

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

**STUDIO E SVILUPPO DI
ALGORITMI DI ELABORAZIONE
DI IMMAGINI DA TC
PER ANALISI PERFUSIONALI**

Tesi in

Bioimmagini e Visione LM

Relatore

Prof. Alessandro Bevilacqua

Presentata da

Silvia Malavasi

Co-Relatore

Dott. Domenico Barone

Ing. Ludovico Carozza

Prof. Giampaolo Gavelli

Sessione Prima

Anno Accademico 2011-2012

**Ai miei genitori
e a tutti coloro che hanno
sempre creduto in me.**

INDICE

INTRODUZIONE	1
---------------------------	----------

CAPITOLO 1: La TC perfusionale e le neoplasie	5
--	----------

1.1 I tumori	6
1.1.1 Caratteristiche generali dei tumori.....	6
1.1.2 Angiogenesi.....	8
1.1.3 Diagnosi e terapie	8
1.2 La tomografia computerizzata	10
1.3 La TC perfusionale	13
1.4 I parametri perfusionali	15
1.5 Le mappe colorimetriche	16
1.6 La TCp nei tessuti neoplasici	18
1.7 Le tecniche di imaging	19
1.8 Problemi aperti	21

CAPITOLO 2: Lo stato dell'arte	23
---	-----------

2.1 Le TCC	24
2.2 Principi della tecnica	27
2.2.1 Il mezzo di contrasto	27
2.2.2 Le fasi della scansione	28
2.2.3 Gli artefatti	30
2.2.4 Il post-processing	31
2.2.5 Problemi legati alla mancanza di un protocollo d'acquisizione standard	33
2.3 Lo studio delle neoplasie tramite TCp	38
2.4 Software per l'analisi di esami TCp	39

2.5 I modelli cinetici	39
CAPITOLO 3: Il modello cinetico del Maximum Slope	43
3.1 Principi e assunzioni del modello maximum slope	44
3.2 La perfusione	46
3.3 Modelli parametrici e modelli non parametrici	48
3.4 Il modello autoregressivo	50
3.5 Modelli sigmoidali	52
CAPITOLO 4: Il modello cinetico Deconvoluzionale	55
4.1 Principi del modello deconvoluzionale	56
4.2 Parametri perfusionali e sviluppo algebrico del modello deconvoluzionale	59
4.3 Formulazione “block circulant”	66
4.4 I metodi di regolarizzazione	70
4.4.1 Descrizione del problema	70
4.4.2 Metodo Truncated Singular Value Decomposition	74
4.4.3 Il metodo di Tikhonov	77
4.4.4 I parametri di regolarizzazione	83
CAPITOLO 5: I risultati	89
5.1 Dati sperimentali: modalità di acquisizione.....	90
5.2 Risultati relativi al modello del maximum slope	91
5.2.1 Studio qualitativo dei parametri della sigmoide	92
5.2.2 Analisi del segnale tissutale e selezione dei filtri da Applicare	110
5.2.3 Il best track	131
5.3 Risultati relativi al modello deconvoluzionale	136

5.4 Comparazione tra risultati ottenuti in esami perfusionali reali utilizzando modelli diversi	156
5.4.1 Analisi visiva delle mappe colorimetriche perfusionali	157
5.4.2 Analisi di correlazione tra colormap	173
5.4.3 Analisi dei range di variazione delle mappe perfusionali	181
5.4.4 Correlazione locale tra colormap correlate ottenute utilizzando modelli cinetici diversi	184
5.4.5 Correlazione locale tra colormap aventi range perfusionali simili ottenute utilizzando modelli cinetici diversi	193
CONCLUSIONI	203
BIBLIOGRAFIA	207
RINGRAZIAMENTI	213

INTRODUZIONE

Negli ultimi anni la ricerca in campo oncologico ha condotto allo sviluppo di nuove terapie antitumorali. Le tecniche classiche per la cura dei tumori, come ad esempio la chemioterapia o la radioterapia, sono terapie sistemiche che agiscono indistintamente su tutte le cellule del corpo e la cui efficacia può essere verificata a distanza di tempo per mezzo dei protocolli morfologici WHO e RECIST. Le nuove cure antitumorali invece appartengono alla categoria delle *target therapy*, ovvero terapie molecolari e cellulari che mirano a salvaguardare i tessuti sani dell'organismo. L'efficacia di tali tecniche può essere valutata precocemente, con rilevanti benefici prognostici, mediante l'utilizzo di tecniche di imaging funzionale ancor prima che vengano osservate variazioni morfologiche delle masse tumorali. La Tomografia Computerizzata (TC) perfusionale rappresenta attualmente un'importante tecnica di imaging radiologico in grado di fornire indicatori funzionali di natura emodinamica relativi alla vascolarizzazione dei tessuti investigati. Le moderne macchine TC consentono di effettuare analisi funzionali ad una elevata risoluzione spaziale e temporale, provvedendo ad una caratterizzazione più accurata di zone di interesse clinico attraverso l'analisi dinamica della concentrazione di un mezzo di contrasto, con dosi contenute per il paziente.

I principali problemi aperti in questo campo riguardano la standardizzazione dei protocolli di acquisizione e di elaborazione delle immagini da TC. Tali fattori, sono la principale causa della scarsa riproducibilità dei risultati intra ed interpaziente. In letteratura 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 ha però sempre complicato lo sviluppo di metodi comparativi dei risultati ottenuti utilizzando modelli cinetici diversi ed

impedendo una validazione accurata e consistente degli indicatori funzionali utilizzati nella pratica clinica.

Questa tesi si propone di studiare, attraverso l'analisi e l'elaborazione di sequenze di immagini derivanti da TC assiale perfusionale, due importanti modelli matematici di stima della perfusione. In particolare, vengono presentati ed analizzati il modello del *maximum slope* ed il modello deconvoluzionale. Entrambi i modelli sono monocompartimentali e fanno uso dei dati rilevati durante la fase di first pass della scansione, ovvero durante il periodo di tempo che precede l'istante in cui si verifica il ricircolo del mezzo di contrasto nel tessuto di interesse. Il modello del *maximum slope* si basa sul principio di diluizione dell'indicatore e consente di calcolare il valore di perfusione tissutale come rapporto tra il massimo gradiente della curva "tempo concentrazione tissutale" e il valore di picco della densità aortica. Il modello di deconvoluzione si basa sul principio del volume centrale e sull'operatore matematico di convoluzione che consente di confrontare le curve tempo attenuazione del tessuto e dell'input arterioso. Al fine di calcolare i parametri perfusionali è necessario risolvere un problema inverso, applicando metodi di regolarizzazione per ridurre l'effetto di amplificazione del rumore che questo modello presenta.

Attraverso l'utilizzo di opportune simulazioni vengono discusse le particolarità e le criticità di ciascuno dei due modelli.

