

**ALMA MATER STUDIORUM – UNIVERSITÀ DI BOLOGNA  
SEDE DI CESENA  
II FACOLTÀ DI INGEGNERIA CON SEDE A CESENA  
CORSO DI LAUREA MAGISTRALE IN INGEGNERIA BIOMEDICA**

**Studio e messa a punto del modello Maximum Slope  
per l'analisi dei parametri perfusionali da sequenze di  
immagini tomografiche**

Tesi in  
**Bioimmagini e Visione LM**

**Relatore**

Prof. Alessandro Bevilacqua

**Presentata da**

Matteo Amidei

**Co-Relatore**

Dott.sa. Silvia Malavasi

Prof. Giampaolo Gavelli

Dott. Domenico Barone

**Sessione II  
Anno Accademico 2011-2012**



# Indice generale

|                   |   |
|-------------------|---|
| Introduzione..... | 1 |
|-------------------|---|

## CAPITOLO 1

|                                                                            |    |
|----------------------------------------------------------------------------|----|
| La Tomografia Computerizzata perfusionale nella lotta contro i tumori..... | 5  |
| 1.1 I tumori.....                                                          | 5  |
| 1.1.1 Caratteristiche generali dei tumori.....                             | 5  |
| 1.1.2 Angiogenesi.....                                                     | 7  |
| 1.1.3 Diagnosi e Terapie.....                                              | 8  |
| 1.2 Le Tecniche di Imaging.....                                            | 10 |
| 1.3 Tomografia Computerizzata.....                                         | 13 |
| 1.4 La TC perfusionale.....                                                | 15 |
| 1.5 Perfusion e parametri perfusionali.....                                | 17 |
| 1.6 Le mappe colorimetriche.....                                           | 19 |
| 1.7 L'applicazione della TCp nell'analisi di tessuti neoplasici.....       | 20 |

## CAPITOLO 2

|                                                                           |    |
|---------------------------------------------------------------------------|----|
| Lo Stato dell'arte.....                                                   | 23 |
| 2.1 Le Time Concentration Curves.....                                     | 23 |
| 2.2 I modelli cinetici per la valutazione dei parametri perfusionali..... | 24 |

|                                                                                                        |    |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 2.2.1 Il modello mono-compartmentale.....                                                              | 25 |
| 2.2.2 Il modello bi-compartmentale.....                                                                | 27 |
| 2.2.3 Il modello deconvoluzionale.....                                                                 | 29 |
| I Il modello di Johnson e Wildon.....                                                                  | 32 |
| 2.3 I modelli cinetici: qual'è il migliore?.....                                                       | 34 |
| 2.4 Software dedicati per la valutazione dei parametri perfusionali.....                               | 35 |
| 2.5 Problemi relativi alla mancanza di uno standard per l'acquisizione di dati da TC perfusionale..... | 37 |
| 2.6 Post-processing dei dati ricavati con modelli compartimentali.....                                 | 39 |
| 2.6.1 I vantaggi del modello mono-compartmentale.....                                                  | 39 |
| I Caratterizzazione della TCC: l'uso di modelli per un miglior fitting.....                            | 40 |
| II Metodi di regressione.....                                                                          | 41 |
| 2.7 Alternative ulteriori per il miglioramento delle prestazioni del modello.....                      | 42 |

### CAPITOLO 3

|                                                                         |    |
|-------------------------------------------------------------------------|----|
| Il modello cinetico del maximum slope.....                              | 47 |
| 3.1 Principi e assunzioni del modello maximum slope.....                | 48 |
| 3.2 Valutazione della perfusione.....                                   | 51 |
| 3.3 Identificazione della TCC: Metodi Parametrici e Non Parametrici.... | 53 |
| 3.3.1 Il Modello Autoregressivo.....                                    | 54 |
| 3.3.2 Metodi Parametrici: Modello Sigmoidale.....                       | 57 |

|                                                            |    |
|------------------------------------------------------------|----|
| 3.3.3 Metodi Parametrici: Modello Curva Gamma Variata..... | 58 |
|------------------------------------------------------------|----|

## CAPITOLO 4

|                                                                                           |     |
|-------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 4 Strategie per l'ottimizzazione del fitting e della stima dei parametri del modello..... | 65  |
| 4.1 Il problema degli "outliers" sui minimi quadrati.....                                 | 65  |
| 4.2 RANDOM Sample And Consensus (RANSAC).....                                             | 68  |
| 4.2.1 Descrizione dell'algoritmo.....                                                     | 69  |
| 4.2.2 Parametri costitutivi del RANSAC.....                                               | 73  |
| I Tolleranza dell'errore per stabilire la compatibilità dato/modello<br>.....             | 73  |
| II Numero di tentativi massimo per la ricerca del CS.....                                 | 74  |
| III Limite minimo sulla dimensione di un CS accettabile.....                              | 78  |
| 4.2.3 RANSAC come solutore di problemi di ottimizzazione.....                             | 79  |
| 4.2.4 RANSAC: vantaggi e svantaggi.....                                                   | 80  |
| 4.3 La Famiglia dei RANSAC: metodi derivati.....                                          | 81  |
| 4.3.1 Algoritmi più Accurati: MSAC e MLESAC.....                                          | 81  |
| I M-estimator SAmple and Consensus (MSAC).....                                            | 82  |
| II Maximum Likelihood SAmple and Consensus (MLESAC).....                                  | 83  |
| III Confronto sull'accuratezza dei metodi.....                                            | 89  |
| 4.3.2 Algoritmi più Robusti: u-MLESAC.....                                                | 91  |
| I Principi di base dell'algoritmo u-MLESAC.....                                           | 92  |
| II Schema u-MLESAC e configurazione delle variabili.....                                  | 96  |
| III Confronto u-MLESAC con RANSAC e derivati.....                                         | 98  |
| 4.3.3 Algoritmi più Veloci: PROSAC.....                                                   | 102 |

|                                                                         |     |
|-------------------------------------------------------------------------|-----|
| I Principi di base dell' algoritmo PROSAC.....                          | 103 |
| II Funzione qualità ed ordinamento dei dati.....                        | 104 |
| III La funzione di crescita.....                                        | 105 |
| IV Strategia di campionamento di PROSAC.....                            | 106 |
| V Criterio di arresto dell' algoritmo.....                              | 108 |
| VI Schema dell' algoritmo PROSAC.....                                   | 111 |
| VII Confronto PROSAC con RANSAC.....                                    | 111 |
| 4.4 Metodi RANSAC variati: ottimizzazione con pre-fitting a tratti..... | 113 |
| 4.4.1 Algoritmo Fit3Linear: principio base.....                         | 115 |

## CAPITOLO 5

|                                                                                  |     |
|----------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Risultati sperimentali.....                                                      | 117 |
| 5.1 Protocollo di validazione sperimentale sintetica.....                        | 117 |
| 5.1.1 Il segnale di riferimento: la ground truth ed il perturbed signal<br>..... | 117 |
| I Ricerca dei parametri costitutivi della GT e dei modelli.....                  | 118 |
| II Costruzione del Perturbed Signal (PS).....                                    | 123 |
| 5.2 Simulazione sintetica dei metodi.....                                        | 125 |
| 5.2.1 Numero di valutazioni complessivo.....                                     | 125 |
| 5.2.2 Configurazione dei singoli metodi.....                                     | 127 |
| I RANSAC.....                                                                    | 127 |
| II MSAC.....                                                                     | 127 |
| III MLESAC.....                                                                  | 128 |
| IV PROSAC.....                                                                   | 128 |
| V uMLESAC.....                                                                   | 129 |
| VI RANSAC <sub>b</sub> e uMLESAC <sub>b</sub> .....                              | 129 |

|                                                          |     |
|----------------------------------------------------------|-----|
| VII Ottimizzazione dei limiti di regressione in OLS..... | 129 |
| 5.2.3 Risultati e valutazioni con segnali sintetici..... | 131 |
| I Indici di qualità del fitting con dati sintetici.....  | 131 |
| II Classificazione complessiva dei metodi.....           | 132 |

## CAPITOLO 6

|                   |     |
|-------------------|-----|
| Conclusioni.....  | 135 |
| Bibliografia..... | 137 |



## Introduzione

Negli ultimi anni la ricerca medica in campo oncologico ha portato allo sviluppo di nuove terapie antitumorali : in particolar modo sono stati proposti sempre più farmaci in grado di contrastare il processo di angiogenesi, e di agire così sui sistemi che alimentano il tumore compromettendone la sopravvivenza. Mentre le tecniche classiche per la cura dei tumori, come ad esempio la chemioterapia o la radioterapia, sono trattamenti sistemici che vanno ad agire indistintamente su tutte le cellule del corpo e la cui efficacia può essere verificata solo a distanza di tempo mediante l'utilizzo dei protocolli di RECIST e WHO (che si basano unicamente sulle variazioni morfologiche del tessuto tumorale), le nuove cure antitumorali (le cosiddette *target therapy*) sono terapie molecolari e cellulari che mirano a colpire unicamente il tessuto malato, salvaguardando i tessuti sani dell'organismo. L'efficacia di tali tecniche può essere valutata precocemente, mediante l'utilizzo di tecniche di *imaging* funzionale ancor prima che vengano osservate variazioni morfologiche delle masse tumorali, consentendo così di comprendere in modo molto rapido l'efficacia di una determinata terapia e l'eventuale necessità di modificarla o sospenderla. La Tomografia Computerizzata (TC) perfusionale è divenuta negli ultimi anni una delle principali tecniche di *imaging* radiologico sfruttate in campo oncologico al fine di fornire al medico indicatori funzionali di natura emodinamica relativi alla vascolarizzazione dei tessuti investigati.

Le moderne macchine TC sono in grado di eseguire analisi funzionali ad elevata risoluzione spaziale e temporale, consentendo così di effettuare una caratterizzazione molto accurata delle zone di interesse clinico attraverso l'analisi dinamica della concentrazione di un mezzo di contrasto iodato iniettato al paziente via endovenosa.

Ad oggi però risultano ancora irrisolti problemi riguardanti la standardizzazione dei protocolli di acquisizione e di elaborazione delle immagini da TC. Tali fattori, sono le principali cause che determinano la scarsa riproducibilità dei risultati intra ed interpaziente.

In letteratura non sono ancora presenti studi sull'affidabilità dei parametri perfusionali calcolati: infatti anche se sono stati proposti diversi modelli matematici, che consentono di determinare i parametri di interesse funzionale mediante l'analisi del profilo dinamico del mezzo di contrasto all'interno dei vari tessuti, la scarsa riproducibilità dei risultati ha sempre ostacolato lo sviluppo di metodi comparativi dei risultati ottenuti utilizzando modelli cinetici diversi, impedendo così una validazione accurata e consistente degli indicatori funzionali utilizzati nella pratica clinica.

Questa tesi propone di studiare il modello mono-compartimentale del *maximum slope* implementato per mezzo dei metodi parametrici sigmoidale e gamma-variata e di testare l'introduzione di vari algoritmi di ricerca dei dati al fine di migliorare le prestazioni del modello stesso. Tali algoritmi hanno l'obiettivo di ottimizzare la stima dei parametri perfusionali ricercando i dati "validi", detti *inliers*, ed eliminando i dati affetti da maggior errore, detti *outliers*. Questi algoritmi, alla base della *computer vision*, seguono il seguente schema:

- Campionamento casuale dei dati da fittare;
- Stima dei parametri del modello creato dai dati selezionati;
- Verifica del numero di *inliers* trovati rispetto ad una data funzione costo;

- Ripetizione del procedimento nel caso in cui si ritenga che il numero di *inliers* trovati sia insufficiente.

Con l'utilizzo e l'analisi delle mappe colorimetriche vengono valutati i diversi indici di errore per i diversi algoritmi, rendendo possibile un confronto sull'intera lesione, ma anche all'interno di una singola lesione per evidenziare le regioni delle lesioni dove il calcolo della perfusione risulta più o meno accurato anche con algoritmi diversi.

La collaborazione tra i ricercatori del Computer Vision Group dell'Università di Bologna e i medici dell'Unità Operativa di Radiologia dell'IRST (Istituto scientifico Romagnolo per la Ricerca e la cura dei Tumori) di Meldola (FC), mi ha consentito di analizzare anche alcuni casi reali di pazienti affetti da lesioni epatiche e polmonari per verificare su di essi l'efficacia degli algoritmi proposti. Il capitolo 1 introduce i principali argomenti trattati nella tesi a partire dalla definizione di neoplasia, passando dalle diagnosi e dalle terapie utilizzate in campo oncologico fino all'importanza dell'utilizzo della TC perfusionale (TCp).

All'interno del capitolo 2 vengono proposti i principali modelli attualmente utilizzati per l'analisi dei dati perfusionali, con una particolare attenzione all'applicazione del modello *maximum slope*.

Il capitolo 3 è dedicato alla descrizione del modello *maximum slope*, del metodo utilizzato per il calcolo della perfusione e dei metodi parametrici usati.

Nel capitolo 4 vengono presentati i diversi algoritmi di ricerca degli *inliers*, i loro principi di funzionamento e le modifiche proposte per provare ad aumentarne l'efficienza.

Il capitolo 5 è dedicato alla validazione degli algoritmi proposti su dati sintetici e vengono proposti i risultati della sperimentazione dei migliori algoritmi proposti applicati per il calcolo dei parametri perfusionali a casi reali.



# CAPITOLO 1

## **1 La Tomografia Computerizzata perfusionale nella lotta contro i tumori**

### **1.1 I tumori**

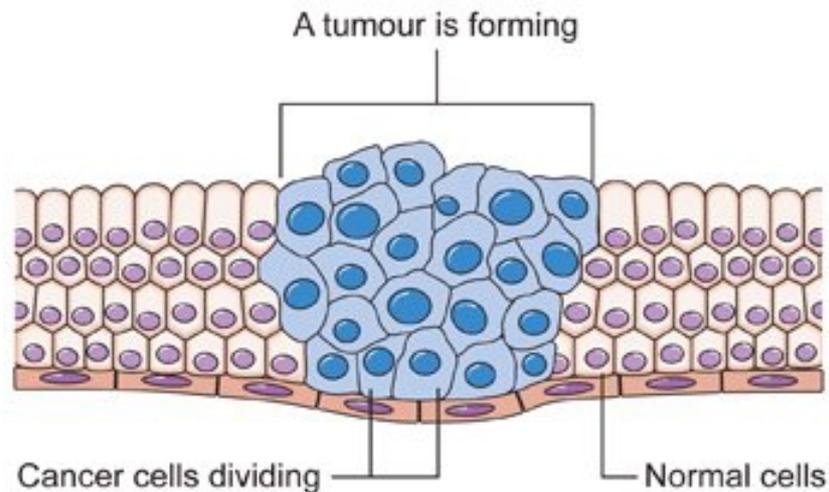
In patologia, un tumore (dal latino *tumor*, «rigonfiamento») o neoplasia (dal greco *néos*, «nuovo», e *plásis*, «formazione») è una massa anormale di tessuto che cresce in eccesso e in modo sordinato rispetto ai tessuti normali, e persiste in questo stato dopo la cessazione degli stimoli che hanno indotto il processo [1].

#### **1.1.1 Caratteristiche generali dei tumori**

La crescita incontrollata e sordinata di un gruppo di cellule è determinata da alterazioni del loro patrimonio genetico dovute principalmente all'accumularsi di una serie di danni al sistema di controllo della riproduzione. Tutte le cellule tumorali presentano alterazioni spesso molto estese del loro assetto cromosomico: i cromosomi infatti possono essere danneggiati, multipli o mancanti [2].

In Figura 1 sono evidenti le differenze morfologiche qualitative tra tessuto

sano, rappresentato ai margini, e tessuto tumorale, rappresentato al centro dell'immagine.



**Figura 1:** Confronto morfologico qualitativo tra tessuto sano e tessuto tumorale. Immagine estratta da <http://www.cancerresearchuk.org/>.

Le mutazioni necessarie che una data cellula deve accumulare per dare origine ad una neoplasia sono comuni a tutti i tipi di tumore e sono le seguenti:

- l'acquisizione dell'autonomia moltiplicativa e della capacità di effettuare angiogenesi (formazione di nuovi vasi sanguigni per fornire ossigeno e fattori nutritivi alle cellule tumorali);
- l'assenza di inibizione dipendente dalla densità (le cellule normali si moltiplicano fino ad una definita densità cellulare, raggiunta la quale diventano quiescenti) e la perdita della cosiddetta inibizione da contatto;
- l'acquisizione della capacità di replicazione illimitata;
- la riduzione o la perdita della possibilità di andare incontro a morte cellulare programmata (apoptosi)

Oltre a queste mutazioni spesso se ne verificano altre, che dipendono dal

particolare tipo di cellula originaria e dalla esatta sequenza dei danni genetici subiti.

I tumori vengono classificati in:

- "benigni", sono costituiti da cellule che mantengono in parte le loro caratteristiche morfologiche e funzionali, pur esibendo autonomia moltiplicativa. Questi tumori si caratterizzano da un tipo di sviluppo detto espansivo, perché comprime i tessuti vicini senza distruggerli.
- "maligni" o "cancro", sono invece costituiti da cellule che appaiono morfologicamente e funzionalmente diverse dalle corrispondenti normali. I tessuti vicini al tumore maligno vengono invariabilmente infiltrati e distrutti dalle cellule tumorali che si sostituiscono a quelle normali, fenomeno questo caratteristico della malignità e noto col termine "invasività neoplastica".

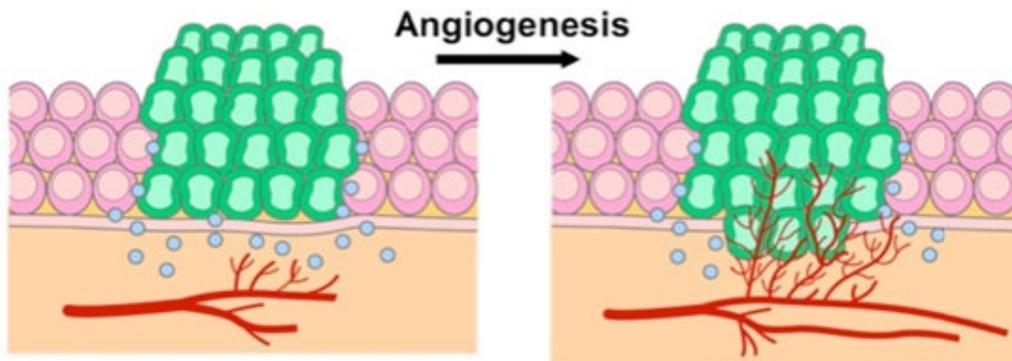
La maggior parte delle neoplasie maligne s'espande, invadendo i tessuti circostanti e generando altre formazioni neoplastiche distinte e distanti dal tumore primario mediante un processo noto come metastatizzazione. Le formazioni neoplastiche secondarie che si sono formate sono dette metastasi e sono spesso responsabili della morte dell'organismo in quanto costituite da cellule molto più resistenti, aggressive ed efficienti rispetto a quelle presenti nel tumore primitivo.

- "*borderline*", identificano quei casi nei quali i tumori presentano un comportamento intermedio fra la malignità e la benignità o risultano inclassificabili (tumori a comportamento biologico incerto). Generalmente in questi casi, la frequenza di formazione delle metastasi è molto bassa e il decorso è lento.

### **1.1.2 Angiogenesi**

L'angiogenesi, o neovascolarizzazione, è un processo che consiste nello sviluppo di nuovi vasi sanguigni a partire da vasi già esistenti. L'angiogenesi è

un processo di fondamentale importanza in molti processi fisiologici, quali la normale crescita del tessuto, lo sviluppo embrionale, la cicatrizzazione delle ferite, il ciclo mestruale ed anche in processi patologici come la crescita dei tumori. Infatti, prima dell'inizio di tale processo, il tumore non può crescere oltre una certa dimensione, generalmente  $1-2 \text{ mm}^3$  [3], a causa della sua difficoltà di accesso all'ossigeno, ai nutrienti essenziali ed ai fattori di crescita presenti nel sangue. Quando invece si innesca il processo di angiogenesi, il tumore inizia a crescere, ha possibilità di originare metastasi ed è in grado di provocare la morte dell'organismo. In Figura 2 è rappresentato l'effetto angiogenetico indotto da un tumore su un normale vaso sanguigno ed il successivo sviluppo del tumore.



**Figura 2:** Processo di angiogenesi nei vasi limitrofi al tumore che permette lo sviluppo del tumore. Immagine estratta da <http://cisncancer.org/> .

L'elevata presenza di fattori di crescita angiogenetici e di cellule endoteliali nel sangue, l'aumento della densità dei microvasi e della loro permeabilità superficiale, sono elementi che vengono utilizzati per la diagnosi dei tumori e per il monitoraggio della loro crescita [4].

### 1.1.3 Diagnosi e Terapie

Di solito la crescita di un tumore è molto lenta nella fase iniziale ma accelera notevolmente una volta raggiunta la dimensione critica di circa  $1 \text{ cm}^3$ . Raggiunto questo stadio iniziano a manifestarsi i primi sintomi della malattia e

la massa tumorale diventa diagnosticabile [3]. La natura del tumore e la relativa stadiazione vengono diagnosticate preliminarmente con l'esame clinico, integrato dai dati di laboratorio e dalle tecniche di diagnostica per immagini. La conferma diagnostica della natura, del grado di malignità (*grading*) e dell'estensione del tumore (*staging*) spetta all'esame istologico dei tessuti che viene eseguito dall'anatomo-patologo. Nei paesi sviluppati il cancro è una delle prime cause di morte, per questo motivo da anni la scienza è alla ricerca di una cura che possa sconfiggere la malattia.

In generale, la terapia applicata contro il cancro si basa sull'applicazione di una serie di tecniche diverse integrate fra loro che fanno uso di protocolli specifici adattati al particolare tipo di tumore ed alle caratteristiche di ciascun paziente.

Oltre all'approccio chirurgico, le principali tecniche terapeutiche utilizzate oggi sono:

- la radioterapia: tecnica che prevede il bombardamento dell'organismo con raggi gamma che mira a distruggere le cellule maligne in quanto maggiormente vulnerabili alle radiazioni;
- la chemioterapia: tecnica che prevede l'assunzione di una miscela di più farmaci (tra cui gli inibitori della mitosi), personalizzata ad hoc per il paziente e per la tipologia di tumore da cui è affetto;
- l'ormonoterapia: tecnica consistente in una terapia ormonale sfruttata per i tumori che si sviluppano in organi fortemente influenzati dagli andamenti ormonali (come il seno e la prostata);
- l'immunoterapia: tecnica che sfrutta le componenti del sistema immunitario;
- l'ipertermia: tecnica che utilizza il riscaldamento mediante onde radio dell'organo ammalato per indurre all'apoptosi le cellule tumorali, le quali smaltiscono il calore con maggiore difficoltà rispetto alle cellule

sane.

La terapia contro il cancro ha come obiettivo ideale l'eliminazione dall'organismo di tutte le cellule tumorali. Quando questo obiettivo viene raggiunto, si ottiene la guarigione completa. Nonostante il grande sforzo effettuato nella ricerca di terapie più efficaci, tale obiettivo in molti casi non viene raggiunto. Il ruolo delle cure mediche resta comunque importante perfino nei casi in cui le cure consistono nella sola terapia palliativa, il cui importantissimo obiettivo è il sollievo dai sintomi, in particolare dal dolore ed il miglioramento della qualità della vita del malato.

## **1.2 Le Tecniche di Imaging**

Negli ultimi anni sono state sviluppate molte metodiche di *imaging* che vengono utilizzate in medicina come strumento diagnostico e prognostico. Queste tecniche possono essere molto diverse tra loro: invasive e non invasive, per l'analisi delle ossa e per l'analisi dei tessuti molli, che forniscono informazioni morfologiche o funzionali etc. Al fine di monitorare le caratteristiche angiogenetiche dei tumori, vengono utilizzate tecniche di *imaging* non invasive come la TC perfusionale (TCp), la tecnica ad ultrasuoni dinamica (DCE-US) rappresentata in Figura 3, la tomografia ad emissione di positroni (PET) rappresentata in Figura 4, e la risonanza magnetica dinamica (DCE-MR) rappresentata in Figura 5 [4].



**Figura 3:** Dispositivo medico per esame ad ultrasuoni dinamico (DCE-US). Immagine estratta da <http://en.wikipedia.org/> .



**Figura 4:** Dispositivo per eseguire la PET. Immagine estratta da <http://www.cincinnatiPETscan.com/> .



**Figura 5:** Dispositivo per effettuare la risonanza magnetica nucleare. Immagine estratta da <http://ts-1.eee.hku.hk/> .

La maggior parte delle pubblicazioni scientifiche [5] che trattano lo studio angiogenetico dei tumori, sfruttano la TCp e la DCE-MR. Le tecniche DCE-US e PET infatti, mostrano gravi carenze nell'analisi angiogenetica che vanno dai problemi con i traccianti della PET (la cui durata del ciclo vitale non risulta adeguata alla durata dell'esame) a problemi quali il limitato *field of view* e l'alta variabilità interoperatore [5].

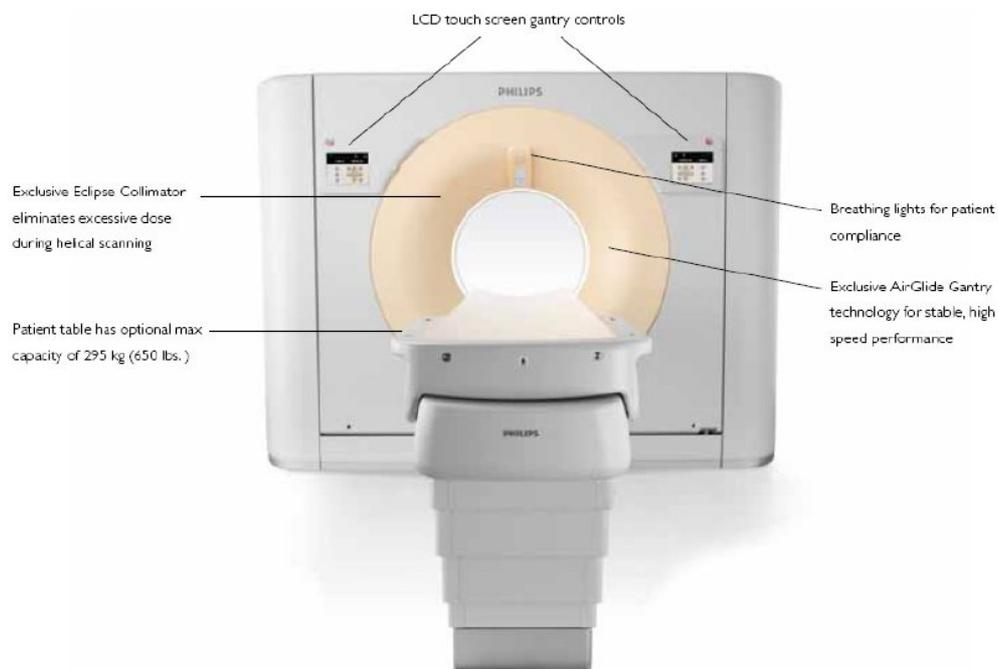
La DCE-MR è una tecnica di imaging molto utilizzata in ambito oncologico perché basandosi sul principio della risonanza magnetica non espone il paziente a radiazioni e permette di ottenere buoni risultati nella caratterizzazione dei tumori. Purtroppo però questa tecnica che non è in grado di fornire un rapporto di diretta proporzionalità tra concentrazione del mezzo di contrasto e risposta del tessuto come invece è in grado di fare la TCp [6] [7].

Inoltre i costi relativamente bassi, l'ampio spettro di patologie indagabili, l'ampia disponibilità sul territorio, la rapidità di esecuzione e l'alta risoluzione spaziale della TC hanno fatto sì che questa tipologia di esame sia divenuta la principale tecnica diagnostica nella stadiazione dei tumori e nel monitoraggio delle terapie anti-tumorali. La TCp infatti oltre ad essere adatta a tutti i pazienti (bambini compresi) è in grado di effettuare misurazioni esatte e ripetibili delle dimensioni delle lesioni neoplastiche, tanto da essere paragonabili a quelle dell'anatomia patologica e da soddisfare i criteri di monitoraggio della risposta dei tumori alle terapie universalmente riconosciuti: monodimensionali per il *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors* (RECIST) e bidimensionali per

il *World Health Organization* (WHO) [5] [8].

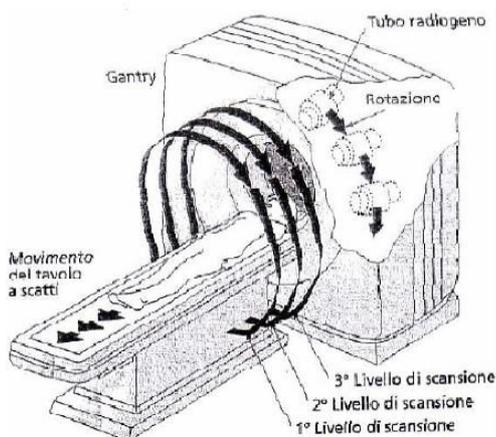
### 1.3 Tomografia Computerizzata

In radiologia la tomografia computerizzata, indicata con l'acronimo TC o CT (dall'inglese *computerized tomography*), è una metodica diagnostica per immagini, che sfrutta radiazioni ionizzanti (i raggi X) e consente di riprodurre sezioni o strati corporei del paziente ed effettuare elaborazioni tridimensionali. Per la produzione delle immagini è necessario l'intervento di un elaboratore di dati, un computer: per questo la tomografia viene definita computerizzata [9]. La Figura 6 mostra la macchina *Brilliance iCT* utilizzata all'interno del reparto di radiologia dell'IRST di Meldola.



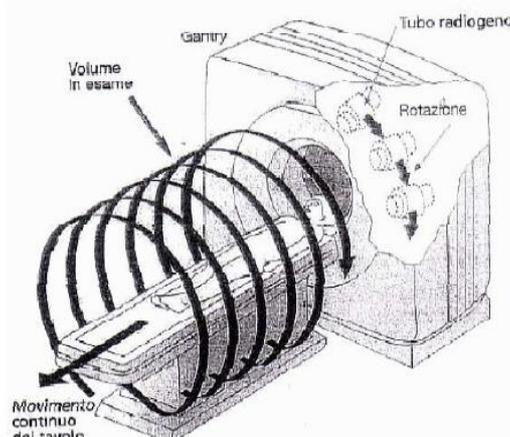
**Figura 6:** Macchina *Brilliance iCT* per effettuare esami TC. Immagine estratta da <http://www.healthcare.philips.com/> .

L'acquisizione delle immagini TC, effettuata misurando l'attenuazione che i raggi X subiscono attraversando il corpo del paziente, può essere realizzata secondo due modalità di scansione: la modalità assiale e la modalità a spirale. Nelle Figure 7 e 8 sono rappresentate queste due modalità di acquisizione dati.



**Figura 7:** TC assiale. Immagine

estratta da <http://dc126.4shared.com/> .



**Figura 8:** TC a spirale. Immagine

estratta da <http://dc126.4shared.com/> .

Entrambe le modalità di acquisizione dati si basano sulla rotazione sincrona intorno al lettino paziente del tubo radiogeno (emettitore dei raggi X) e dei detettori (raccoglitori dei raggi X). Ciò che differenzia le due modalità di scansione è lo spostamento verticale (ovvero in direzione dell'asse z) del lettino porta paziente. In caso di scansione assiale il lettino si muove a scatti: durante l'acquisizione di ogni *slice* (ovvero di uno strato del paziente) il lettino rimane fermo mentre una volta terminata la scansione si sposta in modo tale da consentire la scansione della *slice* successiva. I dati così ottenuti riguardano quindi una serie di *slice* vicine tra loro ma rilevate a distanza di un certo periodo di tempo (quello impiegato dal lettino per spostarsi). Nel caso della scansione a spirale invece, il lettino si muove a velocità costante e l'acquisizione dei dati viene effettuata in modo continuo. Il complesso tubo radiogeno-detettori disegna una sorta di spirale intorno al paziente e acquisisce i dati relativi all'intero volume senza discontinuità spazio-temporali.

Indipendentemente dalla modalità di scansione utilizzata, l'attenuazione subita dai raggi X varia in modo proporzionale alla densità elettronica dei tessuti attraversati ovvero in modo proporzionale alla distribuzione spaziale degli elettroni presenti nello strato corporeo in esame. I dati provenienti dalla scansione, vengono elaborati da un computer sfruttando complessi algoritmi

matematici di ricostruzione dell'immagine, come la convoluzione e la retroproiezione filtrata (*filtered-backprojection*) ed infine mostrati a video affinché il radiologo proceda alla loro interpretazione clinica [2]. Poiché le immagini prodotte sono di tipo digitale, il corpo studiato viene suddiviso in una serie discreta di elementi di volume (*voxel*), ai quali corrisponde un unico elemento d'immagine (*pixel*) visualizzato in opportune scale di grigi. L'unità di misura della radiodensità è l'HU (unità di *Hounsfield*), la cui scala comprende 2001 diverse tonalità di grigio, che vanno dal nero (per rappresentare basse densità elettroniche) al bianco (per rappresentare alte densità elettroniche). Le dimensioni di una singola immagine sono normalmente di  $512 \times 512$  *pixel*, per una profondità di 16 bit/*pixel*. Ovviamente, la risoluzione spaziale dell'immagine sarà tanto maggiore quanto più piccolo è il volume rappresentato da ogni singolo *pixel*. I dati elaborati, verranno così rappresentati sul monitor sotto forma di sezioni non contigue, di spessore preimpostato [2].

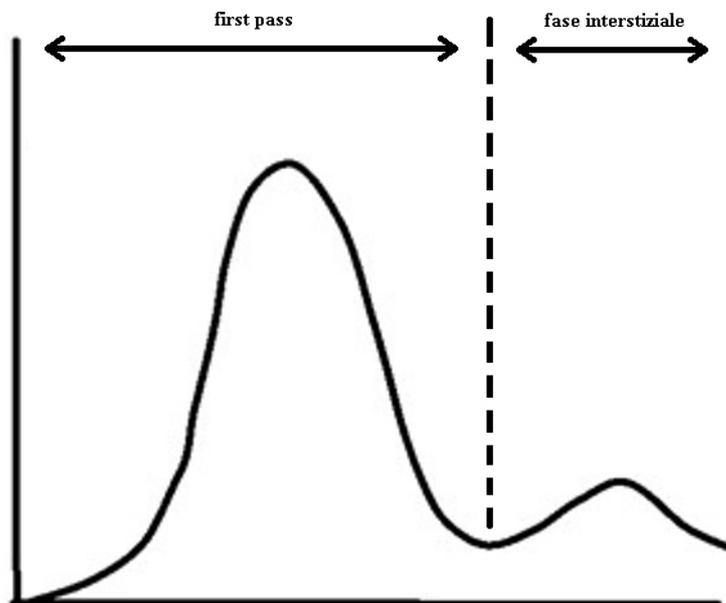
## 1.4 La TC perfusionale

La tomografia computazionale perfusionale (TCp) è una tipologia di esame TC che sfrutta l'iniezione via endovenosa di un mezzo di contrasto (MdC) per ottenere informazioni funzionali sul tessuto analizzato. Le moderne apparecchiature TC consentono di effettuare analisi ad elevata risoluzione spaziale e temporale, coniugando accuratezza morfologica e stime di natura funzionale (in particolare emodinamica) sui tessuti di interesse. Infatti, attraverso l'analisi dinamica della concentrazione del mezzo di contrasto nelle varie regioni del tessuto investigato, è possibile effettuare la stima di numerosi parametri emodinamici, ed evidenziare così le variazioni dell'apporto di sangue nei vari tessuti. Siccome nei tessuti tumorali vi è un maggior flusso di sangue legato alla maggior densità di vasi sanguigni generati dal fenomeno angiogenetico, questa tecnica è in grado di distinguere il tessuto sano dal tessuto tumorale ancor prima che si verifichino modifiche morfologiche del tessuto in cui si sviluppano [10].

