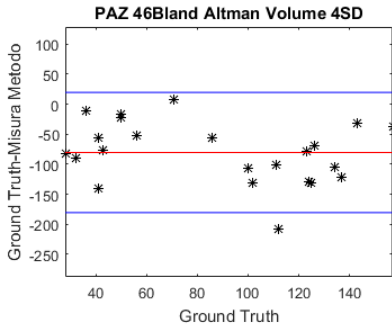
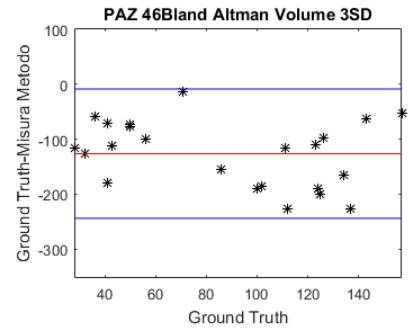
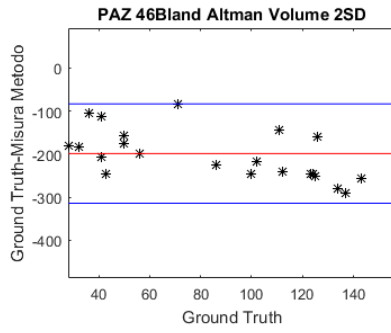
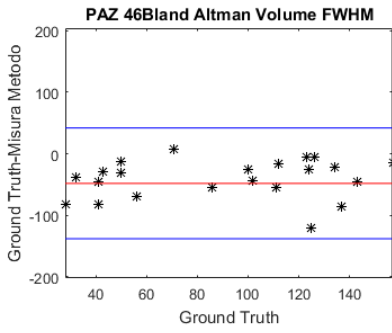
Da queste ultime si può riflettere sulla notevole variabilità dei metodi, che in relazione a differenti aspetti come segmentazione, livelli di grigio, interazione con l'utente, rumore, possono produrre risultati più o meno accurati.

Le misure ottenute sono state confrontate poi tramite l'analisi di Bland Altman, tipico strumento di valutazione dell'accuratezza di una misura in relazione al riferimento. In ascissa infatti vengono riportati i valori dei volumi forniti dal gold standard, valutati come numero di pixel posti ad 1 per ciascuna maschera delle cicatrici di riferimento. In ordinata viene invece posta la differenza tra il valore fornito dallo strumento di misura, nel presente caso il metodo di detezione, e il valore di riferimento, in corrispondenza della stessa slice. Della distribuzione ottenuta viene valutato il valore medio (bias) e graficato insieme alla deviazione standard moltiplicata per il fattore 1.96, che definisce l'intervallo di confidenza. Quet'ultima è particolarmente significativa della variabilità della misurazione.

Di seguito sono riportati i grafici:

Bland-Altman Volumi





Si ricorda che Bland Altman risulta tanto attendibile quanto maggiore è il numero di misurazioni effettuate. Nel presente lavoro viene riportato, per ciascun paziente, un numero di valutazioni pari al numero di slice che presentavano una cicatrice e del cui miocardio fosse stata in precedenza effettuata la segmentazione. E' possibile quindi che per il paziente 57, con un numero di acquisizioni totali pari a 32, rispetto alle 24 degli altri, mostri risultati maggiormente accurati.

Per una migliore fruibilità degli esiti, si riportano i valori di bias e intervallo di confidenza ($\text{std} \cdot 1.96$) in tabella:

MEAN B-A	FWHM	2SD	3SD	4SD	5SD	6SD
PT27	-7	-300	-173	-79	-32	-9
PT57	8	-134	-108	-84	-61	-39
PT46	-48	-199	-126	-81	-35	-9
PT89	-35	-230	-125	-74	-37	-17

1.96*SD B-A	FWHM	2SD	3SD	4SD	5SD	6SD
PT27	74	381	287	207	138	97
PT57	123	149	123	100	83	67
PT46	90	115	117	100	74	66
PT89	57	185	141	107	77	79

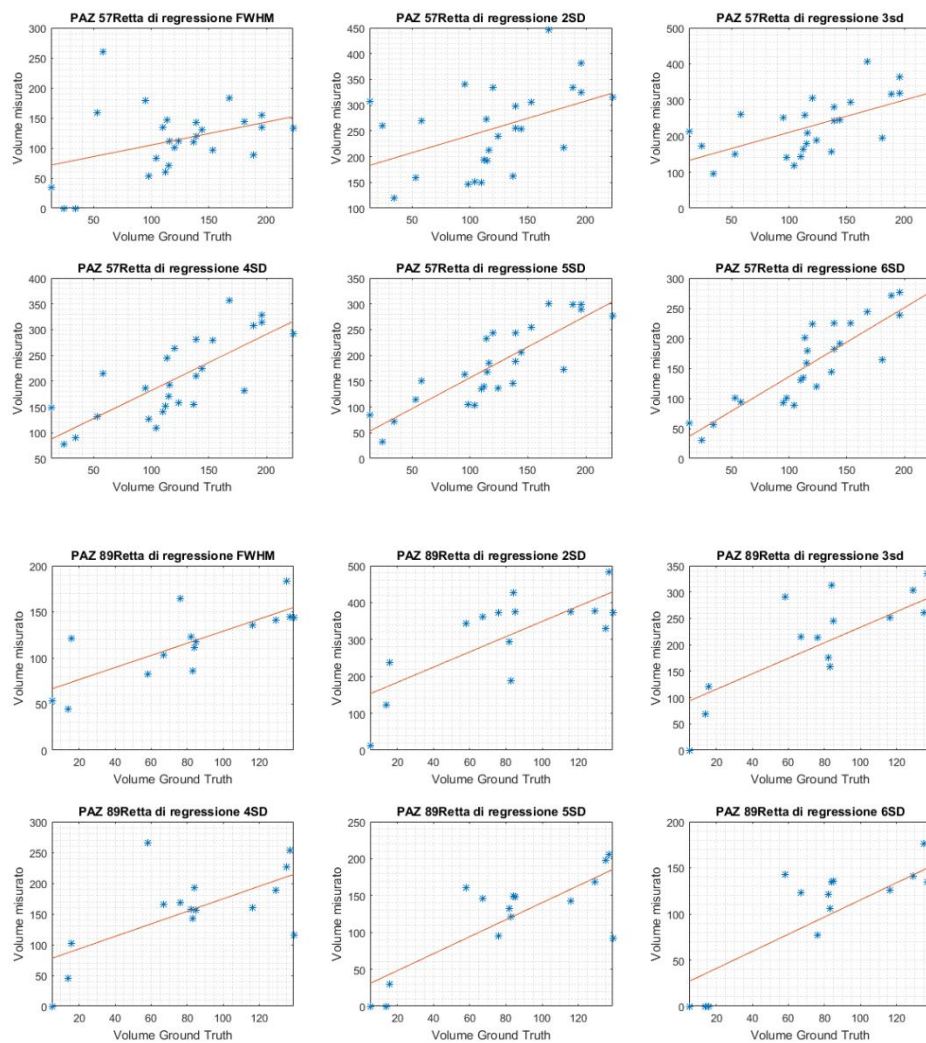
E' interessante notare come, sebbene i valori medi siano differenti tra i metodi ed in tali termini il 6SD possa definirsi il migliore, dal punto di vista della variabilità FWHM, 5SD e 6SD risultano avere deviazioni confrontabili. In particolare la similarità del 5 e 6 SD potrebbe essere legata al fatto che, pur variando la soglia, il sistema di misurazione nei due casi è lo stesso.