Inoltre, grazie alla collaborazione tra il Computer Vision Group dell'Università di Bologna e l'Unità Operativa di Radiologia dell'IRST di Meldola (Istituto scientifico Romagnolo per la Ricerca e la cura dei Tumori), è stato possibile analizzare alcuni casi reali di pazienti affetti da lesioni epatiche e polmonari, prestando particolare attenzione agli artefatti che influenzano maggiormente il protocollo perfusionale ed effettuando un accurato confronto qualitativo dei risultati ottenuti con i due modelli cinetici studiati. Infine,

confronteremo i risultati ottenuti con le considerazioni di natura clinica proposte dal primario di radiologia dell'IRST.

Nel capitolo 1 viene presentata una panoramica degli argomenti trattati nella tesi, partendo da una breve descrizione dei tumori e della TC, fino a descrivere gli strumenti e le tecniche utilizzati per la diagnosi e la prognosi in campo oncologico. Contestualizzando l'utilizzo della TC perfusionale (TCp), vengono inoltre riportati brevemente i problemi aperti che riguardano l'analisi perfusionale di immagini da TCp in oncologia.

All'interno del capitolo 2 vengono descritti i protocolli di acquisizione e di elaborazione delle immagini, con particolare attenzione ai problemi legati alla non standardizzazione di tali protocolli. Inoltre, vengono illustrati brevemente i software e i modelli cinetici utilizzati in letteratura per l'elaborazione delle immagini da TC.

Il capitolo 3 è dedicato alla descrizione del modello *maximum slope*, illustrando il metodo utilizzato per il calcolo della perfusione.

Nel capitolo 4 viene illustrato il *modello deconvoluzionale* e viene spiegato il modo in cui viene utilizzato al fine di calcolare la perfusione. Inoltre vengono spiegati due dei più importanti metodi di regolarizzazione utilizzati in letteratura e riportati i vari accorgimenti da utilizzare al fine di ridurre le inaccuranze di questo modello.

Il capitolo 5 è dedicato alla parte sperimentale della tesi ed è diviso in tre parti. Le prime due sono relative alle fasi dei test, effettuati per mezzo di simulazioni, sui due modelli cinetici studiati al fine di individuarne pregi e criticità. La terza parte tratta invece lo studio di alcuni esami clinici e si concentra sul confronto qualitativo tra i risultati ottenuti facendo uso del modello *maximum slope* e del modello deconvoluzionale.

CAPITOLO 1

La TC perfusionale e le neoplasie

1.1 I tumori

1.1.1 Caratteristiche generali dei tumori

In patologia una massa anormale di tessuto che cresce in eccesso e in modo scoordinato rispetto ai tessuti normali, e persiste in questo stato anche dopo la cessazione degli stimoli che hanno indotto tale processo è definito tumore, o *neoplasia* [1]. Questa malattia generica è originata da alterazioni dell'assetto cromosomico delle cellule somatiche che possiedono un numero alterato di cromosomi alcuni dei quali danneggiati, multipli o mancanti [1]. In figura 1 vengono illustrati due gruppi di cellule tissutali. Il gruppo a sinistra rappresenta alcune cellule tissutali sane mentre il gruppo a destra rappresenta alcune cellule tissutali tumorali.

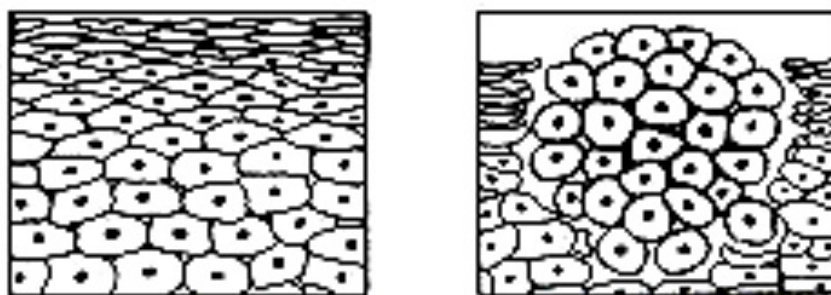


Figura 1: Confronto tra un gruppo di cellule tissutali normali (a sinistra) ed un gruppo di cellule tissutali tumorali (a destra) [P1].

Le mutazioni che una cellula deve subire per dare origine ad una neoplasia sono le seguenti:

- l'acquisizione dell'autonomia moltiplicativa e della capacità di effettuare l'*angiogenesi* (la formazione di nuovi vasi sanguigni per fornire ossigeno e fattori nutritivi alle cellule tumorali);
- l'acquisizione della capacità di replicazione illimitata;

- la perdita delle cosiddette inibizione da contatto ed inibizione da densità (le cellule normali si moltiplicano fino ad una determinata densità cellulare, raggiunta la quale diventano quiescenti) ;
- la riduzione o la perdita della possibilità di andare incontro ad apoptosi (processo di morte programmata delle cellule).

Oltre a queste mutazioni se ne possono verificare altre che dipendono dal particolare tipo di cellula originaria e dalla sequenza dei danni genetici che essa ha subito. Per questo motivo, nonostante il meccanismo di sviluppo dei tumori sia unico, esistono tipologie molto diverse di evoluzione e di sintomatologia della malattia. Possiamo infatti individuare tre tipi di tumori:

- i tumori benigni che sono caratterizzati da un tipo di sviluppo detto espansivo, perché comprime i tessuti vicini senza distruggerli, presentano una crescita lenta e difficilmente si riformano dopo l'asportazione chirurgica;
- i tumori maligni o cancro che si sviluppano con un tipo di crescita espansiva ed infiltrativa molto rapida. I tessuti vicini al tumore maligno infatti vengono infiltrati e distrutti dalle cellule tumorali che si sostituiscono a quelle normali, provocando un'ipofunzione dell'organo colpito. Il cancro inoltre, è in grado di riformarsi dopo l'asportazione chirurgica e di sviluppare metastasi (ovvero di infiltrarsi nelle pareti dei vasi linfatici, delle vene e delle venule entrando così nel circolo linfatico e sanguigno);
- i tumori borderline che sono quelli che presentano un comportamento intermedio fra la malignità e la benignità o che risultano inclassificabili [1].

1.1.2 Angiogenesi

L'*angiogenesi*, o *neovascolarizzazione*, è il processo di formazione di nuovi vasi a partire da vasi pre-esistenti. La neovascolarizzazione è un processo fondamentale per la crescita dei tumori. Infatti, prima dell'inizio di tale processo, la dimensione del tumore si mantiene attorno ai 2-3 mm a causa della difficoltà di accesso all'ossigeno, ai nutrienti e ai fattori di crescita presenti nel sangue. Quando invece ha inizio il processo di angiogenesi, il tumore inizia a crescere, ha possibilità di creare metastasi e solitamente lascia spazio a prognosi infauste. L'elevato livello di fattori di crescita angiogenetici e di cellule endoteliali in circolazione, l'aumento della densità dei microvasi e della loro permeabilità superficiale, sono tutti fattori che vengono utilizzati per la diagnosi di tumori e per il monitoraggio della loro crescita [2].