I MdC che sono stati messi a punto per l'analisi radiografica sono delle

sostanze in grado di aumentare o diminuire l'attenuazione dei raggi X. In base a questa proprietà, queste sostanze vengono distinte in MdC positivi (come il bario e lo iodio) o negativi (come l'aria, la metilcellulosa e l'anidride carbonica) [11]. In questo studio per effettuare esami TCp è stato utilizzato un MdC a base di iodio.

Il periodo di tempo compreso tra l'istante in cui il MdC arriva all'interno di un determinato tessuto e l'istante di tempo che precede il secondo passaggio del tracciante in tale tessuto è denominato "fase di *first pass*", mentre il periodo di tempo successivo alla fase di *first pass* è denominato "fase interstiziale" [12]. In Figura 9 sono rappresentate le due fasi della TCC appena spiegate.



**Figura 9:** In questa TCC vengono messe in evidenza le fasi di *first pass* e interstiziale. Immagine estratta da "Studio e sviluppo di algoritmi di elaborazione di immagini da tc per analisi perfusionali" di Malavasi Silvia.

La TCp si basa su due requisiti tecnici indispensabili:

- l'esecuzione di scansioni TC ripetute nel tempo del volume in analisi (denominate scansioni dinamiche o cinetiche). Le acquisizioni vengono effettuate prima, durante e dopo la somministrazione endovenosa del

MdC, in modo tale da poterne studiare le variazioni di densità nel tempo. Infatti i valori di densità misurati dalla TC all'interno di ogni singolo *voxel* sono direttamente proporzionali alla quantità del MdC presente all'interno dei vasi e dello spazio extravascolare/cellulare di quel *voxel*.

- la selezione di un input arterioso: il posizionamento di una regione di interesse, dall'inglese *region of interest* (ROI) su un vaso arterioso che nutre il tessuto da esaminare, risulta essere indispensabile per calcolare i parametri perfusionali [4].

Grazie all'iniezione di un MdC, è quindi possibile combinare l'alta risoluzione spaziale della TC con le informazioni funzionali e ottenere così una quantificazione ed una visualizzazione della perfusione di una determinata area di tessuto [10].

## **1.5 Perfusione e parametri perfusionali**

La perfusione è definita come il trasporto di sangue all'unità di volume di tessuto nell'unità di tempo. La perfusione fa riferimento al trasporto che avviene a livello dei microvasi capillari di ossigeno e nutrienti ai tessuti ed è basata su un concetto totalmente diverso da quello di velocità che si applica ai grandi vasi. La TCp è uno strumento che consente di misurare oggettivamente la perfusione in quanto è in grado di rilevare la variazione di densità generata nei tessuti al passaggio del MdC.

Al fine di analizzare in modo quantitativo il processo angiogenetico dei tumori, è possibile calcolare alcuni parametri, detti parametri perfusionali, che quantificano la perfusione del tessuto analizzato. Tra questi parametri quelli più utilizzati sono:

- il flusso sanguigno (BF, *Blood Flow*, espresso in ml/100 g di tessuto/minuto): rappresenta il flusso di sangue che attraversa il letto

vascolare del tumore. Include il flusso nelle arterie, nelle arteriole, nei capillari, nelle venule, nelle vene e negli shunt artero-venosi che sono presenti soprattutto nei tessuti neoplastici.

Un valore maggiore di BF in una determinata zona di tessuto, potrebbe indicare la presenza di un numero elevato di shunt artero-venosi e quindi di una massa tumorale.

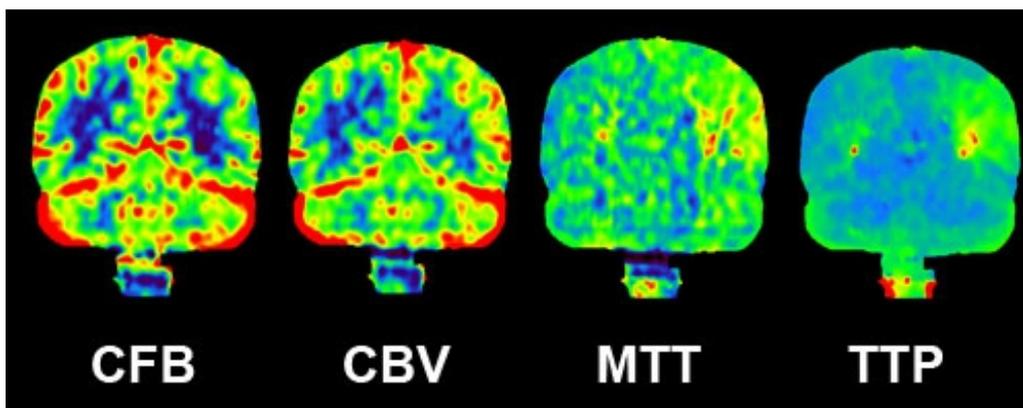
- il volume sanguigno (BV, *Patlak Blood Volume*, espresso in ml/100 g di tessuto): misura il volume di sangue che “fluisce” nel tessuto in esame. Esso comprende quindi il volume di sangue presente nei vasi arteriosi, nelle arteriole, nei capillari, nelle venule e nelle vene escludendo la quantità di sangue “stagnante”. L’aumento del valore di BV potrebbe evidenziare la maggior densità del letto microvascolare di una determinata zona tissutale e, in relazione al processo di angiogenesi, indicarci la presenza di una lesione tumorale.
- il tempo di transito medio (MTT, *Mean Transit Time*, espresso in secondi): rappresenta il tempo medio impiegato dal sangue per attraversare le strutture micro vascolari dall’estremità arteriosa a quella venosa. Visto che la diminuzione del MTT del sangue nei microvasi è provocato dall’aumento del flusso sanguigno, quando ci troviamo in presenza di valori di MTT bassi possiamo assumere di essere in presenza di una massa tumorale.
- la superficie di permeabilità (PS, *Permeability Surface*, espressa in ml/100 g di tessuto/minuto): misura il prodotto tra la permeabilità e la superficie totale dell’endotelio capillare in una unità di massa del tumore (normalmente 100 g). Il PS può quindi essere interpretato come il flusso unidirezionale del M<sub>d</sub>C che va dal compartimento vascolare a quello interstiziale. Un aumento di permeabilità dell’endotelio infine, potrebbe riflettere la maggiore permeabilità dell’endotelio dei vasi neoformati rispetto a quello dei microvasi normali [4].

## 1.6 Le mappe colorimetriche

Oggigiorno le mappe colorimetriche (*colormap*) sono il principale strumento a disposizione dei medici per decidere prognosi, diagnosi e terapie da sottoporre ai pazienti. Queste mappe vengono generate direttamente dai software che analizzano i dati TC e consentono di effettuare un'analisi quantitativa e qualitativa dei parametri analizzati.

Le mappe colorimetriche attribuiscono ad ogni pixel dell'immagine TC un colore che rappresenta il valore numerico del parametro perfusionale calcolato per quel pixel.

La scala dei colori della *colormap* viene gestita dal software di elaborazione in modo da evidenziare le differenze tra le aree con perfusione diversa. Le mappe perfusionali consentono di visualizzare la distribuzione della perfusione all'interno di tutto il volume studiato e di avere una rappresentazione dei diversi livelli di perfusione presenti all'interno del tumore, mettendo in evidenza la presenza di possibili *spots* angiogenetici (le aree più perfuse del tumore) e di aree di possibile necrosi o ipossia (le aree meno perfuse del tumore). Infine, la sovrapposizione della mappa colorimetrica all'immagine TC nativa può essere d'aiuto all'identificazione dei margini del tumore quando si è in presenza di un'anatomia complessa o dopo la somministrazione di una terapia come la chemio o la radioterapia [5] [10]. In Figura 10 vi è un esempio di mappe colorimetriche generate su una stessa *slice* dell'encefalo, ottenute mediante scansione TCp, che mostra le *colormap* relative a vari parametri perfusionali cerebrali: il flusso sanguigno cerebrale (CBF, dall'inglese *Cerebral Blood Flow*), il volume sanguigno cerebrale (CBV, dall'inglese *Cerebral Blood Volume*), MTT e l'istante di picco (TTP, dall'inglese *Time To Peak*).



**Figura 10:** Mappe colorimetriche del flusso sanguigno (CBF), del volume sanguigno (CBV), del tempo medio di transito (MTT) e dell'istante di picco (TTP) relative ad una *slice* encefalica. Immagine estratta da <http://medical.toshiba.com/>.

## 1.7 L'applicazione della TCp nell'analisi di tessuti neoplasici

Le terapie anti-angiogenetiche/vascolari che sono finalizzate a ridurre l'apporto di sangue al tumore, si stanno positivamente distinguendo tra le principali tecniche terapeutiche per la lotta ai tumori. Siccome il loro effetto sulle dimensioni della neoplasia è secondario, non è possibile monitorare l'effetto di tali terapie facendo affidamento su tecniche che si limitano ad effettuare rilevazioni morfologiche dei tessuti. Ad oggi un numero sempre maggiore di studi ha dimostrato come differenti valori di perfusione, misurati con la TCp, possano discriminare un tessuto sano da un tessuto tumorale, evidenziando anche una corrispondenza tra la perfusione rilevata ed il grado del tumore [12]. Alla luce di questi risultati la TCp potrebbe contribuire allo studio delle caratteristiche biologiche dei tumori attraverso un'analisi non invasiva, poco costosa e disponibile sul territorio [3].

Alcuni studi effettuati da Petralia et al. [4] [12] [5] hanno confermato che nel caso di forme tumorali in specifici organi (fegato, retto, polmoni, testa e collo) la perfusione valutata con la TCp assume valori più elevati rispetto alle zone di tessuto sano. Inoltre è stato riscontrato che nei linfomi e nei tumori encefalici di alto grado i parametri di perfusione hanno valori significativamente più elevati

rispetto ai valori degli stessi parametri misurati nei tumori di basso grado. Risultati analoghi sono stati riscontrati anche nel caso di noduli nel fegato e nei polmoni. Questi ed altri studi riconoscono alla TCp la capacità di prevedere il tasso di sopravvivenza nei pazienti affetti da tumori al primo stadio: la TCp capacità infatti è in grado di identificare quei pazienti che presentano un alto rischio di sviluppare metastasi prima che la terapia possa avere effetti [12] [10]. Altri studi [3] [7] [12] [13] effettuati con la TCp hanno invece dimostrato la sua utilità nel monitoraggio delle terapie anti-angiogenetiche vascolari in ambito clinico. In questi studi, è stato documentato che la TCp è in grado di evidenziare in maniera precoce una riduzione della perfusione dopo una singola somministrazione del farmaco anti-angiogenetico/vascolare nei tumori del retto, del fegato e del polmone.

Inoltre Petralia et al. in [12] hanno presentato studi, sia in vitro che in vivo, che dimostrano che la TCp riesce ad evidenziare gli effetti dei farmaci anti-angiogenetici in vari tipi di tumore solido anche dopo poche ore dalla loro somministrazione. Pertanto la TCp è uno strumento importantissimo in grado di monitorare gli effetti di una terapia e di aiutare i medici a definire la dose adeguata di farmaco da somministrare al paziente, sulla base degli effetti che la terapia produce sulla sua perfusione tumorale [12].

Inoltre, come dimostrato da alcune ricerche, la TCp potrebbe anche rivelarsi un utile strumento per la previsione dell'efficacia della terapia somministrata al paziente: da alcuni studi effettuati in [4] e in [12] su testa, collo, retto e polmoni infatti, è emerso che in presenza di una bassa perfusione tumorale si ha una bassa risposta alla chemioterapia in quanto i tumori poco perfusi sono difficilmente raggiunti dai farmaci antitumorali e dalla radioterapia. Una TCp eseguita prima di iniziare la terapia potrebbe quindi individuare quei pazienti con bassa risposta alla chemio- e radio-terapia in modo tale da indirizzarli verso trattamenti personalizzati o alternativi ed evitarli un trattamento non privo di effetti collaterali e molto costoso. Purtroppo però sono ancora in corso sperimentazioni che confermino una significativa capacità di predizione clinica della TC [4] [12].



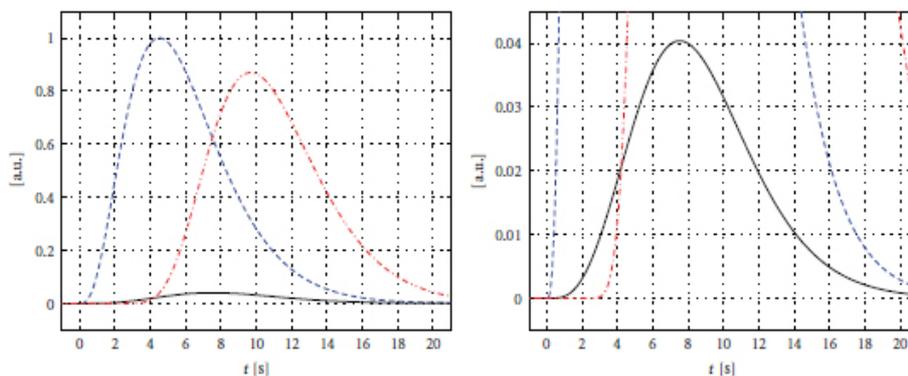
## CAPITOLO 2

### 2 Lo Stato dell'arte

#### 2.1 Le Time Concentration Curves

L'analisi delle *Time Concentration Curves* (TCC) (o *Time Enhancement Curves*, o *Time Attenuation Curves*) è il primo step necessario per ottenere i parametri perfusionali facendo uso di modelli matematici.

La TCC fornisce la misura dell'andamento dei valori di HU nel tempo relativamente al segnale di un singolo *voxel*. Le TCC sono proporzionali all'evoluzione temporale della concentrazione media del MdC all'interno dei *voxel* considerati in quanto esiste una relazione lineare tra i valori di HU e la concentrazione del MdC [8]. In Figura 11 sono rappresentate le TCC arteriosa, tissutale e della vena splenica ottenute dalle immagini di un esame TCp e riportate da Fieselmann in [14].



**Figura .11:** A sinistra: Confronto tra la TCC arteriosa (blu) in ingresso, la TCC venosa (rosso) in uscita e la TCC media nell'intero volume di tessuto (nero). A destra: ingrandimento della TCC media dell'intero volume [14].

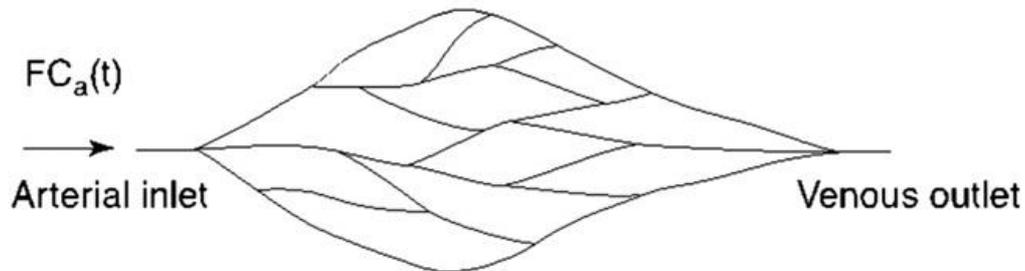
Le TCC sono usate come input per gli algoritmi basati su modelli matematici che si occupano del calcolo dei parametri perfusionali. Attualmente i Software commerciali che implementano questi algoritmi sono largamente utilizzati nella pratica clinica [15].

## 2.2 I modelli cinetici per la valutazione dei parametri perfusionali

Considerando una regione di tessuto vascolarizzata, schematizzata in Figura 13, i modelli cinetici del tracciante, implementati nei principali software commerciali di analisi dei dati TCp per la valutazione dei parametri perfusionali che quantificano la perfusione del tessuto in analisi attraverso un appropriato protocollo, sono tre:

- il modello mono-compartmentale (detto anche *slope method* ma più conosciuto come modello del *maximum slope*), basato sul Principio di Fick;
- il modello bi-compartmentale (o di *Patlak*), basato sul metodo di analisi grafica Patlak;

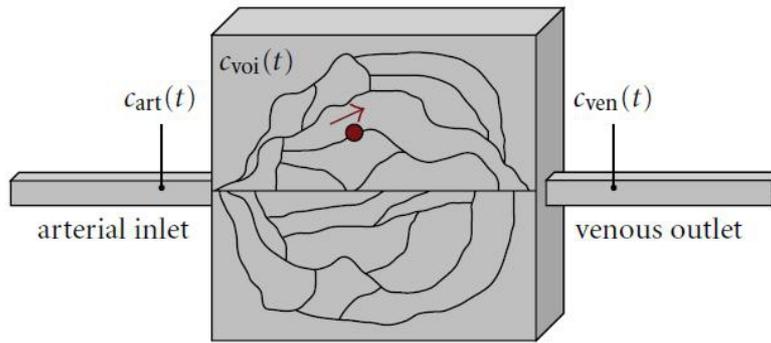
- il modello della “deconvoluzione” (o deconvoluzionale), basato sul modello a parametri distribuiti di Johnson e Wildon [16].



**Figura 12:** Rappresentazione schematica di una regione di tessuto vascolarizzato. I parametri  $F$  e  $C_a(t)$  indicano rispettivamente il flusso sanguigno e la concentrazione arteriosa di MdC al tempo  $t$  [17].

### 2.2.1 Il modello mono-compartimentale

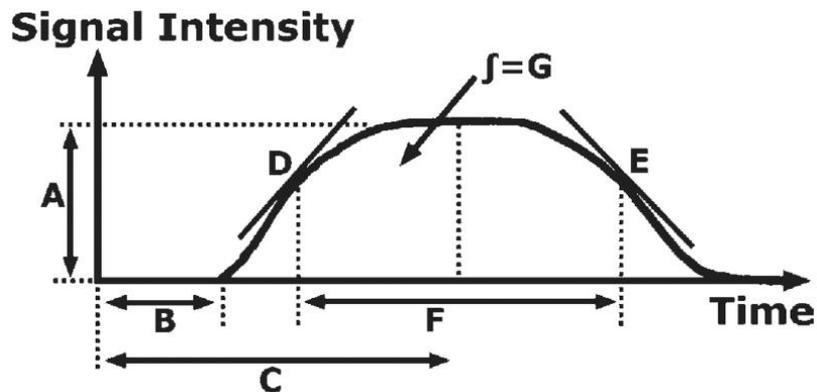
L'analisi mono-compartimentale applicata a studi di *first pass* si basa sul principio di Fick e considera gli spazi intravascolare (cellulare o interstiziale) ed extravascolare come un unico compartimento. Questo compartimento rappresentato in Figura 13, viene definito spazio *well-mixed*, in quanto la concentrazione di un soluto risulta spazialmente uniforme all'interno del volume di distribuzione [18].



volume of interest ( $V_{\text{voi}}$ ) = volume of parenchyma and  
interstitial space ( $V_{\text{voi}}^*$ ) + volume of capillary bed ( $V_{\text{cap}}$ )

**Figura 13:** Schema del modello mono-compartmentale del tessuto perfuso. Il volume di interesse ( $V_{\text{voi}}$ ) considera l'unione dello spazio intravascolare ( $V_{\text{cap}}$ ) ed extravascolare ( $V_{\text{voi}}^*$ ). Gli altri parametri presenti sono: la concentrazione arteriosa del MdC,  $c_{\text{art}}(t)$ , la concentrazione venosa del MdC,  $c_{\text{ven}}(t)$  e la concentrazione del MdC nel *Volume Of Interest* (VOI),  $c_{\text{voi}}(t)$ . Tutto al variare del tempo  $t$  [14].

Questo modello consente di valutare i parametri d'interesse con un approccio matematico diretto: è infatti possibile ricavare le misure di alcuni parametri direttamente dalla curva di intensità del segnale, nel nostro caso dalla TCC. In Figura 14 sono indicati i parametri ricavabili direttamente dalla curva TCC.



**Figura 14:** Rappresentazione della curva d'intensità del segnale, TCC, che evidenzia i parametri di perfusione ricavabili direttamente: (A) *enhancement* massimo, (B) tempo di apparizione del MdC, (C) MTT, (D) velocità del flusso in ingresso, (E) velocità flusso in uscita, (F) intervallo di *enhancement*, (G) BV (area sottesa dalla curva) [19].

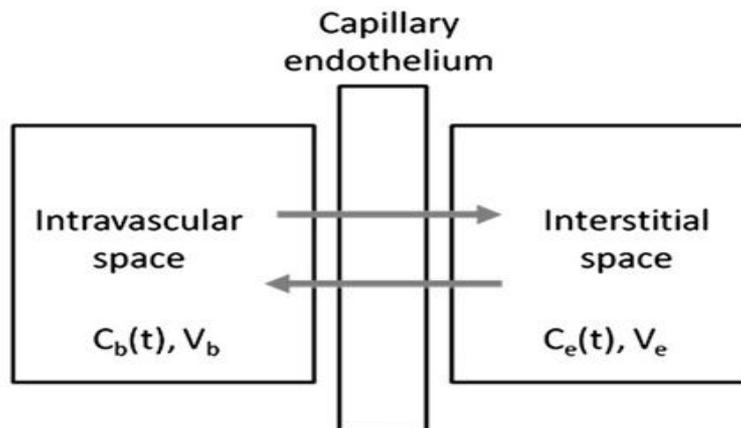
La perfusione viene ricavata come il rapporto tra la massima pendenza

(*maximum slope*) della TCC, ed il valore massimo della funzione arteriosa in ingresso (*Arterial Input Function, AIF*) ovvero il valore di picco della TCC dell'arteria che alimenta il tessuto in analisi.

Il modello mono-compartimentale del *maximum slope* è uno dei modelli cinetici maggiormente utilizzati dai software commerciali per l'elaborazione di immagini da TCp con lo scopo di stimare il BF. Questo metodo, che fa uso del "principio di diluizione dell'indicatore", consente di calcolare il valore della perfusione utilizzando scansioni di breve durata [3] consentendo così al paziente di effettuare l'esame a respiro sospeso, limitando gli artefatti da movimento [5].

### 2.2.2 Il modello bi-compartimentale

Il modello cinetico di tipo bi-compartimentale è stato proposto per descrivere gli scambi capillare-tessuto di un soluto (il MdC) attraverso l'endotelio semipermeabile del capillare [17]. La Figura 15 visualizza lo schema di questo tipo di modello.



**Figura 15:** Schema del modello bi-compartimentale che evidenzia i compartimenti intravascolare ed interstiziale. Le frecce grigie indicano le vie di trasporto all'interno e tra ciascuno spazio. I parametri visualizzati indicano rispettivamente:  $C_b(t)$  concentrazione del MdC nello spazio intravascolare,  $V_b$  volume dello spazio intravascolare,  $C_e(t)$  concentrazione del MdC nello spazio interstiziale,  $V_e$  volume dello spazio interstiziale [17].

Questo modello considera istantaneo il mescolamento del MdC negli spazi

intravascolari ed interstiziali (spazio *well-mixed*), così la concentrazione del MdC all'interno di questi compartimenti cambia solo temporalmente, ma non spazialmente.

Questo modello compartimentale viene frequentemente usato nell'analisi Patlak: un metodo di analisi grafica basata sul modello compartimentale che utilizza la regressione lineare per identificare la permeabilità (o costante di afflusso) ed il volume di distribuzione del tracciante tra il plasma arterioso ed il tessuto arterioso [19]. Se  $t$  è il tempo,  $R$  è la quantità di MdC nel tessuto della ROI,  $c$  è la concentrazione del MdC nel plasma/sangue arterioso della ROI,  $K$  è la permeabilità (costante di velocità con cui si muove il MdC dallo spazio intravascolare allo spazio extravascolare, o extracellulare), e  $V_0$  è il volume di distribuzione tissutale, allora potremo scrivere:

$$R(t) = K \int c(t) dt + V_0 c(t) \quad . \quad (1)$$

L'equazione 1 che può essere riscritta come segue:

$$\frac{R(t)}{c(t)} = K \frac{\int c(t) dt}{c(t)} + V_0 \quad . \quad (2)$$

Le costanti incognite  $K$ , espressa in ml/100 ml/minuto, e  $V_0$ , espresso in ml/100 ml, possono essere ricavate tramite regressione lineare e graficate come:

$$\frac{R(t)}{c(t)} (\text{asse } y) \text{ su } \frac{\int c(t) dt}{c(t)} (\text{asse } x) \quad .$$

Nel grafico ottenuto la permeabilità  $K$  corrisponde al gradiente della pendenza della curva ed il volume di sangue relativo  $V_0$  coincide con il valore dell'intercetta con l'asse  $y$  [19].

La costante  $K$  misura la frazione di MdC presente nelle estremità capillari arteriose con il potenziale di diffondere nello spazio extracellulare, che viene effettivamente trasferita dal sangue allo spazio interstiziale durante un singolo passaggio di sangue dall'estremità arteriosa a quella venosa dei capillari di un tumore. Il volume  $V_0$  misura il volume di sangue che fluisce nel tessuto in esame.

### 2.2.3 Il modello deconvoluzionale

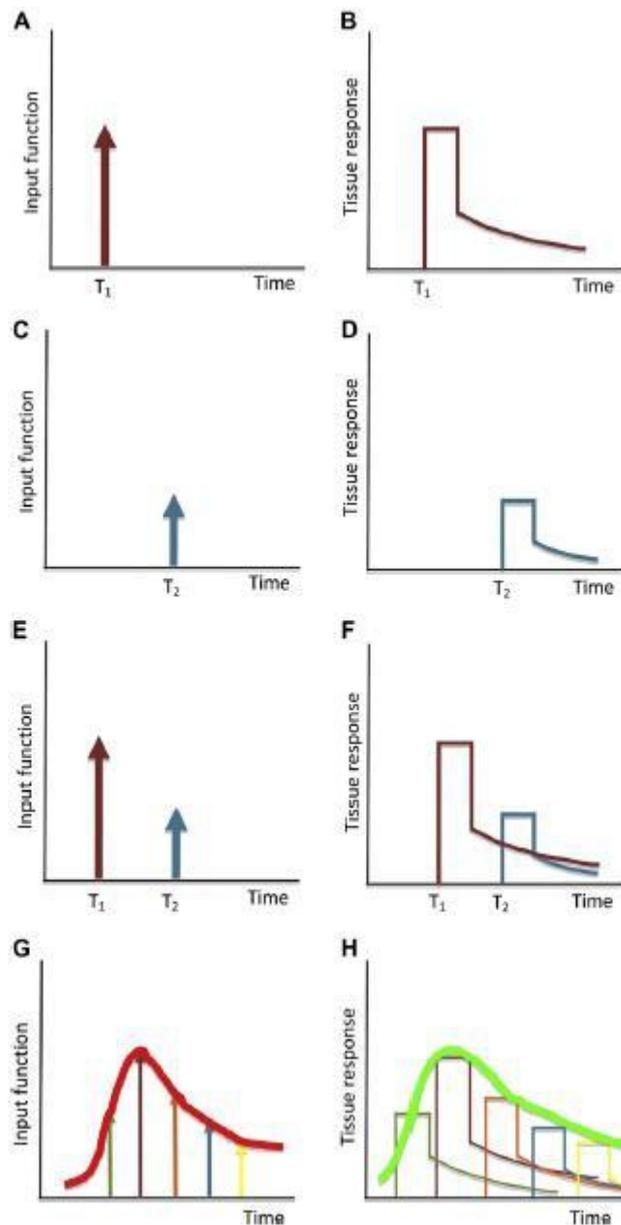
Il modello deconvoluzionale applica un'operazione matematica di deconvoluzione per confrontare le TCC di input arterioso e con quelle del tessuto in analisi al fine di ottenere una curva teorica detta funzione d'impulso residua (*Impulse Residue Function*, IRF) la cui altezza corrisponde al valore di perfusione tissutale mentre l'area sottesa corrisponde al BV [12] [20]. Questa relazione viene espressa dall'equazione:

$$C_{ROI}(t) = C_a(t) \otimes h(t) = BF \int_0^t C_a(\tau) R(t-\tau) d\tau, \quad (3)$$

dove  $C_{ROI}$  è la concentrazione del MdC all'interno della ROI,  $t$  indica il tempo,  $\otimes$  denota la convoluzione,  $h$  rappresenta la funzione di trasporto (la funzione densità di probabilità della caratteristica transito-tempo del flusso e della struttura vascolare),  $BF$  indica il flusso sanguigno,  $C_a$  indica la funzione di concentrazione dell'input arterioso (le TCC) ed  $R$  corrisponde all'IRF (la frazione del MdC iniettato ancora presente nella rete vascolare al tempo  $t$ , funzione della vascolarizzazione locale del tessuto) [19].

Questo modello ha l'obiettivo di ricavare il parametro  $BF$  dall'equazione 3 insieme ad  $R$ , risolvendo il problema inverso per mezzo dell'operatore di

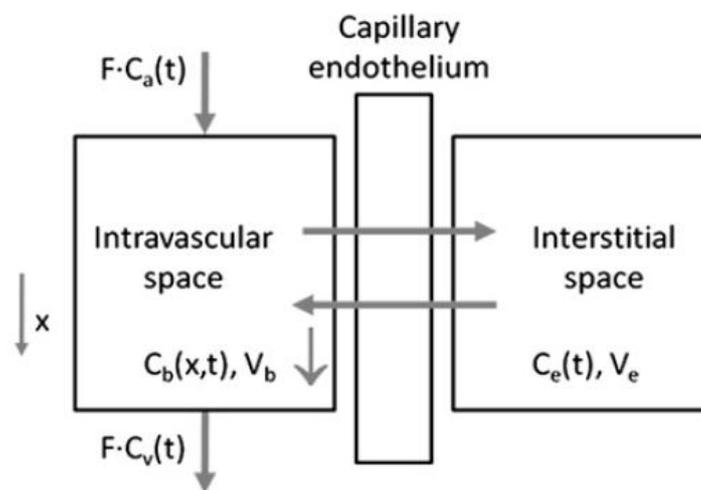
deconvoluzione [19]. Il modello deconvoluzionale si basa sul modello a parametri distribuiti di Johnson e Wildon [16]. Di seguito, in Figura 16, viene riportato uno schema utile per chiarire il concetto di convoluzione in accordo con il modello proposto.



**Figura 16:** Il concetto di convoluzione. Prima riga: (A) Un bolo di ingresso ideale in arteria al tempo  $T_1$  e (B) la corrispondente risposta tissutale (IRF) secondo il modello di Johnson e Wildon. Seconda riga: (C) Un singolo bolo di metà ampiezza al tempo  $T_2$  e (D) la corrispondente risposta tissutale. Terza riga: (E) Una combinazione delle funzioni di ingresso (A) e (C). (F) La corrispondente risposta tissutale definita come la sovrapposizione delle risposte di ciascun bolo considerato separatamente (B+D). Ultima riga: (G) Una funzione arteriosa continua di ingresso (linea rossa spessa) può essere interpretata come una serie di iniezioni di boli a diversa ampiezza. (H) La corrispondente curva tissutale (linea verde spessa) può essere interpretata come la somma delle risposte tissutali di ciascun bolo di ingresso [17].

## I Il modello di Johnson e Wildon

Al contrario del modello compartimentale, il modello di *Johnson e Wildon* (J&W) è un modello a parametri distribuiti, che assume un gradiente di concentrazione spaziale non uniforme dall'estremità arteriosa alla venosa nello spazio intravascolare per descrivere la diffusione passiva del MdC nel sangue attraverso l'endotelio durante un singolo passaggio. La Figura 17 sottostante mostra lo schema di questo modello.



**Figura 17:** Diagramma del modello di *Johnson e Wildon* della distribuzione del MdC nel tessuto. La concentrazione del MdC nello spazio intravascolare,  $C_b(x, t)$ , dipende dalla posizione lungo il capillare e decresce dall'estremità arteriosa del capillare,  $C_a(t)$ , all'estremità venosa,  $C_v(t)$ . Il tessuto interstiziale viene considerato come un compartimento privo di gradiente di concentrazione interno. Gli altri parametri evidenziati sono rispettivamente: concentrazione del mezzo di contrasto nel tessuto interstiziale,  $C_e(t)$ , il flusso sanguigno,  $F$ , volume sanguigno,  $V_b$ , volume del tessuto interstiziale,  $V_e$  [17] [21].

Lo spazio interstiziale viene ancora considerato come un singolo compartimento [17]. Questa assunzione è giustificata dal fatto che i capillari nel tessuto tendono ad essere orientati in modo casuale, cosicché le estremità arteriose e venose degli stessi capillari sono giustapposte le une alle altre. Questa configurazione determina una concentrazione del MdC uniforme quando si considera un insieme consistente di capillari, come avviene per

l'analisi TCp [21].

Il modello J&W è descritto da equazioni alle derivate parziali [17] [21] che permettono, utilizzando la curva di concentrazione e l'approssimazione adiabatica di St. Lawrence e Lee, di quantificare il passaggio del MdC nel compartimento interstiziale [5] [21]. Quindi la quantità di MdC per unità di

massa del tessuto,  $Q(t)$ , può essere espressa come:

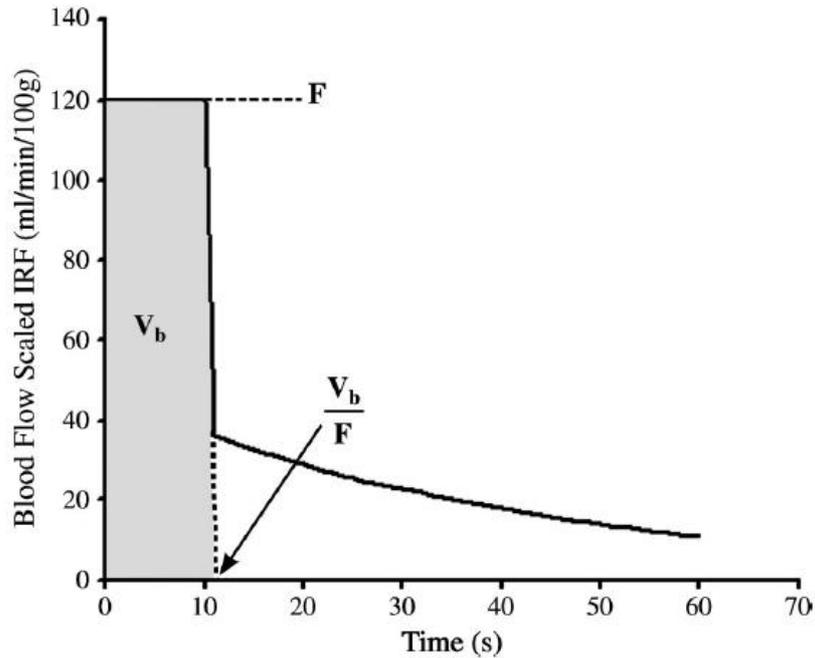
$$Q(t) = FC_a(t) \otimes R(t) \quad , \quad (4)$$

dove  $F$  indica il BF,  $C_a$  corrisponde alla TCC,  $\otimes$  rappresenta l'operatore di convoluzione ed  $R(t)$  è l'IRF. L'equazione 4 giustifica l'approccio deconvoluzionale del metodo.