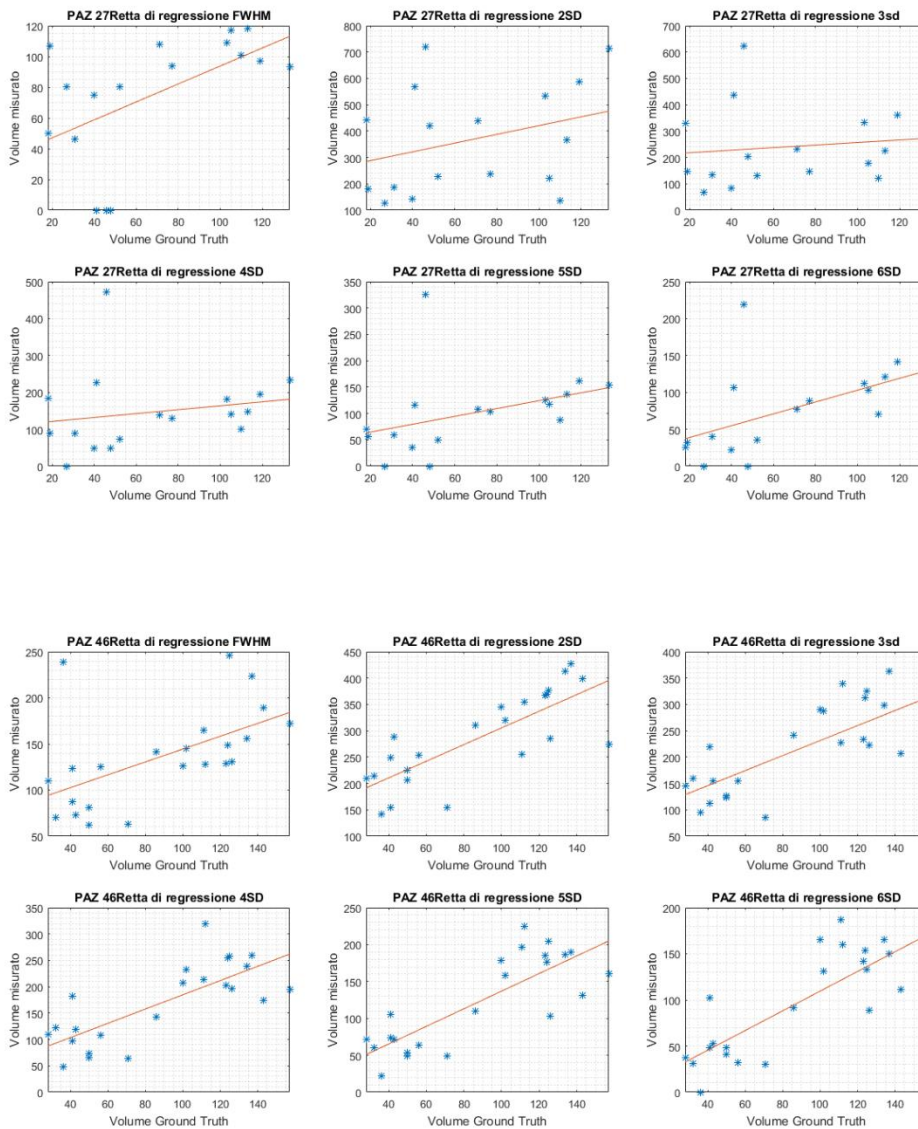
La distribuzione dei punti nel grafico Bland Altman è spesso utile per stabilire una relazione tra la differenza rispetto al gold standard e la magnitudo del valore da rilevare. Osservando i grafici si può asserire che i sistemi di detezione delle cicatrici analizzati non presentano tale dipendenza, bensì introducano un errore assoluto sistematico.

La valutazione dei sistemi di misura spesso passa attraverso l'individuazione di un modello lineare che permetta di legare il valore reale, da rilevare, a quello fornito dal sistema stesso. Quest'ultima è un'operazione di approssimazione, che ha come scopo da

un lato di valutare l'accuratezza del metodo, e dall'altro di ottenere dei valori teorici della grandezza misurata senza la necessità della sperimentazione. Per ciascun metodo di detezione è stata quindi individuata la relativa retta di regressione tramite il metodo dei minimi quadrati, volto alla ricerca dei parametri che minimizzino la norma dell'errore tra i valori previsti dal modello, in questo caso lineare, e i dati sperimentali.