In figura 2 è rappresentato l'effetto provocato dal processo angiogenetico su un normale vaso sanguigno.

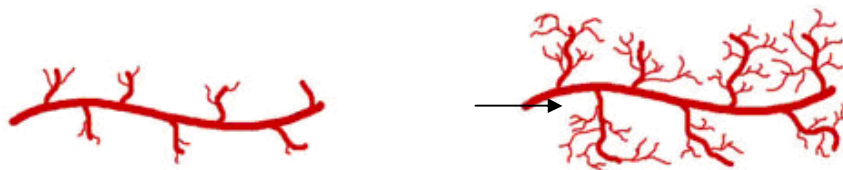


Figura 2: Vaso sanguigno sottoposto a processo angiogenetico.

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 cm³. A partire da tale step iniziano a manifestarsi i primi sintomi della malattia e la massa tumorale diventa diagnosticabile [3]. La presenza di un tumore viene diagnosticata principalmente con

l'esame clinico radiologico che viene integrato dai dati di laboratorio e dalle tecniche di diagnostica per immagini. La conferma diagnostica della natura, del grado di malignità e dell'estensione dei tumori spetta infine all'esame istologico dei tessuti.

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. Oltre alla chirurgia, sono state ad oggi sviluppate numerose tecniche terapeutiche che possono essere utilizzate anche combinate tra di loro. Come riportato in [1] tra queste vi sono:

- la *radioterapia*: il bombardamento dell'organismo con raggi gamma mirato a distruggere le cellule maligne in quanto maggiormente vulnerabili alle radiazioni;
- la *chemioterapia*: 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*: terapia ormonale sfruttata per i tumori che si sviluppano in organi fortemente influenzati dagli andamenti ormonali (come il seno e la prostata);
- la *immunoterapia*: terapia che sfrutta le componenti del sistema immunitario;
- l'*ipertermia*: riscaldamento mediante onde radio dell'organo ammalato per indurre all'apoptosi le cellule tumorali che smaltiscono il calore con maggiore difficoltà rispetto alle cellule sane.

Nonostante in molti casi non sia possibile eliminare tutte le cellule tumorali dall'organismo, il ruolo delle cure mediche resta fondamentale come terapia palliativa, il cui obiettivo è di alleviare i sintomi, in particolar modo il dolore, e di migliorare la qualità della vita del malato [1].

1.2 La tomografia computerizzata

In radiologia la *tomografia computerizzata* (TC od, in inglese, CT) è una metodica diagnostica per immagini, che sfrutta radiazioni ionizzanti (i raggi X) e consente di riprodurre sezioni o strati corporei del paziente [1]. 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: la modalità assiale (in figura 3a) o la modalità a spirale (in figura 3b). Entrambe si basano sulla rotazione sincrona intorno al lettino paziente del *tubo radiogeno* (che emette i raggi X) e dei *detettori* (che raccolgono i raggi X dopo che questi hanno attraversato il paziente). Ciò che distingue 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 rimane fermo mentre una volta terminata la scansione di una *slice* (ovvero di uno strato del paziente), il lettino si sposta in modo tale da consentire la scansione della *slice* successiva. I dati ottenuti riguardano quindi una serie di singole *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.

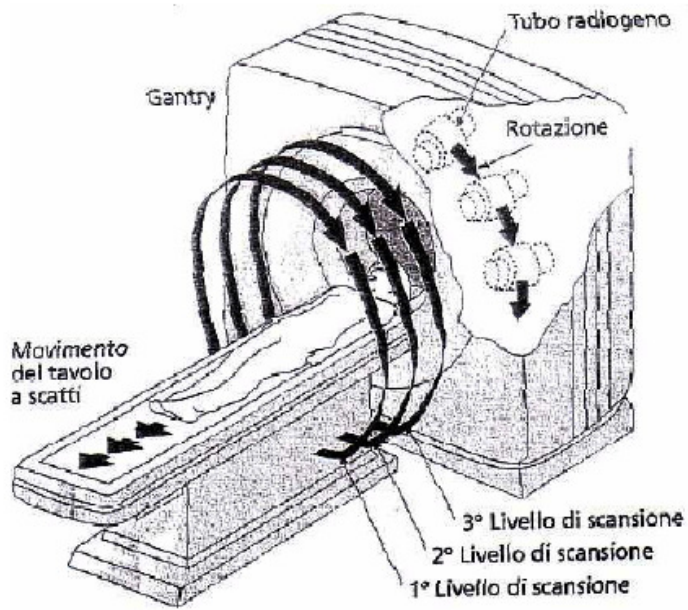


Figura 3a: Esame TC effettuato con scansione assiale.

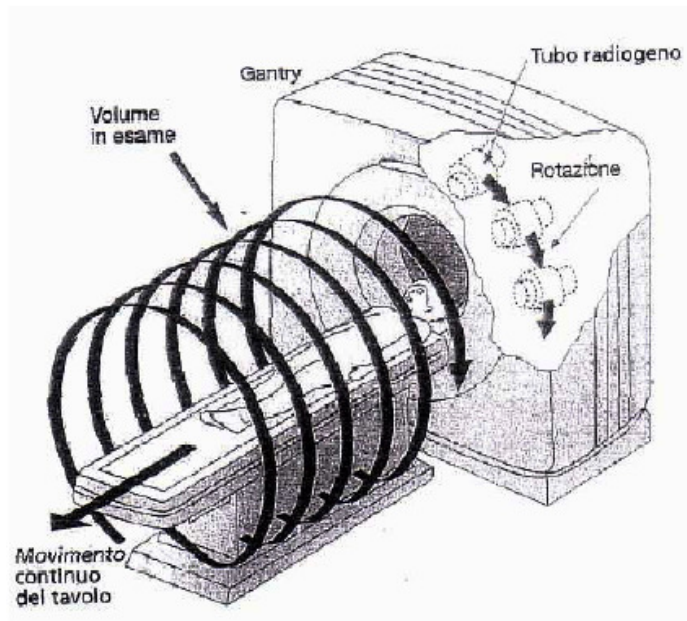


Figura 3b: Esame TC effettuato con scansione a spirale.

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 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 [1]. 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'UH (unità di Hounsfield – HU), 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 512×512 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 la forma di sezioni non necessariamente contigue, di spessore preimpostato [1]. In figura 4 è rappresentata la macchina *Brilliance ICT* utilizzata all'interno del reparto di radiologia dell'IRST di Meldola (istituto scientifico romagnolo per lo studio e la cura dei tumori).