In particolare nel modello di J&W la funzione  $R(t)$  è caratterizzata dalla seguente equazione:

$$R(t) = \begin{cases} 1 & \text{if } 0 < t \leq \frac{V_b}{F} \\ E e^{-(FE/V_e)[t-(V_b/F)]} & \text{if } t > \frac{V_b}{F} \end{cases} \quad , \quad (5)$$

dove  $E$  rappresenta la frazione di MdC che fuoriesce dall'interstizio dello spazio vascolare (frazione di estrazione) [5] [21]. L'andamento di questa funzione viene rappresentato nella Figura 18 sottostante.



**Figura 18:** Curva della funzione d'impulso residua (IRF) secondo la soluzione adiabatica del modello J&W. I parametri indicati sono: la portata,  $F$ , ed il volume sanguigno,  $V_b$  [21].

### 2.3 I modelli cinetici: qual'è il migliore?

I risultati preliminari hanno dimostrato che le tecniche, compartimentali e deconvoluzionale, sono sostanzialmente equivalenti [22]. Tuttavia questi metodi differiscono in termini di presupposti teorici, suscettibilità al rumore ed al movimento [13] [22].

L'analisi compartimentale si basa sul presupposto che il bolo di MdC deve rimanere all'interno dell'organo di interesse al momento della misurazione; se ciò non accade si può ottenere una sottostima dei valori di perfusione, soprattutto in quegli organi con un rapido transito vascolare o nel caso di un'iniezione di un bolo quantitativamente grande [13] [22]. Mentre il modello deconvoluzionale assume che la forma dell'IRF sia un *plateau* con l'andamento dell'efflusso a singolo esponenziale. Questa ipotesi è verificata per la maggior parte degli organi, ma potrebbe non essere adatta per organi, come la milza ed i reni, che hanno una micro-circolazione molto complessa [13] [22].

Quindi, è preferibile utilizzare l'analisi compartimentale in organi con percorsi circolatori complessi. I metodi di deconvoluzione sono invece più appropriati per misurare livelli più bassi di perfusione ( $<20$  ml/min/100 ml) in quanto sono in grado di tollerare un'immagine più rumorosa grazie al fatto che nel processo di calcolo, viene considerata la sequenza completa delle immagini [13] [22]. Ciò è particolarmente vantaggioso per una misurazione più accurata di bassi valori di perfusione [13] [22], ma, l'inclusione di tutte le immagini acquisite per il calcolo, introduce la possibilità di errori di registrazione dell'immagine dovuti al movimento del paziente (artefatti da movimento). D'altra parte, l'analisi compartimentale utilizza efficacemente soltanto quattro immagini per la misurazione della perfusione: l'immagine di *baseline* e l'immagine del massimo rapporto di *enhancement* tissutale e l'immagine immediatamente prima e dopo, così il movimento del paziente risulta scarsamente rilevante [5].

## **2.4 Software dedicati per la valutazione dei parametri perfusionali**

La scelta dell'utilizzo di un modello cinetico rispetto ad un altro è spesso vincolata al tipo di software utilizzato per la valutazione dei parametri perfusionali. Oggi sono disponibili in commercio software dedicati proposti dalle principali aziende di apparecchiature elettroniche, che, spesso, producono anche gli stessi strumenti per TCp. Tra le più importanti si annotano *Siemens* (Erlangen, Germania), *Philips* (Best, Olanda) e *General Electric* (Milwaukee, WI, USA) [3] [5]. Questi software implementano uno o più modelli cinetici, fornendo quindi vincoli specifici sui protocolli di scansione da adottare con queste apparecchiature e sui parametri valutati. Il software *Siemens* (Erlangen, Germania) per i tumori del corpo utilizza il modello cinetico di tipo mono-compartimentale (o dello *slope method*) per l'analisi delle immagini acquisite durante il *first pass* ed il modello cinetico di tipo bi-compartimentale (o di Patlak) per l'analisi delle immagini acquisite nella fase interstiziale. L'interfaccia del software *syngo.via*® prodotto da *Siemens* (Erlangen, Germania) è mostrato nella Figura 19. Il software *Philips* (Best, Olanda)

implementa il modello cinetico di tipo mono-compartmentale per l'analisi delle immagini acquisite durante il *first pass*, mentre il software *General Electric* (Milwaukee, WI, USA) utilizza il modello cinetico deconvoluzionale per l'analisi delle immagini acquisite durante il *first pass* e l'approssimazione adiabatica di St. Lawrence e Lee per l'analisi delle immagini acquisite nella fase interstiziale [3] [5].



**Figura 19:** Interfaccia del software *syngo.via*® nella valutazione della perfusione cerebrale. Immagine estratta dal sito <http://health.siemens.com> .

Nonostante questi software siano diffusi in molti centri e teoricamente affidabili perché già validati prima della loro immissione sul mercato, esistono anche altri software sviluppati autonomamente all'interno dei singoli centri, quindi meno diffusi e, in teoria, sottoposti ad un processo di validazione meno ampio.

Tali software sono di tipo semiautomatico, perché richiedono l'intervento dell'operatore per il posizionamento delle ROI e l'ottimizzazione del processo, ma svolgono automaticamente l'analisi matematica dei dati [5].

Altri pacchetti software disponibili oggi in commercio per la valutazione di parametri perfusionali da CT sono: Basama Perfusion 3.0.4.8 (Kanazawa,

Ishikawa, Japan), Perfusion CT (Perfusion 2.0, GE Healthcare, Little Chalfont, Buckinghamshire, UK), AZ-700W (Anzai Medical Co, Ltd, Tokyo, Japan) e Syngo Body Perfusion CT (Syngo 2006G; Siemens Medical Solutions, Forchheim, Germany) [23].

## **2.5 Problemi relativi alla mancanza di uno standard per l'acquisizione di dati da TC perfusionale**

Nonostante in alcune strutture ospedaliere siano presenti macchine TC di ultima generazione, spesso nello studio perfusionale si ottengono risultati poco attendibili. La causa principale del problema è da ricercarsi nell'assenza di standardizzazione. Elementi variabili come la composizione e la concentrazione del tracciante, il voltaggio, l'ampereaggio e lo spessore delle *slice* con cui impostare la macchina TC non sono ancora stati definiti in modo univoco in letteratura. Perfino la definizione di *first pass* non è univoca. Lo stesso vale per il protocollo di posizionamento delle ROI che costituiscono un ulteriore fattore di variabilità [12].

La qualità delle immagini TC, di ogni TCC e dei parametri perfusionali stimati dipende dai parametri di acquisizione utilizzati durante le scansioni, tra cui il volume e la velocità di iniezione del bolo di MdC ed la frequenza di campionamento relativa alla risoluzione temporale del processo usato per l'acquisizione dell'immagine [13] [24]. Un incremento della frequenza di campionamento delle immagini, che determina un maggior numero di immagini acquisite, consente di ottenere dati qualitativamente migliori ma sottopone il paziente ad una dose massiccia di radiazioni. Uno dei problemi aperti è quello di trovare il buon compromesso tra qualità dei dati e dose di radiazioni.

Un ulteriore problema è rappresentato dal rumore e dagli artefatti da movimento (principalmente dovuti agli atti respiratori del paziente) che influenzano pesantemente l'andamento e la regolarità delle TCC e di conseguenza la stima dei parametri clinici di interesse soprattutto nella zona addominale [13][24]. Gli artefatti da movimento possono però essere ridotti

facendo uso di particolari tecniche di selezione delle ROI. Generalmente la ROI viene tenuta fissa su tutte le immagini della sequenza di riferimento scelta dal medico (ovvero la sequenza di immagini che si trovano alla stessa z nella quale la lesione si vede meglio). In questo modo però, il valore di attenuazione campionato in corrispondenza di un determinato *pixel* non corrisponde sempre allo stesso elemento di tessuto. Per questo motivo, oltre a questo metodo, denominato *fixed track*, sono stati proposti altri due metodi di posizionamento delle ROI: il manual fixed track ed il best track. Il primo metodo consiste nello spostare la ROI sui bordi della lesione in modo tale da seguirne gli spostamenti in ogni immagine della sequenza di riferimento. Invece il secondo metodo che è stato implementato dai ricercatori del *Computer Vision Group* (CVG) di Bologna nell'ambito del progetto *Perfect*, sfrutta non solo le immagini della sequenza di riferimento ma anche le immagini delle slice adiacenti. Il metodo *best track* consente quindi di spostare la ROI relativa ad ogni istante di tempo sui bordi della lesione dell'immagine in cui la lesione è più evidente. In questo modo è più facile seguire gli spostamenti del tessuto nel tempo sfruttando le caratteristiche geometriche della ROI che conserva dimensioni e forma durante l'analisi delle immagini. In questo studio si sono analizzati casi in cui sono state utilizzate tutte e tre le tipologie di selezione delle ROI. E' stato dimostrato in [12] che gli artefatti che si presentano nelle immagini causano un incremento dei valori di perfusione calcolati: maggiore è il grado dell'artefatto e maggiore sarà l'aumento dei valori perfusionali. Per questo motivo, i dati originali della TCp hanno bisogno di essere pre-processati prima di procedere con il calcolo matematico dei parametri perfusionali [25].

In letteratura infatti sono stati proposti dei metodi per ridurre l'impatto di alcune inevitabili fonti di errore, come gli algoritmi di regressione e il filtraggio delle TCC [24], ma senza dare una valutazione quantitativa del grado di consistenza dei dati processati.

## 2.6 Post-processing dei dati ricavati con modelli compartimentali

I modelli compartimentali (mono e bi-compartimentale) sono oggi molto utilizzati in quanto permettono di ricavare le informazioni relative ai parametri di perfusione con metodi computazionalmente semplici o, come nel caso del modello mono-compartimentale, direttamente dalla TCC [19]. Inoltre la possibilità di questi metodi di essere meno soggetti agli artefatti da movimento [22], quindi ideali per l'analisi dell'addome [3] in quanto soggetto ai movimenti dovuti all'atto respiratorio ed alla peristalsi, e di poter investigare con maggior qualità zone a complessa vascolarizzazione [22], come cervello [3], milza e reni, li rende abbastanza completi, i più implementati nei principali software commerciali [5]. Nonostante ciò però rimangono delle limitazioni relative allo stato cardiovascolare del paziente (cioè la *cardiac output*) [19] ed alle caratteristiche d'iniezione del MdC (il MdC specifico utilizzato, il sito di iniezione, la velocità di iniezione, ecc.) che devono essere superate [19] [24], oltre che con un adeguato protocollo d'acquisizione, anche con l'elaborazione dei dati.

### 2.6.1 I vantaggi del modello mono-compartimentale

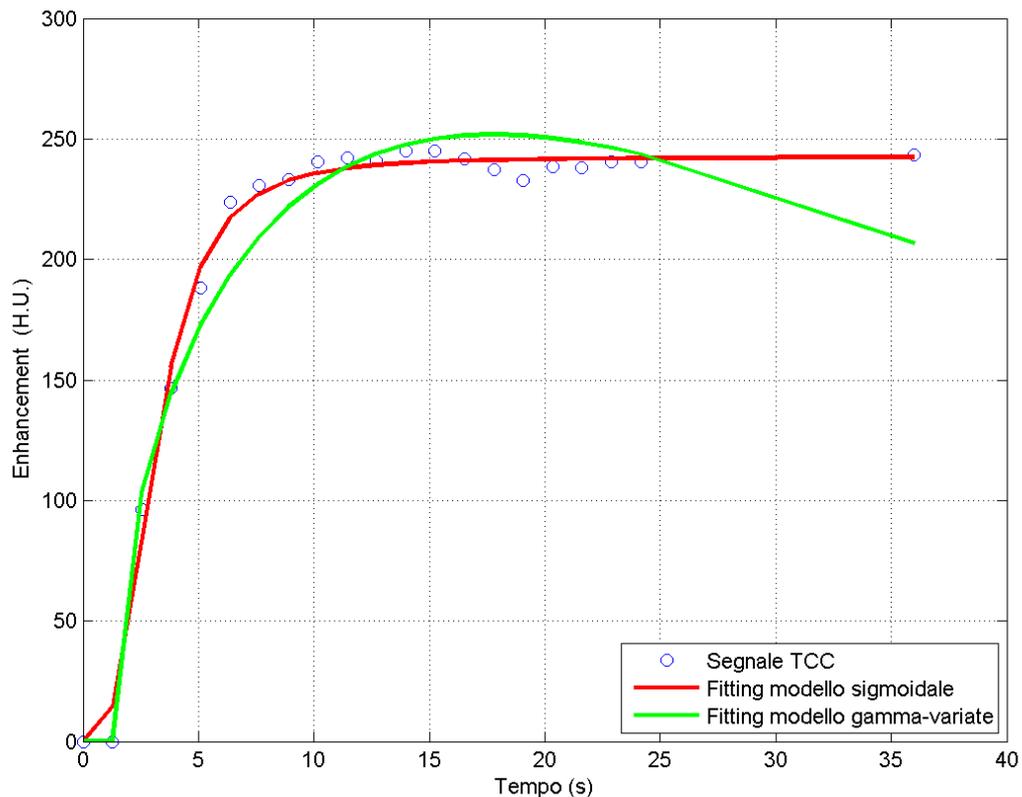
Risulta interessante concentrarsi sul modello mono-compartimentale (del *maximum slope*), preso come riferimento per la buona stima dei parametri, garantita a fronte di una limitata complessità di implementazione del metodo [3] [13]. Infatti i software che utilizzano questo modello non danno specifiche relative all'algoritmo di *fitting* implementato per l'analisi della TCC e la valutazione della perfusione [24]: alcuni software gestiscono il processo in modo automatico, altri invece in modo semiautomatico. Quest'ultima tipologia di software permettono all'utente di intervenire manualmente nella valutazione perfusionale, settando liberamente alcuni parametri di processo: un esempio lo costituisce il software Basama Perfusion (Kanazawa, Ishikawa, Japan) che permette la selezione manuale della pendenza massima della TCC del tessuto in

esame e del riferimento arterioso per la valutazione dei parametri perfusionali [24]. Va precisato però che alcuni software non rendono disponibili i dettagli relativi al processo di elaborazione dei dati, rendendo molto difficile l'analisi dei risultati ed il confronto con risultati ottenuti con altri software [24], quindi spesso con altri metodi [3].

La possibilità di intervenire sull'elaborazione da parte dell'operatore ha spinto i vari laboratori a sviluppare metodologie integrative per migliorare le prestazioni del *maximum slope*.

## **I      Caratterizzazione della TCC: l'uso di modelli per un miglior fitting**

In letteratura, molti articoli [24] [26] [27] [28] si sono concentrati molto su una miglior definizione della TCC ricercando il miglior *fitting* con modelli, generalmente parametrici, che ne approssimano verosimilmente l'andamento e ne permettono un miglior controllo attraverso gli stessi parametri del modello. I principali modelli utilizzati, rappresentati in Figura 20, si basano sulle considerazioni di Goutelle S. et al. [29] relative all'equazione di Hill ed al relativo modello sigmoidale farmaco-cinetico/dinamico, e sugli studi fisici e statistici di Mischi M. et al. [26] riguardanti il modello gamma-variata come descrittore della curva di diluizione di un indicatore (cioè il MdC). Questa seconda ipotesi di possibile modello è stata anche confermata dagli studi di Benner T. et al. [27] che per primo ha coniugato le osservazioni di Mischi M. et al. [26] con la TCC.



**Figura 20:** Esempio di TCC di origine polmonare (cerchi blu) fittata con il modello sigmoidale di Hill (linea rossa) e con il modello gamma-variate (linea verde).

L'utilizzo di metodi di regressione non lineari per il *fitting* delle TCC non ci permette di quantificare a priori la qualità del *fitting* ottenuto, in quanto, la soluzione analitica della propagazione dell'errore nella regressione non lineare è molto complessa da valutare, quindi non è garantito che la procedura di regressione lavori in modo accurato. La presenza di una fase di validazione per quantificare l'accuratezza del fitting e dei dati estrapolati dal metodo scelto risulta quindi fondamentale.

## II Metodi di regressione

In relazione al modello di *fitting* scelto può variare la tipologia di regressione utilizzata per la caratterizzazione del modello. Generalmente i modelli (parametrici) adottati per l'elaborazione della TCC sono non lineari [26] [29] ed

i parametri identificativi dei modelli vengono stimati con tecniche di regressione non lineare ai minimi quadrati. Oggi, a parità di modello adottato, ad esempio quello Gamma-variato, i ricercatori utilizzano principalmente la regressione non lineare ai minimi quadrati con il metodo di Gauss-Newton [24] [28], ma si applica anche la regressione non lineare ai minimi quadrati con il metodo di Levenberg-Marquardt [27]. La differenza nell'applicazione delle due tecniche riguardano solamente la tipologia dei metodi: il metodo di Gauss-Newton è un metodo basato su ricerca lineare, mentre il metodo di Levenberg-Marquardt è un metodo di tipo *Trust-Region* cioè “regione di confidenza”.

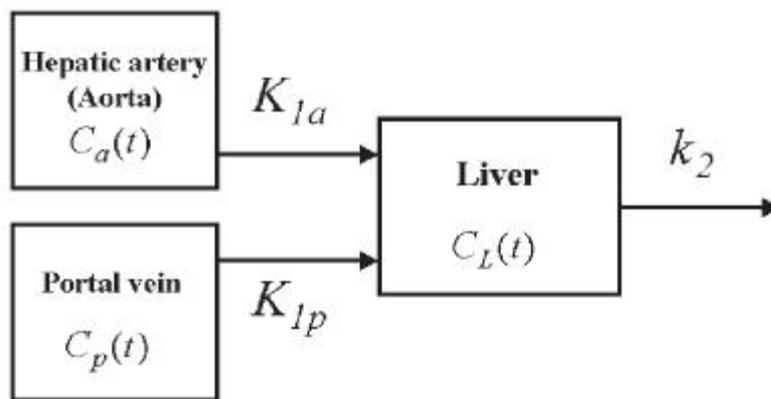
Sia i metodi basati su ricerca lineare che i metodi di tipo *Trust-Region* determinano lo spostamento ad ogni iterazione con l'aiuto di un modello quadratico della funzione obiettivo. Essi usano però questo modello in modo diverso. I metodi basati su ricerca lineare, usano il modello quadratico per generare una direzione di discesa (derivata direzionale) e poi si concentrano sulla scelta del passo di discesa migliore. I metodi *Trust-Region*, invece, definiscono una regione (la *Trust-Region*, o Regione di confidenza, appunto), di solito una (iper)sfera, intorno alla soluzione corrente, nell'ipotesi che in tale regione il modello quadratico sia una rappresentazione adeguata della funzione obiettivo. Essi determinano simultaneamente la direzione e il passo che minimizzano il modello quadratico. Se la scelta del passo che deriva da questo approccio non soddisfa opportuni criteri, si rimane nel punto corrente, si riduce l'ampiezza della regione, in pratica il raggio dell'(iper)sfera, e si ripete il processo. Altrimenti, il nuovo punto corrente diventa la soluzione ottima del problema quadratico, e, se è necessario, si incrementa l'ampiezza della regione [30].

## **2.7 Alternative ulteriori per il miglioramento delle prestazioni del modello**

Oltre alle tecniche viste nel paragrafo 2.6, che risultano le più seguite ed applicate, esistono altri metodi che si prefiggono lo scopo di migliorare le prestazioni del modello mono-compartmentale. Queste metodiche vengono

utilizzate in pochi studi, spesso relative a specifici organi in cui si vuole valutare la perfusione.

Un metodo alternativo, proposto da K. Murase et al. [31] [32], utilizzato prettamente nello studio del tessuto epatico, consiste nella stima del flusso sanguigno utilizzando il modello mono-compartmentale a doppio ingresso, schematizzato nella Figura 21 sottostante. Questo metodo permette di stimare i parametri cinetici d'interesse attraverso il *fitting* del modello con il metodo della regressione lineare ai minimi quadrati (LLSQ), consentendo così di generare delle *colormap* più funzionali rispetto a quelle ottenute con l'applicazione del metodo ai minimi quadrati non lineari (NLSQ).



**Figura 21:** Schema del modello epatico mono-compartmentale a doppia entrata.  $C_a(t)$ ,  $C_p(t)$  e  $C_L(t)$  rappresentano la concentrazione del MdC al tempo  $t$  rispettivamente nell'arteria epatica o aorta, nella vena porta e nella regione d'interesse del fegato.  $K_{1a}$ ,  $K_{1p}$  e  $k_2$  sono costanti di velocità per lo scambio del MdC tra l'arteria epatica (o l'aorta) ed il fegato, tra la vena porta ed il fegato e tra il fegato ed il plasma [32].

Il modello mono-compartmentale a doppio ingresso descrive la cinetica del MdC secondo l'equazione differenziale seguente:

$$\frac{dC_L(t)}{dt} = K_{1a} C_a(t - \tau_a) + K_{1p} C_p(t - \tau_p) - k_2 C_L(t) \quad , \quad (6)$$

dove  $C_L(t)$  ,  $C_a(t)$  e  $C_p(t)$  indicano le concentrazioni del MdC al tempo

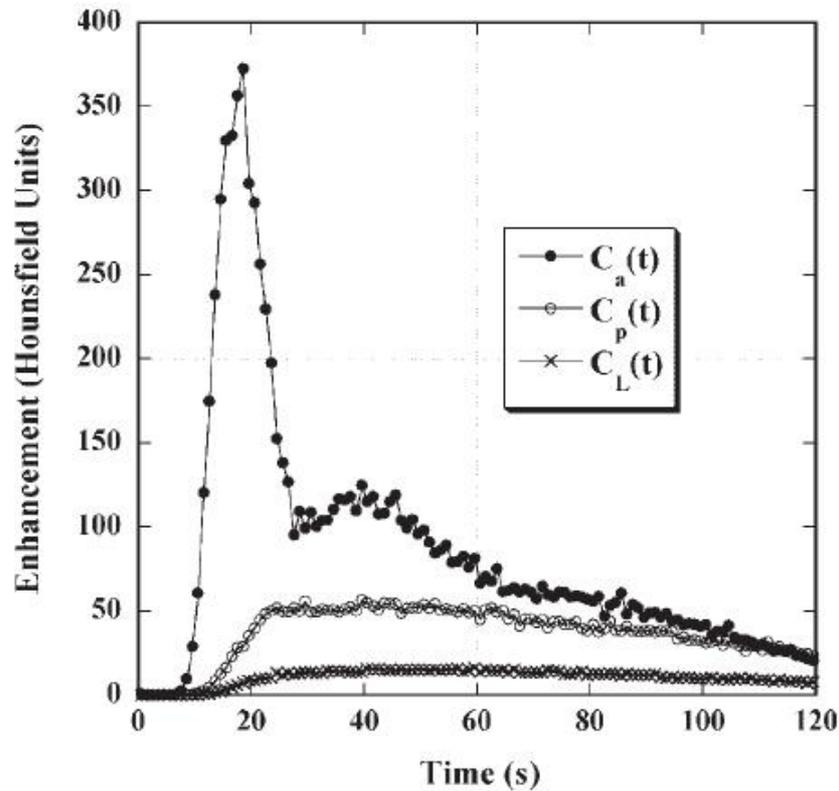
$t$  rispettivamente nelle ROI del tessuto d'interesse, del riferimento arterioso e del riferimento venoso. I coefficiente  $\tau_a$  e  $\tau_p$  indicano, invece, il tempo di transito del MdC nelle ROI dell'arteria epatica e della vena porta. I parametri  $K_{1a}$ ,  $K_{1p}$  e  $k_2$  indicano rispettivamente le costanti di velocità dello scambio del MdC tra l'arteria epatica (o l'aorta) ed il fegato, tra la vena porta ed il fegato e tra il fegato ed il plasma [32].

Integrando entrambi i lati dell'Equazione 6, assumendo che le condizioni iniziali siano tutte nulle, ed esprimendo il risultato nella forma discreta, si ottiene:

$$C_L(t_i) = K_{1a} \int_0^{t_i} C_a(\tau - \tau_a) d\tau + K_{1p} \int_0^{t_i} C_p(\tau - \tau_p) d\tau - k_2 \int_0^{t_i} C_L(\tau) d\tau, \quad (7)$$

con  $i = 1, 2, \dots, n$ .

Considerando poi i valori di  $C_a(t)$ ,  $C_p(t)$  e  $C_L(t)$  ricavati dalle TCC aortica, portale e del tessuto epatico in esame, di cui un esempio è riportato nella Figura 22, è possibile ricavare i coefficienti  $K_{1a}$ ,  $K_{1p}$  e  $k_2$  risolvendo l'equazione 7 con il metodo LLSQ [31].



**Figura 22:** Tipico esempio di  $C_a(t)$ ,  $C_p(t)$  e  $C_L(t)$  [32].

Dagli studi considerati [31] e [32], il metodo LLSQ stima i parametri cinetici nel tessuto epatico con quasi la stessa precisione del metodo NLSQ. Inoltre il metodo LLSQ permette di ottenere la stima con una velocità maggiore di un fattore di circa 10. Inoltre questi risultati suggeriscono che il metodo LLSQ sia molto utile specialmente quando si generano le immagini funzionali parametri cinetici applicandolo un'analisi *pixel per pixel* (da TCC). La maggior velocità della procedura rendono questo metodo particolarmente vantaggioso nell'analisi di *routine*.

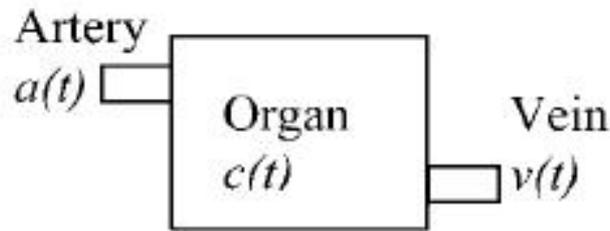


## CAPITOLO 3

### 3 Il modello cinetico del maximum slope

Il modello mono-compartimentale del *maximum slope* è stato scelto tra i vari modelli in quanto, oltre ad essere stato implementato in importanti software commerciali, è il modello utilizzato dalla dall'apparecchiatura per TCp Philips *Brilliance iCT<sup>TM</sup>* presente nell'U.O. di Diagnostica per Immagini dell'IRST di Meldola (FC), dove sono stati eseguiti gli esami analizzati in questo lavoro; inoltre in letteratura sono stati confrontati i risultati ottenuti con i diversi modelli [3] [12] [13] ed il modello mono-compartimentale evidenzia una buona stima dei parametri a fronte di una limitata complessità di implementazione dovuta alla semplicità del modello stesso [3] [13].

### 3.1 Principi e assunzioni del modello *maximum slope*



**Figura 23:** Schema base del modello mono-compartimentale. I parametri  $a(t)$ ,  $c(t)$  e  $v(t)$  indicano rispettivamente l'andamento temporale arterioso, tissutale e venoso [3].

Il modello cinetico mono-compartimentale (o metodo della pendenza massima, *maximum slope*), il cui schema viene indicato nella Figura 23 soprastante, venne applicato per la prima volta da K.A. Miles et altri [16]. Questo modello è stato inizialmente descritto utilizzando delle microsferi colorate o di radiotracciante. Tramite dei test, è stato provato che iniettando le microsferi in arteria, queste si distribuiscono all'interno delle varie arteriole in modo direttamente proporzionale alla quantità di flusso sanguigno di ciascun vaso. Giungendo nella rete capillare le microsferi rimangono intrappolate e si accumulano all'interno dei microvasi. Il numero totale di microsferi che si accumulano in una determinata area è proporzionale alla perfusione di quel determinato distretto; misurando la quantità totale di microsferi accumulate nell'area possiamo quindi stimare la perfusione di quel distretto vascolare. La velocità di accumulo delle microsferi risulta invece proporzionale al valore di pendenza della curva di accumulo delle microsferi stesse [13].

Da un punto di vista matematico il numero di microsferi estratte da una rete vascolare locale può essere descritto con il principio di Fick [12] [28]. Grazie a tale principio è possibile scrivere la concentrazione tissutale del tracciante come prodotto tra il valore del BF e il valore di concentrazione del MdC in arteria [28]. Da questa legge, è possibile ricavare il valore di perfusione calcolato come rapporto tra il massimo gradiente della TCC tissutale e il picco di densità

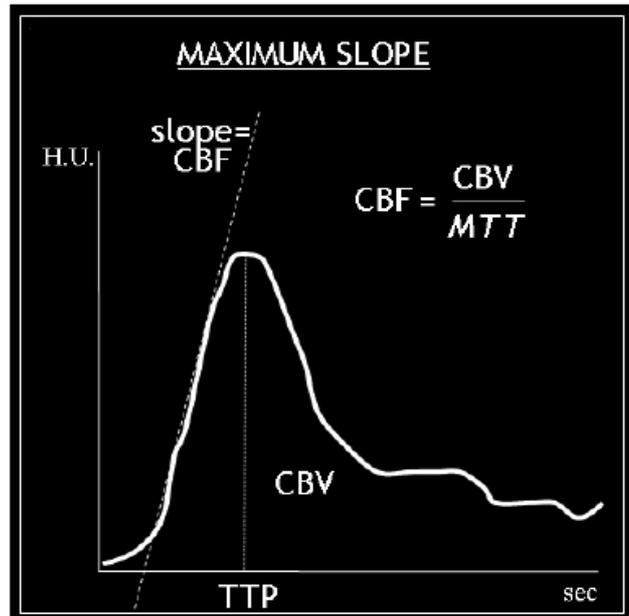
aortica [33].

Affinché il modello del *maximum slope* sia valido e vi sia riproducibilità dei risultati, devono essere soddisfatti questi tre requisiti:

- il flusso sanguigno tissutale deve essere minimamente perturbato dalla presenza del MdC [28];
- i valori della TCC tissutale aumentano in modo proporzionale alla quantità di MdC entrato nel tessuto [28];
- il rapporto massimo di *enhancement* tissutale deve verificarsi prima di qualsiasi fuoriuscita di tracciante dal tessuto al sistema venoso (condizione di *no venous outflow*) [3] [28].

Nel caso in cui quest'ultima condizione non sia soddisfatta, il valore di perfusione sarà sottostimato in quanto si sarà verificata una fuoriuscita del tracciante dal tessuto. Per evitare questo problema sarà quindi necessario somministrare al paziente un bolo breve e concentrato (*short sharp bolus* [5]) e con elevato rapporto di iniezione [28].

Utilizzando il modello mono-compartmentale e rispettando i suddetti prerequisiti, con il modello del *maximum slope* è possibile valutare, oltre all'indice di perfusione, anche il tempo per il picco, ossia il tempo che intercorre tra l'arrivo del MdC nell'input arterioso e il picco di densità del tessuto. Nella Figura 24 sono mostrati i vari parametri stimabili da curve TCC con il modello del *maximum slope*. Questi parametri, riferiti ad un caso di TCp dell'encefalo sono: il *Cerebral Blood Flow* (CBF), il *Cerebral Blood Volume* (CBV) e *Time To Peak* (TTP).



**Figura 24:** Il modello del maximum slope calcola il CBV integrando l'area sotto la TCC, il CBF secondo la tangente della porzione ascendente alla curva e deriva il calcolo del *mean transit time* (MTT) dall'equazione del volume centrale. Sistema di valutazione della BF utilizzato da alcuni software commerciali [20].

Un protocollo che garantisca il rispetto dei requisiti di questo modello consente di sfruttare il principale vantaggio del modello *maximum slope*: la possibilità di calcolare la perfusione considerando soltanto una frazione dell'intera scansione, in quanto la curva densità/tempo del tessuto raggiunge la sua massima pendenza assai prima del suo picco di densità. La frazione di scansione da considerare è solitamente di breve durata e definita in modo da includere solo il primo passaggio del MdC nel volume in analisi (*first pass*), per evitare che il ricircolo del sangue possa influire con la quantificazione della perfusione; inoltre, siccome la fase di *first pass* è breve, l'acquisizione può essere effettuata a respiro sospeso, limitando la possibilità di avere artefatti da movimento. la possibilità di calcolare la perfusione effettuando scansioni di breve durata, in quanto la curva densità/tempo del tessuto raggiunge la sua massima pendenza assai prima del suo picco di densità. Le scansioni di breve durata sono definite in modo da includere solo il primo passaggio del MdC nel volume in analisi (*first pass*), per evitare che il ricircolo del sangue possa influire con la

quantificazione della perfusione; inoltre l'acquisizione può essere effettuata a respiro sospeso, limitando la possibilità di avere artefatti da movimento. Di contro la risoluzione temporale richiesta durante la fase di *first pass* è elevata e richiede la somministrazione al paziente di un'elevata dose di radiazioni. Inoltre tale modello è per natura assai sensibile al rumore presente nelle immagini acquisite, in quanto l'operazione di derivata amplifica gli errori presenti nelle immagini che si riflettono nell'andamento delle TCC estratte dai dati. La presenza di rumore può quindi inficiare la quantificazione della perfusione [5].

Questo modello è implementato nei software Siemens (Erlangen, Germania), Philips (Best, Olanda) e nell'interfaccia sviluppata dal Computer Vision Group utilizzata in questo studio per il calcolo della perfusione.

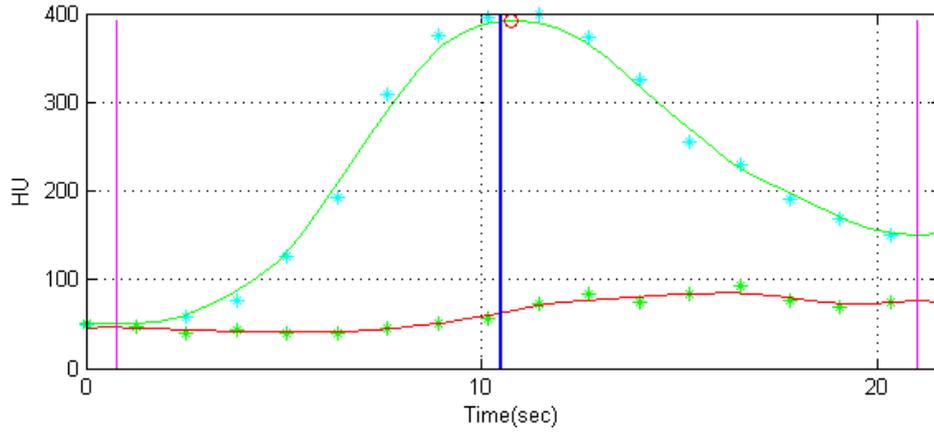
### 3.2 Valutazione della perfusione

Supponendo di utilizzare il modello mono-compartmentale per il calcolo della perfusione, assumiamo che il sangue trasportato all'interno delle arteriole giunga al tessuto per poi abbandonarlo istantaneamente scorrendo all'interno delle venule. Sulla base di queste considerazioni è possibile calcolare il valore di perfusione tissutale a partire dai dati TCC contenuti nelle immagini di un esame TCp [33].

Per calcolare la perfusione al tempo  $t$ , consideriamo  $a(t)$  la TCC individuata nell'aorta,  $c(t)$  la TCC di un singolo *voxel* di tessuto in esame,

$a^*(t)$  la TCC nelle arteriole e  $v^*(t)$  la TCC nelle venule. La Figura 25

presenta due esempi di TCC: in rosso la TCC relativa ad un *voxel* di tessuto, in verde la TCC di un *voxel* di *input* arterioso di riferimento.



**Figura 25:** Esempio di TCC: in rosso la TCC di un voxel di tessuto, in verde la TCC di un voxel dell'*input* arterioso (marco).