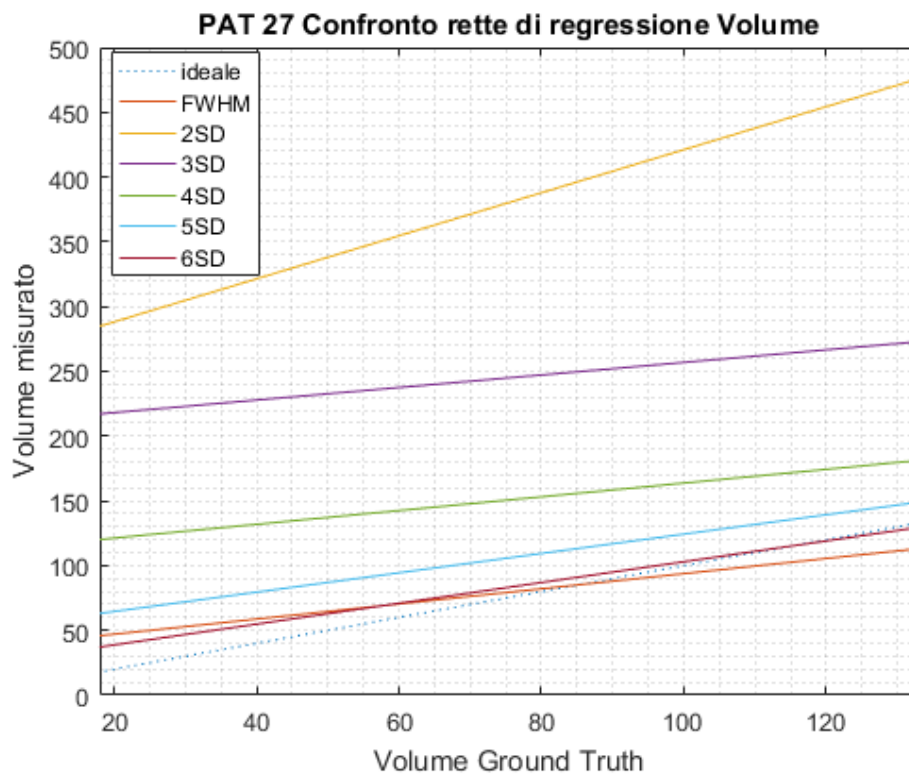
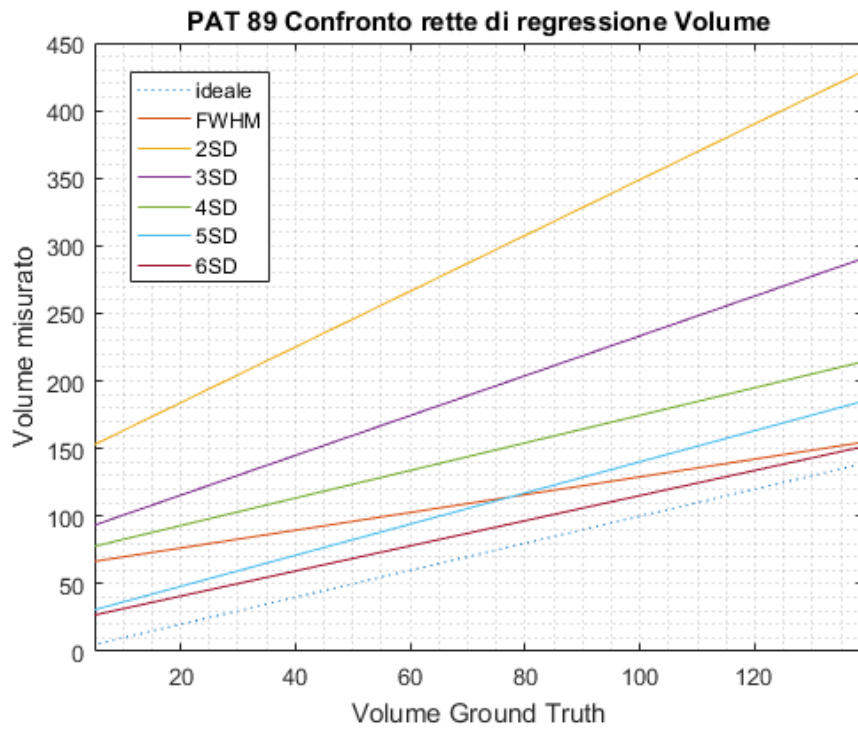
Seguono i confronti tra le rette per ciascun metodo e di ognuna con i dati sperimentali:

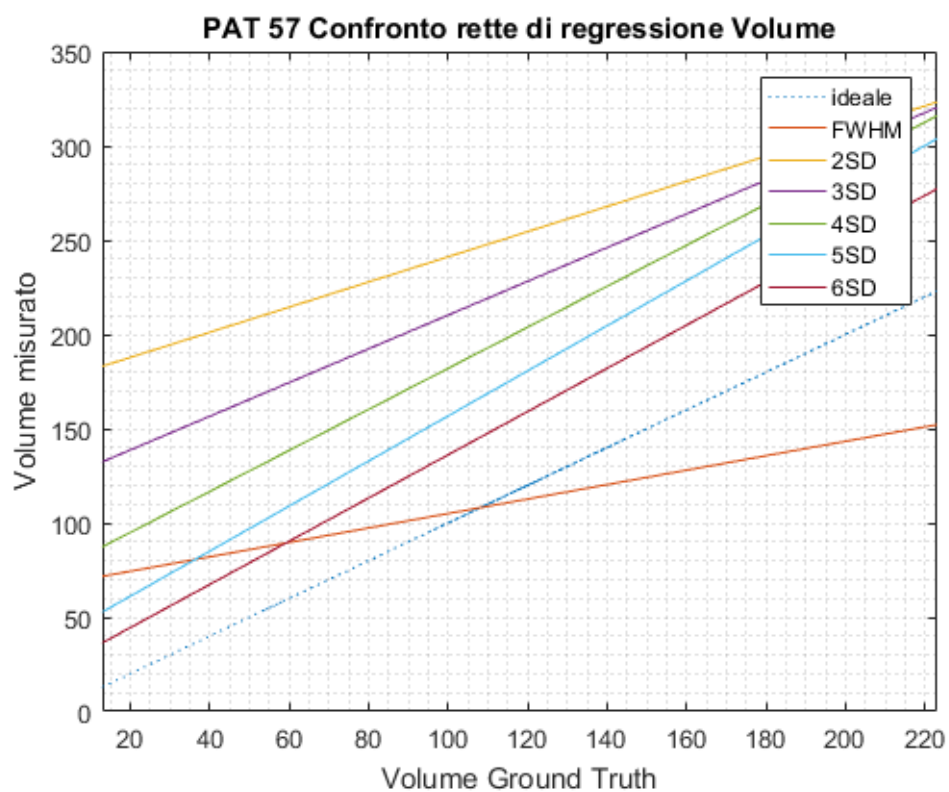
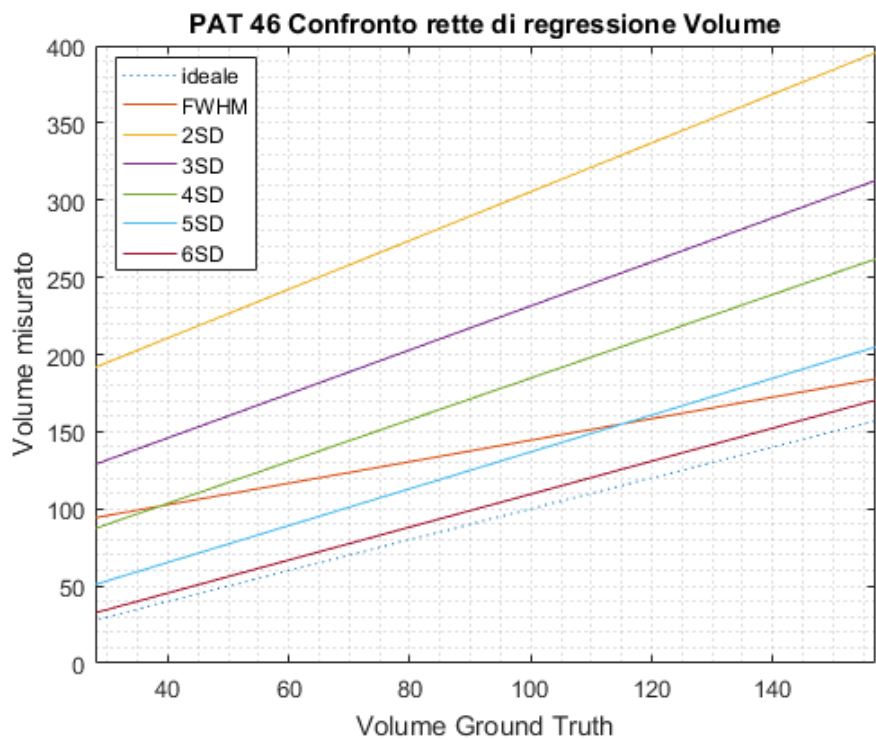




Osservando le posizioni dei punti in relazione alla retta approssimante, si può notare come i metodi 5SD e 6SD presentino spesso una distribuzione qualitativamente lineare, riprodotta in certi casi anche dall'FWHM, mentre risulta molto più disordinata per il metodo 2SD, come ad esempio nel paziente 27 e nel 57. Dal paziente 46, osservando i risultati forniti dagli n-SD, si nota per tutti una distribuzione relativa dei punti rispetto alla retta abbastanza simile, il tutto ovviamente scalato rispetto all'offset, che suggerisce e conferma come appunto il principio alla base sia comune.

Di seguito vengono sovrapposte le rette per ciascun paziente ai fini di un confronto:





La retta di regressione ideale nel presente caso, poiché i metodi dovrebbero restituire il valore in ascissa, corrisponde alla bisettrice. Nei grafici le bisettrici sono mostrate in tratteggio. Nonostante le rette non coincidano con la bisettrice si può caratterizzare il sistema attraverso il coefficiente angolare ed il termine noto di ciascuna retta. Il primo esprime la sensibilità della metodologia a modificare il risultato in risposta a variazioni del valore da misurare, mentre il secondo costituisce l'offset. Osservando i grafici è evidente come le sensibilità dei metodi SD siano simili, mentre è differente quello dell' FWHM, che in particolare risulta meno sensibile ad aumenti del volume della cicatrice. La tendenza ad una sensibilità più elevata nell'n-SD potrebbe essere legata, come accennato in precedenza, alla maggiore variabilità degli stessi in relazione alle caratteristiche della regione selezionata dall'utente. La presenza di offset positivi per tutti i metodi suggerisce la tendenza complessiva di questi ultimi a sovrastimare i volumi, in modo tanto maggiore quanto minore è il valore della soglia, procedendo quindi dal 6 al 2 SD, mentre l'FWHM fornisce un grado di amplificazione confrontabile con quello del 4- 5SD, come emerso anche dall'analisi degli errori.

Vengono di seguito riportati i valori di offset e sensibilità nei vari casi:

OFFSET	FWHM	2SD	3SD	4SD	5SD	6SD
PT89	63	143	86	73	25	22
PT46	75	147	89	49	18	3
PT57	67	174	121	73	37	22
PT27	35	255	208	111	50	23

SENSIBILITA'	FWHM	2SD	3SD	4SD	5SD	6SD
PT89	0,7	2,1	1,5	1,0	1,2	0,9
PT46	0,7	1,6	1,4	1,4	1,2	1,1
PT57	0,4	0,7	0,9	1,1	1,2	1,1
PT27	0,6	1,7	0,5	0,5	0,7	0,8

3.2.2 Transmuralità

I risultati relativi alla transmuralità sono stati valutati ancora una volta tramite il confronto con quelli provenienti dal riferimento.

In generale i risultati confrontati con quelli di riferimento non sono particolarmente soddisfacenti poiché l'approssimazione nel calcolo della transmuralità, anche in quei metodi che sono risultati più accurati per i volumi, è elevata ma si può giustificare il fenomeno pensando alle diverse variabili che concorrono a produrre errore su tale grandezza. Oltre agli errori generali come il rumore dovuto al blood pool e il “grigio” dei pixel associati ad infarti non gravi, il primo aspetto compromettente è, come già affermato, il volume della regione infartuata individuata che, laddove maggiore, fornirebbe transmuralità maggiori e viceversa. Nel presente lavoro, inoltre, è stata utilizzata la maschera del miocardio sia per il calcolo della transmuralità delle cicatrici fornite dai metodi che per quelle di riferimento. Mentre le prime sono, per loro natura, una porzione delle maschere totali, le seconde sono da esse indipendenti, soprattutto in termini di sovrapponibilità dei bordi. Di conseguenza è probabile che laddove il bordo della cicatrice di riferimento non approssimi quello della maschera, il calcolo del rapporto tra spessore della cicatrice del Ground Truth e quello della parete può essere inaccurato. D'altro canto si è ritenuto di dover calcolare la transmuralità rapportando entrambe le cicatrici da confrontare ad uno stesso denominatore, ovvero la maschera della segmentazione. L'idea che nell'offset sia incluso proprio il gap tra i bordi di maschera e cicatrice del Ground Truth è avvalorata dal fatto che, appunto, i metodi mostrano dei risultati simili tra loro per molte delle slice.