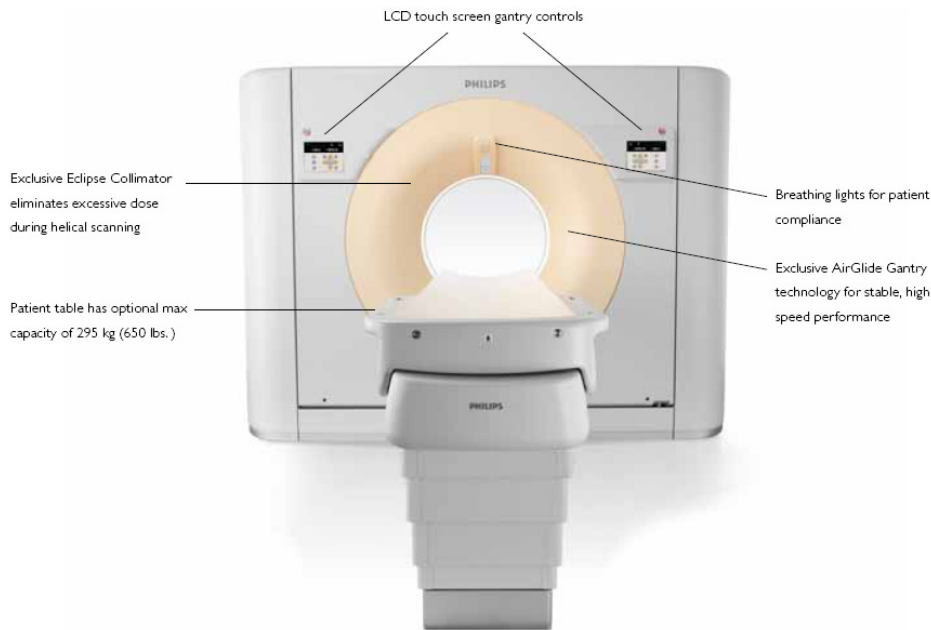


Figura 4: Macchina *Brilliance ICT* per effettuare esami TC.

1.3 La TC perfusionale

La tomografia computazionale perfusionale (TCp) è un tipo di esame TC che sfruttando l'iniezione via endovenosa di un mezzo di contrasto consente di ottenere informazioni funzionali sull'organo analizzato. Le moderne macchine TC consentono di effettuare analisi ad elevata risoluzione spaziale e temporale, coniugando accuratezza morfologica e stime di natura funzionale (in particolare emodinamica) su tessuti di interesse. Infatti, attraverso l'analisi dinamica della concentrazione del mezzo di contrasto nelle diverse regioni del tessuto investigato, è possibile effettuare la stima di numerosi parametri emodinamici a livello dei microvasi capillari, evidenziano un elevato apporto di sangue nella zone tumorali dove la densità dei nuovi vasi è maggiore. Di conseguenza questa tecnica è in grado di valutare e monitorare la

neovascolarizzazione dei tumori ancor prima che essi stravolgano la morfologia del tessuto in cui si sviluppano [4].

I mezzi di contrasto che sono stati messi a punto per l'analisi radiografica sono delle sostanze in grado di aumentare o diminuire l'attenuazione dei raggi X. A seconda che queste sostanze aumentino o diminuiscano la capacità di assorbimento degli organi nei quali vengono immessi vengono distinti in mezzi di contrasto positivi (come il bario e lo iodio) o negativi (come l'aria, la metilcellulosa e l'anidride carbonica) [1].

La TC perfusionale si basa su due requisiti tecnici indispensabili:

- la ripetizione nel tempo delle scansioni (denominate scansioni dinamiche o cinetiche): le acquisizioni vengono effettuate prima, durante e dopo la somministrazione endovenosa del mezzo di contrasto iodato, in modo 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 mezzo di contrasto presente all'interno dei vasi e dello spazio extravascolare/cellulare di quel voxel.
- la selezione di un input arterioso: il posizionamento di una *region of interest* (ROI) su un vaso arterioso che nutre il tessuto da esaminare risulta essere indispensabile per calcolare i parametri perfusionali [5].

Grazie all'iniezione di un mezzo di contrasto, è quindi possibile combinare l'alta risoluzione spaziale della TC con le informazioni funzionali e ottenere così una quantificazione ed una visualizzazione diretta dell'andamento della perfusione di una determinata area di tessuto [4].

1.4 I parametri perfusionali

La *perfusion* è definita come il trasporto di sangue all'unità di volume di tessuto nell'unità di tempo. Essa fa riferimento al trasporto di ossigeno e nutrienti ai tessuti che avviene a livello dei microvasi capillari. Di conseguenza la perfusione è basata su un concetto totalmente diverso da quello di velocità che si applica ai grandi vasi. Siccome la TCp è in grado di misurare la differenza di densità generata ai tessuti dall'apporto di mezzo di contrasto, la TCp è uno strumento in grado di misurare oggettivamente la perfusione. Al fine di analizzare in modo quantitativo il processo angiogenetico dei tumori, è possibile calcolare alcuni parametri perfusionali che quantificano la perfusione del tessuto analizzato. Tra questi parametri, quelli più utilizzati sono:

- il flusso sanguigno (BF, 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, presenti soprattutto nei tessuti neoplastici. Un valore maggiore di flusso sanguigno in una determinata zona di tessuto, potrebbe indicarci la presenza di un numero elevato di shunt artero-venosi e quindi di una massa tumorale.
- il volume sanguigno (BV, 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 volume sanguigno potrebbe essere espressione dell'aumento del letto microvascolare di una determinata zona tissutale e, in relazione al processo di angiogenesi, indicarci la presenza di una lesione.

- il tempo di transito medio (MTT, 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 tempo di transito medio del sangue nei microvasi è provocato dall'aumento del flusso sanguigno, quando ci troviamo in presenza di valori di MTT bassi, possiamo pensare di essere in presenza di una massa tumorale.
- la superficie di permeabilità (PS, 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 mezzo di contrasto 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 [6].

1.5 Le mappe colorimetriche

Le mappe colorimetriche sono divenute negli ultimi anni uno strumento fondamentale per i medici, che a partire da tali immagini decidono prognosi, diagnosi e terapie da sottoporre ai pazienti. Tali strumenti consentono di effettuare un'analisi qualitativa dei parametri di perfusione e vengono generate direttamente dai software che analizzano i dati perfusionali. Le mappe colorimetriche attribuiscono a ogni pixel dell'immagine TC un colore, che rappresenta il valore numerico del parametro perfusionale calcolato per quel pixel. La scala dei colori è scelta dall'operatore, ai fini di massimizzare 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 colore 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 terapia (chemio- o radioterapia) [4, 6]. In figura 5 troviamo un esempio di mappe colorimetriche generate su *slice* diverse dell'encefalo ottenute mediante scansione TCp.