Si assume ora che  $a(t)$  sia uguale ad  $a^*(t)$  traslata di una quantità di tempo finita  $t_0$  (ossia il tempo che impiega il MdC per passare dall'aorta alle arteriole); questo implica che il picco delle due curve ha lo stesso valore:

$$a(t)|_{max} = a^*(t)|_{max} . \quad (8)$$

Considerando poi l'intervallo temporale  $\delta t$  la quantità di MdC che arriva nel *voxel* di tessuto sarà pari alla variazione della quantità di MdC presente all'interno del *voxel*:

$$F * \delta t * [a^*(t) - v^*(t)] . \quad (9)$$

su una quantità totale di MdC.

Estraendo il  $V$  dall'operatore di derivata e valutandone il limite è possibile calcolare la perfusione dall'equazione 9 come segue:

$$Perfusion = \frac{F}{V} = \frac{\frac{d}{dt}(c(t))}{a^*(t) - v^*(t)} . \quad (10)$$

L'equazione 10 deve essere calcolata nell'istante di tempo in cui numeratore e denominatore dell'equazione assumono il valore massimo in modo tale da

ridurre l'errore. In tale istante di tempo, la TCC tissutale raggiunge il valore di picco nella fase di salita della curva mentre la TCC venosa assume valori trascurabili.

Tenendo conto dell'equazione 8, possiamo riscrivere l'equazione 10 come segue:

$$Perfusion = \frac{\frac{d}{dt}[c(t)]|_{max}}{a^*(t)|_{max}} \quad (11)$$

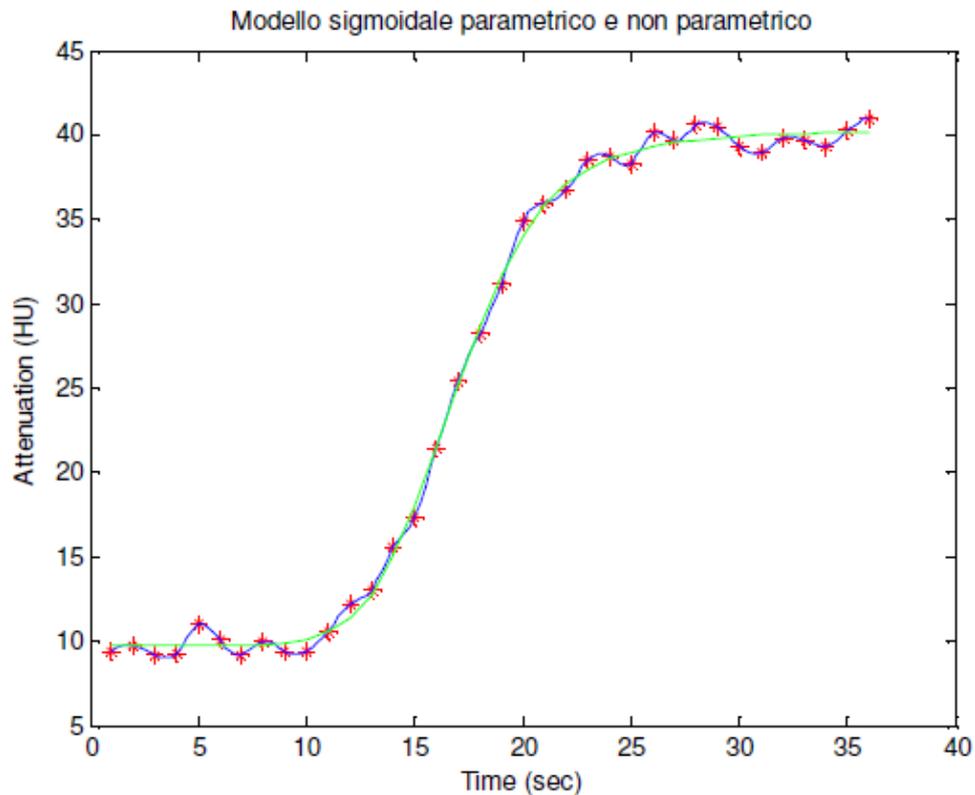
La perfusione viene quindi descritta dal rapporto tra il massimo valore di gradiente della TCC tissutale e il valore di picco della densità aortica (che corrisponde al valore massimo raggiunto dalla TCC di aorta) [3] [33]. Questa relazione deriva dalla linearità tra la concentrazione del MdC nel tessuto ed il valore di HU del *voxel* dello stesso tessuto.

### 3.3 Identificazione della TCC: Metodi Parametrici e Non Parametrici

Accade spesso però che prima di calcolare la perfusione, le TCC vengano elaborate con una serie di filtri spatio-temporali. Siccome l'accuratezza dei risultati è altamente influenzata dalla qualità delle immagini, solitamente il solo *preprocessing* dei dati non è sufficiente per ottenere risultati validi.

Al fine di migliorare l'accuratezza della stima dei parametri di perfusione si può fare uso di metodi parametrici o metodi non parametrici. I primi fanno uso di una serie di ipotesi supplementari che determinano a priori alcune caratteristiche della TCC tissutale. In questo modo la TCC può essere definita facendo uso di una tecnica di minimizzazione (come ad esempio la minimizzazione con il metodo dei minimi quadrati ordinari (in inglese OLS, *Ordinary Least Squares*)) che consenta di fittare al meglio i dati ricavati dalle immagini della scansione, ma rispettando le condizioni che sono state imposte a priori. I metodi non parametrici invece non fanno uso di ipotesi supplementari, che per quanto realistiche rimangono sempre supposizioni, ma effettuano un *fitting* dei dati che risulta essere più fedele alla natura dei dati stessi, secondo

criteri locali (ad esempio, imponendo vincoli sulla regolarità del segnale). Il principale metodo non parametrico impiegato dai ricercatori dei CVG di Bologna utilizza l'interpolazione con funzioni *Natural Cubic Spline*. In Figura 26 viene confrontato il fitting di una stessa serie di dati facendo uso di un modello parametrico e di un modello non parametrico.

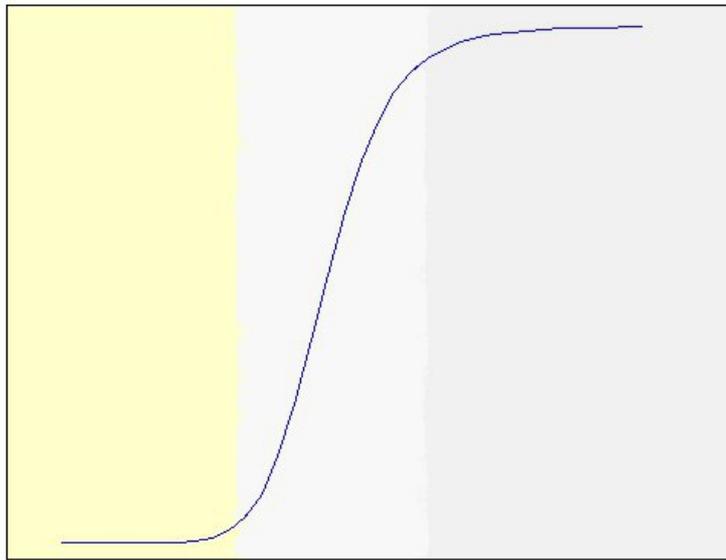


**Figura 26:** Confronto tra curve ottenute fittando gli stessi dati con modello parametrico (in verde) e non parametrico (in blu) [34].

### 3.3.1 Il Modello Autoregressivo

Una delle tecniche utilizzata dai ricercatori al fine di migliorare l'accuratezza della stima dei parametri perfusionali è il modello autoregressivo. Questa metodologia si basa sull'ipotesi che la TCC del segnale tissutale sia composta da tre fasi: una fase di *baseline*, una fase di *enhancement* e la fase di *outflow*. La prima fase è piuttosto stabile e riguarda il periodo di tempo che precede l'arrivo del bolo di MdC nel tessuto; la seconda fase invece, presenta un aumento dei

valori di concentrazione tissutale (*enhancement*) provocato dall'arrivo del MdC nel tessuto; l'ultima fase della curva è relativa al periodo di tempo in cui il tracciante fuoriesce dal tessuto in esame (*outflow*). La procedura di *fitting* proposta per questo modello parametrico si basa sul modello farmaco-dinamico per consentire una robusta stima dell'andamento medio del segnale di concentrazione relativo ai vari pixel. In Figura 27 sono rappresentate le tre diverse fasi del modello autoregressivo avente come riferimento il modello farmaco-dinamico.



**Figura 27:** Curva modello farmaco-dinamico in cui vengono evidenziate la fase di *baseline* (a sinistra), la fase di salita o di *enhancement* (al centro) e la fase di discesa o di *outflow* [34].

Con queste ipotesi, il segnale può essere modellato attraverso un insieme di campioni correlati, affetti da rumore casuale ed espressi attraverso un processo autoregressivo. Tale processo può essere espresso della seguente equazione:

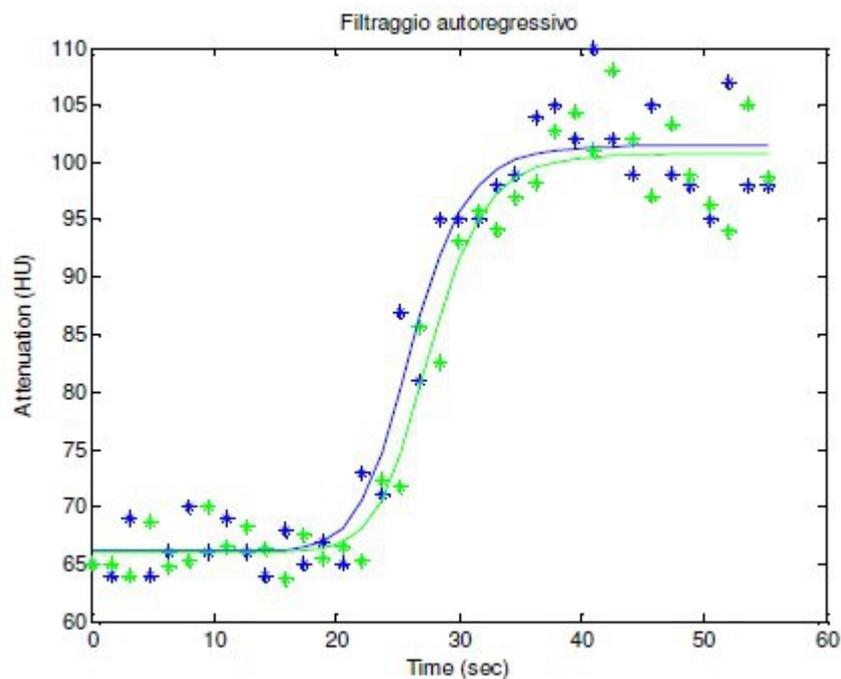
$$Y_{AR}(m) = \sum_{k=1}^p a(k) Y_{AR}(m-k) + \eta(m) \quad , \quad (12)$$

dove  $Y_{AR}(m)$  è il segnale che ha subito un *denoising* autoregressivo, i

coefficienti  $a(k)$  rappresentano i generici coefficienti di autoregressione,

$p$  è l'ordine del modello autoregressivo e  $\eta(k)$  è il rumore bianco. I

coefficienti e l'ordine del modello autoregressivo vengono determinati utilizzando il metodo di Yule-Walker. In Figura 28 è riportato un esempio di segnale che subisce un filtraggio autoregressivo (in blu il segnale originale, in verde quello filtrato).



**Figura 28:** Confronto tra il segnale reale (in blu) e il segnale filtrato con filtro autoregressivo(in verde) [34].

Questa tecnica consente di identificare la correlazione temporale locale tra campioni consecutivi del segnale ed effettuare un *denoising* del segnale basato

su tali informazioni. I dati  $Y_{AR}(m)$  possono infine essere fittati in termini di

minimi quadrati in base ad uno dei modelli proposti.

### 3.3.2 Metodi Parametrici: Modello Sigmoidale

In letteratura sono stati proposti diversi modelli sigmoidali che possono essere utilizzati come metodi parametrici al fine di effettuare un robusto *fitting* dei dati.

Tra quelli maggiormente impiegati in farmacologia per la descrizione della farmacocinetica e della farmacodinamica, il modello di Hill ha dimostrato di avere una buona capacità di fittare i dati sperimentali anche nei casi più difficili (quelli in cui la relazione tra concentrazione del farmaco ed effetti del farmaco non è lineare e tende a saturare): queste considerazioni lo hanno reso il modello più adatto a descrivere le complesse dinamiche farmacologiche [29].

L'espressione base del modello di Hill non lineare a due variabili (  $x$  variabile indipendente e  $y$  variabile dipendente) è data da un'equazione a tre parametri:

$$y = \frac{y_{max} * x^\alpha}{c^\alpha + x^\alpha} , \quad (13)$$

dove  $y_{max}$  indica il valore massimo assunto da  $y$  ,  $c$  riflette l'affinità e/o

la sensitività del sistema descritto ed  $\alpha$  indica l'eterogeneità della risposta del sistema.

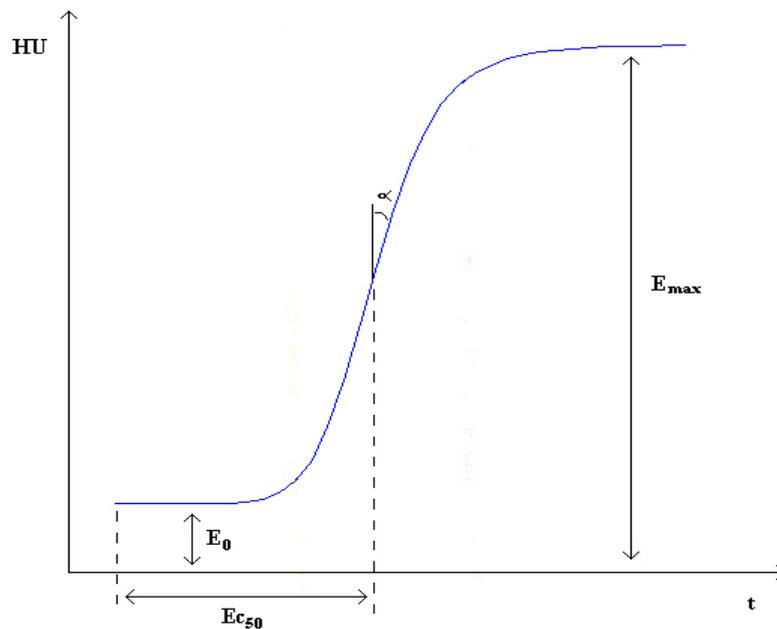
Questa equazione può essere però riformulata in modi diversi al fine di soddisfare al meglio le necessità della ricerca che si sta effettuando. La forma del modello di Hill, visualizzata in Figura 29, utilizzata in questo lavoro è la seguente equazione a quattro parametri:

$$E(m) = E_0 + \frac{E_{max} - E_0}{1 + \left(\frac{EC_{50}}{m}\right)^\alpha} , \quad (14)$$

dove  $E_0$  corrisponde al valore di *baseline*,  $E_{max}$  corrisponde al valore di

risposta massima,  $EC_{50}$  corrisponde all'istante di tempo in cui la fase di salita

arriva ad un valore pari alla metà di  $E_{max}$  e  $\alpha$  è la pendenza della curva nella fase di salita [29]. Tale forma consente di modellare (anche se in modo semplificato) l'andamento della curva di *fitting* delle TCC (vedi la Figura 26), le quali presentano tipicamente una fase iniziale nella quale assumono valore costante, una fase di salita dovuta all'arrivo del MdC nei tessuti e, successivamente, una lenta fase di discesa dovuta al deflusso del MdC.



**Figura 29:** Curva di Hill coi parametri identificativi in evidenza [34].

### 3.3.3 Metodi Parametrici: Modello Curva Gamma Variata

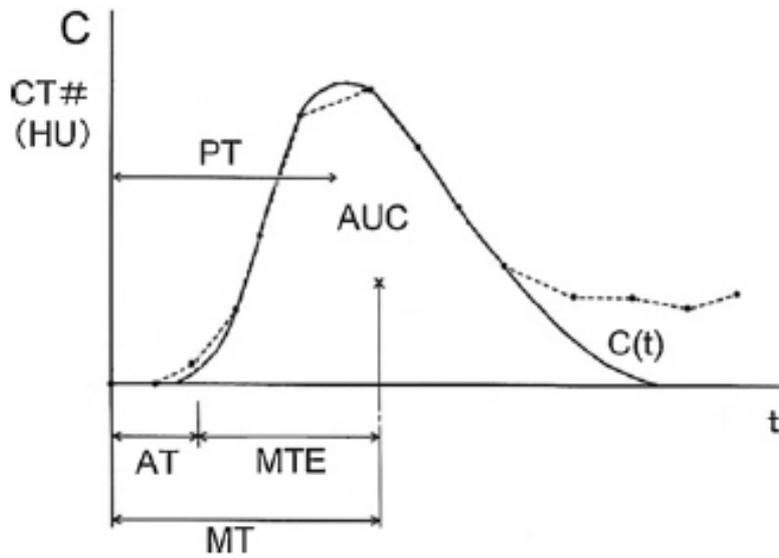
Per la valutazione dell'indice di perfusione secondo il modello mono-compartmentale è necessaria la stima della TCC. Osservando in Figura 25 la morfologia del segnale TCC di aorta si nota quanto questo differisca dal segnale TCC del tessuto, pur supponendo ragionevolmente che l'andamento sia lo stesso. Quindi anche il segnale TCC il segnale di un *voxel* di tessuto dovrebbe essere caratterizzato da un andamento non monotono.

Una qualsiasi TCC rischia così di essere parametrizzata in maniera poco

efficiente da un modello parametrico sigmoidale in quanto non tiene in considerazione la fase di *outflow*; è necessario quindi introdurre un nuovo modello parametrico più affine a curve con questo tipo di comportamento.

Seguendo così l'esempio di altri studi [28] [35], si è pensato di utilizzare un modello descritto da funzioni gamma-variate. La possibilità di utilizzare questa tipologia di modello si basa su considerazioni relative alla dinamica della concentrazione di un bolo di indicatore che passa attraverso una serie di compartimenti [24] [26] ed alla capacità di descrivere tale processo con una statistica di tipo Gamma [26] [27]. Per questa ragione le funzioni gamma-variate sono frequentemente scelti per fittare i dati della fase di *first pass* negli studi di perfusione [24]. La TCC fittata con una funzione gamma-variate considera il ricircolo del tracciante e l'agente di contrasto residuo nei capillari spesso si riconduce ad un secondo bolo e determina una diminuzione del segnale residuo dopo la fine del passaggio del primo bolo [27]. La Figura 30 mostra la maggior affinità delle funzioni gamma-variate alla forma delle TCC e mette anche in evidenza alcuni parametri di valutazione utili per il calcolo della perfusione.

Basandosi sul fitting con curva gamma è possibile valutare: l'area sottesa dalla curva (*Area Under Curve*, AUC), l'istante di picco (*Peak Time*, PT), l'istante di comparsa (*Appearance Time*, AT), il momento primo (*First Moment*, MT), e il tempo medio di transito effettivo (*Effective Mean Transit Time*, MTE).

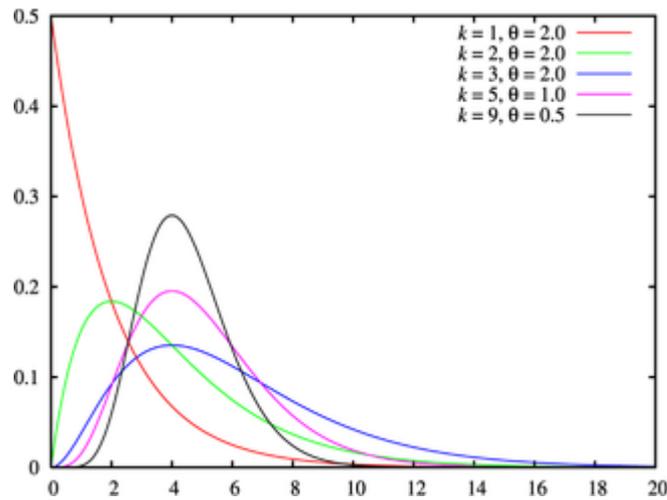


**Figura 30:** Curva tempo-concentrazione (linea punteggiata) e curva di fitting gamma-variata (linea continua). Basandosi sul fitting con curva gamma è possibile valutare: AUC, PT, AT, MT e MTE [28].

Questo tipo di funzioni, caratterizzate da quattro parametri, è descritta dalla seguente equazione:

$$\begin{cases} C(t) = 0 & \text{for } t \leq t_0 \\ C(t) = C_p \left( \frac{t-t_0}{t_p} \right)^\alpha e^{-\alpha \left( \frac{t-t_0}{t_p} \right)} & \text{for } t > t_0 \end{cases} \quad (15)$$

Cambiando i parametri dell'equazione 15 è possibile ottenere una famiglia di curve con andamento molto variabile di cui riportiamo un esempio in Figura 31.

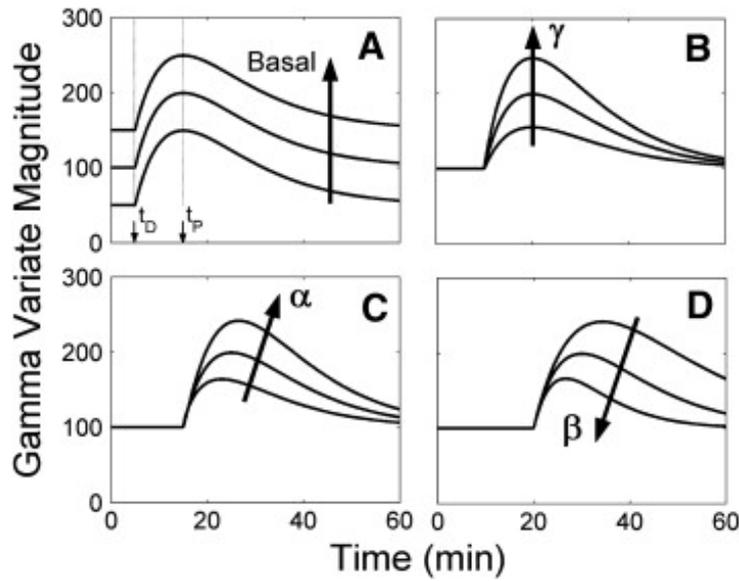


**Figura 31:** Famiglia di curve gamma-variate al variare dei parametri.

Questa equazione può essere però riformulata in un altro modo per renderne più facilmente comprensibile l'influenza dei singoli parametri. La forma della funzione gamma-variate che utilizzeremo in questo lavoro è la seguente equazione a quattro parametri [28]:

$$\begin{cases} C(t) = 0 & \text{for } t \leq t_0 \\ C(t) = K (t-t_0)^\alpha e^{-\left(\frac{t-t_0}{\beta}\right)} & \text{for } t > t_0 \end{cases}, \quad (16)$$

dove la costante  $K$  governa il valore di picco della curva;  $\alpha$  oltre ad intervenire sul valore di picco, regola la convessità della curva nella fase discendente;  $\beta$  incide sulla velocità di discesa della curva in fase discendente oltre ad influire sul valore di picco della curva;  $t_0$  indica l'istante di comparsa della curva [1]. La Figura 32 mostra come varia in ampiezza e forma una stessa curva di partenza al variare dei parametri  $K$  ( $\gamma$  in figura),  $\alpha$  e  $\beta$  con  $t_0$  fisso.



**Figura 32:** Schema illustrativo delle modifiche sull'andamento di una curva gamma-variata facendo variare i singoli parametri costitutivi:  $\gamma$  (  $K$  nel nostro modello),  $\alpha$  ,  $\beta$  .  $t_0$  rimane fisso.

Riprendendo l'equazione 16 è possibile giustificare le considerazioni fatte

inizialmente sulle motivazioni dell'utilizzo di questo modello: ponendo  $t_0$  , si

ottiene il modello gamma variata tipico per la descrizione della curva di diluizione di un indicatore (in inglese *Indicator Dilution Curve*, IDC). Tale modello è definito dalla seguente equazione:

$$C_r(t) = A_r(t)^\alpha e^{-\frac{t}{\beta}} , \quad (17)$$

dove  $\alpha$  e  $\beta$  sono, rispettivamente, i parametri di forma e di scala e il

fattore  $A_r$  definisce l'ampiezza del IDC [26].

Questo modello può essere visto come una semplificazione formale della funzione di densità di probabilità (PDF) di gamma, descritta come:

$$f_r(t; \lambda, k) = \frac{\lambda e^{-\lambda t} (\lambda t)^{k-1}}{\Gamma(k)} , \quad (18)$$

dove  $\lambda$  e  $k$  sono, rispettivamente, la scala ed il fattore di forma.

L'operatore  $\Gamma(\cdot)$  rappresenta l'operatore Gamma, definito nell'equazione 19:

$$\Gamma(x) = \int_0^{\infty} y^{x-1} e^{-y} dy, \quad (19)$$

con  $x$  e  $y \in \mathbb{R}$ , che è una generalizzazione del fattoriale per numeri non interi. Il modello gamma variata dell'equazione 17 può essere facilmente

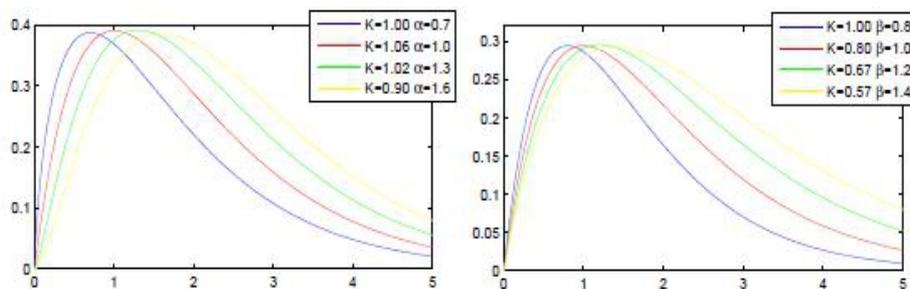
derivato dall'equazione 18 ponendo  $k-1 = \alpha$ ,  $\gamma = \beta^{-1}$  e

$$A_T = \lambda^k \Gamma(k)^{-1} \quad [26].$$

Sebbene la funzione gamma-variata sia appropriata per queste situazioni, essa presenta anche notevoli proprietà matematiche problematiche: la variazione dei

parametri  $K$ ,  $\alpha$  e  $\beta$  ha effetto non solo sul tempo di salita e di discesa

della funzione, ma anche sul posizionamento e l'ampiezza del massimo della funzione. Questo rende molto difficile anticipare come la funzione sarà alterata



**Figura 33:** Effetto della variazione dei parametri del modello gamma-variata. Variazioni piccole dei parametri del modello trasformano radicalmente la curva facendone variare anche il valore massimo e la rispettiva collocazione (Immagine estratta da Veress K., Tibor C. “*Parameter estimation of flow-measurement in digital angiography*”, Acta Cybernetica, 2011).

dalla variazione dei parametri [24]. Un esempio di quanto appena affermato lo notiamo nella Figura 33 seguente: una minima valori dei parametri generano

una curva gamma-variata con uno andamento sostanzialmente differente.

## CAPITOLO 4

### 4 Strategie per l'ottimizzazione del fitting e della stima dei parametri del modello

#### 4.1 Il problema degli “outliers” sui minimi quadrati

Lo scopo principale di questo lavoro è ottimizzare la stima dei parametri perfusionali utilizzando il modello del *maximum slope*: a tal proposito è quindi necessario approssimare al meglio le curve tempo-concentrazione, ricavate dalle immagini TCp, con funzioni parametriche ben caratterizzate (sigmoidali o gamma-variate) per una valutazione degli indici perfusionali più controllata. Concettualmente possiamo ricondurre la ricerca di una migliore performance nella stima dei parametri nella risoluzione di due distinti problemi: primo, la ricerca del miglior *matching* tra i dati disponibili ed il modello utilizzato per descriverli (problema di classificazione); secondo, la determinazione dei migliori valori possibili da attribuire ai parametri del modello selezionato (problema di stima dei parametri). Spesso la soluzione del problema di stima dei parametri richiede anche la risoluzione del problema di classificazione [36]. Le tecniche classiche di stima dei parametri, come i minimi quadrati, ottimizzano il *fitting* di un modello con tutti i dati a disposizione (secondo una specifica funzione imposta come riferimento, definita funzione obiettivo),

senza implementare meccanismi interni per la rilevazione, ed il successivo scarto, degli errori grossolani. Queste sono tecniche di media, cioè metodologie per ridurre al minimo l'effetto dovuto alla variazione casuale, che rivelano più chiaramente la tendenza di fondo, le stagionalità e le componenti cicliche di un insieme di dati [26]. Queste tecniche che si basano sull'assunzione (assunzione di *smoothing*) che la deviazione massima attesa di ciascun dato dal modello assunto sia una funzione diretta della dimensione dell'intero insieme di dati. In questo modo, anche se si trascura la dimensione del *data set*, sarà sempre possibile ricavare valori abbastanza buoni filtrando ogni deviazione dal modello, anche molto marcata. In molti problemi pratici di stima dei parametri l'assunzione di *smoothing* non è applicabile: ad esempio nel caso di un insieme di dati che contiene errori non compensabili.

Per risolvere questi casi sono state sviluppate delle varianti euristiche del metodo dei minimi quadrati che, pur considerando inizialmente tutti i dati, riescono ad eliminare iterativamente quei dati con una deviazione massima superiore ad una certa soglia. Un esempio noto sono gli *M-Estimator*, introdotti da Peter Huber, derivati da una generalizzazione del concetto di minimizzazione alla massima verosimiglianza [37]. Un *M-Estimator* sostituisce la logica basata sulla somma dei quadrati a una logica basata su una funzione  $\rho$  (*loss function*) generica con un unico minimo in zero e con crescita sub-quadratica. Gli *M-Estimator* generalizzano la regressione ai minimi quadrati ponendo  $\rho(r) = \|r^2\|$ , dove  $r$  indica il residuo, si ottiene la forma classica

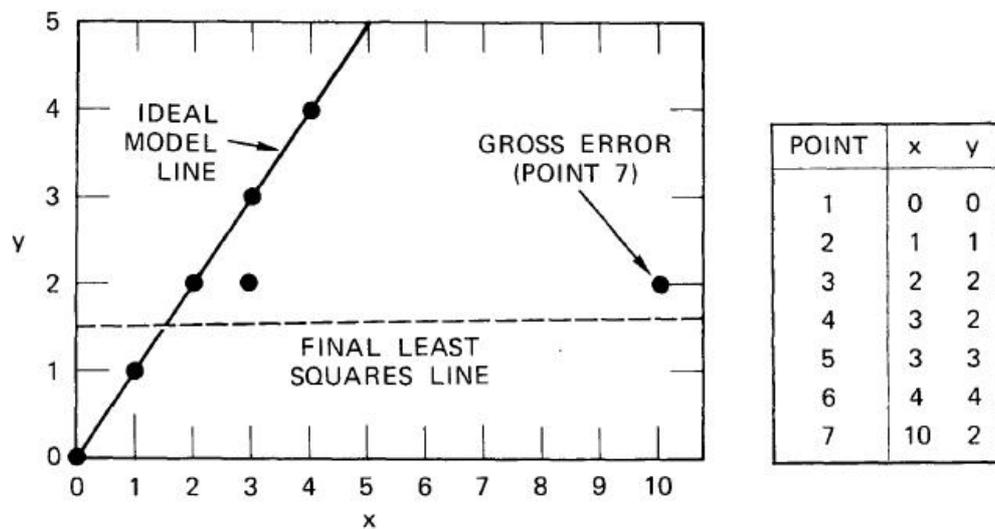
della regressione. La stima dei parametri si ottiene attraverso la minimizzazione di una sommatoria di quantità pesate:

$$\min_{\beta} \sum \rho\left(\frac{r_i}{\sigma_i}\right), \quad (20)$$

dove  $\beta$  rappresenta il parametro da ottimizzare e  $\sigma$  indica la varianza. La soluzione dell'equazione 20, in forma chiusa o iterativa, è diversa rispetto ai minimi quadrati a causa della differente derivata della funzione  $\rho$  :

$$\sum \frac{1}{\sigma_i} \rho' \left( \frac{r^i}{\sigma_i} \right) \frac{\partial r^i}{\partial \beta} = 0 \quad [38]. \quad (21)$$

M. A. Fischler e R. C. Bolles [36] sostengono però che le tecniche di media non siano appropriate per l'analisi di un *data set* non verificato: hanno infatti dimostrato che anche un singolo errore grossolano (definito "*poisoned point*" o *outlier*) che devia molto dal modello, contenuto in un *set* di dati validi per il modello (definiti *inliers*), può causare il fallimento del metodo euristico. In Figura 2234 viene presentata l'evidenza di uno studio di M. A. Fischler e R. C. Bolles (*Failure of Least Squares and the "Throwing Out The Worst Residual" Heuristic, to Deal with an Erroneous Data Point.*) relativo al fallimento del metodo ai minimi quadrati.



**Figura 34:** Schema del problema (*Failure of Least Squares and the "Throwing Out The Worst Residual" Heuristic*) proposto da M. A. Fischler e R. C. Bolles. Il problema consiste nel ricercare la linea di miglior *fitting* date sette coppie di dati (tabella a destra), considerando che nessun dato valido si deve discostare da questa linea per più di 0,8 unità. Si considerano sei dei sette punti come dati validi e quindi possono essere fittati dalla linea continua (grafico a sinistra). Utilizzando i minimi quadrati si ottiene la linea tratteggiata che fitta soltanto quattro punti tra cui l'*outlier* a (10,2) [36].

A questo punto risulta indispensabile definire cosa sono gli *outlier*. Un dato è da

considerarsi un *outlier* se non fitta il “modello vero” calcolato dal “vero *set* di parametri” entro una data soglia di errore che definisce la massima deviazione attribuibile all’effetto del rumore. Tale definizione implica l’esistenza di un modello e di un *set* di parametri (quelli “veri”) che possono generare esattamente i dati osservati se questi sono considerati in assenza di rumore. Inoltre si assume di conoscere la cosiddetta scala rumore, ossia la massima perturbazione osservata su un dato valido (cioè un dato prodotto dal modello vero, calcolato con i parametri veri e misurato in presenza di rumore) [39]. Sono quindi necessari dei metodi alternativi per la soluzione dei problemi di classificazione e di stima dei parametri. Questi metodi devono individuare ed eliminare gli *outliers* agendo principalmente sulla selezione dei punti utili per la regressione.

## 4.2 RANdOm Sample And Consensus (RANSAC)

L’algoritmo RANSAC (*RANdOm Sample And Consensus*) venne proposto per la prima volta da M. A. Fischler e R. C. Bolles nel 1981 come metodo per la stima dei parametri di un determinato modello partendo da un *set* di dati contenente una grande quantità di *outliers*. La percentuale di *outliers* che RANSAC riesce a manipolare può superare anche il 50% dell’intero *data set*. Questa percentuale, definita anche *breakdown point*, viene comunemente assunta come limite pratico per molte altre comuni tecniche di stima dei parametri (dal più semplice metodo ai minimi quadrati a tecniche più robuste come la *Least Median of Squares* (LMedS)) [39]. Questi risultati sono realizzabili in quanto il metodo RANSAC, per ottenere la soluzione, non parte utilizzando il maggior numero possibile di dati per poi tentare di eliminare quelli non validi, ma parte utilizzando un piccolo *set* di dati che, quando possibile, amplia aggiungendo quei dati che sono stati considerati consistenti con la soluzione. Qualora ci siano abbastanza punti compatibili, RANSAC può impiegare una tecnica di regressione, come quella ai minimi quadrati, e calcolare una miglior stima dei parametri ora che è stato definito un insieme di punti mutualmente consistente [36].