Nell'immagine riportata in basso è evidente il problema della non coincidenza dei bordi di Ground Truth e maschera, che quindi può provocare una sovrastima della transmuralità, insieme all'aspetto relativo al volume maggiore del dovuto. Allo stesso tempo il maggiore rumore visibile nella parte inferiore della cicatrice del 6SD sul bordo interno tenderebbe ad abbassare il valore della transmuralità, poiché esso corrisponde ad una media sull'intero arco interessato.

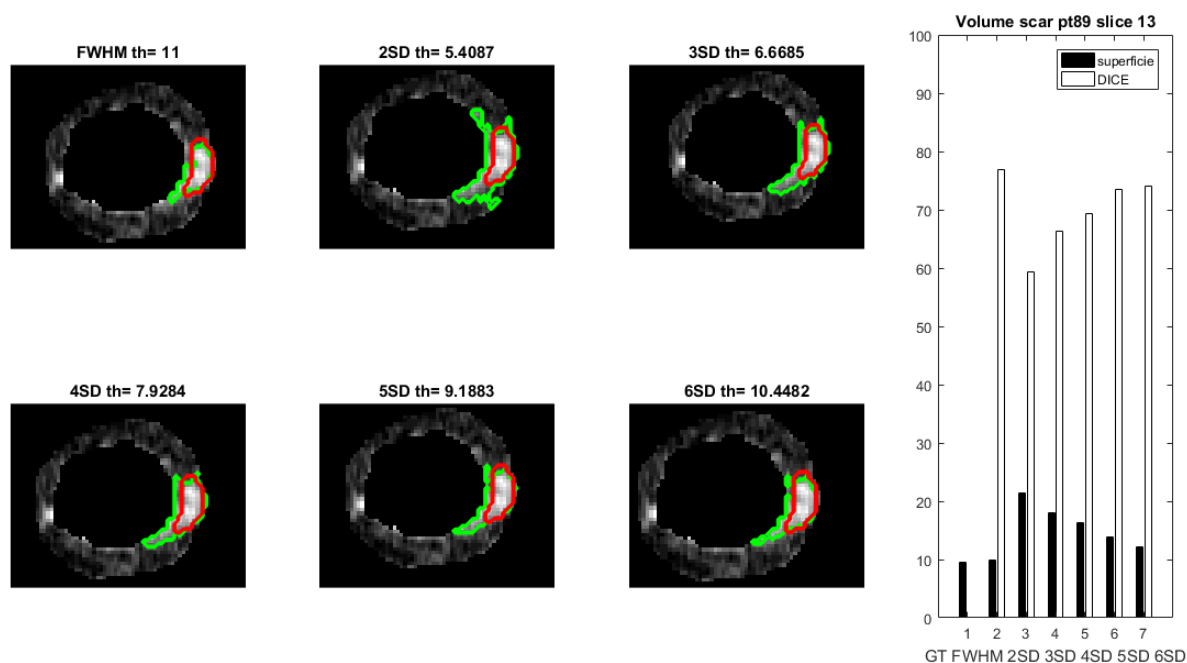
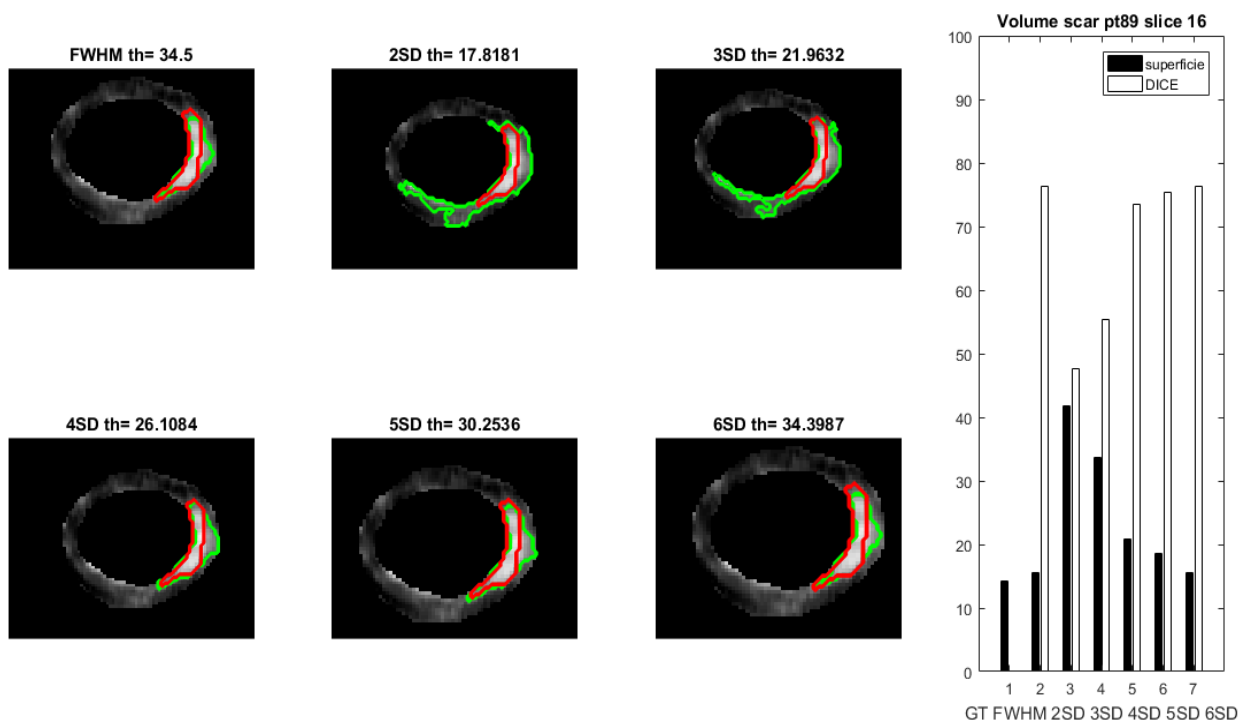