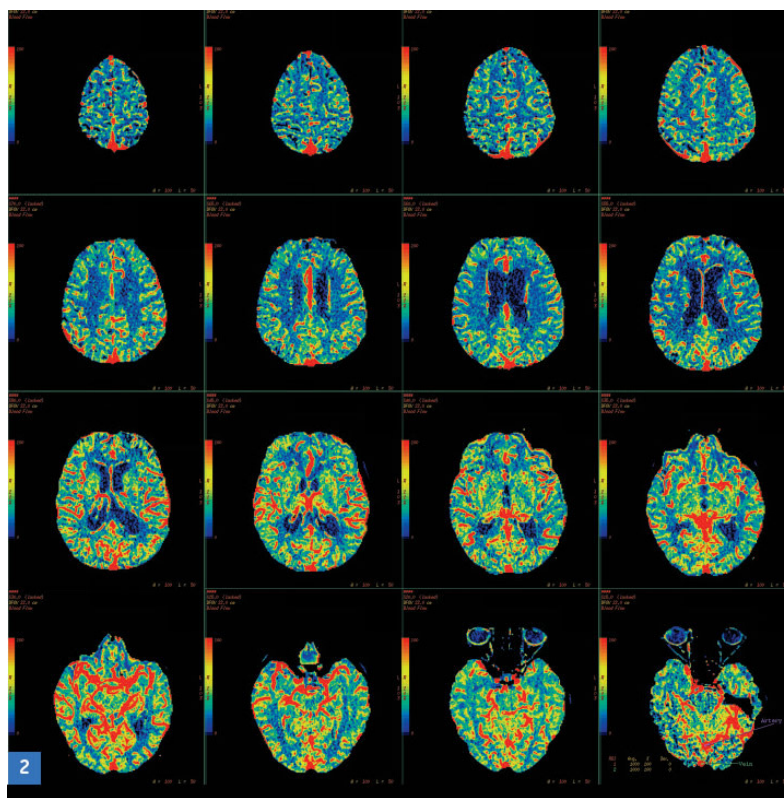


Figura 5: Mappe colorimetriche ricavate da *slice* diverse dell'encefalo durante un esame TCp.

1.6 La TCp nei tessuti neoplasici

Le terapie anti-angiogenetiche/vascolari sono finalizzate soprattutto a ridurre l'apporto di sangue al tumore. 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 a misurare le dimensioni del tumore. Alcuni studi effettuati da Petralia in [2] e in [7] con la TCp hanno riportato che nei tumori di fegato, retto, polmoni, testa e collo la perfusione 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. Viceversa negli epatocarcinomi di alto grado sono stati osservati valori dei parametri di perfusione significativamente più bassi, probabilmente a causa della maggior presenza di necrosi centrale tipica di questo tipo di tumore. Ad oggi sono necessari ulteriori esperimenti per trarre conclusioni significative, ma, se studi più ampi confermassero le differenze di perfusione misurata con la TCp in tumori con grado differente, la TCp potrebbe contribuire allo studio delle caratteristiche biologiche dei tumori attraverso un'analisi non invasiva, poco costosa e disponibile sul territorio.

Altri studi 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 dimostrato 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 in ambito di laboratorio è stato dimostrato che la TCp riesce a carpire gli effetti dei farmaci anti-angiogenetici anche dopo poche ore dalla somministrazione dei farmaci in vari tipi di tumore solido. 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, in base agli effetti che la terapia produce sulla sua perfusione tumorale.

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 [2] e in [7] 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 evitare loro un trattamento non privo di effetti collaterali e molto costoso. Purtroppo però, per trarre conclusioni significative in merito alla capacità di predizione clinica della TC è necessario effettuare studi più ampi sull'argomento [2, 7].

1.7 Le tecniche di imaging

Negli ultimi anni sono state sviluppate moltissime tecniche di imaging che vengono utilizzate in medicina come strumento diagnostico e prognostico. Queste tecniche possono essere molto diverse tra loro: ce ne sono di invasive e di 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 6a [8], la tomografia ad emissione di positroni (PET) rappresentata in figura 6b [9] e la risonanza magnetica dinamica (DCE-MR) rappresentata in figura 6c [10]. La maggior parte

delle pubblicazioni scientifiche 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 [6].



Figure 6a, 6b, 6c: In figura 6a (in alto a sinistra) un macchinario per eseguire la tecnica ad ultrasuoni dinamica. In figura 6b (in alto a destra) il macchinario per applicare la PET. In figura 6c (in basso) il macchinario per effettuare la risonanza magnetica.

La DCE-MR è una tecnica di imaging competitiva che non espone il paziente a radiazioni ma 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 [11]. 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 hanno fatto sì che la TCp 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) [6, 11].

1.8 Problemi aperti

L'utilizzo della TCp nello studio angiogenetico dei tumori è stato proposto per la prima volta da Axel nel 1980 [12]. Nonostante la tecnica utilizzata per l'acquisizione delle immagini sia rimasta pressoché invariata, gli sviluppi tecnologici degli ultimi anni hanno aumentato l'applicabilità di questa tecnica in campo clinico. L'utilizzo di TC con un numero maggiore di detettori ha consentito di indagare zone corporee più ampie, mentre l'aumento della frequenza di rotazione del complesso tubo radiogeno-detettori ha consentito di ottenere dati più affidabili. L'ottimizzazione della fase di acquisizione dei dati e l'utilizzo di nuovi algoritmi di elaborazione delle immagini ha consentito di ridurre la dose di radiazioni somministrata al paziente. Lo sviluppo di algoritmi per la correzione dei movimenti del paziente visibili all'interno delle immagini e l'utilizzo di alcuni accorgimenti durante la fase di acquisizione dei dati hanno invece consentito di ridurre notevolmente il problema degli artefatti da movimento. Infine lo sviluppo di nuovi software di elaborazione delle

immagini ha consentito il calcolo dei parametri perfusionali e la generazione delle mappe perfusionali relative ad ogni pixel di tessuto analizzato [12].

Purtroppo, nonostante tutte queste innovazioni, vi sono numerose problematiche ancora aperte; infatti come riportato da Miles in [12], non è ancora stato stabilito con chiarezza quali siano i parametri perfusionali più importanti per la stima delle variazioni vascolari nel tumore in risposta a trattamenti specifici. L'affidabilità di alcune misure semiquantitative che risultano particolarmente sensibili alle caratteristiche della rete vascolare analizzata, rimane ancora da definire. Inoltre non sono ancora stati chiariti il ruolo del filtraggio spazio-temporale dei dati e le modalità di posizionamento delle ROI. Infine, come riportato da Miles in [12], rimane di fondamentale importanza lo sviluppo di metodi che consentano di confrontare tra loro i risultati ottenuti con metodi analitici diversi. I software che sono stati sviluppati per l'analisi e l'elaborazione dei dati TC infatti, oltre a non restituire tutti gli stessi parametri perfusionali, utilizzano modelli cinetici diversi. Finché non verranno effettuati studi comparativi tra i vari metodi non sarà quindi possibile confrontarne direttamente i risultati.