## 4.2.1 Descrizione dell'algoritmo

L'algoritmo RANSAC è essenzialmente composto da due fasi (*step*) che si ripetono iterativamente alternati:

⌚ Fase di ipotesi (*hypothesize*). Un primo *set* di punti, definito campione

minimo (*minimal sample sets*, MSSs), viene casualmente selezionato dai dati in ingresso (*data points*) ed i parametri del modello sono calcolati usando soltanto gli elementi di MSS. La cardinalità di MSS è la più piccola sufficiente per determinare i parametri del modello (al contrario di altri approcci, come i minimi quadrati, dove i parametri sono stimati utilizzando tutti i dati disponibili, possibilmente con i relativi pesi).

⌚ Fase di test (*test framework*). Il metodo RANSAC verifica che gli

elementi dell'intero *data set* siano consistenti con il modello creato a partire dai parametri stimati nella prima fase. Il *set* di dati costituito da questi elementi viene chiamato *set* di consenso (*consensus set*, CS).

L'algoritmo RANSAC termina quando la probabilità di trovare un *set* di consenso di rango maggiore scende sotto una data soglia [39]. Da questo schema generale è possibile risalire al paradigma più formale dell'algoritmo: "Avendo un modello che richiede un numero minimo di  $n$  *data points* per valutare i propri parametri liberi, e un *set*  $P$  di *data points* tali che il numero

dei punti in  $P$  sia maggiore di  $n$  [  $\#(P) \geq n$  ], si seleziona casualmente

un sottoinsieme (*subset*)  $SI$  di  $n$  *data points* di  $P$  e si calcola il modello.

Si usa poi il modello ricavato  $MI$  per determinare un *subset*  $SI^*$  di punti di

$P$  che appartengono anche ad  $MI$  considerato un certo errore (distanza euclidea) tollerato. Il set  $SI^*$  è definito CS di  $SI$ . Se  $\#(SI^*)$  è maggiore di una data soglia  $t$ , che è una funzione della stima del numero di *outliers* in  $P$ , si utilizza  $SI^*$  per valutare un nuovo modello  $MI^*$ , possibilmente con il metodo dei minimi quadrati. Se invece  $\#(SI^*)$  è minore di  $t$ , si seleziona un nuovo *subset*  $S2$  e si ripete il processo precedente. Se, dopo un determinato numero di tentativi (iterazioni), non viene trovato un CS costituito da  $t$  o più elementi, o si valuta il modello che presenta il CS più grande trovato, o si termina l'algoritmo con un fallimento” [36].

Di seguito viene riportato nella Tabella 1 lo pseudo codice dell'algoritmo RANSAC ed in Figura 35 il relativo diagramma di flusso che evidenzia le due fasi principali: generazione dell'ipotesi e test [36] [40].

---

## Algoritmo RANSAC

---

### Input

dati - un insieme di osservazioni

modello - un modello che può essere assegnato ai dati

n - il numero minimo di dati per cui si richiede la appartenenza al modello

k - il numero di iterazioni eseguite dall'algoritmo

t - un valore di soglia per determinare quando un dato appartiene al modello

d - il numero di dati "vicini" richiesti per asserire che un modello rappresenta bene i dati

---

### Algoritmo

iterazioni := 0

miglior\_modello := nil

miglior\_consensus\_set := nil

miglior\_errore := infinito

**while** iterazioni < k

    possibili\_inlier := n valori scelti casualmente dai dati

    possibile\_modello := parametri del modello stimati su possibili\_inlier

    consensus\_set := possibili\_inlier

**for** ogni punto di dati **not in** possibili\_inlier

**if** punto appartiene a possibile\_modello con un errore minore di t

            aggiungi punto a consensus\_set

**end if**

**end for**

**if** numero di elementi in consensus\_set > d

*(implica che abbiamo trovato un buon modello, testiamo ora quanto è buono)*

        modello\_migliorato := parametri del modello stimato su tutti i punti di

        consensus\_set

        errore\_attuale := misura di quanto bene modello\_migliorato si adatta ai punti

**if** errore\_attuale < miglior\_errore

*(abbiamo trovato un modello migliore dei precedenti, salviamolo fino a che non ne viene trovato uno ancora più buono)*

            miglior\_modello := modello\_migliorato

            miglior\_consensus\_set := consensus\_set

            miglior\_errore := errore\_attuale

**end if**

**end if**

incrementa iterazioni

---

**return** miglior\_modello, miglior\_consensus\_set, miglior\_errore

---

**output**

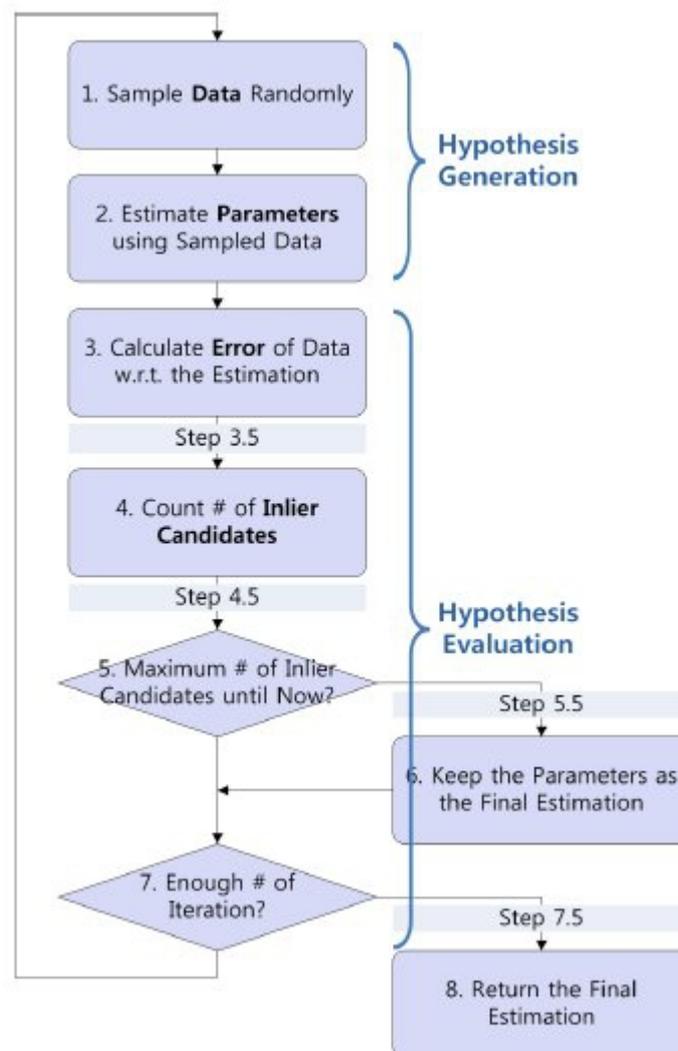
miglior\_modello - parametri del modello che meglio rappresenta i dati (o nil se nessun modello sufficientemente buono viene trovato)

miglior\_consensus\_set - dati dai quali il modello è stato stimato

miglior\_errore - l'errore del modello stimato relativo ai dati

---

**Tabella 1:** Pseudo codice algoritmo RANSAC.



**Figura 35:** Diagramma di flusso dell'algoritmo RANSAC [41].

M. A. Fischler e R. C. Bolles hanno suggerito anche due possibili migliorie all'algoritmo: la possibilità di selezionare i punti del *subset*  $S$  utilizzando un

modello deterministico, quindi non un campionamento casuale se il problema ha carattere razionale; una volta che un valido CS  $S^*$  è stato trovato ed il relativo modello  $M^*$  valutato, la possibilità di aggiungere qualsiasi altro *data point* da  $P$  che sia consistente sia con  $S^*$  che con  $M^*$  e determinare il nuovo modello sulla base del nuovo CS allargato.

#### 4.2.2 Parametri costitutivi del RANSAC

Osservando il paradigma di RANSAC si nota come l'algoritmo si basi su tre parametri non specificati:

- I. la tolleranza dell'errore usata per determinare quali punti siano compatibili con il modello;
- II. la cardinalità del *subset*;
- III. la soglia  $t$ , ossia il numero di punti (cardinalità) del CS necessari per garantire la correttezza del modello trovato.

Di seguito vengono presentati dei metodi per calcolare dei valori ragionevoli da attribuire a questi parametri.

##### I Tolleranza dell'errore per stabilire la compatibilità dato/modello

La deviazione di un dato dal modello è una funzione dell'errore associato al dato e dell'errore associato al modello. Nel caso il modello sia descritto da una funzione semplice dei dati, è possibile stabilire analiticamente dei limiti ragionevoli alla tolleranza dell'errore.

Tuttavia questo approccio lineare spesso è inattuabile: per tali casi è possibile stimare i limiti della tolleranza dell'errore in modo sperimentale. Semplici deviazioni possono essere prodotte perturbando i dati, calcolando il modello e misurando gli errori che il modello comporta. La tolleranza dell'errore potrebbe

essere fissata ad una o due deviazioni standard oltre l'errore medio misurato. La deviazione attesa di un dato da un modello assunto è generalmente una funzione del dato stesso, e quindi, l'errore di tolleranza dovrebbe essere differente per ciascun dato. Comunque, la variazione degli errori di tolleranza è relativamente piccola se comparata alla dimensione di un *outlier*; così l'errore di tolleranza ricavato da un singolo dato è spesso sufficiente per indicare l'errore di tolleranza di tutti i dati [36].

## II Numero di tentativi massimo per la ricerca del CS

Un criterio di arresto per la selezione di un nuovo *subset* di *data points* si può basare sul numero atteso di tentativi  $k$  necessari per selezionare un *subset* di  $n$  *inliers* [39]. Definendo  $w$  la probabilità che ciascun *data point* stia all'interno dell'errore di tolleranza del modello, è possibile definire

$$E(k) = b + 2*(1-b)*b + 3*(1-b)^2*b + \dots + i*(1-b)^{i-1}*b \dots, \quad (22)$$

$$E(k) = b*[1 + 2*a + 3*a^2 + \dots + i*a^{i-1} + \dots]$$

dove  $E(k)$  è il valore atteso di  $k$ ,  $b = w^n$  (cioè la probabilità che un *subset* di  $n$  dati sia costituito da tutti *inliers*), e  $a = (1-b)$ .

Si consideri ora una formulazione alternativa della somma di una serie geometrica, data dall'equazione

$$a/(1-a) = a + a^2 + a^3 + \dots + a^i + \dots, \quad (23)$$

Derivando l'equazione 23 rispetto ad  $a$  si ottiene:

$$1/(1-a)^2 = 1 + 2*a + a^3*a^2 + \dots + i*a^{i-1} + \dots \quad (24)$$

Componendo poi le equazioni 22e 24, è possibile riscrivere  $E(k)$  come:

$$E(k) = 1/b = w^{-n}. \quad (25)$$

Di seguito la Tabella 2 riporta alcuni valori di  $E(k)$  con i corrispondenti valori di  $n$  e  $w$  [36].

| w   | n=1 | 2    | 3     | 4     | 5     | 6     |
|-----|-----|------|-------|-------|-------|-------|
| 0.9 | 1.1 | 1.2  | 1.4   | 1.5   | 1.7   | 1.9   |
| 0.8 | 1.3 | 1.6  | 2.0   | 2.4   | 3.0   | 3.8   |
| 0.7 | 1.4 | 2.0  | 2.9   | 4.2   | 5.9   | 8.5   |
| 0.6 | 1.7 | 2.8  | 4.6   | 7.7   | 13.0  | 21.0  |
| 0.5 | 2.0 | 4.0  | 8.0   | 16.0  | 32.0  | 64.0  |
| 0.4 | 2.5 | 6.3  | 16.0  | 39.0  | 98.0  | 244.0 |
| 0.3 | 3.3 | 11.0 | 37.0  | 123.0 | 412.0 | -     |
| 0.2 | 5.0 | 25.0 | 125.0 | 625.0 | -     | -     |

**Tabella 2:** Tabulazione di valori di  $E(k)$  [36].

M. A. Fischler e R. C. Bolles [39] suggeriscono però di aggiungere agli

$E(k)$  tentativi necessari una o due deviazioni standard, prima di interrompere la ricerca di nuovi *subset*. Nota la deviazione standard di  $k$ ,

$SD(k)$ , data dall'equazione

$$SD(k) = \sqrt{[E(k^2) - E(k)^2]}, \quad (26)$$

allora

$$\begin{aligned} E(k^2) &= \sum_{i=0}^{\infty} (b * i^2 * a^{i-1}), \\ &= \sum_{i=0}^{\infty} [b * (i-1) * a^{i-1}] + \sum_{i=0}^{\infty} (b * i * a^{i-1}) \end{aligned} \quad (27)$$

Se si riprende l'equazione 23e la si deriva due volte in  $a$  si ottiene:

$$2a/(1-a)^3 = \sum_{i=0}^{\infty} (i*(i-1)*a^{i-1}), \quad (28)$$

così,

$$E(k^2) = (2-b)/(b^2), \quad (29)$$

e

$$SD(k) = [\sqrt{(1-w^n)}]*(1/w^n). \quad (30)$$

Va precisato che, generalmente,  $SD(k)$  viene approssimata come uguale ad

$$E(k); \text{ infatti, per esempio, se } (w = 0.5) \text{ e } (n = 4), \text{ si ha } E(k) = 16$$

(da Tabella 2) e  $SD(k) = 15.5$ , quindi valori paragonabili. Basandosi su

questa considerazione si potrebbe voler cercare due o tre volte il valore atteso implicante  $k$ , facendo uso della Tabella 2, per ottenere un CS costituito da più di  $t$  elementi (in quanto si può impostare  $n = t$ ). Un ulteriore approccio possibile per la valutazione del  $k$  massimo sostiene che se si vuole garantire, con una certa probabilità  $z$ , che almeno uno dei subset di  $n$  punti, casualmente scelti, sia costituito da tutti *inliers*, occorre effettuare perlomeno  $k$  selezioni ( $n$  punti per selezione), dove:

$$(1-b)^k = (1-z), \quad (31)$$

quindi

$$k = \frac{\log(1-z)}{\log(1-b)} \quad (21). \quad (32)$$

Da notare che gli  $n$  punti del *subset* di dati devono essere selezionati in modo indipendente, cioè, un punto che è già stato selezionato viene sostituito e può essere considerato ancora nella stessa iterazione. Questo è spesso un approccio poco ortodosso e il valore ottenuto per  $k$  deve essere considerato come un limite superiore nel caso in cui i punti vengano scelti senza sostituzione. Come suggerito in precedenza da M. A. Fischler e R. C. Bolles [39], per migliorare l'affidabilità, è necessario aggiungere a  $k$  una deviazione standard o multipli. Grazie alla definizione di deviazione standard è descritta dall'equazione 30, è possibile ridefinire l'equazione 32 come:

$$k = k + SD(k) = \frac{\log(1-z)}{\log(1-b)} + \frac{\sqrt{(1-b)}}{b}. \quad (33)$$

L'equazione 32 può quindi essere riformulata come segue:

$$k = \frac{\log \alpha}{\log(1-\gamma^n)}, \quad (34)$$

dove  $n$  è la cardinalità del *subset*;  $\gamma$ , chiamata *inlier ratio*, è la probabilità di selezionare un *inlier*, ossia il rapporto degli *inliers* sull'intero *data set*; mentre  $\alpha$ , definita *failure probability* o *alarm rate*, indica la probabilità che tutti i *data set* estratti siano contaminati da *outliers*.

Per esempio, se  $(w = 0.5)$  e  $(n = 4)$ , allora  $(b = 1/16)$ . Per garantire

con una certezza del 90 % di trovare almeno un set di tutti *inliers* occorrono un

numero di ripetizioni pari a  $k = \log(0.1) / \log(15/16) = 35.7$ .

In relazione poi alle considerazioni fatte in precedenza, è da notare che se

$w^n \ll 1$  si ha  $k \approx \log(1-z) E(k)$ . In questo modo è possibile valutare

$k$  anche senza conoscere con certezza  $w^n$ , ma facendo riferimento solo al

valore di  $z$  ed ad un eventuale conoscenza a priori o per via sperimentale di

$$E(k) .$$

### III Limite minimo sulla dimensione di un CS accettabile

La soglia  $t$ , parametro aspecifico del paradigma RANSAC, viene utilizzato come riferimento per decretare se un *subset* di  $n$  punti di  $P$  trovato, comporta un CS sufficientemente grande affinché l'algoritmo possa terminare. Per soddisfare tale scopo,  $t$  deve essere scelta sufficientemente ampia per soddisfare due requisiti:

- portare alla determinazione di un corretto modello per i dati;
- permettere di ricavare un numero di punti mutualmente consistenti, che possano soddisfare i requisiti della procedura finale di *smoothing*, per il calcolo della miglior stima dei parametri del modello.

Per evitare la possibilità che un CS, al termine delle iterazioni necessarie, sia compatibile con un modello non corretto, assumendo che  $y$  sia la probabilità che ciascun *data point* stia dentro la tolleranza dell'errore di un modello non

corretto, occorre che il valore di  $y^{t-n}$  sia il più basso possibile. Non ci sono modalità generali per valutare con precisione  $y$ , ma è ragionevole supporre che sia minore di  $w$  (la probabilità a priori che un *data point* del *subset* rientri nella tolleranza dell'errore di un modello corretto). Considerando così  $y < 0.5$  e un valore di  $t-n$  uguale a 5, si ottiene una percentuale di probabilità di incompatibilità con un modello non corretto superiore al 95 %. Per soddisfare i requisiti della procedura finale di *smoothing*, occorre che la procedura impiegata sia specificata: ad esempio si può utilizzare lo *smoothing* ai minimi quadrati. Questo è richiesto poiché ci sono molte situazioni dove altri metodi formali possono essere implementati per determinare il numero di punti di CS

richiesti per ottenere una certa precisione [36].

### 4.2.3 RANSAC come solutore di problemi di ottimizzazione

In precedenza si è visto come l'algoritmo RANSAC, nella fase di valutazione di ipotesi, ricerchi il modello supportato dal maggior numero di *inliers*: *inliers* definiti come dati aventi l'errore, rispetto al modello ipotizzato, inferiore ad una soglia predefinita. Tale soglia è strettamente correlata con l'ampiezza del rumore, sconosciuto in quasi tutte le applicazioni, che contamina gli stessi *inliers*. RANSAC risolve il problema selezionato come un problema di ottimizzazione. Tale problema è formulato come segue:

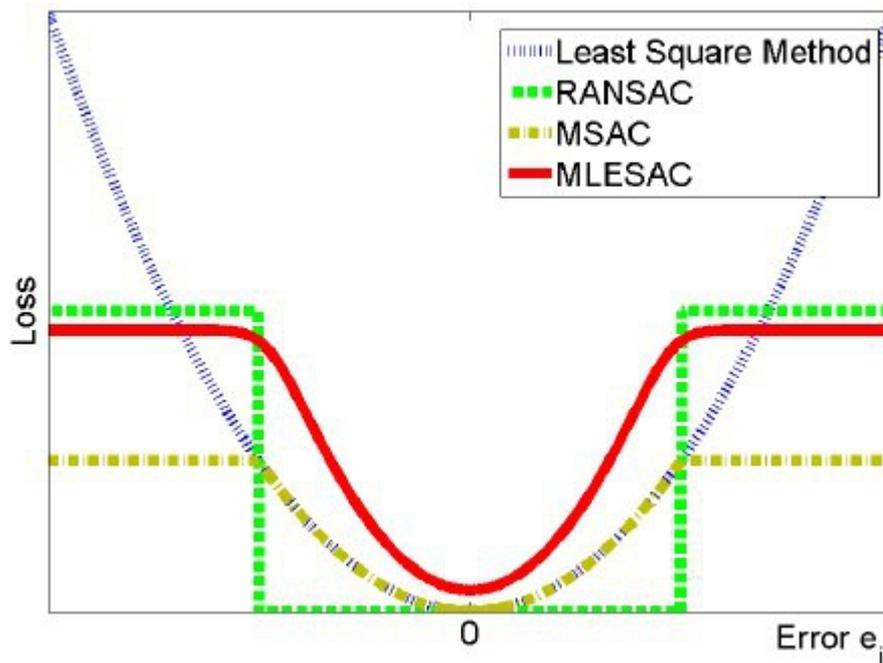
$$M = \underset{M}{\operatorname{arg\,min}} \left\{ \sum_{d \in D} \operatorname{Loss}(Err(d; M)) \right\}, \quad (35)$$

dove  $D$  identifica l'intero *data set*,  $\operatorname{Loss}$  definisce la funzione costo (*Loss function*) ed  $Err$  indica la funzione errore. Nel caso di *fitting* lineare, per esempio, una possibile funzione errore è la distanza geometrica tra il dato e la curva stimata, mentre nel caso del metodo dei minimi quadrati risulta

$\operatorname{Loss}(e) = e^2$ . Nell'algoritmo RANSAC la funzione costo utilizzata è:

$$\operatorname{Loss}(e) = \begin{cases} |e| < c & 0 \\ \text{cost} & \text{altrove} \end{cases}, \quad (36)$$

nella quale  $c$  indica il valore di soglia [41]. RANSAC è quindi caratterizzato da una funzione costo costante per qualsiasi errore, mentre il metodo ai minimi quadrati presenta un costo enorme, in quanto proporzionale all'errore stesso. Questa constatazione avvala le considerazioni presentate inizialmente, poiché la presenza di *outliers*, che presentano un errore piuttosto marcato, disturbano maggiormente i metodi di media. In Figura 36 sono evidenziati gli andamenti di alcune tipologie di funzioni costo di algoritmi derivati dal RANSAC.



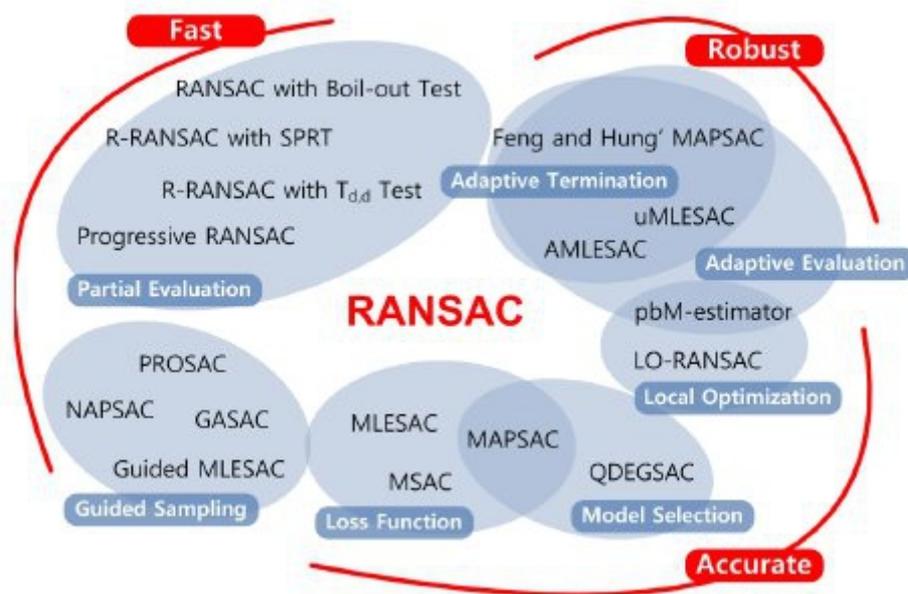
**Figura 36:** Andamenti delle funzioni costo di *Least Square Method*, RANSAC, MSAC e MLESAC [41].

#### 4.2.4 RANSAC: vantaggi e svantaggi

Il principale vantaggio del metodo RANSAC consiste nel produrre stime robuste del modello dei parametri, cioè è capace di stimare parametri con un alto grado di accuratezza anche quando nel *data set* sono presenti un numero elevato di *outliers*. Uno svantaggio di RANSAC è che non esiste un limite di tempo da impiegare per il calcolo dei parametri. L'unica cosa che è possibile fare è limitare il numero di iterazioni, ma in questo caso, la soluzione ottenuta potrebbe non essere ottimale e potrebbe addirittura non fittare i dati in maniera adeguata. Per ovviare a questo problema, RANSAC offre un compromesso: utilizzare un numero elevato iterazioni, al fine di incrementare la probabilità di ottenere un modello ragionevole. Un ulteriore svantaggio di RANSAC riguarda il settaggio dei parametri che deve essere effettuato di volta in volta in base al problema analizzato.

### 4.3 La Famiglia dei RANSAC: metodi derivati

Sulla base di variazioni apportate all'algorithmo RANSAC, sia nella fase di generazione dell'ipotesi iniziale che nella fase di test, sono stati derivati altri algoritmi che, come schematizzato in Figura 37, costituiscono una vera e propria famiglia a sé stante di algoritmi. Per poterli valutare in una visione d'insieme, i ricercatori Sunglok C. et al. [41], hanno catalogato questi algoritmi valutando caratteristiche oggettive: accuratezza, velocità e robustezza. Di seguito vengono presentati alcuni degli algoritmi, derivati dal RANSAC, utilizzati in questo studio.



**Figure 37:** Sistematizzazione degli algoritmi derivati da RANSAC in funzione delle caratteristiche di accuratezza, robustezza e velocità [41].

#### 4.3.1 Algoritmi più Accurati: MSAC e MLESAC

Tra gli algoritmi derivati da RANSAC, quelli ottimizzati in modo tale da migliorarne l'accuratezza sono:

- ⌚ *M-estimator Sample and Consensus* (MSAC);

⊙ *Maximum Likelihood Sample and Consensus (MLE SAC)*.

Entrambi questi algoritmi sono stati proposti da S. Torr e A. Zisserman [39] [42]. In questi studi è stata messa in evidenza la sensibilità di RANSAC alla scelta di una corretta soglia del rumore (il parametro  $c$  indicato precedentemente), che definisse quali *data points* fittassero il modello ottenuto con un certo set di parametri. Infatti, se si definisce una soglia troppo elevata, tutti i possibili modelli tendono ad essere classificati come validi; al contrario, quando la soglia del rumore viene scelta troppo piccola, la stima dei parametri tende ad essere instabile: ciò significa che, aggiungendo o rimuovendo anche solo un dato del CS, la stima dei parametri del modello può variare. Per compensare parzialmente questo effetto indesiderato, S. Torr e A. Zisserman hanno sviluppato gli algoritmi MSAC e MLE SAC. Entrambi gli algoritmi vengono classificati come *M-estimators*.

### I *M-estimator Sample and Consensus (MSAC)*

Siccome RANSAC restituisce come modello quello che possiede il minor numero di elementi esterni a una soglia fissata, può essere visto come un *M-estimator* che di fatto pone ad uno tutti gli elementi maggiori della soglia dal modello valutato, mentre a zero gli elementi inferiori alla soglia  $\tau$  :

$$\rho = \begin{cases} |e| < \tau & 0 \\ |e| \geq \tau & 1 \end{cases}, \quad (37)$$

dove  $e$  indica l'errore del modello.

Nel metodo MSAC, viene generalizzato questo concetto e la *loss function* di RANSAC viene modificata come segue:

$$\rho = \begin{cases} |e| < \tau & e^2 \\ |e| \geq \tau & \tau^2 \end{cases}. \quad (38)$$

Questa *loss function* valuta gli *outliers* con una penalità fissa, pari al quadrato della soglia, quindi con una distribuzione uniforme; mentre gli *inliers* sono pesati in base alla bontà con cui fittano il modello, valutandoli con se fossero

affetti da errore gaussiano a media nulla [38] [42]. Con la soglia  $\tau = 1.96\sigma$  gli *inliers* gaussiani erroneamente scartati sono il 5 % del totale.

L'implementazione di questo modello garantisce una maggior robustezza nella stima del modello, senza un costo computazionale aggiuntivo [42].

## II Maximum Likelihood Sample and Consensus (MLESAC)

Il metodo MLESAC nasce come sviluppo dell'algoritmo MSAC. MLESAC è un tipo di estimatore che si basa sulla massimizzazione del logaritmo della verosimiglianza della soluzione (tenendo in considerazione la distribuzione degli outliers) considerando un campionamento casuale dei dati. L'algoritmo stima il numero minimo di punti del CS che possono essere utilizzati per la parametrizzazione del modello. L'errore di questo stimatore (*MLE error*) viene minimizzato utilizzando la parametrizzazione ottenuta con l'ausilio di un minimizzatore non lineare adatto. Di seguito viene presentata la descrizione dell'algoritmo proposta da S. Torr e A. Zisserman [42] [43].

### Descrizione dell'algoritmo MLESAC

Si consideri il data set di riferimento  $C$  con cardinalità pari ad  $n$ . Alla campionatura  $h$ -esima si estrae un *subset* minimo  $S_h$  di dimensione  $m$  e si valuta il possibile modello  $M_h$ . In questa situazione RANSAC valuterrebbe quante corrispondenze dato/modello (*inliers*) rimangono, mentre un metodo più accorto determinerebbe la probabilità a posteriori  $p(M_h|C)$ . Tale probabilità non è direttamente misurabile, così si assume la probabilità a priori del modello  $p(M_h)$  uniforme e si verifica l'ipotesi del modello utilizzando la

verosimiglianza  $p(C|M_h)$  : quest'ultima infatti, dal Teorema di Bayes, risulta essere proporzionale alla probabilità a posteriori

$$p(C|M_h) = p(M_h|C) p(C) / p(M_h), \quad (39)$$

intesa anche come probabilità a priori delle corrispondenze e  $p(C)$  come costante. Per riscrivere la verosimiglianza in una formulazione più utilizzabile, si assume che l'errore residuo  $r_{hi}$  sia derivato da ogni singolo confronto dato/modello e che la probabilità di ciascun residuo sia indipendente. Si ha quindi:

$$p(C|M_h) = p(R_h|M_h) = \prod_{i=1}^n p(r_{hi}|M), \quad (40)$$

dove  $R_h$  indica tutti i residui, in formato stenografico. Il valore di probabilità di un residuo differisce a seconda che ci sia una corrispondenza,  $v_i$ , o una non corrispondenza,  $\bar{v}_i$ , tra dato e modello. Se non c'è corrispondenza, si ha quindi un *outlier* e la probabilità dei residui viene considerata uniforme:

$$p(r_{hi}|\bar{v}_i, M_h) = 1/w, \quad (41)$$

dove  $w$  corrisponde alla dimensione dello spazio errore possibile. Se invece c'è corrispondenza, si ha un *inlier* e l'errore viene rappresentato con una funzione densità di probabilità (PDF) Gaussiana a valore medio nullo e deviazione standard  $\sigma$ ; la probabilità condizionata risulta:

$$p(r_{hi}|v_i, M_h) = \frac{1}{2\pi\sigma^2} e^{-r_{hi}^2/2\sigma^2}. \quad (42)$$

Le probabilità a priori che la  $i$ -esima corrispondenza sia valida o no, sono

mutualmente esclusive,  $p(v_i, \bar{v}_i) = 0$  , ed esaustive,  $p(v_i) + p(\bar{v}_i) = 1$  , in

questo modo la probabilità condizionata dei residui, data una certa ipotesi di modello, si ottiene dalla seguente sommatoria:

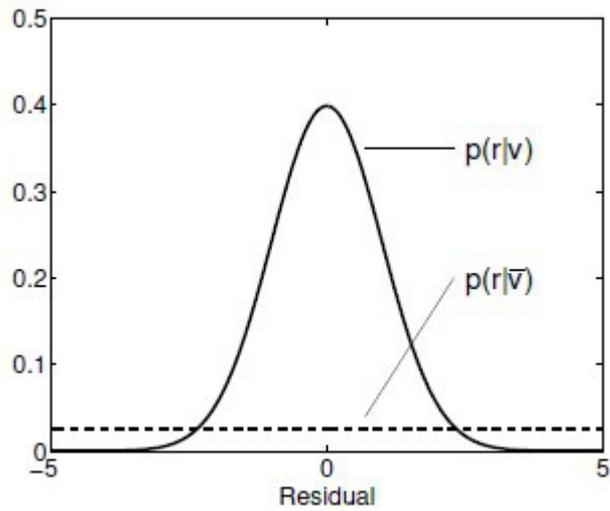
$$p(r_{hi}|M_h) = \left( \frac{1}{2\pi\sigma^2} e^{-r_{hi}^2/2\sigma^2} \right) p(v_i) + \left( \frac{1}{w} \right) (1 - p(v_i)) . \quad (43)$$

Inizialmente nell'algoritmo MLESAC, la validità a priori di una corrispondenza veniva considerata uniforme all'interno dell'intero *data set* e si assumeva

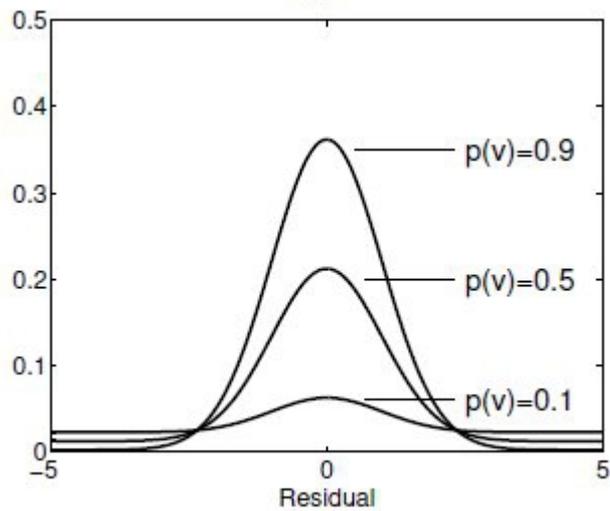
indipendente dall'ipotesi di modello, così  $p(v_i) = p(v)$  indicava la stima a

priori della porzione di corrispondenze valide. La distribuzione di  $p(v)$

determina la distribuzione attesa dei residui ed in Figura 38 ne sono mostrati esempi.



(a)



(b)

**Figura 38:** Visualizzazione della distribuzione dei residui. (a) Modellizzazione con distribuzione gaussiana uniforme dei residui validi ed invalidi. (b) Esempi di distribuzione combinata per differenti valori di  $p(v)$ . Le lunghe code riducono la penalizzazione dei residui grandi poiché, la loro sovrappenalizzazione, evita gli *outliers* estremi [43].

Nei loro studi S. Torr e A. Zisserman non assumono la conoscenza a priori di

$p(v)$ , ma la stimano all'interno della procedura MLESAC [42] [43]. Essi

suggeriscono di stimare separatamente ciascun ipotesi di modello, così, in

funzione di una data ipotesi, è possibile valutare prima la stima  $\hat{p}_h(v)$  che massimizza  $p(R_h|M_h)$ . Facendo riferimento al logaritmo della verosimiglianza, la stima  $p_h(v)$  deve essere tale da massimizzare:

$$Q_h = \max_{\hat{p}_h(v)} [\log p(R_h|M_h)], \quad (44)$$

nella quale

$$\log p(R_h|M_h) = \sum_{i=1}^n \log \left( \left( \frac{1}{2\pi\sigma^2} e^{-r_i^2/2\sigma^2} \right)^{\hat{p}_h(v)} + \left( \frac{1}{w} \right)^{(1-\hat{p}_h(v))} \right). \quad (45)$$

Poiché  $p(R_h|M_h)$  varia lentamente con  $p_h(v)$ , è possibile utilizzare qualsiasi metodo di ricerca ascendente, come il metodo del gradiente positivo.