Figura 3.10-Esempio di mancata sovrapposizione dei bordi di maschera e cicatrice Ground Truth

Nella figura 3.11, ad esempio, i bordi di maschera e cicatrice sono risultati abbastanza coincidenti. In tal caso possono presentarsi errori non legati alla maschera ma all'effettiva estensione degli infarti: nelle cicatrici risultanti da 2SD e 3SD, sebbene i valori di transmuralità sembrano quasi coincidere con quelli attesi, la stima del volume è notevolmente imprecisa, con porzioni di cicatrice molto sottili sul bordo, esterne rispetto alla cicatrice del GT. Ciò determina una diminuzione del valore della transmuralità, che è, si ricorda, una media degli spessori alle varie coordinate radiali. A partire dal 4SD, invece, l'arco interessato dalla cicatrice approssima quello di riferimento e si verifica, come si potrebbe intuire, il progressivo calo del volume, con diminuzione del rumore, dovuto all'aumento della soglia, e quindi la conseguente diminuzione della transmuralità che tenderà ad avvicinarsi al valore di riferimento, poiché, come si nota dall'istogramma, le cicatrici misurate e del Ground Truth tendono a coincidere. In tali termini ha maggiore senso confrontare i valori di transmuralità.



In relazione alle varie problematiche riscontrate si può asserire che la trasversalità, oltre ad eventuali problemi relativi all'incongruenza dei bordi di cicatrici del Ground Truth e maschera, risulta difficilmente confrontabile tra più risultati.

Solo in alcuni casi la combinazione di una appropriata sovrapposizione delle cicatrici del metodo e del riferimento, insieme alla somiglianza dei valori dei volumi rende i dati confrontabili. Si è quindi indotti a porre l'attenzione su quei metodi che hanno mostrato un coefficiente di Dice più elevato. Considerando ad esempio i metodi FWHM e 6SD e selezionando quelle slice per cui le due tecniche hanno mostrato un coefficiente di Dice maggiore o uguale a 0.8, è stato su di essi calcolato l'errore relativo percentuale medio, trascurando il segno ma guardando solo ai valori assoluti e sono stati ottenuti i seguenti risultati:

	FWHM	6SD
Mean Erel% 	13,48%	20,48%

Considerando che il coefficiente di Dice nei casi valutati presentava esso stesso un errore massimo del 20% ci si può ritenere abbastanza soddisfatti dell'errore introdotto

sulla valutazione della transmuralità, benchè non possa essere stabilita una vera e propria correlazione tra i due parametri.

Alla luce di tale evidenza è possibile concludere che il confronto con il GT ha senso che avvenga solo per metodi accurati dal punto di vista della localizzazione, come appunto 6SD e FWHM, i quali a partire da incongruenze che provocano una non perfetta sovrapposizione delle cicatrici, possono potenzialmente fornire un valore di transmuralità che non subisce amplificazione dell'errore. Tale risultato non è ovviamente sufficiente per stabilire che i metodi siano accurati in modo assoluto da tale punto di vista poiché il numero di slices considerato è stato di circa 10 per ciascuna tecnica

Limitandosi a considerazioni qualitative, anche solamente osservando i contorni delle cicatrici dei metodi e del Ground Truth si può asserire che laddove ci sia una corrispondenza nella localizzazione e nella forma, essa è presente anche nella transmuralità. È senz'altro possibile affermare che, sebbene per valutazioni quantitative gli algoritmi possano essere perfezionati, gli infarti che dal gold standard sono parsi come transmurali lo sono stati altrettanto provenendo dai metodi.

Conclusioni

Dall'analisi e dall'elaborazione dei risultati provenienti dall'applicazione dei metodi possono essere tratte delle conclusioni che confermano sia le previsioni intuitive che precedenti opinioni tratte dalla letteratura.

Confrontando i risultati ottenuti con il gold standard e valutando le modalità in cui operano i metodi si può ritenere che questi non possano ancora essere sostituiti al tracciamento manuale come criterio di caratterizzazione delle cicatrici. Infatti sebbene i risultati possano in molti casi essere sovrapponibili, la difficoltà dei metodi di evidenziare cicatrici di livelli di grigio non elevati inficia la loro versatilità. Senz'altro si può ritenere che il criterio della sogliatura costituisca la strada più appropriata e che i metodi affrontati possano essere il punto di partenza per l'implementazione di algoritmi più accurati e più oggettivi. Un primo limite è legato infatti all'assenza di un processo automatico che permetta di lavorare esclusivamente sul miocardio, cioè che riconosca efficacemente in un'immagine RMC il tessuto miocardico e lo distingua dal resto. Nel merito delle metodologie, analogamente, un ulteriore vincolo risiede nel loro essere approcci semiautomatici, quindi operatore-dipendenti. Tale aspetto introduce criticità in termini di riproducibilità, su cui infatti sono stati affrontati diversi studi, la maggior parte dei quali premia il FWHM da tale punto di vista, sebbene, come è emerso anche dal presente studio, non sia ottimo per l'aspetto quantitativo in quanto è l'approccio che più di tutti tende in generale a sottostimare zone iperintense oppure a non individuare cicatrici meno intense.^[9]

Il 5-6SD, oltre ad essere migliori dal punto di vista quantitativo, risultano più versatili poiché in parte più capaci di rilevare le “gray zones”, o di escludere la presenza di cicatrici quando il miocardio è uniforme.

Qualora si riuscissero ad implementare degli algoritmi di segmentazione del miocardio automatici, sarebbe possibile ottenere dei risultati circa l'accuratezza dei metodi molto più veritieri, poiché diminuirebbero errori legati al blood pool e alle dimensioni delle maschere, aspetto che ad esempio è risultato critico per il confronto della transmuralità.