CAPITOLO 2

Lo stato dell'arte

2.1 Le TCC

A partire dai dati generati effettuando un esame TCp, è possibile selezionare una *slice* di tessuto ed analizzarne i valori di attenuazione prima durante e dopo l'iniezione del mezzo di contrasto. Per ogni pixel o per ogni specifica porzione di tessuto, è poi possibile riportare in un grafico i valori di concentrazione assunti dal segnale nel tempo generando così una curva tempo concentrazione. Tale tipo di curva, avente in ascissa l'asse temporale e in ordinata i valori relativi al segnale proveniente da un pixel di tessuto, è detta TCC (dall'inglese *Time Concentration Curve*). In figura 7 ne riportiamo un esempio: in rosso vengono indicati i valori di concentrazione del segnale nel tempo mentre in blu riportiamo la curva che effettua un *fitting* di tali punti (ovvero la curva che effettua la regressione dei dati).

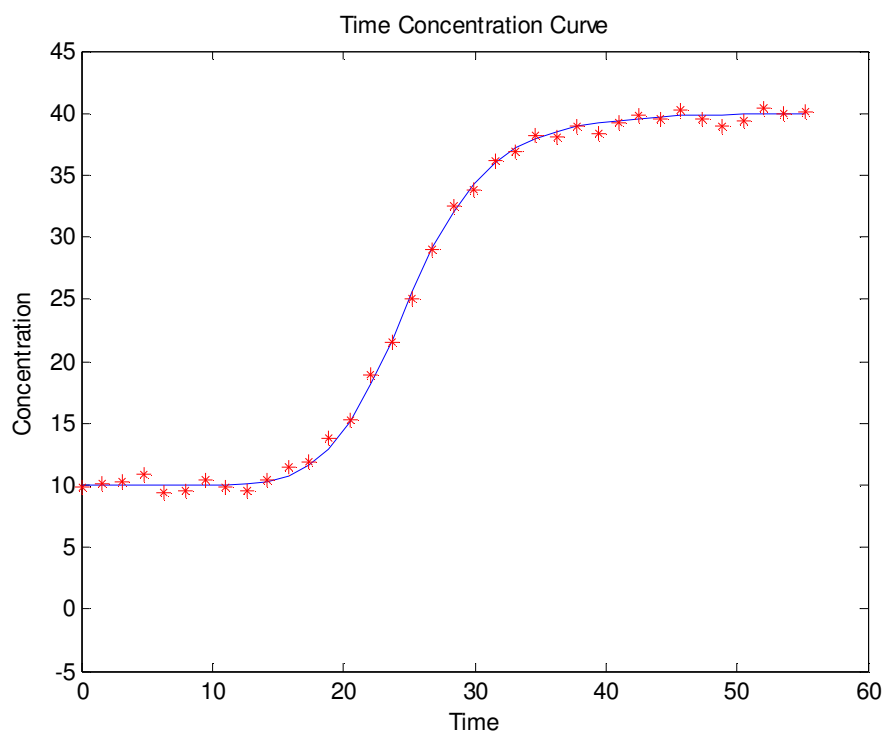


Figura 7: Esempio di TCC. In rosso i valori assunti dal segnale proveniente da un determinato pixel o da una certa porzione di tessuto per ogni istante di tempo. In blu la curva che interpola i valori assunti dal segnale tissutale.

Come possiamo notare, la curva rappresentata in figura 7 è una curva di forma sigmoidale ed è composta principalmente da tre fasi: la fase di *baseline*, la 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 mezzo di contrasto nel tessuto. Nella seconda fase invece, possiamo notare un aumento dei valori di concentrazione tissutale (*enhancement*) provocato dall'arrivo nel tessuto del mezzo di contrasto presente nel sangue. L'ultima fase della curva, è invece relativa al periodo di tempo in cui il tracciante fuoriesce dal tessuto in esame (*outflow*). In figura 8 abbiamo un esempio di esame TCp nelle tre diverse fasi della scansione.

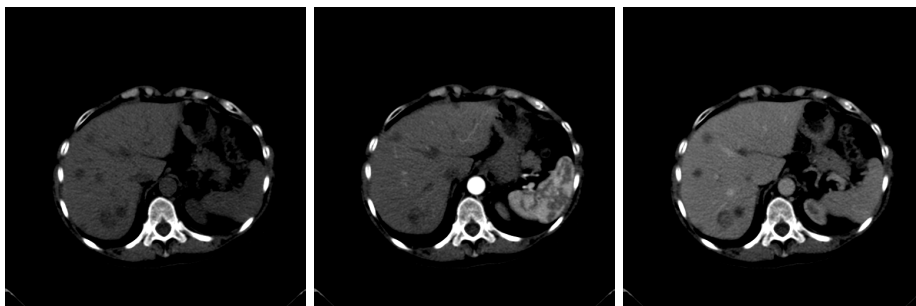


Figura 8a, 8b, 8c: Le tre figure rappresentano la stessa *slice* di tessuto di un esame TCp generate in fasi diverse della scansione. Infatti la figura 8a si riferisce alla la fase di *baseline*, la figura 8b è relativa alla fase di *enhancement* mentre la figura 8c riguarda la fase di out flow.

La valutazione della funzionalità perfusionale si basa sulla misura della variazione di contrasto mostrata dal tessuto durante la somministrazione del tracciante e sulla variazione dell'attenuazione dei raggi X che è direttamente proporzionale alla concentrazione del

tracciante presente nel tessuto. Sottraendo alla sequenza di immagini della scansione l'immagine di *baseline* (ottenuta prima dell'arrivo del tracciante nel tessuto), sarà possibile ottenere il valore di *enhancement* del segnale presente nell'immagine. Tale valore potrà essere utilizzato in modo diretto per la valutazione della funzionalità perfusionale e ci consentirà di tracciare le TAC (*time enhancement curve*). Infatti i grafici che rappresentano queste curve contengono in ascissa l'asse temporale e in ordinata i valori dell'*enhancement* relativo ad un determinato pixel o ad una specifica porzione di tessuto che deve essere analizzata. In figura 9 abbiamo un esempio di TAC ricavata dalla TCC in figura 7. Come possiamo notare, i segnali riportati nelle TCC e nelle TAC sono gli stessi "shiftati" del valore di *baseline* [3].