Con  $p_h(v)$  e  $Q_h$  determinati per ciascun campione  $h$ , lo scopo di MLESAC è di trovare più campioni casuali possibili che generano la h-esima ipotesi di modello, tali che:

$$Q_{max} = \max_h [Q_h]. \quad (46)$$

Come RANSAC, anche il metodo MLESAC è descritto da un algoritmo iterativo che si ripete, effettuando un gran numero di campionamenti, fino a quando non viene soddisfatta almeno un'ipotesi di modello. Assumendo ora che

la porzione di dati validi sia  $p(v)$  ed il numero minimo di *data points* per generare un'ipotesi sia  $m$ , allora la probabilità  $p(M_c)$ , che un'ipotesi di modello corretta sia stata soddisfatta dopo  $I$  iterazioni viene definita:

$$p(M_c) = 1 - (1 - p(v)^m)^I . \quad (47)$$

E' possibile riscrivere l'equazione 47 mettendo in evidenza il numero massimo di iterazioni,  $I_{max}$ , che definisce la condizione di arresto dell' algoritmo:

$$I_{max} = \frac{\log(1 - p(M_c))}{\log(1 - p(v)^m)} . \quad (48)$$

Tale condizione viene determinata selezionando il livello di confidenza desiderato: ad esempio  $p(M_c) > 95\%$ . In MLESAC i valori assunti da  $p(v)$  in itinere sono sconosciuti, quindi la condizione di arresto viene ricalcolata iterativamente sostituendo  $p(v)$  dell'equazione 47 o 48 con il più grande valore di  $p_h(v)$  osservato fino a quel momento nella fase di stima dei parametri. In Tabella 3 viene presentata la schematizzazione dell' algoritmo MLESAC.

---

**Algoritmo MLESAC**

---

Richiede un subset di corrispondenze

- 1: **for**  $h=1$  to  $I_{\max}$  tentativi **do**
  - 2: Selezionare casualmente un subset  $S_h$  minimo di  $m$  corrispondenze.
  - 3: Derivare l'ipotesi di modello  $M_h$ .
  - 4: **for** tutte le corrispondenze **do**
  - 5: Trovare i residui  $r_{hi}$ .
  - 6: **end for**
  - 7: Trovare la verosimiglianza  $Q_h$  massimizzando l'eq. 4.10 con  $p_h(v)$
  - 8: **If**  $Q_h$  è il più grande ottenuto, tenere  $M_h$ .
  - 9: **If**  $p_h(v)$  è il più grande ottenuto, usarlo per aggiornare  $I_{\max}$ .
  - 10: **end for**
- 

**Tabella 3:** Passi principali dell'algoritmo MLESAC di S. Torr e A. Zisserman (11a).

Il metodo MLESAC evidenzia così tre principali miglieorie rispetto a RANSAC: l'utilizzo di una miglior funzione costo, lo sviluppo di una funzione costo in termini di verosimiglianza degli *inliers* e degli *outliers* e la possibilità di ottenere una parametrizzazione consistente in termini CS minimo.

### III Confronto sull'accuratezza dei metodi

S. Torr e A. Zisserman hanno anche valutato l'accuratezza di MLESAC e MSAC, confrontandola con i valori del rispettivo parametro di algoritmi robusti come RANSAC e *Least Mean Square* (LMS). Tale parametro permette di misurare quanto il modello stimato a partire da dati rumorosi differisca da un segnale "vero" preso come riferimento, definito *ground truth*. In questo modo è possibile testare il fitting del modello ricavato dai dati rumorosi rispetto al *ground truth* conosciuto. Quindi viene misurata la deviazione standard dell'errore tra l'effettivo rumore delle corrispondenze vere (*inliers*) ed il modello fittato. Questa valutazione consente di ottenere una buona misura della validità di ciascun modello in riferimento alla *ground truth*. La valutazione dell'accuratezza dei metodi MSAC e MLESAC è stata eseguita sia per dati sintetici che per dati reali. In particolare per dati sintetici, l'accuratezza della

soluzione data dal metodo è definita da  $\sigma_s$  ed è pari a:

$$\sigma_s = \left( \frac{\sum_i d^2(\hat{x}_i, \underline{x}_i)}{n} \right)^{\frac{1}{2}}, \quad (49)$$

dove  $\hat{x}_i$  indica il punto calcolato del modello stimato,  $\underline{x}_i$  indica il punto

corrispondente della *ground truth*,  $d()$  è la distanza Euclidea tra i due punti

ed  $n$  indica il numero complessivo dei punti. Considerando invece i dati reali, l'accuratezza viene valutata dalla deviazione standard degli *inliers*:

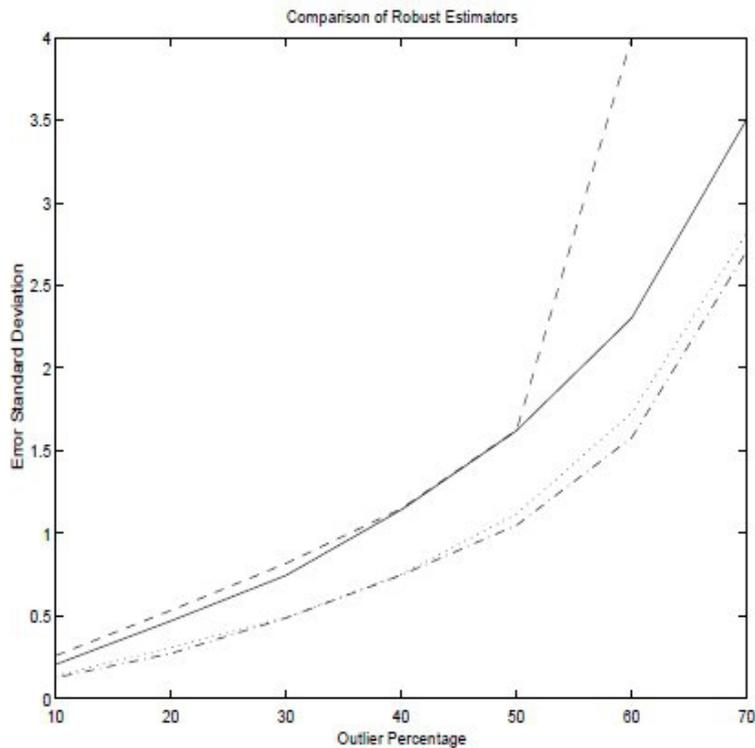
$$\sigma_r = \left( \sum_i \frac{e_i^2}{n} \right)^{\frac{1}{2}}, \quad (50)$$

dove  $e_i$  indica lo scarto i-esimo fra il dato *inlier* ed il modello ed  $n$  è il

numero complessivo degli *inliers*. Questa valutazione avviene prima dell'applicazione del gradiente discendente di minimizzazione, al variare della percentuale di *outliers*. I risultati ottenuti da S. Torr e A. Zisserman relativi alla stima dell'errore su dati sintetici sono riportati in Figura 27 [42]. Osservando la figura, si nota come MLESAC e MSAC riescono ad avere un fitting più accurato rispetto a RANSAC e LMS: le performance dei due metodi sono molto simili, anche se MLESAC ottiene risultati leggermente migliori ad un maggior costo computazione (dovuto alla stima del parametro di *mixing*

$p(v_i)$  per ogni possibile soluzione). Così la scelta dell'utilizzo di MSAC o

MLESAC per una particolare applicazione dipende dal privilegiare la velocità o l'accuratezza della valutazione [42].



**Figura 39:** Stima dell'errore su dati sintetici degli algoritmi RANSAC (linea tratteggiata), LMS (linea continua), MSAC (linea punteggiata) e MLESAC (linea ad intervallo punto-linea) [42].

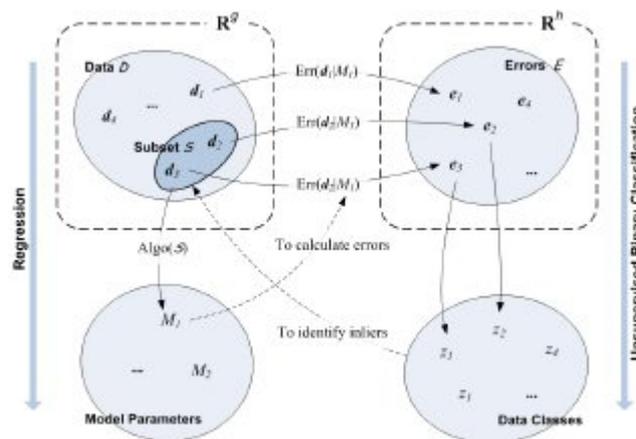
### 4.3.2 Algoritmi più Robusti: u-MLESAC

Si è visto precedentemente come MLESAC rappresenti un'evoluzione in termini di accuratezza di RANSAC. MLESAC è il primo metodo che introduce un modello ed un criterio per definire l'errore probabilistico. MLESAC sceglie i parametri che massimizzano la verosimiglianza dei dati [44]. Nonostante questo però, né RANSAC, né MLESAC, considerano la variazione della distribuzione dei dati poiché necessitano di una regolazione delle variabili coerenti con i dati in esame. Questo determina una scarsa robustezza dei metodi poiché l'accuratezza non viene garantita con la variazione dei dati. Inoltre nessuno dei metodi fin'ora proposti tiene conto del numero di iterazioni dell'algoritmo, considerato una variabile fondamentale per mantenere un'elevata accuratezza al variare dei dati di simulazione. Per porre rimedio alla mancanza di RANSAC e MLESAC, Choi S. e Kim J. - H. [44] hanno proposto un nuovo

stimatore parametrico “*user-independent*” basato su MLESAC: u-MLESAC, *user-independent Maximum Likelihood Sample and Consensus*.

## I Principi di base dell' algoritmo u-MLESAC

Il metodo u-MLESAC è costruito sulla matrice di MLESAC, perciò anche questo metodo è caratterizzato dalla ripetizione di quattro fasi: campionamento dei dati, stima dei parametri del modello, stima delle variabili dell'errore del modello e valutazione dei parametri in accordo con il criterio di massima verosimiglianza. Le prime due fasi seguono lo stesso approccio adottato da RANSAC e MLESAC: la risoluzione di un problema di simultanea regressione e classificazione binaria dei dati, rappresentato nello schema di Figura 40 [44], attraverso una ripetizione iterativa di campionamenti fino al raggiungimento di una soluzione probabilisticamente soddisfacente.



**Figura 40:** Schema del processo simultaneo di regressione e classificazione binaria alla base dei metodi derivati da RANSAC [44].

La prima sostanziale differenza di u-MLESAC da MLESAC consiste nella stima delle variabili identificative della distribuzione di probabilità dell'errore:

$p(v)$  o  $\gamma$  [42] [44], ossia il rapporto degli *inliers* sul totale dei dati, e

$\sigma^2$  , cioè la varianza del rumore Gaussiano che quantifica il rumore degli *inliers*. Il valore di  $\gamma$  viene valutato in entrambi i metodi dall'equazione seguente:

$$\gamma = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n P(z_i = 1|r_i, M), \quad (51)$$

dove  $P(z_i = 1|e_i, M)$  indica la probabilità a posteriori dell'errore del modello stimato considerando l'i-esimo dato  $z$  come un *inlier*, indicato dall'equazione:

$$P(z = 1|e, M) = \frac{\gamma \frac{1}{\sqrt{2\pi}\sigma^2} \exp\left(\frac{-r^2}{2\sigma^2}\right)}{\gamma \frac{1}{\sqrt{2\pi}\sigma^2} \exp\left(\frac{-r^2}{2\sigma^2}\right) + (1-\gamma)\frac{1}{w}}, \quad (52)$$

che si ricava per l'i-esimo dato dall'equazione 43 . Al contrario, il metodo u-

MLESAC stima la varianza dell'errore del modello  $\sigma^2$  in funzione della distribuzione di probabilità dell'errore, in particolare considerando

$P(z_i = 1|e_i, M)$  come indica l'equazione seguente:

$$\sigma^2 = \frac{\sum_{i=1}^n P(z_i = 1|r_i, M)e_i^2}{\sum_{i=1}^n P(z_i = 1|r_i, M)}. \quad (53)$$

In MLESAC  $\sigma^2$  corrisponde sempre, per ogni iterazione, alla mediana dei quadrati degli scarti tra il modello ed i dati.

La stima dei parametri  $\gamma$  e  $\sigma^2$  viene ricavata utilizzando l'algoritmo di

*Expectation Maximization* (EM) [42] [44] poiché è necessario calcolare la densità di probabilità  $p(r_i|M)$  per l'i-esimo dato dall'equazione 43. Questo algoritmo, molto conosciuto per la ricerca di parametri incogniti in un modello probabilistico, consiste, in questo particolare caso, in una fase di previsione della verosimiglianza considerando tutte le possibili configurazioni delle variabili incognite (*Expectation-step*, E-step), seguita da una fase di ricerca delle variabili dei modelli probabilistici che massimizzano la stima della verosimiglianza trovata (*Maximization-step*, M-step). Le equazioni utilizzate per la stima dei parametri sono le equazioni 51 e 53, aventi valori iniziali pari a:

$$y_{init} = 0.5\sigma_{init}^2 = median(r_1^2, r_2^2, r_2^2 \dots r_n^2). \quad (54)$$

u-MLESAC stima i parametri del modello con la stessa modalità di MLESAC: utilizzando il criterio della Massima Verisimiglianza (ML). L'algoritmo quindi risolve il seguente problema:

$$M = arg \min_M NLL(M) \text{ o } M = arg \max_M NLL(M), \quad (55)$$

dove  $NLL(M)$  può essere scritto come

$$NLL(M) = -\sum_{i=1}^n \ln(p(r_i|M)) \text{ o } NLL(M) = \sum_{i=1}^n \ln(p(r_i|M)), \quad (56)$$

dove  $p(r_i|M)$  corrisponde al valore per il dato i-esimo dell'equazione 43.

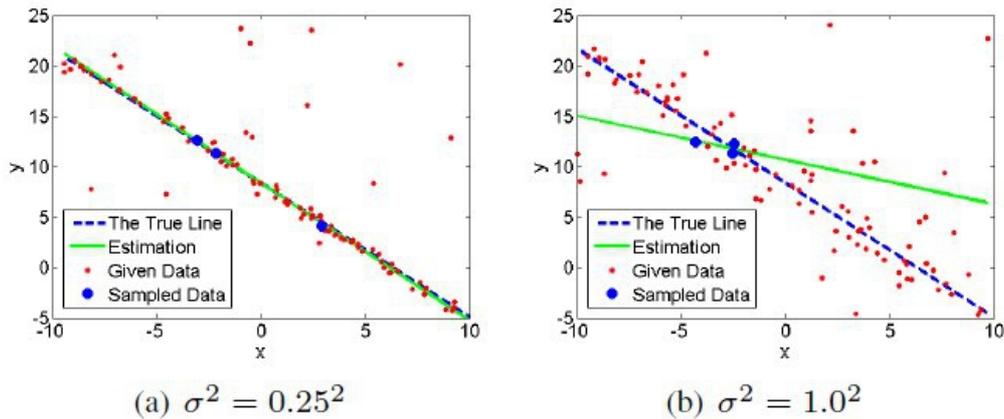
L'altra variante dell'algoritmo u-MLESAC rispetto a MLESAC consiste in un maggior vincolo nel criterio di terminazione del processo di ricerca dei parametri del modello. Infatti MLESAC riprende le condizioni indicate da Fischer e Bolles [36] che garantisce il campionamento di tutti i dati *inliers*, con

un dato  $y$ , dopo almeno  $t$  iterazioni con un *failure rate* pari ad  $\alpha$

secondo la relazione:

$$t = \frac{\log(\alpha)}{\log(1-y^m)}. \quad (57)$$

Questa condizione di terminazione risulta però non essere sufficiente a garantire una buona stima come dimostra la Figura 41.



**Figura 41:** Fitting lineare con dati tutti *inliers* con  $\sigma^2$  variato a parità di  $y$  : caso (a)  $\sigma^2 = 0.25^2$  , caso (b)  $\sigma^2 = 1.0^2$  ( $m = 3$ ) .

Il metodo u-MLESAC invece ricerca il numero di iterazioni  $t$  che garantisca anche che gli *inliers* trovati siano compresi entro un data soglia di tolleranza dell'errore  $\beta$  . Così affinché l'equazione 57 possa soddisfare entrambi i

requisiti proposti, viene integrata e diviene:

$$t = \frac{\log(\alpha)}{\log(1-k^m y^m)} \text{ con } k = \text{erf}\left(\frac{\beta}{\sqrt{2}\sigma}\right), \quad (58)$$

dove  $\text{erf}$  indica la funzione errore di Gauss utilizzata per calcolare un valore della funzione di distribuzione cumulativa Gaussiana. Il coefficiente  $k$  corrisponde fisicamente alla probabilità che un dato campionato abbia un errore (scarto modello-dato) compreso entro una certa soglia di tolleranza  $\beta$  . In

questo modo l'algoritmo u-MLESAC permette di poter regolare l'accuratezza dei risultati e la velocità di esecuzione dell'algoritmo agendo sulle variabili  $\alpha$

e  $\beta$  .

## **II Schema u-MLESAC e configurazione delle variabili**

La Tabella 4 riporta una schematizzazione dell'algoritmo u-MLESAC.

---

**Algoritmo u-MLESAC**

---

```
tmax ← equazione 4.17
t ← tmax
Lossmin ← ∞
iterazione ← 0
WHILE UNTIL iterazione < t
  iterazione ← iterazione + 1
  1. Campionamento casuale dati.
  S ← campioni casuali di D (N(D) = n, N(S) = m) (D = dati, S = CS)
  2. Stima di M dai dati campionati.
  M ← Algo(1)(S) (1) Algoritmo di minimizzazione (OLS)
  3. Calcolo di E dato M.
  E ← Err(2)(D; M) (E = vettore scarti, (2) Funzione errore (distanza))
  4. Stima di  $\gamma$  e  $\sigma^2$  usando EM.
   $\gamma$  ← 0.5
   $\sigma^2$  ← mediana(E)
  DO
     $\gamma_{prev} = \gamma$ 
     $\gamma$  ← equazione 4.15
     $\sigma^2$  ← equazione 4.16
  WHILE UNTIL  $|\gamma - \gamma_{prev}| < \delta_{em}$ 
  5. Valutazione di M usando ML.
  loss ← NLL(M). (NLL = negative likelihood)
  IF loss < lossmin THEN
    lossmin < loss
    Mbest ← M
    t ← equazione 4.18
  ENDIF
ENDWHILE
RETURN Mbest
```

---

**Tabella 4:** Pseudo Codice di u-MLESAC.

I parametri di configurazione dell'algoritmo u-MLESAC sono:

- $\alpha$  : *Failure rate* - valore del parametro fissato a 0.01 in questo lavoro).
- $\beta$  : Soglia di tolleranza dell'errore - valore del parametro fissato a 1

deviazione standard dell'errore (secondo Fischer e Bolles [36]).

- $\gamma_{min}$  : Limite minimo di  $\gamma$  - valore del parametro fissato a 0.5 in questo lavoro.
- $\delta_{em}$  : Tolleranza di EM per iterazione - valore del parametro fissato a 0.01 in questo lavoro.

### III Confronto u-MLESAC con RANSAC e derivati

Nel loro studio Choi S. e Kim J.-H. [44] hanno confrontato le prestazioni dell'algoritmo u-MLESAC con altri metodi: RANSAC, MLESAC e AMLESAC (algoritmo derivante da MLESAC che valuta i parametri  $\sigma$  e

$\gamma$  della distribuzione di probabilità uniforme dell'errore:  $\sigma$  con gradiente discendente e  $\gamma$  con EM). Per questa valutazione si è utilizzato un segnale sintetico in cui il rapporto degli *inliers* “veri” sulla totalità dei dati (*inlier ratio*),

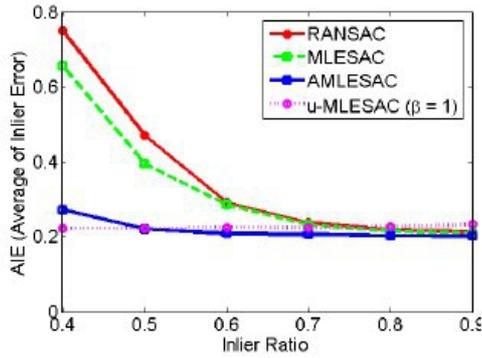
$\tilde{\gamma}$ , e l'ampiezza del rumore Gaussiano “vero”,  $\tilde{\sigma}$ , variavano. Le

caratteristiche valutate per ciascun algoritmo sono l'accuratezza, la stima della densità di probabilità dell'errore ed il tempo computazionale. In particolare, per determinare l'accuratezza, misuriamo lo scarto medio degli *inliers* (in inglese *Average for Inlier Error*, AIE), definito dall'equazione:

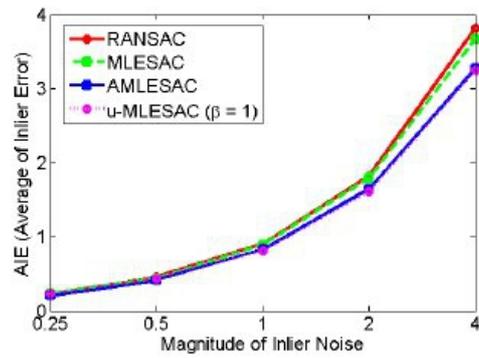
$$AIE(M; D_{inlier}) = \frac{1}{N(D_{inlier})} \sum_{d_i \in D_{inlier}} |Err(d_i; M)|, \quad (59)$$

dove  $D_{inlier}$  indica il dominio degli *inliers* per il modello  $M$  e  $d_i$

rappresenta l'i-esimo *inlier*. I risultati ottenuti sono mostrati nelle Figure 42, 43 e 44.

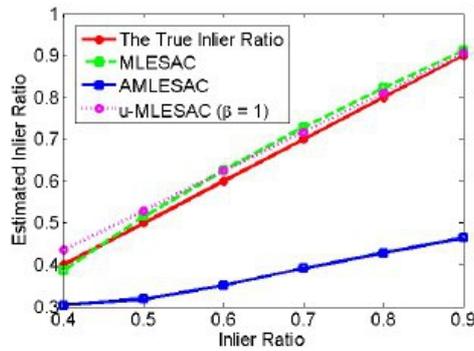


(a) AIE in varying  $\tilde{\gamma}$

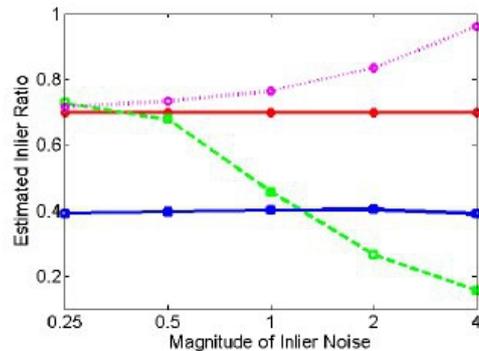


(b) AIE in varying  $\tilde{\sigma}$

**Figura 42:** Grafici che visualizzano l'accuratezza in termini di AIE al variare di  $\tilde{\gamma}$  (caso (a)) ed al variare di  $\tilde{\sigma}$  (caso (b)) per ciascuno dei metodi studiati [44].

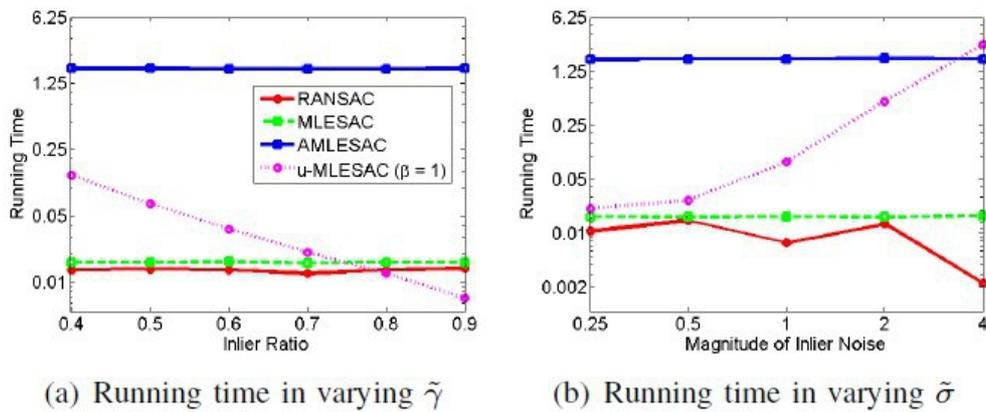


(a) Estimated  $\gamma$  in varying  $\tilde{\gamma}$



(b) Estimated  $\gamma$  in varying  $\tilde{\sigma}$

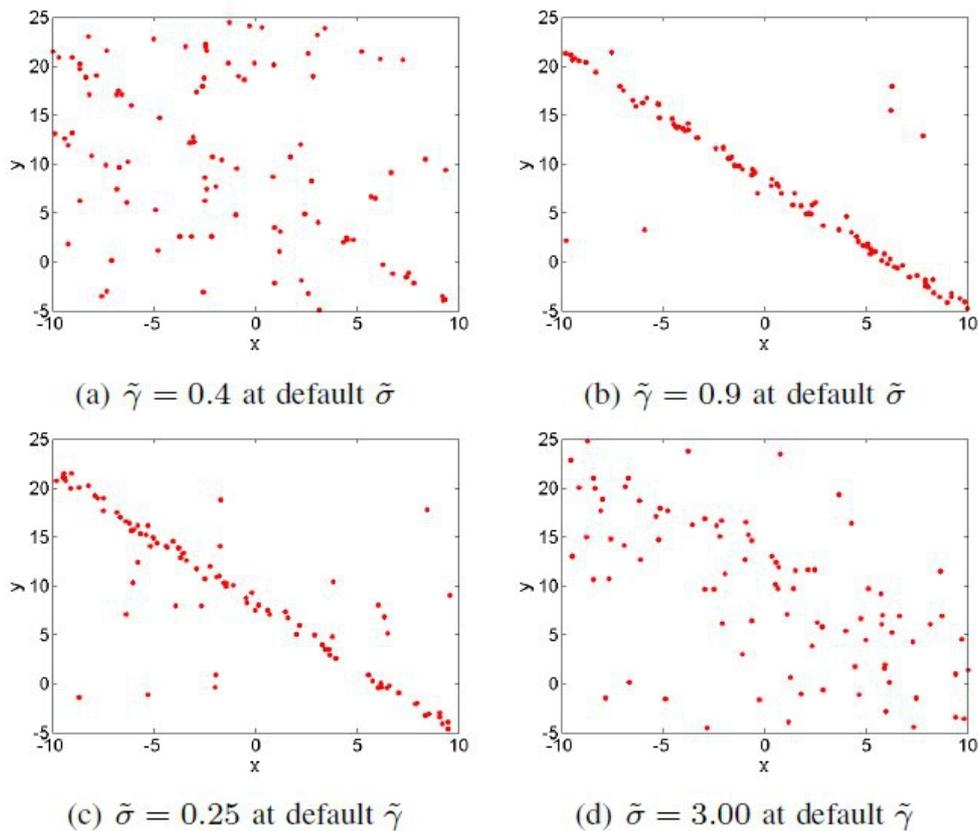
**Figura 43:** Grafici della stima dell'*inlier ratio*  $\gamma$  al variare di  $\tilde{\gamma}$  (caso (a)) ed al variare di  $\tilde{\sigma}$  (caso (b)) [44].



**Figura 44:** Grafici della andamento del tempo computazionale di ciascun algoritmo al variare di  $\tilde{\gamma}$  (caso (a)) ed al variare di  $\tilde{\sigma}$  (caso (b)) [44].

I risultati ottenuti mostrano come il metodo u-MLESAC abbia un *AIE* inferiore a quello di RANSAC e MLESAC, soprattutto per valori di  $\tilde{\gamma}$  bassi, inferiori a 0.7, e per valori di  $\tilde{\sigma}$  crescenti. La stima di  $\gamma$ , al variare  $\tilde{\gamma}$  di, è invece paragonabile per u-MLESAC e MLESAC e approssima bene il valore vero. L'andamento dei due metodi però non corrisponde al variare di  $\tilde{\sigma}$ , in quanto MLESAC richiede la continua impostazione della varianza del modello di errore e ciò determina l'incapacità di MLESAC di stimare  $\gamma$  oltre il livello di varianza impostato; questo non accade per u-MLESAC. Relativamente al tempo di calcolo necessario all'algoritmo per giungere ad una soluzione, i dati ottenuti mostrano come u-MLESAC sia fortemente dipendente dalla variazione di  $\tilde{\gamma}$  e di  $\tilde{\sigma}$ , risultando più veloce o più lento di RANSAC e MLESAC, i quali presentano un andamento nel tempo più regolare. Questa variabilità di durata è dovuta alla ricerca, da parte di u-MLESAC, di una soluzione che

soddisfi il proprio criterio di terminazione più stringente rispetto a quello degli algoritmi proposti precedentemente. Le considerazioni esposte confermano quanto il metodo u-MLESAC sia effettivamente più robusto di RANSAC e di MLESAC poiché capace di ottenere risultati più accurati per differenti distribuzioni dei dati. Un esempio è mostrato in Figura 45.



**Figura 45:** Esempi distribuzione di dati al variare di  $\tilde{\gamma}$  “vero” (tenendo fisso  $\tilde{\sigma}$ ), casi (a) e (b), ed al variare di  $\tilde{\sigma}$  “vero” (tenendo fisso  $\tilde{\gamma}$ ), casi (c) e (d) [44].

Questa robustezza è dovuta ad una notevole adattabilità dell'algoritmo nella stima della distribuzione di probabilità dell'errore, usando EM, ed al criterio di

terminazione adattativo: il *failure rate*  $\alpha$  e la tolleranza dell'errore  $\beta$

permettono all'utente di regolare l'accuratezza e il tempo di calcolo secondo le proprie necessità.

### 4.3.3 Algoritmi più Veloci: PROSAC

Nell'elaborazione dei dati, di qualsiasi tipo, un parametro importante per la scelta del metodo da utilizzare è la velocità di elaborazione dei dati stessi. Partendo da questa considerazione è importante definire il tempo di calcolo, o costo computazionale, di un algoritmo: nel caso di RANSAC questo risulta

$$T = t(T_G + N T_E), \quad (60)$$

dove  $T_G$  indica il tempo necessario per la generazione dell'ipotesi di modello dai dati campionati,  $T_E$  è il tempo necessario per la valutazione dell'ipotesi per ciascun dato ed  $N$  è il numero totale dei dati. Per ridurre il tempo complessivo  $T$  è quindi possibile agire singolarmente sia su  $T_G$  che su

$T_E$ .  $T_G$  può essere ridotto agendo sul campionamento dei dati: sostituendo

il campionamento casuale con un campionamento guidato per ridurre il numero di iterazioni necessarie,  $t$  nell'equazione 60, ed accelerare l'algoritmo RANSAC. Questa metodica però può rendere RANSAC più lento a causa dell'onere computazionale addizionale ed inoltre ciò può indebolire la potenzialità di ricerca globale dell'algoritmo [41]. Per risolvere questo problema sono stati sviluppati diversi algoritmi alternativi: in questo studio, abbiamo scelto di utilizzare il metodo del *Progressive Sample and Consensus*

(PROSAC). Per ridurre  $T_E$ , invece, si mira alla cessazione anticipata della

valutazione del modello ipotetico qualora l'ipotesi sia lontana dalla possibile verità apparente; questa valutazione parziale riduce il tempo computazionale e riduce il numero necessario di dati per la valutazione,  $N$  nell'equazione 60

[41].

## I Principi di base dell' algoritmo PROSAC

L'obbiettivo del metodo PROSAC è di trovare gli *inliers* in un set di possibili corrispondenze, tutti i dati in esame, nel più breve tempo possibile, garantendo, con una certa probabilità, che tutti gli *inliers* nel set vengano trovati [44]. Per tale scopo PROSAC permette un notevole risparmio computazionale (con un fattore di accelerazione dell'ordine di  $10^2$  confrontato con RANSAC) sfruttando una struttura linearmente ordinata di *data points*. L'ordinamento dei *data points* viene ottenuto valutando la totalità dei dati con una funzione di similarità (o

“qualità”)  $q(\cdot)$  e successivamente soglia per ottenere l'effettivo set di

corrispondenze. Successivamente l'algoritmo campiona semi-casualmente dei *data set* di possibili corrispondenze progressivamente più grandi. In questo modo si ha un miglioramento dell'efficienza del metodo in quanto si assume che le corrispondenze con alta similarità abbiano un'alta probabilità di essere *inliers* e che l'ordine dei *data points*, definito in base alla similarità, usato per ordinare i *data points* e formare i *set* di corrispondenze, non sia peggiore rispetto ad un ordinamento casuale.

Per definire completamente PROSAC è infine necessario definire due aspetti:

la funzione crescita  $n = g(t)$  ed il criterio di stop. La funzione di crescita

definisce il set  $U_n$ , costituito da  $n$  corrispondenze ordinate, che deve

essere selezionato dopo  $t$  iterazioni, mentre il criterio di stop deve garantire la qualità della soluzione allo stesso modo del metodo RANSAC. L'algoritmo termina quando la probabilità dell'esistenza di una soluzione migliore di quella trovata fino a quel momento diventa molto bassa, solitamente inferiore al 5 %.

Il metodo PROSAC possiede due caratteristiche peculiari molto utili: la

dimensione  $N$  del set di corrispondenze ha un'influenza limitata sulla velocità dell'algoritmo ed, inoltre, l'utilizzatore può controllare il comportamento di PROSAC, specificando il tempo computazionale, quando la distribuzione del campionamento di PROSAC e RANSAC diventa identica. Per una data funzione di crescita  $g(t)$ , selezionata rispettando i criteri precedentemente proposti, PROSAC può essere interpretato come un processo di tanti processi RANSAC in parallelo su tutti  $U_n$ , con  $n \in \{m \dots M\}$  [45].

## II Funzione qualità ed ordinamento dei dati

La funzione qualità  $q(\cdot)$  permette di ordinare l'insieme dei *data points* secondo un opportuno schema logico. In particolare, definendo  $U_N$  la totalità degli  $N$  punti, la funzione  $q(\cdot)$  ordina i punti di  $U_N$  in maniera decrescente secondo la relazione

$$u_i, u_j \in U_N : i < j \rightarrow q(u_i) \geq q(u_j) \quad [44]. \quad (61)$$

Un set di  $n$  *data points* con la più alta qualità viene indicato con  $U_n$ .

Considerando un campione  $M$ , definito come un sottoinsieme di *data points*

tale che  $M \subset U_N$  ed  $|M| = m$  con  $m$  pari alla cardinalità del campione. La

$q(\cdot)$  del campione  $M$  è definita pari alla qualità del *data point* con qualità

più bassa incluso nel campione, cioè:

$$q(M) = \min_{u_i \in M} q(u_i). \quad (62)$$

Le funzioni qualità utilizzate in questo studio sono: la distanza Euclidea o la distanza di Mahalanobis dei punti dal modello ricavato con OLS dei punti. Queste funzioni sono selezionabili nella funzione che implementa il metodo PROSAC.

### III La funzione di crescita $g(t)$

La progettazione della funzione di crescita che definisce  $U_n$  deve equilibrare

la fiducia troppo ottimista del preordinamento basato sulla qualità e l'approccio troppo pessimistico del metodo RANSAC che considera tutte le corrispondenze

equamente. Se le probabilità  $P\{u_i\} = P\{\text{corrispondenza } u_i \text{ è corretta}$

(cioè  $u_i$  è un *inlier*) sono note si potrebbe adottare un approccio Bayesiano.