Riguardo tale parametro si ritiene che sia possibile migliorare gli algoritmi per quantificare in modo accurato la cicatrice. Se l'informazione richiesta è del tipo on off, invece, è stato riscontrato che i risultati dei metodi permettono di individuare infarti transmurali.

Pensando ad un effettivo utilizzo dei metodi in ambito clinico, si ritiene che non sia ancora possibile sostituire completamente l'approccio manuale. Nonostante ciò gli algoritmi, in particolare il STRM potrebbero fungere da ausilio alla valutazione clinica proprio nelle situazioni più ambigue, che l'occhio umano potrebbe non discriminare, ma non si potrà prescindere dal giudizio critico finale dello specialista.

Un' idea per miglioramenti futuri, ancora una volta per le "gray zones", potrebbe essere quella di definire delle varianti del metodo FWHM in cui invece di utilizzare come soglia la metà del massimo venga scelta una sua frazione in relazione alla distribuzione di intensità del miocardio. In tal modo potrebbero essere coniugati la maggiore oggettività del FWHM alla flessibilità in caso di intensità poco variabili.

In conclusione, alla luce del traguardo clinico che verrebbe raggiunto se si riuscisse in modo sistematico a riconoscere anche gli infarti più lievi, è fondamentale intraprendere uno studio mirato, anche da un punto di vista statistico, volto alla caratterizzazione sia del miocardio sano che dei diversi stati in cui può presentarsi il miocardio infartuato, soprattutto per cercare di modellare le situazioni più ambigue.

Appendice

1.FWHM

```
function [scar,th]=fwhm(LV,mio,n)
% METODO FWHM
% LV immagine originale
% mio maschera miocardio
% immagine mostrata all'utente per la selezione del seed point
figure, imagesc(LV),colormap gray,axis image,
title(['Immagine: ',num2str(n),
'Selezionare pixel max e premere invio']);
seed=ginput;
r_seed=round(seed(2));
c_seed=round(seed(1));
close
%prima sogliatura
th=LV(r_seed,c_seed)/2;
ROI=LV>th;
ROI=LV.*double(ROI);
ROI = regiongrowing(ROI,c_seed,r_seed);
ROI=~ROI;
%seconda sogliatura
M=max(LV(ROI));
ROI=LV.*double(ROI);
th=M/2;
scar=ROI>th;
%correzione NO-reflow
scar=imfill(scar,'holes');
scar=mio.*scar;
end
```


2. STRM + nSD

function

```
[s2,s3,s4,s5,s6,th2,th3,th4,th5,th6]=nsd(LV,mio,n)
```

```
% METODO nSD
% LV immagine originale
% mio maschera miocardio
% SELEZIONE ROI E CALCOLO VALOR MEDIO E DEVIAZIONE
figure,
title(['Immagine: ',num2str(n),
' Selezionare zona miocardio sano']),
hold on,
colormap gray,axis off,axis ij,axis image;
ROI = imcrop(imagesc(LV));
close
SI = mean(ROI(:));
SD = std2(ROI(:));
% CICLO PER CREARE SCAR CON SOGLIA VARIABILE
[s2, th2] = nsdth(LV,mio,SI,SD,2);
[s3, th3] = nsdth(LV,mio,SI,SD,3);
[s4, th4] = nsdth(LV,mio,SI,SD,4);
[s5, th5] = nsdth(LV,mio,SI,SD,5);
[s6, th6] = nsdth(LV,mio,SI,SD,6);
end
```

```
function [scar, th] = nsdth(LV,mio,SI,SD,n)
```

```
%% calcolo soglia e creazione maschera scar
th = SI + n*SD;
scar = LV>th;
% correzione NO-REFLOW
scar = imfill(scar, 'holes');
scar = mio.*scar;
end
```

3. Transmuralità

```
function thick = thickness(I,r_center,c_center)
% I immagine di cui valutare lo spessore
% r_center,c_center coordinate del centroide della maschera
thick=zeros(360,1);
for fi=1:360
    n=1;
    c_line=c_center;
    r_line=r_center;
    %movimento dal centro lungo la direzione dell'angolo fi
    %fino ad incontrare il contorno interno del miocardio
    while r_line<size(I,1) & c_line<size(I,2) & r_line>0 &
c_line>0 & I(r_line,c_line)==0
        c_line=round(n*cosd(fi))+c_center;
        r_line=round(n*sind(fi))+r_center;
        n=n+1;
    end
    if r_line<size(I,1) & c_line<size(I,2) & r_line>0 & c_line>0
        in=n;
        n=n+1;
        c_line=round(n*cosd(fi))+c_center;
        r_line=round(n*sind(fi))+r_center;
        %si prosegue nella stessa direzione fino ad incontrare di
        nuovo lo sfondo
        while r_line<size(I,1) & c_line<size(I,2) & r_line>0 &
c_line>0 & I(r_line,c_line)==1
            c_line=round(n*cosd(fi))+c_center;
            r_line=round(n*sind(fi))+r_center;
            n=n+1;
        end
        thick(fi)=n-in;
    end
end
end
end
```

```

function trans=trans_scar(thick,thick_wall,flag)
    global i
    % funzione che prende in ingresso la matrice degli spessori della
    % scar e la matrice degli spessori della parete miocardica, oltre al
    % vettore flag per saltare le immagini che non hanno segmentazione
    j=1;
    for z=1:size(thick,2)
        if flag(z)>0
            i=1;
            while i<=360
                while i<=360 & thick(i,z)==0
                    i=i+1;
                end
                %I è l'indice del primo valore di thick diverso da
                %zero, quindi l'inizio di una scar
                I=i
                while i<360 & thick(i,z)>0
                    i=i+1;
                end
                if i<=360
                    %trans è un vettore che contiene la transmuralità
                    %Media della j-esima scar trovata

                    trans(j,:)=[(sum(thick(I:i,z))/sum(thick_wall
                    (I:i,z)))*100 z I i];

                    j=j+1;
                end
                i=i+1;
            end
        end
    end
end
end
end