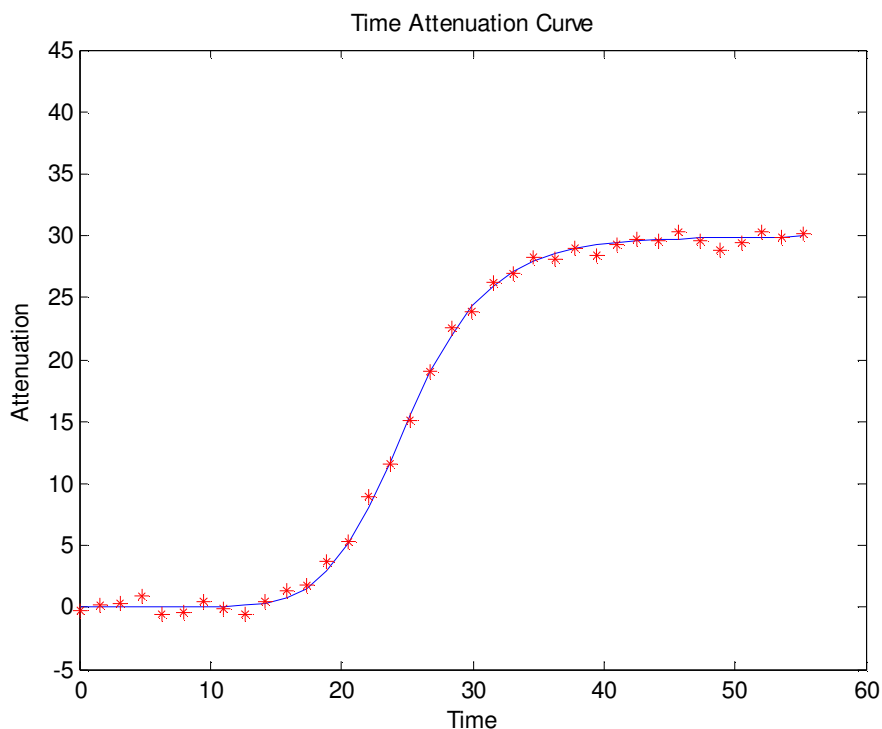


Figura 9: Esempio di TAC ricavata dalla TCC in figura 7. In rosso i valori assunti dal segnale proveniente da un determinato pixel o da una certa porzione di tessuto per ogni istante di tempo. In blu la curva che fitta i valori assunti dal segnale tissutale.

2.2 Principi della tecnica

2.2.1 Il mezzo di contrasto

Per effettuare un esame TCp è necessario somministrare al paziente un mezzo di contrasto via endovenosa. Il tracciante usato negli esami TCp è un mezzo di contrasto iodato che deve essere ad alta concentrazione (370-400mg/l) per consentirci di ottenere un buon *enhancement* tissutale. Solitamente durante l'esame TCp viene somministrato un piccolo bolo di mezzo di contrasto (di 40-50 ml) ad una velocità piuttosto elevata (di 4-6 ml/s) seguito da 40 ml di soluzione fisiologica salina (somministrata sempre ad una velocità di 4-6 ml/s). Nel caso di analisi dei polmoni invece, al fine di mantenere una concentrazione intravascolare di mezzo di contrasto più costante, minimizzare il gradiente di concentrazione tra spazi intravascolari ed extravascolari ed incrementare il rapporto segnale-rumore, viene utilizzato un diverso protocollo di iniezione del bolo. Secondo questa tecnica, il rapporto bolo infusione è decrescente (di 32 ml a 4 ml/s, di 16 ml a 2 ml/s e di 60 ml a 1 ml/s). La soluzione salina invece viene iniettata con velocità di flusso decrescente da 20 a 1 ml/s. Indipendentemente dalla tecnica di iniezione scelta, una volta che il tracciante entra in circolo nel corpo, inizia ad entrare e ad uscire dai vari tessuti seguendo il flusso sanguigno. Il periodo di tempo compreso tra l'iniezione del mezzo di contrasto e l'istante di tempo che precede il secondo passaggio del tracciante all'interno di un determinato tessuto è denominato "fase di first pass". Il periodo di tempo successivo alla fase di first pass è invece denominato "fase interstiziale" [7].

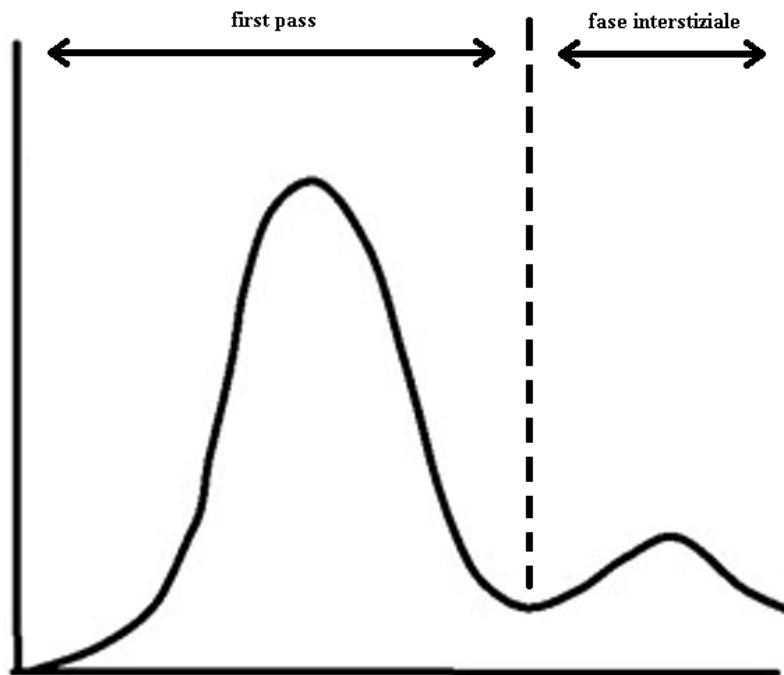


Figura 10: In questa TCC è evidente la distinzione tra la fase di first pass e la fase interstiziale durante la quale il sangue passa per la seconda volta nei tessuti analizzati.

2.2.2 Le fasi della scansione

L'esecuzione di un esame TCp rispetta un protocollo di acquisizione che varia in base alle fasi di studio del paziente: prima dell'iniezione del mezzo di contrasto, durante il first pass e durante la fase interstiziale. A causa dell'alta risoluzione temporale necessaria durante la fase di first pass e della necessità di dover ripetere la scansione dello stesso volume corporeo nel tempo (al fine di misurare le variazioni di *enhancement*), l'esame TC dovrà essere effettuato tramite una scansione di tipo assiale con il lettino in posizione stazionaria. Tali condizioni pongono un limite alle dimensioni del volume che può essere studiato. Lungo l'asse z infatti, l'altezza del

volume analizzato varierà in base al numero di detettori presenti nella macchina TC utilizzata per effettuare la scansione (ad esempio, nella TC a 16 *slice* sarà pari a 20mm mentre nella TC a 64 *slice* sarà pari a 40mm).

Le scansioni effettuate prima dell'iniezione del mezzo di contrasto hanno come unico scopo quello di individuare l'area da sottoporre all'analisi perfusionale. In questo caso, siccome non è necessario disporre di un'elevata risoluzione temporale e di *slice* particolarmente sottili, è possibile acquisire le immagini utilizzando una bassa dose di radiazioni. Nel caso in cui il tumore abbia volume maggiore rispetto a quello che la scansione perfusionale è in grado di analizzare, sarà necessario identificare la sezione nella quale l'area del tumore visualizzata è maggiore e utilizzare quella *slice* come centro volumetrico dello studio di perfusione [7].