Chum O. e Matas J. [45] hanno abbandonato questo approccio per due motivi:

primo, le probabilità  $P\{u_i\}$  delle corrispondenze testate non sono

indipendenti dopo un test e quest'ultimo non può rappresentare la probabilità

complessiva; secondo, gli errori nella stima di  $P\{u_i\}$  si propagano attraverso

la relazione di Bayes e vengono accentuati. Così se la stima iniziale di  $P\{u_i\}$

, basata sulla similarità delle corrispondenze, non è corretta, la probabilità a posteriori diventa anch'essa errata. Chum O. e Matas J. hanno proposto un

approccio alternativo che ipotizza un legame tra  $P\{u_i\}$  e  $q(u_i)$ : in

particolare si assume una monotonicità, cioè

$$q(u_i) \geq q(u_j) \rightarrow P\{u_i\} \geq P\{u_j\}. \quad (63)$$

Riprendendo l'equazione 61, le sequenze di corrispondenze soddisfaranno l'equazione:

$$i < j \rightarrow P\{u_i\} \geq P\{u_j\}. \quad (64)$$

Sulla base di considerazioni presentate ed approfondite nel paragrafo successivo, la funzione di crescita viene definita come:

$$g(t) = \min\{n: T'_n \geq t\}. \quad (65)$$

#### IV Strategia di campionamento di PROSAC

Il metodo PROSAC procede come RANSAC: una sequenza di fallimenti è seguita da un “colpo” dovuto ad un campione di tutti *inliers*. L'andamento del processo di campionamento viene totalmente definito dal numero di prove effettuate fino a quell'istante,  $t$ .

Considerati  $T_N$  i campioni di dimensione  $m$  prelevati da un insieme di  $N$

*data points*, si definisce  $\{M_{(i)}\}_{i=1}^{T_N}$  la sequenza di campioni  $M_{(i)} \subset U_N$  ordinati in

modo decrescente secondo la qualità del campione definita

$$i < j \rightarrow q(M_{(i)}) \geq q(M_{(j)}). \quad (4.47)$$

In questo modo se i campioni sono presi partendo da  $M_{(i)}$ , i campioni con

una maggior probabilità di essere *inliers* saranno considerati per primi. Successivamente, saranno selezionati campioni contenenti *data points* con una

funzione qualità più bassa. Dopo  $T_N$  campioni saranno stati estratti gli stessi

campioni che estrae il metodo RANSAC. Per definire  $M_{(i)}$  occorre far riferimento a  $\{M_i\}_{i=1}^{T_N}$ , ossia alla sequenza di campioni  $M_i \subset U_N$  che vengono uniformemente scelti con RANSAC; in particolare consideriamo  $T_n$ , il numero medio di campioni di  $\{M_i\}_{i=1}^{T_N}$  che contengono soltanto *data points* di

$U_n$ . Si ha:

$$T_n = T_N \frac{\binom{n}{m}}{\binom{N}{m}} = T_N \frac{\prod_{i=0}^{m-1} n-i}{N-i}, \quad (66)$$

allora

$$\frac{T_{n+1}}{T_n} = \frac{T_N \prod_{i=0}^{m-1} n+1-i}{T_N \prod_{i=0}^{m-1} N-i} \frac{\prod_{i=0}^{m-1} N-i}{n-i} = \frac{n+1}{n+1-m}. \quad (67)$$

Infine la relazione ricorsiva per  $T_{n+1}$  risulta

$$T_{n+1} = \frac{n+1}{n+1-m} T_n. \quad (68)$$

In questo modo si hanno  $T_n$  campioni contenenti solo *data points* di  $U_n$  e

$T_{n+1}$  campioni contenenti solo *data points* di  $U_{n+1}$ . Va anche ricordato

che  $U_{n+1} = U_n \cup \{u_{n+1}\}$ , quindi si hanno  $T_{n+1} - T_n$  campioni che contengono

il *data point*  $u_{n+1}$  e  $m-1$  *data points* prelevati da  $U_n$ . Pertanto la

procedura che per  $n = m \dots N$  prende  $T_{n+1} - T_n$  campioni composti dal *data*

point  $u_{n+1}$  e  $m-1$  data points prelevati casualmente da  $U_n$ , genera efficientemente i campioni  $M_{(i)}$ . Siccome i valori di  $T_n$  sono generalmente valori non interi, per valutare  $T_n$  della successiva iterazione dell'algorithm, definito  $T'_n$  e fissato il primo valore  $T'_m = 1$  (poiché  $n(1) = m$ ), è possibile valutare  $T'_{n+1}$  secondo la relazione seguente:

$$T'_{n+1} = T'_n + [T_{n+1} - T_n]. \quad (69)$$

Pertanto è possibile concludere che, nel metodo PROSAC, il  $t$ -esimo campione

$M_t$  sia definito come:

$$M_t = \{u_{g(t)}\} \cup M'_t, \quad (70)$$

dove  $M'_t \subset U_{g(t)-1}$  è un set di  $(M'_t) = m-1$  data points presi da  $U_{g(t)-1}$  in maniera casuale. Il parametro  $T_N$  definisce dopo quanti campionamenti il comportamento di PROSAC e RANSAC diventa identico. In questi lavori tale parametro è stato settato a 1000.

## V Criterio di arresto dell'algorithm

L'algorithm PROSAC termina se il numero di inlier  $I_n^*$  soddisfa le seguenti condizioni:

⊕ non casualità: la probabilità che  $I_n^*$  al di fuori degli  $n^*$  data points

siano possibili *inliers* di un modello arbitrario non corretto è inferiore ad un valore  $\Psi$ , tipicamente fissato al 5 %.

⊕ *maximality*: la probabilità che esista una soluzione con più di  $I_n$ ,

*inliers* in  $U_n$  e non sia trovata dopo  $k$  campionamenti, è inferiore ad

un valore  $\eta_0$ , tipicamente fissato al 5 %.

Viene poi scelta la soluzione che soddisfa per prima entrambe le condizioni.

La condizione di non casualità evita che l'algoritmo PROSAC selezioni una soluzione supportata casualmente da *outliers* coerenti con essa. La distribuzione delle cardinalità di set di *inliers* casuali è di tipo binomiale:

$$P_n^R(i) = \beta^{i-m} (1-\beta)^{n-i+m} \binom{n-m}{i-m}, \quad (71)$$

dove  $\beta$  è la probabilità che un modello non corretto, calcolato da un

campione casuale contenente un *outlier*, sia supportato da una corrispondenza

(un *inlier*) non contenuta nel campione. Il parametro  $\beta$  viene solitamente

fissato in base a considerazioni sul problema e, se necessario, stimato in maniera più precisa nella fase di campionamento di PROSAC.

Per ciascun  $n$ , il numero minimo di *inliers*  $I_n^{min}$  viene calcolato in modo tale che la probabilità espressa dall'equazione 71 sia minore di  $\Psi$ :

$$I_n^{min} = \min \left\{ j : \sum_{i=j}^n P_n^R(i) < \Psi \right\}. \quad (72)$$

Una soluzione non casuale trovata in  $U_n$  deve soddisfare la relazione:

$$I_{n^*} \geq I_{n^*}^{min} . \quad (73)$$

Il vincolo di *maximality* definisce quanti campioni sia necessario estrarre per garantire la confidenza della soluzione. Questo vincolo riprende il criterio di terminazione del RANSAC. Infatti per un generico data set di  $n$  possibili corrispondenze  $U_n$ , la probabilità  $P_{I_n}$  che un campione incontaminato di

dimensione  $m$  sia casualmente selezionato da  $U_n$  è pari a:

$$P_{I_n} = \frac{\binom{I_n}{m}}{\binom{n}{m}} = \frac{\prod_{j=0}^{m-1} I_n - j}{n - j} \approx \varepsilon_n^m , \quad (74)$$

dove  $I_n$  corrisponde al numero di *inliers* in  $U_n$  e  $\varepsilon_n = I_n/n$  è la frazione degli *inliers*. La probabilità  $\eta$  di aver mancato un set di *inliers* di dimensione

$I_n$  dall'insieme  $U_n$  dopo  $k$  prove dell'algoritmo PROSAC, dove

$g(k) \leq n$ , corrisponde a:

$$\eta = (1 - P_{I_n})^k . \quad (75)$$

Il numero di prove necessarie affinché sia garantito che la probabilità  $\eta$  cada entro una prefissata soglia  $\eta_0$  corrisponde a:

$$k_{n^*}(\eta_0) \geq \log(\eta_0) / \log(1 - P_{I_n}) . \quad (76)$$

La lunghezza di terminazione del subset di dati  $n^*$  viene scelta per

minimizzare  $k_n(\eta_0)$ , soggetto all'equazione 73.

## VI Schema dell'algoritmo PROSAC

Nella Tabella 5 seguente è proposto lo schema di base dell'algoritmo PROSAC.

---

| Algoritmo PROSAC                                                                               |
|------------------------------------------------------------------------------------------------|
| $t := 0, n := 0, n^* := N$                                                                     |
| Ripetere finché non viene trovata una soluzione che soddisfi le equazioni 4.41 e 4.38 .        |
| <b>1. Scelta del se per la generazione dell'ipotesi di modello.</b>                            |
| $t := t+1$                                                                                     |
| if $(t = T'_n) \& (n < n^*)$ then $n := n+1$                                                   |
| <b>2. Generazione del campione semi-casuale <math>M_t</math> di dimensione <math>m</math>.</b> |
| if $T'_n < t$ then                                                                             |
| Il campione contiene $m-1$ punti selezionati casualmente da $U_{n-1}$ e $u_n$                  |
| else                                                                                           |
| Selezionare casualmente $m$ punti da $U_n$                                                     |
| <b>3. Stima dei parametri del modello.</b>                                                     |
| Calcolare i parametri del modello $p_t$ dal campione $M_t$                                     |
| <b>4. Verifica del modello.</b>                                                                |
| Determinare gli inliers del modello con parametri $p_t$                                        |
| Scegliere la lunghezza di terminazione $n^*$ se è possibile in accordo con                     |
| le considerazioni presentate relativamente al criterio di stop                                 |

---

**Tabella 5:** Schema dell'algoritmo PROSAC [45].

Il metodo PROSAC utilizza la conoscenza a priori in maniera preponderante. L'algoritmo ordina i dati sulla base di un punteggio precedentemente attribuito a ciascun dato da conoscenze preliminari.

## VII Confronto PROSAC con RANSAC

Nello studio di O. Chum e J. Matas [45] è stato proposto un confronto di prestazioni tra gli algoritmi PROSAC e RANSAC. In tale studio vengono valutati il tempo di calcolo dell'algoritmo ed il numero di campioni estratti per

verificare lo spostamento dell'osservatore in immagini rappresentanti uno stesso oggetto. L'avvenuto spostamento viene verificato attraverso un *matching* basato su descrittori SIFT [45].

In una delle immagini considerate, quella definita “del boccale” rappresentata nella Figura 46 sottostante, si analizza il movimento della componente di *background* (il muro di sfondo), della componente centrale (gli oggetti in secondo piano) e del *foreground* (il boccale in primo piano).



**Figura 46:** Immagine di riferimento per la valutazione del movimento. Viene visualizzato il movimento con dei segmenti: le linee chiare indicano il movimento del *background*, mentre le linee scure quello del *foreground* (il boccale) [45].

I risultati ottenuti valutando il numero di corrispondenze rilevate, cioè gli *inliers*, i campioni estratti ed il tempo computazionale impiegato sono riportati nella Tabella 6. Questi risultati hanno evidenziato come PROSAC riesca a ricavare lo stesso numero di *inliers* dell'algorithmo RANSAC con un numero di campionamenti nettamente inferiore (soprattutto con una frazione di *inliers* bassa) [45].

| <b>Background</b> |     | $N = 783$ | $\epsilon = 79\%$ |
|-------------------|-----|-----------|-------------------|
|                   | $I$ | $k$       | time [sec]        |
| <b>PROSAC</b>     | 617 | 0,1       | 0,33              |
| <b>RANSAC</b>     | 617 | 15        | 1,10              |

| <b>Boccale</b> |      | $N = 166$ | $\epsilon = 31\%$ |
|----------------|------|-----------|-------------------|
|                | $I$  | $k$       | time [sec]        |
| <b>PROSAC</b>  | 51,6 | 18        | 0,12              |
| <b>RANSAC</b>  | 52,3 | 10551     | 0,96              |

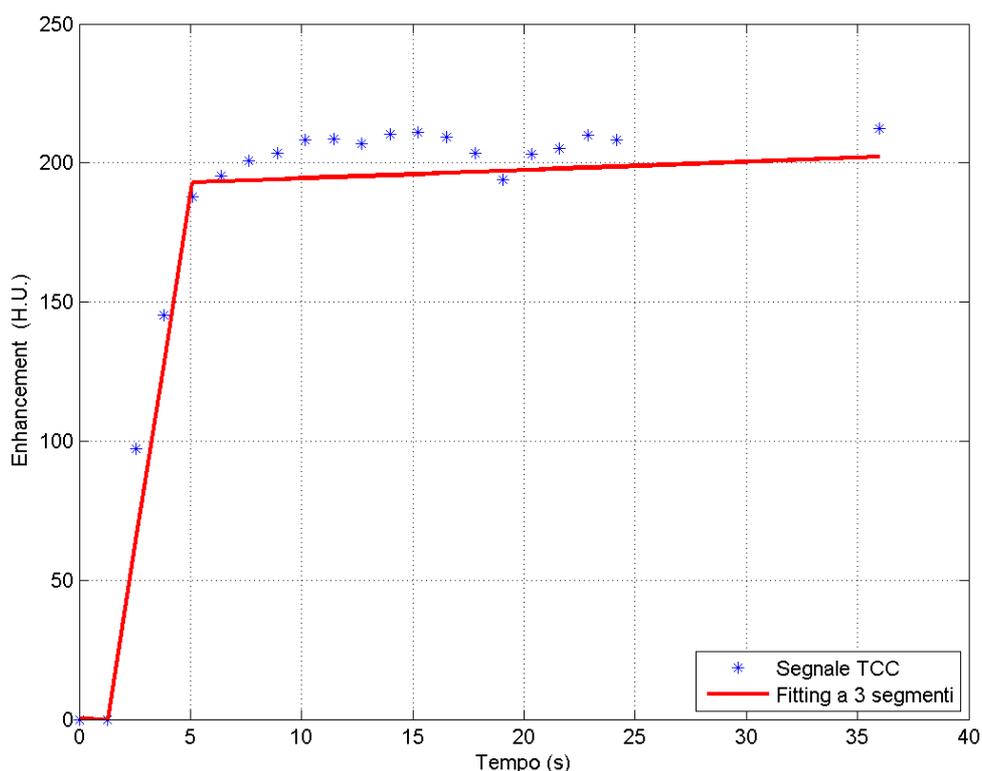
**Tabella 6:** Il numero degli *inliers* rilevati ( $I$ ), il numero di campioni ( $k$ ) e il

tempo computazionale per la stima del movimento del *background* e del *foreground* nell'immagine “del boccale” considerata [45].

#### **4.4 Metodi RANSAC variati: ottimizzazione con pre-fitting a tratti**

Inoltre nello studio di O. Chum e J. Matas è anche stato sperimentato un ulteriore sistema per ottenere una stima dei parametri del modello qualitativamente migliore e che riducesse anche il tempo computazionale complessivo. L'idea di base fa riferimento alla tecnica del “campionamento guidato” che consiste nel selezionare i punti del *subset* non più in maniera totalmente casuale, ma ponendo dei vincoli più o meno restrittivi entro i quali l'algoritmo campiona, accelerandone l'esecuzione [41]. Un esempio di questo metodo viene applicato dall'algoritmo PROSAC con l'ordinamento del *data set*. Questa tecnica va però ad aggiungere operazioni all'algoritmo, quindi è necessario valutarne la convenienza in termini di costo computazionale complessivo. Si è quindi implementato un algoritmo che ricerca il miglior *fitting* della TCC con una spezzata a tre segmenti contigui in due nodi, o punti di curvatura. Questa procedura è un particolare caso di *piecewise-linear fitting*.

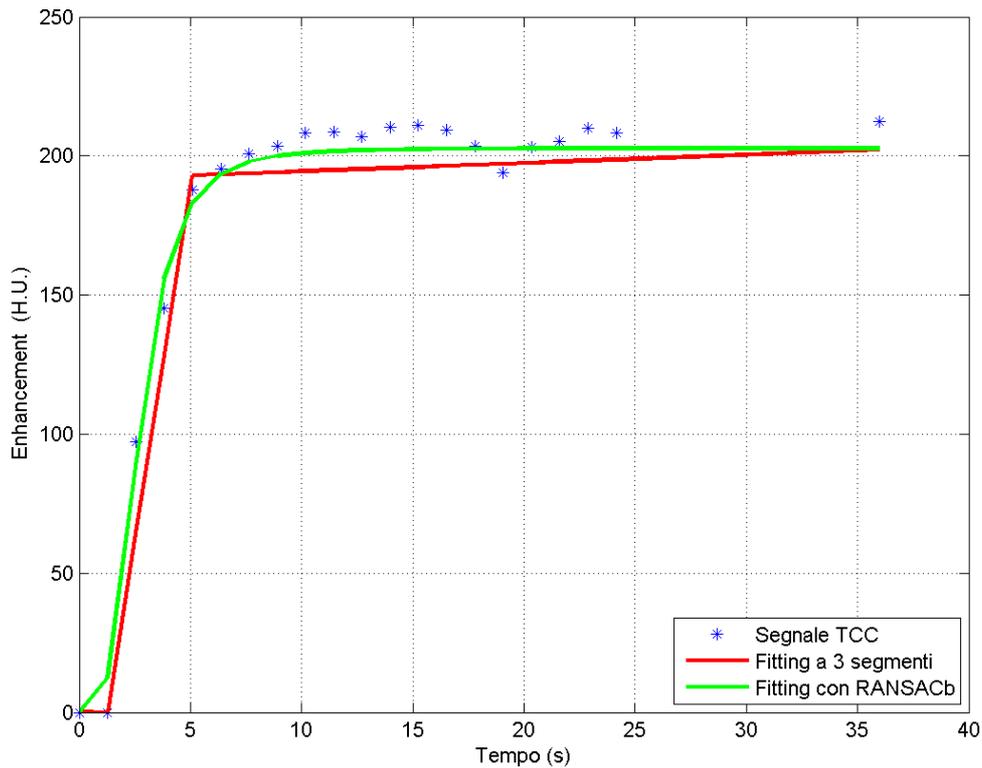
L'algoritmo, denominato *Fit3Linear*, stima i coefficienti angolari dei tre segmenti con il metodo dei minimi quadrati basandosi sulla valutazione della somma degli scarti quadratici (SSE, dall'inglese *Sum of Squared Errors of prediction*) in funzione dei punti di curvatura. La Figura 47 mostra di seguito un esempio di *fitting* a tre segmenti di una TCC applicando l'algoritmo, denominato *Fit3Linear*.



**Figura 47:** Segnale TCC fittato con l'algoritmo *Fit3Linear* (linea rossa). Risultano evidenti le tre spezzate che costituiscono la curva di *fitting*.

Il *fitting* segmentato della TCC comporta anche una suddivisione della stessa TCC in tre componenti. Queste componenti costituiscono dei *data set* distinti e precisi che vincolano lo spazio dei dati in cui i metodi proposti precedentemente selezionano i punti per la stima del modello di *fitting*. Questo significa che il metodo di stima del modello è vincolato a prelevare un certo numero di punti da uno dei tre segmenti piuttosto che un altro. La scelta del numero di *data point* da campionare per ciascun segmento viene fatta in base a considerazioni sull'andamento della TCC: nei tratti di maggior interesse si selezioneranno più punti rispetto ai tratti meno importanti.

In questo studio abbiamo applicato questo algoritmo ai metodi RANSAC ed uMLESAC, perciò ridefiniti RANSACb e uMLESACb. Di seguito, nella Figura 48, viene visualizzato lo stesso segnale TCC considerato nella Figura 47 su cui è applicato il metodo RANSACb per ottenere un nuovo modello di *fitting*.



**Figura 48:** Segnale TCC fittato con l'algorithmo *Fit3Linear* (linea rossa) e il con metodo RANSACb (linea verde).

#### 4.4.1 Algoritmo *Fit3Linear*: principio base

L'algorithmo *Fit3Linear* ricerca il miglior *fitting* della TCC con una spezzata a tre segmenti contigui nei due punti di curvatura. L'algorithmo stima ai minimi quadrati i coefficienti angolari dei tre segmenti in funzione dei punti di curvatura e basandosi sul SSE.

I coefficienti angolari vengono definiti dal metodo in:

- $b_0$  : coefficiente del segmento iniziale o di *baseline*,
- $b_1$  : coefficiente del segmento di *enhancement*,
- $b_2$  : coefficiente del segmento finale o di *outflow*.

Definendo poi  $t_0$  e  $t_{max}$  le ascisse dei punti di curvatura (appartenenti al vettore dei tempi della TCC), è possibile ottenere l'equazione delle tre spezzate poste a sistema:

$$\begin{cases} y_1(t) = b_0(t) & t \leq t_0 \\ y_2(t) = b_0(t) + b_1(t - t_0) & t_0 < t \leq t_{max} \\ y_3(t) = b_0(t) + b_1(t - t_0) + b_2(t - t_{max}) & t > t_{max} \end{cases} \quad (77)$$

Il sistema \*\* può essere espresso anche nella forma matriciale:

$$\vec{Y} = \vec{B} \vec{T} \quad (78)$$

dove

$$\vec{Y} = \begin{bmatrix} y_1 \\ y_2 \\ y_3 \end{bmatrix}, \quad \vec{B} = \begin{bmatrix} b_0 & 0 & 0 \\ b_0 & b_1 & 0 \\ b_0 & b_1 & b_2 \end{bmatrix} \quad \text{e} \quad \vec{T} = \begin{bmatrix} t \\ t_0 \\ t_{max} \end{bmatrix}.$$

Considerando poi i valori di  $\vec{Y}$  ricavati dalla TCC è possibile calcolare i coefficienti  $b_0$ ,  $b_1$ ,  $b_2$  valutando l'equazione 78 nel senso dei minimi

quadrati. Iterativamente, per ciascuna coppia  $(t_0, t_{max})$  imposta, con il vincolo

$t_{max} > t_0 + \Delta$ , si determinano i coefficienti incogniti  $b_0(t_0, t_{max})$ ,

$b_1(t_0, t_{max})$ ,  $b_2(t_0, t_{max})$  e si valuta  $SSE(t_0, t_{max})$ . Vengono infine

selezionati i coefficienti  $b_0$ ,  $b_1$ ,  $b_2$  corrispondenti alla configurazione di

$(t_0, t_{max})$  con  $SSE(t_0, t_{max})$  minimo.

## CAPITOLO 5

### 5 Risultati sperimentali

Nel capitolo precedente si sono definiti gli strumenti che si intendono usare in questo studio per ottimizzare le prestazioni del *maximum slope*: si vogliono applicare gli algoritmi per l'eliminazione degli *outliers* sul tracciato TCC per ottenerne il miglior *fitting* secondo il modello impostato (modello sigmoideale o modello gamma-variata) ed anche stime dei parametri di perfusione migliori rispetto a quelle ottenute eseguendo sulla TCC la sola regressione ai minimi quadrati.

Prima di poter applicare i singoli metodi, descritti nel capitolo 4, direttamente sul segnale TCC è necessario valutare le effettive capacità di *fitting* e di stima dei parametri costitutivi del modello di ciascun metodo. L'efficienza di ciascun metodo verrà definita da opportuni indici che permetteranno una classificazione quantitativa dei vari metodi proposti. In questo modo si riuscirà a discriminare quale/i metodo/i sia più idoneo per raggiungere lo scopo prefissato.

#### 5.1 Protocollo di validazione sperimentale sintetica

##### 5.1.1 Il segnale di riferimento: la ground truth ed il perturbed signal

La processo di valutazione del metodo si esegue analizzando il risultato in

uscita elaborato dal metodo, ottenuto in risposta ad un segnale d'ingresso noto. In questo studio, siccome si valuta la capacità del metodo di stimare correttamente i parametri che descrivono la TCC, si utilizza come riferimento un segnale parametrico ben definito che identifica l'andamento corretto della TCC: questo riferimento è chiamato "segnale verità" o *ground truth* (GT). La GT descrive l'andamento ideale della curva di concentrazione e ciascun metodo ne deve estrarre i parametri costitutivi.

Naturalmente il segnale TCC reale non ha un andamento che corrisponde perfettamente a quello descritto da un modello parametrico semplice, come il modello sigmoidale o il modello gamma-variata descritti nel capitolo 3, ma presenta un disturbo, una certa quantità di rumore definita sulla base del rapporto segnale-rumore (SNR, dall'inglese *Signal Noise Ratio*). Tipico dei segnali di origine biologica è avere un SNR molto basso (SNR  $\approx 1$  o poco superiore).

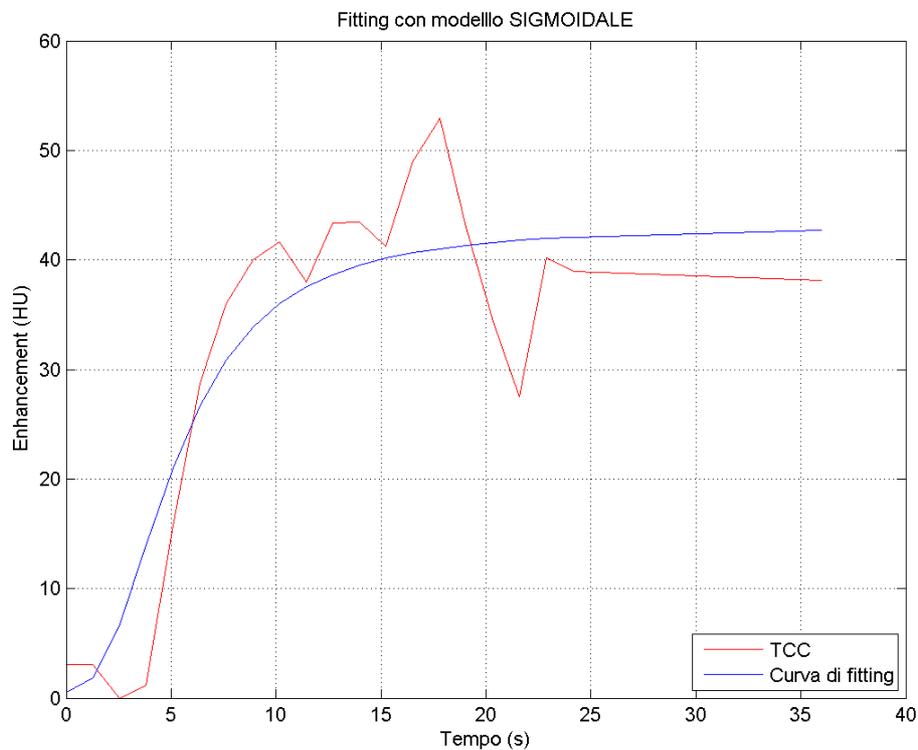
Conviene quindi perturbare la GT affinché riproduca più verosimilmente il segnale d'interesse. La perturbazione del segnale si ottiene sommando alla GT un rumore bianco, cioè un rumore a distribuzione normale ed a valore medio nullo, tale da generare un segnale con un SNR definito. Calcolando il rapporto tra il valore medio della GT e SNR imposto, si ottiene la varianza da attribuire al rumore bianco affinché il segnale dato dalla somma della GT e del rumore abbia SNR desiderato. Il segnale ottenuto in questo modo è chiamato segnale perturbato o *perturbed signal* (PS).

Il PS costituisce il segnale sintetico di riferimento, con parametri costitutivi definiti, corrispondenti a quelli della GT, su cui applicare ciascuno dei metodi di stima proposti e poter verificare quantitativamente la corrispondenza tra la stima dei parametri ottenuta con i vari metodi ed i parametri costitutivi della GT.

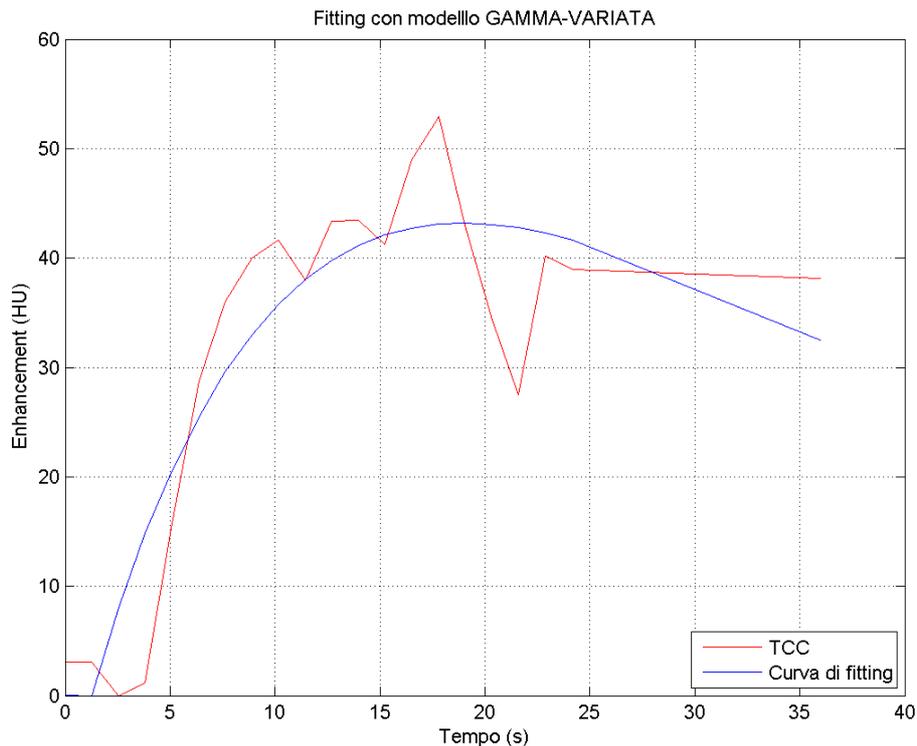
## **I Ricerca dei parametri costitutivi della GT e dei modelli**

Per definire correttamente la GT attraverso un modello parametrico, affinché riproduca abbastanza fedelmente l'andamento medio della TCC, è necessario impostare i parametri del modello in modo opportuno. I parametri sono ricavati

utilizzando gli stessi esami reali da analizzare: in questo studio consideriamo le *slices* di 6 esami di tessuto polmonare ottenute da TC perfusionale. Di ciascun esame si considera la medesima ROI nelle varie scansioni di tessuto, dalla quale si ottengono le sequenze TCC da cui si ricavano i parametri del modello di *fitting* imposto con regressione ai minimi quadrati non lineare. I parametri sono stimati modellizzando la TCC sia con il modello sigmoideale e con il modello Gamma-variata in modo tale da ottenere parametri compatibili con entrambi i modelli utilizzati in questo studio. Un esempio di *fitting* della TCC di un elemento della ROI, sia con modello che sigmoideale e Gamma-variata, è riportato nella Figura 49 e nella Figura 50.



**Figura 49:** Esempio di TCC di tessuto polmonare (linea rossa) e curva di fitting basata sul modello sigmoideale (linea blu).



**Figura 50:** Esempio di TCC di tessuto polmonare (linea rossa) e curva di fitting basata sul modello Gamma-variata (linea blu).

Per ottenere la TCC migliore possibile, sulle sequenze di *slices* è eseguito un *pre-processing* con un filtraggio mediano di finestra 5x5, per ridurre il rumore (sale e pepe) dovuto al movimento. Successivamente la TCC si sottopone ad un filtraggio autoregressivo, il quale identifica la correlazione temporale locale tra campioni consecutivi del segnale TCC ed effettua un ulteriore *denoising*. La TCC è poi sottoposta all'algoritmo di regressione che ne ricava i parametri secondo il modello impostato.

L'algoritmo di regressione utilizzato in questo studio è "lsqcurvefit" di Matlab (MathWorks, Natick, Massachusetts USA) che effettua una regressione non lineare ai minimi quadrati. Questo algoritmo richiede di impostare la configurazione dei limiti minimo (LB, dall'inglese *lower bound*,) e massimo (UB, dall'inglese *upper bound*) di regressione e la configurazione iniziale dei parametri del modello da stimare. Per la ricerca dei parametri della GT del modello sigmoideale e del modello Gamma-variato, i valori di LB ed UB sono

impostati come indicato nella Tabella 7. Nel caso di modello sigmoidale la configurazione di LB e UB è quella definita da [34] di *free bound*, ossia i parametri risultano vincolati rispettivamente al valore minimo e massimo delle rispettive variabili di riferimento, x o y. Questa considerazione vale per i parametri  $E_0$ ,  $E_{max}$  e  $EC_{50}$ , mentre  $\alpha$  assume valori compresi tra 1 e

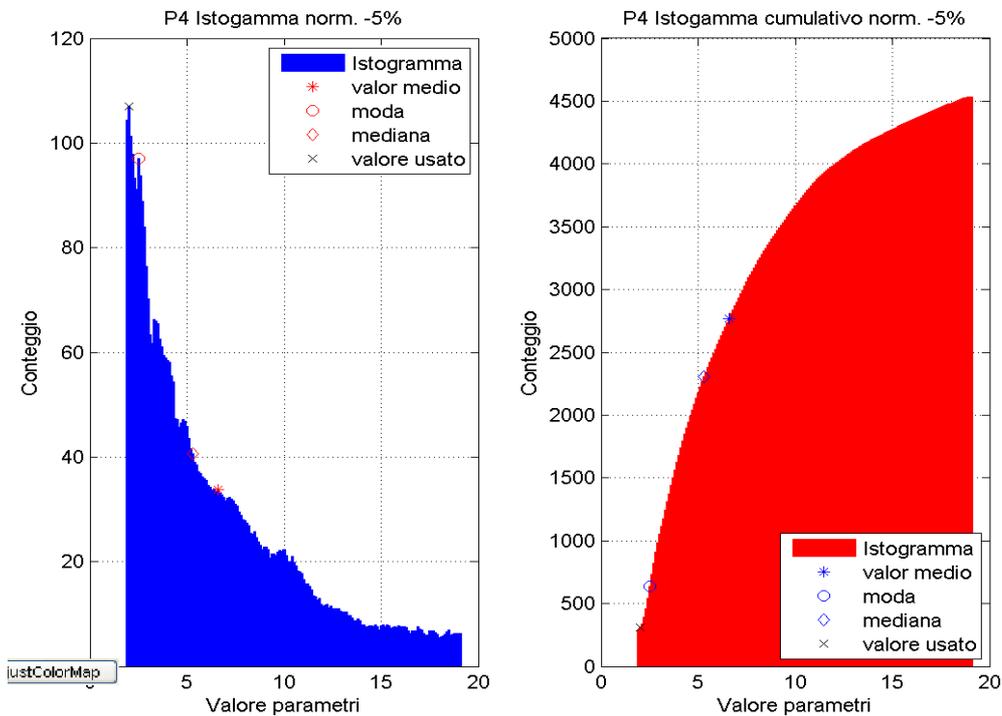
20 perché più verosimili secondo gli studi di [34]129. Per il modello Gamma-variata non si hanno riferimenti precisi in letteratura sui valori utili LB e UB, allora si sono impostati intervalli di parametri abbastanza ampi con valori ragionevolmente possibili.

| <b>Modello SIGMOIDALE</b>    |              |              |                |                |
|------------------------------|--------------|--------------|----------------|----------------|
|                              | $E_0$        | $E_{max}$    | $EC_{50}$      | $\alpha$       |
| <b>LB</b>                    | Minimo di y  | Minimo di y  | t(1/10 durata) | 1              |
| <b>UB</b>                    | Massimo di y | Massimo di y | t(3/4 durata)  | 20             |
| <b>Modello GAMMA-VARIATA</b> |              |              |                |                |
|                              | $K$          | $\alpha$     | $\beta$        | $t_0$          |
| <b>LB</b>                    | 0,1          | 0,1          | 1              | t(1/10 durata) |
| <b>UB</b>                    | 20           | 10           | 100            | t(3/4 durata)  |

**Tabella 7:** Valori di LB ed UB dei parametri per il modello sigmoidale e Gamma-variata.

Per ciascuno dei sei esami considerati nello studio, si ricava la stima dei parametri che definiscono la TCC, secondo il modello sigmoidale e Gamma-variata, di ogni elemento della ROI del tessuto in analisi. Si valuta poi la distribuzione complessiva delle stime ottenute, cioè la distribuzione della totalità di stime per uno specifico parametro. La distribuzione complessiva, visualizzabile con un istogramma ed un istogramma cumulativo come in Figura 51, viene successivamente elaborata con un filtraggio in media mobile con finestra 11 per smussare i picchi e vengono eliminate le code del 5 %,

considerate disturbo.