```

Bibliografia

- [1] Robbins, Cotran, Kumar, Collins, (2000), *Le basi patologiche delle malattie*, Piccin.
- [2] Eurostat, *Circulatory diseases main cause of death for men and women aged 65 years and over*, in "News Releases-Eurostat", 178/2013 - 28 November 2013.
- [3] Laddis T, Manning WJ, Danias PG, *Cardiac MRI for assessment of myocardial perfusion: Current status and future perspectives*, in "Journal of nuclear cardiology" , March-April 2001.
- [4] De Filippo M, Julsrud P, Araoz P, De Blasi M, Agnese G, Squarcia U, Ardissino D, Beghi C, Gherli T, Sverzellati N, Zompatori M., *MRI evaluation of myocardial viability*, in "La Radiologia medica", December 2006.
- [5] Perazzolo Marra M, Cacciavillani L, Illiceto S, *“La risonanza magnetica cardiaca nell'infarto acuto. Implicazioni cliniche”*, in "Cardiology Science", Vol 8, Aprile-Giugno 2010.
- [6] Hennemuth A, Seeger A, Friman O, Miller S, Klumpp B, Oeltze S, Peitgen HO, *A comprehensive approach to the analysis of contrast enhanced cardiac MR images*, in "IEEE transactions on medical imaging", November 2008.
- [7] L. C. Amado, B. L. Gerber, S. N. Gupta, Dan W. Rettmann, G. Szarf, R. Schock, K. Nasir, D L. Kraitchman, J. A. C. Lima, *Accurate and Objective Infarct Sizing by Contrast-Enhanced Magnetic Resonance Imaging in a Canine Myocardial Infarction Model*, in "Journal of the American College of Cardiology", December 2004
- [8] R. Karim, P Bhagirath , P Claus , R. J Housden, Z Chen, Z Karimaghloo, H Sohn, L L Rodríguez, S Vera, X Albà, A Hennemuth, H Peitgen, T Arbel, M A. GonzálezBallester, A F. Frangi, M Götte, R Razavi, T Schaeffter , K Rhode, *Evaluation of state-of-the-art segmentation algorithms for left ventricle infarct from late Gadolinium enhancement MR images* in "Medical Image Analysis", January 2016, pp 95–107;
- [9] A.S. Flett, J Hasleton, C Cook, D Hausenloy, G Quarta, C Ariti, V Muthurangu, J C. Moon, *Evaluation of Techniques for the Quantification of Myocardial Scar of Differing Etiology Using Cardiac Magnetic Resonance* in "Journal of the American College of Cardiology", February 2011.
- [10] L Rosendahl, P Blomstrand, E Heiberg³, J Ohlsson, Per-G Brklund, B-M Ahlander and J Engvall *Computer-assisted calculation of myocardial infarct size shortens the evaluation time of contrast-enhanced cardiac MRI* in "Clinical Physiology and Functional Imaging", April 2007
- [11] E Heiberg, M Ugander, H Engblom, M Gö'tberg, G K. Olivecrona, D Erlinge, H Arheden, *Automated Quantification of Myocardial Infarction from MR Images by Accounting for Partial Volume Effects: Animal, Phantom, and Human Study*, in "Radiology", February 2008.
- [12] Q Tao, J Milles, K Zeppenfeld, H J. Lamb, J J. Bax, J H.C. Reiber, R J. van der Geest, *Automated Segmentation of Myocardial Scar in Late Enhancement MRI Using Combined Intensity and Spatial Information*, in "Magnetic Resonance in Medicine", October 2009.

- [13] C F Azevedo Filho, M Hadlich, J L F Petriz, L A Mendonça, J N M Filho, C E Rochitte, *Quantification of Left Ventricular Infarcted Mass on Cardiac Magnetic Resonance Imaging. Comparison Between Planimetry and the Semiquantitative Visual Scoring Method*, in “Arquivos Brasileiros de Cardiologia”, Agosto 2004
- [14] Y Mikami, L Kolman, S X Joncas, J Stirrat, D Scholl, M Rajchl, C P Lydell, S G Weeks, A G Howarth, J A White, *Accuracy and reproducibility of semi-automated late gadolinium enhancement quantification techniques in patients with hypertrophic cardiomyopathy*, in “Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance”, 2014 16:85.

Ringraziamenti

Sebbene i miei studi non siano terminati qui, posso dire di aver raggiunto un piccolo traguardo che mi ha senz'altro permesso di crescere, che ha costituito uno stimolo all'approfondimento ed ha nutrito la mia curiosità verso mondi mai esplorati prima. Tutto ciò non sarebbe stato possibile senza la disponibilità del mio Relatore, Professoressa Cristiana Corsi, che ringrazio per la possibilità offertami e la fiducia accordatami.

Ringrazio inoltre il mio Correlatore Claudio Fabbri, per avermi guidato nel lavoro, per la pazienza avuta nei miei confronti, per avermi aiutato a colmare le mie lacune ed aver sopportato le mie frequenti email.

Devo poi un ringraziamento ai miei genitori, per aver permesso e appoggiato il mio percorso, ma soprattutto per avermi trasmesso il senso del dovere e la curiosità necessari per proseguire e stupirsi ogni giorno di ciò che si apprende. Ringrazio le mie sorelle Sara e Laura per essere state sempre esempio tangibile di costanza ed impegno e punto di riferimento per molte incertezze.

Veniamo ai ringraziamenti caratterizzanti, per coloro che hanno costituito in questi tre anni la mia quotidianità e che saranno sempre l'emblema di questa esperienza.

Un pensiero va quindi "alla Fede". Grazie per aver creduto in me quando non ero io a farlo, per avermi persuaso dell'importanza della dedizione in ogni gesto quotidiano. Grazie, soprattutto, per avermi ricordato quanta grandezza possa celarsi dietro l'umiltà.

Non potevo trovare occasione più appropriata, infine, per esprimere la più sincera riconoscenza alla mia compagna di avventura, Martina, fonte costante di confronto e di conforto, complice di ansie, paure, di pensieri, riflessioni e, soprattutto, soddisfazioni; grazie per essere riuscita con la tua compagnia, intesa nel significato più profondo del termine, e alla condivisione delle piccole cose, a rendere più piacevole ogni fatica.

Rivolgo un ultimo pensiero a tutti coloro i quali in questi anni sono riusciti a trasmettermi degli insegnamenti e stimolato alla riflessione e alla conoscenza, a tutti coloro che, anche per un attimo, mi hanno teso la propria mano. Grazie.