**Figura 51:** Istogramma (in blu) ed istogramma cumulativo (in rosso) relativo alla distribuzione complessiva della stima del quarto parametro (P4) del modello sigmoideale, quindi il parametro  $\alpha$ . In legenda sono anche indicati i valori di media, moda e mediana per una più corretta comprensione della distribuzione. Il simbolo x indica il valore del parametro utilizzato.

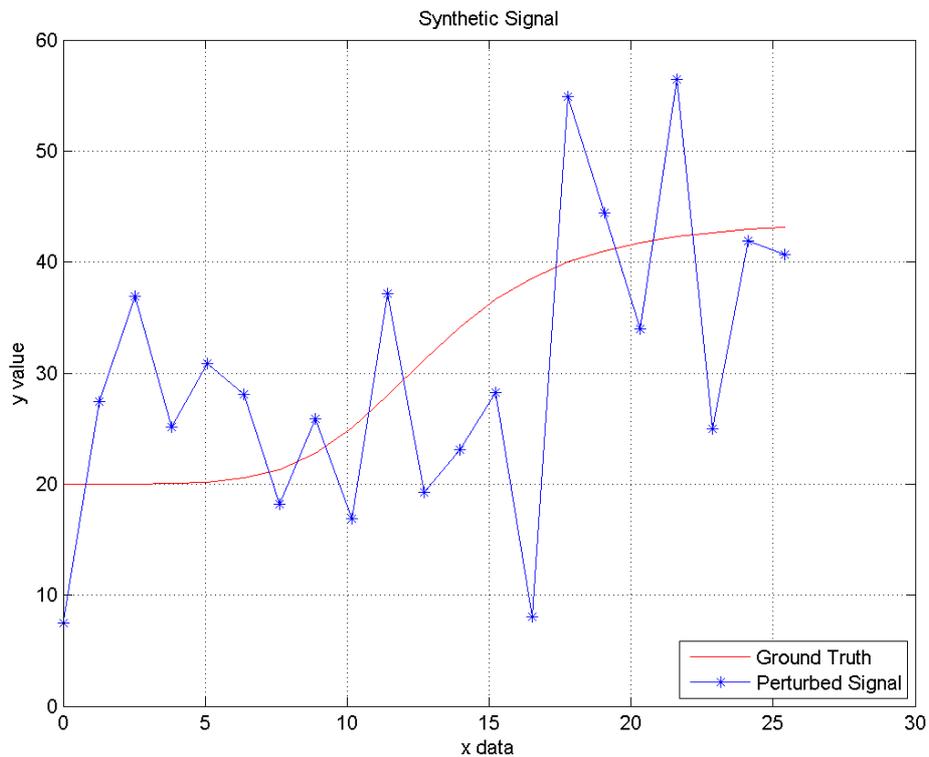
La Figura 51 mostra come la distribuzione complessiva di un parametro non segua un andamento normale o gaussiano, quindi il valore significativo che indica la stima complessiva del parametro è rappresentato dalla mediana della distribuzione, non dal valore medio. In questo studio definiamo ciascuno dei parametri costitutivi della GT con il valore della mediana della distribuzione complessiva di uno specifico parametro, dato il modello. I valori della mediana ottenuti sono indicati nella Tabella 8 sottostante.

| Modello SIGMOIDALE |      | Modello GAMMA-VARIATA |     |
|--------------------|------|-----------------------|-----|
| $E_n$              | 20   | $K$                   | 4   |
| $E_{max}$          | 43.8 | $\alpha$              | 1.1 |
| $EC_{50}$          | 13   | $\gamma$              | 17  |
| $\alpha$           | 50.3 | $t_n$                 | 1.3 |

**Tabella 8:** Parametri costitutivi della GT stimati dai casi reali imponendo il modello sigmoideale e Gamma-variata.

## II Costruzione del Perturbed Signal (PS)

Il segnale di riferimento PS, di cui si ha un esempio Figura 52, si costruisce sommando alla GT un rumore a distribuzione normale e valore medio nullo, definito anche rumore bianco, con una deviazione standard definita in modo tale da garantire al segnale risultante il valore di SNR imposto.



**Figura 52:** Il segnale *perturbed signal*, PS (in blu), generato dal segnale *ground truth*, GT (in rosso), con valore di SNR pari ad 3.

Il valore di SNR attribuito inizialmente al PS è valutato facendo riferimento all'equazione 61 seguente:

$$\sigma_s = \frac{\mu_s}{SNR} , \quad (61)$$

nella quale  $\sigma_s$  e  $\mu_s$  indicano rispettivamente la deviazione standard ed il

valore medio del segnale. Se si considera ora il valore medio della GT del modello sigmoideale e Gamma-variata e la deviazione standard complessiva dei segnali polmonari reali, è possibile stimare il valore di SNR iniziale delle GT

per entrambi i metodi:  $SNR_{Sigmo} = 1.97 \approx 2$  e  $SNR_{Gamma} = 1.51 \approx 1.5$  .

In questo modo si riesce ad identificare completamente la GT.

Per testare i metodi presentati al capitolo 4 si utilizzano diversi PS, con SNR

multipli del valore si base e corrispondenti a 1, 2, 5 e 10  $SNR_{Sigmo}$  o

$SNR_{Gamma}$  . Questa scelta è importante per simulare la presenza di segnali

corrotti dal rumore in modo differente.

Per costruire lo spazio dei tempi in cui sono definiti la GT ed il PS si è fatto riferimento al passo temporale di campionamento delle *slices* della TCp, identico in ciascun esame, pari a 1,27 secondi. Estrapolando poi dagli esami in analisi il valore medio della durata di una TCC, pari a 25,79 secondi, ne si deduce che un vettore di 20 punti con passo 1,27 secondi rappresenta una buona approssimazione della durata del segnale, infatti  $20 \times 1,27$  secondi = 25,4 secondi. Quindi l'intervallo temporale della PS è definito dall'istante iniziale a 0 all'istante finale a 25,4 secondi, con passo di 1,27 secondi (0:1.27:25.4).

## 5.2 Simulazione sintetica dei metodi

Per testare i metodi presentati in precedenza, si utilizzano diversi PS, che hanno la medesima GT d'origine, ma con diverso SNR, per simulare la presenza di più segnali corrotti da un rumore diverso. Ciascun metodo in esame è applicato al medesimo segnale e cerca di stimare i parametri costitutivi con una tecnica di regressione tipica dell'algoritmo. Questa procedura viene eseguita a ripetizione per un numero di run che garantisce la significatività della stima dei parametri.. In ogni iterazione sono valutati anche degli indici statistici utili che ci permettono di classificare i vari metodi sulla base della loro efficacia ed efficienza.

### 5.2.1 Numero di valutazioni complessivo

Per una corretta analisi dei metodi sul PS occorre impostare anche il numero complessivo di valutazioni, definite anche iterazioni o *run*, necessarie affinché ciascun metodo raggiunga la convergenza nella stima dei parametri. Come valore di convergenza del parametro si utilizza la deviazione standard della stima di ciascun parametro del modello nel PS.

In particolare, si ricerca il numero massimo di iterazioni necessarie ad ogni metodo affinché la deviazione standard di ognuno dei quattro parametri del modello, valutata sui parametri stimati sino a quella iterazione, eguagli la deviazione standard complessiva del parametro corrispondente calcolata su 200 campioni. I valori di deviazione standard complessivi per ciascun metodo sono ottenuti simulando il PS, con il valore parametri costitutivi del modello sigmoidale e Gamma-variata definiti precedentemente, con il più piccolo SNR considerato pari ad 1. I risultati ottenuti) sono riportati nella Tabella 9.

| Modello SIGMOIDALE |     |     |                   |     | Modello GAMMA-VARIATA |     |    |                   |    |
|--------------------|-----|-----|-------------------|-----|-----------------------|-----|----|-------------------|----|
|                    | P1  | P2  | P3                | P4  |                       | P1  | P2 | P3                | P4 |
| <b>PROSAC</b>      | 1   | 1   | 1                 | 1   | <b>PROSAC</b>         | 1   | 15 | <b><u>164</u></b> | 1  |
| <b>RANSAC</b>      | 103 | 198 | 156               | 164 | <b>RANSAC</b>         | 77  | 3  | 4                 | 26 |
| <b>MLESAC</b>      | 97  | 162 | <b><u>189</u></b> | 95  | <b>MLESAC</b>         | 1   | 1  | 18                | 5  |
| <b>uMLESAC</b>     | 63  | 176 | 172               | 29  | <b>uMLESAC</b>        | 37  | 4  | 148               | 4  |
| <b>MSAC</b>        | 128 | 102 | 56                | 54  | <b>MSAC</b>           | 124 | 9  | 10                | 5  |
| <b>RANSACb</b>     | 43  | 17  | 88                | 8   | <b>RANSACb</b>        | 104 | 85 | 139               | 7  |
| <b>uMLESACb</b>    | 35  | 181 | 174               | 1   | <b>uMLESACb</b>       | 3   | 3  | 112               | 4  |

N.B.: I valori ottenuti sono ordinati secondo il parametri: modello sigmoideale (  $E_0$  ,  $E_{max}$  ,  $EC_{50}$  ,  $\alpha$  ), modello gamma-variata (  $K$  ,  $\alpha$  ,  $\beta$  ,  $t_0$  ).

**Tabella 9:** Numero di valutazioni necessari affinché la deviazione standard del parametro coincida con la deviazione standard complessiva.

Analizzando i risultati in Tabella 9, si è scelto di quantificare il valore del numero di valutazioni necessarie considerando il caso peggiore, ossia il maggior numero di *run* utili ai metodi. Il valore utilizzato in questo studio per ciascuno dei due modelli parametrici è evidenziato nella Tabella 9 in grassetto sottolineato.

### 5.2.2 Configurazione dei singoli metodi

Tutti i metodi proposti sono regolati da alcuni importanti parametri che permettono all'utilizzatore di controllare e modificare il comportamento del metodo, ottimizzandone le prestazioni a seconda dell'impiego. In questo studio si è preferito mantenere in gran parte le configurazioni dei metodi proposte di *default* o utilizzare un *setup* dei parametri che fosse supportato dalla letteratura. L'unica eccezione a questo principio si è fatta su tutti i metodi, inserendo alcuni comandi di codice che evitano che il metodo porti a soluzioni ritenute degeneri. Nel nostro studio è necessario evitare che il modello estratto dal metodo abbia:

$$\begin{aligned} & (\max(\text{derivata prima}), \max(\text{derivata seconda})) < 0 \\ & \quad \quad \quad \vee \\ & (\max(\text{derivata prima}), \max(\text{derivata seconda})) = \pm Inf \end{aligned}$$

Di seguito sono riportate le altre eventuali variazioni della configurazione di ciascuno dei metodi per migliorare le prestazioni nell'analisi del segnale sintetico.

### **I RANSAC**

Non ha subito variazioni. L'unico parametro di rilevanza è “  $err_{tolerance}$  ” che definisce la tolleranza dell'errore rispetto all'errore medio. Viene definita in termini di deviazione standard. Si ha  $err_{tolerance} = 2$  , cioè

$2 * dev. standard = 95.5$  . Questa tolleranza dell'errore definisce anche la soglia di tolleranza dell'errore di tutti gli altri metodi utilizzati in questo studio.

### **II MSAC**

Non ha subito delle variazioni. Il codice ed i parametri di riferimento sono contenuti nel capitolo 3.

### **III MLESAC**

La componente variabile del metodo riguarda le condizioni di terminazione iterative legate alla presunta frazione di *inliers*, ossia il numero di *inliers* sulla totalità dei punti. Questo parametro è  $gamma_{min}$  . Un discorso analogo lo può fare per il parametro  $gamma$  che definisce la frazione di *inliers* iniziale, utile per la valutazione della verosimiglianza. Entrambi questi parametri possono essere variati a seconda delle conoscenze che si hanno su dati da analizzare: un segnale molto sporco, con molti *outliers*, necessita di impostare

valori di  $\gamma_{min}$  e  $\gamma$  più bassi per favorire la valutazione dell'algoritmo.

#### **IV PROSAC**

Non ci sono particolari accorgimenti relativi ai singoli parametri per questo algoritmo; l'aspetto più importante risiede nella capacità di definire la “funzione qualità”, ossia quella funzione invariante rispetto alla quale si valuta la distanza dei punti (con la Distanza Euclidea o la Distanza di Mahalanobis) e li si ordina in maniera decrescente secondo la loro qualità. Si ottiene così un *dataset* ordinato su cui si campiona in maniera semi-casuale e sulla base della qualità dei dati. In questo studio si è utilizzata come funzione qualità la regressione dell'intero *dataset* e come funzione distanza quella Euclidea, in quanto testato che per questo tipo di studio la distanza euclidea è leggermente più performante della distanza quella di Mahalanobis quale ordiniamo l'intero *set* di dati e sul quale campioniamo ordinatamente i punti per determinare il modello. La scelta della funzione.

#### **V uMLESAC**

Come per il metodo MLESAC, anche con questo algoritmo è possibile variare i parametri  $\gamma_{min}$  e  $\gamma$  per favorire la valutazione dell'algoritmo in funzione della conoscenza della frazione d'*inliers*.

#### **VI RANSACb e uMLESACb**

Entrambi gli algoritmi non hanno subito modifiche in quanto puntano sulla segmentazione con spezzate della nuvola di punti e trarre dei riferimenti sulla selezione dei punti da campionare per estrarre il modello finale.

## VII Ottimizzazione dei limiti di regressione in OLS

Nella fase di simulazione sintetica dei metodi con il PS è opportuno impostare più selettivamente gli estremi della regressione OLS al fine di ottenere stime più significative e verosimili dei parametri della GT.

In questo fase dello studio si scelgono LB e UB in funzione della deviazione standard complessiva dei singoli parametri nei segnali reali: si applica lo stesso metodo utilizzato in precedenza per la definizione dei parametri costitutivi della GT ma, in questo caso, si valuta la sola deviazione standard del segnale complessivo rispetto al parametro. I valori di deviazione standard complessiva

$\alpha_{tot}$  di ciascuno dei parametri costitutivi dei modelli sigmoideale e Gamma-

variata sono riportati nella Tabella 10.

| Modello SIGMOIDALE      |       | Modello GAMMA-VARIATA  |      |
|-------------------------|-------|------------------------|------|
| $\sigma_{tot}(E_0)$     | 57,3  | $\sigma_{tot}(K)$      | 4,1  |
| $\sigma_{tot}(E_{max})$ | 120,8 | $\sigma_{tot}(\alpha)$ | 0,9  |
| $\sigma_{tot}(EC_{50})$ | 8,0   | $\sigma_{tot}(\beta)$  | 18,9 |
| $\sigma_{tot}(\alpha)$  | 4,2   | $\sigma_{tot}(t_0)$    | 1,3  |

**Tabella 10:** I valori di deviazione standard complessiva  $\alpha_{tot}$  di ciascuno dei parametri costitutivi i due modelli utilizzati nello studio.

Abbiamo così vincolato i valori di UB ed LB ad 1 deviazione standard per il modello sigmoideale e 1 deviazione standard per il modello gamma, rispetto al valore della mediana utilizzata per definire la GT.

I valori definitivi di UB e LB imposti sono schematizzati nella tabella 11.

| <b>Modello SIGMOIDALE</b>                                                             |                                       |
|---------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|
| LB                                                                                    | UB                                    |
| $E_0(GT) - \sigma_{tot}(E_0)$                                                         | $E_{max}(GT) + \sigma_{tot}(E_{max})$ |
| $E_0(GT) - \sigma_{tot}(E_0)$                                                         | $E_{max}(GT) + \sigma_{tot}(E_{max})$ |
| $EC_{50}(GT) - \sigma_{tot}(EC_{50})$                                                 | $EC_{50}(GT) + \sigma_{tot}(EC_{50})$ |
| $\sigma(GT) - \sigma_{tot}(\alpha)$                                                   | $\sigma(GT) + \sigma_{tot}(\alpha)$   |
| <b>Modello GAMMA-VARIATA</b>                                                          |                                       |
| LB                                                                                    | UB                                    |
| $K(GT) - \sigma_{tot}(K)$                                                             | $K(GT) + \sigma_{tot}(K)$             |
| $\alpha(GT) - \sigma_{tot}(\alpha)$                                                   | $\alpha(GT) + \sigma_{tot}(\alpha)$   |
| $\beta(GT) - \sigma_{tot}(\beta)$                                                     | $\beta(GT) + \sigma_{tot}(\beta)$     |
| $t_0(GT) - \sigma_{tot}(t_0)$                                                         | $t_0(GT) + \sigma_{tot}(t_0)$         |
| N.B.: (GT) indica che quel parametro assume il valore del medesimo parametro della GT |                                       |

**Tabella 11:** I valori assunti come LB ed UB per la regressione dei segnali per la validazione dei modelli.

### 5.2.3 Risultati e valutazioni con segnali sintetici

Dopo aver definito l'itero protocollo di generazione del segnale PS, valutazione delle iterazioni necessarie e di riconfigurazione dei metodi, si procede con la validazione sintetica di tutti gli otto metodi proposti.

Partendo da una serie di PS con SNR crescente, 1,2,5 e 10, per entrambi i modelli preposti, sigmoidale e Gamma-variato, ogni metodo ricava la miglior stima dei parametri dei modelli e la curva generata da questa configurazione di parametri che rappresenta il miglior *fitting* del PS. Ogni metodo utilizza il minimo set di consenso, corrispondente a 4 dati campionati, per poter generare il possibile modello.

#### I Indici di qualità del fitting con dati sintetici

Gli indici utilizzati in questo studio per valutare la qualità del *fitting* del PS, quindi l'efficacia del metodo, e la bontà delle stime dei parametri del modello

rispetto alla dei parametri del modello stimati rispetto ai parametri della GT sono:

- la somma degli scarti quadratici (MSE, dall'inglese Mean Squared Error) dei parametri stimati;
- R squared (normale e aggiustato);
- $\chi$  squared.

Inoltre sono stati valutati anche altri indici riferimento secondari quali la norma della differenza dei parametri e la differenza tra la massima derivata prima e seconda della curva generata con i parametri stimati e la GT. Questi indici non sono però stati considerati a pieno in questo studio.

## II Classificazione complessiva dei metodi

Dalla simulazione effettuata con PS dal SNR progressivo da 1 a 5 sul numero di prove definito nei paragrafi precedenti abbiamo dei risultati abbastanza interessanti, visualizzati nella Tabella 12.

| MODELLO SIGMOIDALE |        |          |               | MODELLO GAMMA-VARIATO |       |          |               |
|--------------------|--------|----------|---------------|-----------------------|-------|----------|---------------|
| Media SNR 1-2-5    |        |          |               | Media SNR 1-2-5       |       |          |               |
| Indici<br>Metodo   | MSE    | R square | $\chi$ square | Indici<br>Metodo      | MSE   | R square | $\chi$ square |
| OLS                | 17,84  | 0,40     | 7,14          | OLS                   | 13,71 | 0,57     | 5,34          |
| RANSAC             | 83,74  | 0,50     | 42,81         | RANSAC                | 28,19 | 0,66     | 6,40          |
| RANSACb            | 154,08 | 0,53     | 32,25         | RANSACb               | 27,04 | 0,67     | 7,10          |
| PROSAC             | 127,38 | 0,59     | 6,70          | PROSAC                | 34,59 | 0,79     | 7,75          |
| MSAC               | 90,80  | 0,87     | 7,95          | MSAC                  | 8,48  | 0,87     | 3,78          |
| MLESAC             | 69,36  | 0,32     | 28,57         | MLESAC                | 43,00 | 0,51     | 8,11          |
| uMLESAC            | 271,40 | -0,22    | 17,57         | uMLESAC               | 33,19 | -0,39    | 20,75         |
| uMLESACb           | 213,07 | 0,16     | 6,97          | uMLESACb              | 38,79 | -1,72    | 8,76          |

**Tabella 12:** I valori riassuntivi degli indici MSE, *R squared* e  $\chi$  *squared* ottenuti dalla simulazione con segnale sintetico.

Sulla base dei risultati ottenuti principalmente per R squared e  $\chi$  squared sono potuti classificare i diversi metodi secondo una valutazione quantitativa. La

classificazione, mostrata in tabella 13, evidenzia che i metodi MSAC, PROSAC e OLS (semplice regressione ai minimi quadrati) risultano essere i più indicati per l'analisi di segnali TCC.

| Classificazione | MODELLO SIGMOIDALE |          | MODELLO GAMMA-VARIATO |          |
|-----------------|--------------------|----------|-----------------------|----------|
|                 | MSAC               | PROSAC   | MSAC                  | MSAC     |
|                 | PROSAC             | uMLESACb | PROSAC                | OLS      |
|                 | RANSACb            | OLS      | RANSACb               | RANSAC   |
|                 | RANSAC             | MSAC     | RANSAC                | RANSACb  |
|                 | OLS                | uMLESAC  | OLS                   | PROSAC   |
|                 | MLESAC             | MLESAC   | MLESAC                | MLESAC   |
|                 | uMLESACb           | RANSACb  | uMLESAC               | uMLESACb |
|                 | uMLESAC            | RANSAC   | uMLESACb              | uMLESAC  |

**Tabella 13:** Classificazione finale dei metodi per entrambi i modelli secondo l'indice  $R$  squared (a sinistra) e secondo  $\chi$  squared (a destra). La parte colorata della tabella definisce il *ranking* dei primi tre metodi.



## CAPITOLO 6

### 6 Conclusioni

Negli ultimi anni la TCp è stata ampiamente usata in campo oncologico per la diagnosi e il monitoraggio delle conseguenze che l'utilizzo delle nuove terapie antiangiogenetiche ha sui tessuti. Purtroppo i problemi aperti in questo campo sono ancora numerosi e riguardano soprattutto la standardizzazione dei protocolli di acquisizione e di elaborazione delle immagini della scansione TC. In questa tesi abbiamo approfondito lo studio del modello mono-compartimentale del maximum slope in quanto è uno dei metodi più utilizzati negli studi di perfusione per la semplicità d'impiego e la possibilità di avere scansioni brevi che limitano l'insorgere di artefatti. Ci si è concentrati sul miglioramento delle prestazioni del maximum slope nella fase di *fitting* del segnale, proponendoci di sviluppare sistemi idonei per l'eliminazione degli *outlier*, dovuti al movimento, che inficiano molto negativamente sulla stima dei parametri perfusionali.

Partendo dall'utilizzo del modello parametrico sigmoidale come miglior riferimento per l'approssimazione del segnale perfusionale valutato secondo il maximum slope, abbiamo suggerito un ulteriore modello parametrico con andamento Gamma-variata che risulta ideale per lo studio di fenomeni diffusivi. Si è poi cominciato a ricercare, prettamente nel campo della visione artificiale, quali algoritmi di esclusione degli *outlier* potessero essere applicati

propriamente per l'analisi di regressione di segnali tempo-concentrazione ricavati da Tomografia Computerizzata perfusionale. Abbiamo così ricavato un set di 8 algoritmi che fanno riferimento alla famiglia dei RANSAC, ma che si contraddistinguono per robustezza, precisione e velocità. Si è poi passati alla caratterizzazione dei singoli algoritmi e ed alla loro validazione con un segnale sintetico verosimile ricostruito analizzando segnali reali. Analizzando alcuni indici statistici si è riusciti a classificare quantitativamente le prestazioni dei vari metodi proposti e se ne è ricavato il set con i “migliori”. Passando poi all'analisi sui dati reali si è cercato di ri-verificarne il ranking utilizzando indicatori statistici sviluppati ad hoc. I risultati ottenuti sono molto incoraggianti in quanto i nuovi metodi di regressione “intelligente” garantiscono prestazioni nettamente superiori rispetto all'algoritmo ai minimi quadrati, consentendo di ricavare un modello abbastanza corretto del segnale anche con frazioni di *inlier* molto basse. D'altro canto però la loro complessità viene pagata spesso in chiave di costo computazionale. Manca ancora in parte la validazione clinica di queste nuove tecniche che va necessariamente approfondita, inoltre lo sviluppo tecnico non è ancora in grado di ottimizzarne al massimo questi strumenti che, se giustamente combinati, potrebbero valorizzare moltissimo gli aspetti vincenti del modello del maximum slope, minimizzandone quegli aspetti contraddittori.

## Bibliografia

- [1] **Willis R. A.** *Robbins Basic Pathology* (2007). VIII Edizione.
- [2] **Prokop M., Galanski M.** *Tomografia computerizzata. Spirale e multistrato* (2006). I Edizione.
- [3] **Miles K. A., Griffiths M. R.** *Perfusion CT: a worthwhile enhancement?*. The British Journal of Radiology 2003; Vol. 76: pp. 220-231.
- [4] **Bellomi M., Viotti S., Preda L., D'Andrea G., Bonello L., Petralia G.** *Perfusion CT in solid-body tumours part II. Clinical applications and future development.* Radiol med. 2010; Vol. 115: pp. 858-874.
- [5] **Petralia G., Preda L., D'Andrea G., Viotti S., Bonello L., De Filippi R., Bellomi M.** *CT perfusion in solid-body tumours. Part I: technical issues.* Radiol med 2010; Vol. 115: pp. 843-857.
- [6] **Padhani A. R., Husband J. E.** *Dynamic contrast-enhanced MRI studies in oncology with an emphasis on quantification, validation and human studies.* Clinical Radiology 2001; Vol. 56: pp. 607-620.
- [7] **O'Connor J. P. B., Jackson A., Parker G. J. M., Jayson G. C.** *DCE-MRI biomarkers in the clinical evaluation of antiangiogenic and vascular disrupting agents.* British Journal of Cancer 2007; Vol. 96: pp. 189-195.
- [8] **Marcus C. D., Ladam-Marcus V., Cucu C., Bouché O., Hoeffel C.** *Imaging techniques to evaluate the response to treatment in oncology: Current standard and perspectives.* Critical Reviews in Oncology/Hematology 2009; Vol. 72: pp. 217-238.
- [9] **Herman, G. T.** *Fundamentals of computerized tomography: Image reconstruction from projection* (2010). II Edizione.
- [10] **Miles K. A., Leggett D. A. C., Kelley B. B., Hayball M., Sinnatamby R., Bunce I.** *In vivo assessment of neovascularization of liver metastases using perfusion CT.* The British Journal of Radiology 1998; Vol. 71: pp. 276-281.
- [11] **Cittadini G., Cittadini G., Sardanelli F.** *Diagnostica per immagini e*

*radioterapia* (2008). IV Edizione.

- [12] **Petralia G., Bonello L., Viotti S., Preda L., D'Andrea G., Bellomi M.** *CT perfusion in oncology: how to do it.* Cancer Imaging 2010; Vol. 10: pp. 8-19.
- [13] **Miles K. A.** *Perfusion CT for theoretical assessment of tumour vascularity: which protocol?*. The British Journal of Radiology 2003; Vol. 76: pp. S36-S42.
- [14] **Fieselmann A., Kowarschik M., Ganguly A., Hornegger J., Fahrig R.** *Deconvolution-based CT and MR brain perfusion measurement: theoretical model revisited and practical implementation details.* International Journal of Biomedical Imaging 2011; Vol. 2011: pp. 1-20.
- [15] **Petralia G., Preda L., D'Andrea G., Viotti S., Bonello L., De Filippi R., Bellomi M.** *CT perfusion in solid-body tumours. Part I: technical issues.* Radiol med 2010; Vol. 115: pp. 843-857.
- [16] **Miles K. A., Lee T.-Y., Goh V., Klotz E., Cuenod C., Bisdas S., Groves A. M., Hayball M. P., Alonzi R., Brunner T.** *Current status and guidelines for the assessment of tumour vascular support with dynamic contrast-enhanced computed tomography.* European Radiology 2012; Vol. 22: pp. 1430-1441.
- [17] **So A., Lee T.-Y.** *Quantitative myocardial CT perfusion: a pictorial review and the current state of technology development.* Journal of Cardiovascular Computed Tomography 2011; Vol. 5: pp. 467-481.
- [18] **Sourbron S. P., Buckley D. L.** *Tracer kinetic modelling in MRI: estimating perfusion and capillary permeability.* Physics in Medicine and Biology 2012; Vol. 57: pp. R1-R33.
- [19] **Lin M. D., Jackson E. F.** *Applications of Imaging Technology in Radiation Research.* Radiation Research 2012; Vol. 177: pp. 387-397.
- [20] **Cianfoni A., Colosimo C., Basile M., Wintermark M., Bonomo L.** *Brain perfusion CT: principles, technique and clinical applications.* La Radiologia Medica 2007; Vol. 112: pp. 1225-1243.
- [21] **Sahani D. V., Kalva S. P., Hamberg L. M., Hahn P. F., Willet C. G., Saini S., Mueller P. R., Lee T.-Y.** *Assesing tumor perfusion and*

*treatment response in rectal cancer with multisection CT: initial observations.* Radiology 2005; Vol. 243: pp. 785-792.

- [22] **Sahani D. V.** *Perfusion CT: an overview of technique and clinical applications*; International Society for Magnetic Resonance in Medicine, 18th Scientific Meeting & Exhibition and the Society for Magnetic Resonance Technologists (2010).
- [23] **Wang L.** *Morphological and functional MDCT: problemsolvingtool and surrogate biomarker for hepaticdisease clinical care and drug discovery in the eraof personalized medicine.* Hepatic Medicine: Evidence and Research 2010; Vol. 2: pp. 111–124.
- [24] **D'Antò M., Cesarelli M., Bifulco P., Romano M., Cerciello V., Fiore F., Vecchione A.** *Study of different Time Attenuation Curve processing in Liver CT Perfusion*; Information Technology and Applications in Biomedicine (ITAB), 10th IEEE International Conference (2010).
- [25] **Koltz E., König M.** *Perfusion measurements of the brain: using dynamic CT for the quantitative assessment of cerebral ischemia in acute stroke.* European Journal of Radiology 1999; Vol. 30: pp. 170-184.
- [26] **Mischi M., der Boer J. A., Korsten H.H. M.** *On the physical and stochastic representation of an indicator dilution curve as a gamma variate.* Physiological Measurement 2008; Vol. 29: pp. 281-294.
- [27] **Benner T., Heiland S., Erb G., Forsting M., Sartor K.** *Accuracy of gamma-variate fits to concentration-time curves from dynamic susceptibility-contrast enhanced MRI: influence of time resolution, maximal signal drop and signal-to-noise.* Magnetic Resonance Imaging 1997; Vol. 15: pp. 307-317.
- [28] **Kishimoto M., Tsuji Y., Katabami N., Shimizu J., Lee K.-J., Iwasaki T., Miyake Y.-M., Yazumi S., Chiba T., Yamada K.** *Measurement of canine pancreatic perfusion using dynamic computer tomography: influence of input-output vessels on deconvolution and maximum slope methods.* European Journal of Radiology 2011; Vol. 77: pp. 175-181.
- [29] **Goutelle S., Maurin M., Rougier F., Barbaut X., Bourguignon L., Ducher M., Maire P. .** *The Hill equation: a review of its capabilities in*

- pharmacological modelling*. *Fundamental & Clinical Pharmacology* 2008; Vol. 22: pp. 633–648.
- [30] **Trubian M.** *Dispensa del Corso di Complementi di Ricerca Operativa* (2008), Dipartimento di Scienze dell'Informazione, Università degli Studi di Milano.
- [31] **Miyazaki S., Murase K., Yoshikawa T., Morimoto S., Ohno Y., Sugimura K.** *A quantitative method for estimating hepatic blood flow using a dual-input single-compartment model*. *The British Journal of Radiology* 2008; Vol. 81: pp. 790-800.
- [32] **Murase K., Miyazaki S., Yang X.** *An efficient method for calculating kinetic parameters in adual-input single-compartment model*. *The British Journal of Radiology* 2007; Vol. 80: pp. 371–375.
- [33] **Blomley M. J.K., Coulden R., Dawson P., Korman M., Donlan P., Bufkin C., Lipton M. J.** *Liver Perfusion Studied with Ultrafast CT*. *Journal of Computer Assisted Tomography* 1995; Vol. 19: pp. 424-433.
- [34] **Malavasi S.** *Studio e sviluppo di algoritmi di elaborazione immagini da TC per analisi perfusionali* (2012), II Facoltà di Ingegneria, Università di Bologna.
- [35] **Liu H.-L., Pu Y., Liu Y., Nickerson L., Andrews T., Fox P. T., Gao J.-H.** *Cerebral blood flow Measurement by Dynamic Contrast MRI Using Singular Value Decomposition with an Adaptive Threshold*. *Magnetic Resonance in Medicine* 1999; Vol. 42: pp. 167-172.
- [36] **Fischler M. A., Bolles R. C.** *Random Sample Consensus: a paradigm for model fitting with applications to image analysis and automated cartography*. *Communications of the ACM* 1981; Vol. 24: pp. 381-395.
- [37] **Huber P. J.** *Robust Estimation of a Location Parameter*. *The Annals of Mathematical Statistics* 1964; Vol. 35: pp. 73-101.
- [38] **P. Medici.** *Elementi di analisi per Visione Artificiale* (2012). Edizione.
- [39] **Zuliani M.** *RANSAC for Dummies With examples using the RANSAC toolbox for Matlab™ & Octave and more* (2010). I Edizione.
- [40] **Forsyth D. A., Ponce J.P.** *Computer Vision, a modern approach* (2003). II Edizione.

- [41] **Choi S., Kim T., Yu W.** *Performance Evaluation of RANSAC Family*; The British Machine Vision Conference (BMVC) (2009).
- [42] **Torr P. H. S., Zisserman A.** *MLESAC: A new robust estimator with application to estimating image geometry*. Computer Vision and Image Understanding 2000; Vol. 78: pp. 138–156.
- [43] **Tordoff B. J., Murray D. W.** *Guided-MLESAC: Faster Image Transform Estimation by Using Matching Priors*. IEEE Transactions on Pattern Analysis and Machine Intelligence 2005; Vol. 27: pp. 1523-1535.
- [44] **Choi S., Kim J.-H.** *Robust Regression to Varying Data Distribution and Its Application to Landmark-based Localization*; Systems, Man and Cybernetics (SMC). IEEE International Conference (2008).
- [45] **Chum O., Matas J.** *Matching with PROSAC - Progressive Sample Consensus*. IEEE Computer Society Conference on Computer Vision and Pattern Recognition 2005; Vol. 1: pp. 220-226