Le scansioni effettuate durante il first pass del mezzo di contrasto richiedono un'elevata risoluzione temporale, variabile in base al modello cinetico scelto per l'analisi perfusionale (di 1 s per il metodo di deconvoluzione, e di 3-5 s per il modello cinetico bi-compartimentale). In questa fase dell'esame TCp vengono estratti i dati che ci serviranno per calcolare buona parte dei parametri perfusionali come la perfusione, il flusso sanguigno, il volume sanguigno e il tempo di transito medio. Al fine di ridurre il quantitativo di radiazioni a cui si sottopone un paziente durante l'esame TCp, vari studi hanno dimostrato che è meglio mantenere livelli di voltaggio e di amperaggio piuttosto bassi (con valori di tensione di 80-100 kV-p e di corrente di 120-200 mA, indipendentemente dalla regione corporea analizzata). Altri studi hanno invece dimostrato che mantenendo superiore a 5 mm lo spessore delle *slice* è possibile mantenere un buon equilibrio tra risoluzione spaziale e rapporto segnale rumore delle scansioni perfusionali [7].

Nella fase interstiziale dell'esame TCp vengono calcolati altri parametri perfusionali come la permeabilità superficiale. La durata della scansione durante questa fase di analisi (che va dal secondo al decimo minuto dopo l'iniezione del mezzo di contrasto) rende alto il numero di radiazioni somministrate al paziente. Tale dose però rimane contenuta grazie alla risoluzione temporale delle scansioni che può essere più bassa rispetto a quella necessaria durante il first pass. Per il modello cinetico deconvoluzionale ad esempio, viene utilizzata una risoluzione temporale tra i 10 e i 20 s [7].

2.2.3 Gli artefatti

Al fine di ottenere risultati affidabili è necessario fare il possibile per evitare che si creino degli artefatti nelle immagini. Alcuni di questi, gli artefatti da movimento del paziente che influiscono sia sull'esecuzione dell'esame che sulla sua valutazione clinica, possono essere ridotti prendendo delle precauzioni durante la scansione. Le regioni anatomiche che sono maggiormente soggette ad artefatti da movimento sono la parte bassa del torace e la parte alta dell'addome, a causa dello spostamento effettuato dal diaframma durante la respirazione. Al fine di ridurre il più possibile il movimento della parete anteriore dell'addome durante la respirazione, è consigliabile utilizzare una cintura addominale. Inoltre è possibile limitare tali artefatti insegnando al paziente a trattenere il respiro durante le fasi più delicate dell'esame. Anche i movimenti peristaltici e la deglutizione possono produrre degli artefatti da movimento che è possibile ridurre somministrando al paziente degli agenti inibitori del movimento poco prima di effettuare la scansione. Infine per tutti gli artefatti da movimento che non sono stati evitati durante la scansione, esistono appositi software di correzione che sono in grado di rendere più affidabile l'analisi TCp.

Oltre agli artefatti da movimento esistono anche gli artefatti provocati dalla macchina e quelli prodotti per effetto dei volumi parziali. Questi ultimi si verificano quando nello stesso voxel sono contenute due strutture di densità molto diversa tra loro. Il valore di attenuazione all'interno di tali voxel corrisponderà al valor medio di attenuazione dei tessuti presenti e pertanto potrà dar luogo ad immagini fasulle. Gli artefatti prodotti per effetto dei volumi parziali sono spesso presenti a livello dell'area di contatto tra polmone ed emi-diaframma. L'unico modo per ridurre la presenza, è quello di ricorrere a *slice* più sottili che consentano di campionare meglio le varie strutture, prestando però attenzione alla risoluzione dell'immagine (riducendo lo spessore della *slice* infatti si ha come effetto collaterale la diminuzione del rapporto segnale rumore) [7].

2.2.4 Il post-processing

Una volta effettuate le scansioni, il calcolo dei parametri perfusionali viene effettuato con appositi software dedicati. Tali software sono semiautomatici in quanto la parte di analisi matematica viene effettuata in modo completamente automatico ma richiedono l'intervento di un operatore che posizioni le ROI (dall'inglese *Region Of Interest*) e ottimizzi così l'intero processo. Le ROI da posizionare sono due: una va messa all'interno di un vaso sanguigno mentre l'altra in una zona tissutale presente all'interno del volume di scansione (vedi gli esempi in figura 11 e 12). Dalla prima ROI è possibile estrarre l'input arterioso, un parametro che è specifico per ogni paziente e per ogni esame effettuato sullo stesso paziente a distanza di tempo. La ROI in questione deve trovarsi all'interno del vaso in tutte le immagini della scansione (ciò può essere verificato visivamente utilizzando la modalità di visualizzazione *cine-loop*). Il posizionamento della ROI di input arterioso ha un ruolo fondamentale nel consentirci di evitare gli artefatti da movimento e da volume

parziale che possono influenzare pesantemente l'affidabilità dell'analisi perfusionale effettuata. Inoltre dallo studio [13] di Kiessling, emerge l'importanza del corretto posizionamento della ROI soprattutto durante gli esami polmonari. Questo studio infatti, ha dimostrato che in alcune lesioni polmonari, è possibile avere un anticipo dell'*enhancement* rispetto all'aorta, a causa dell'apporto di sangue proveniente dai vasi polmonari [7].

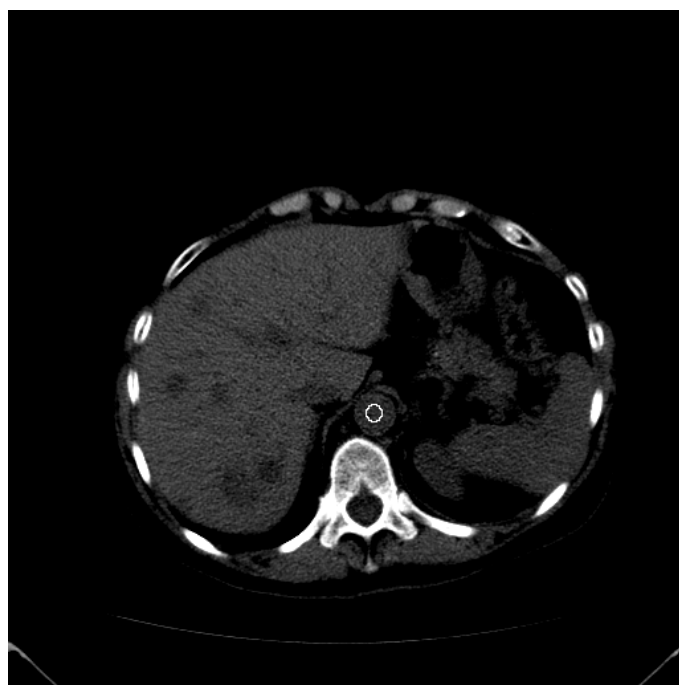


Figura 11: Esempio di una ROI tracciata all'interno dell'aorta.

La seconda ROI invece, ci consente di estrarre il segnale tissutale a partire dal quale verranno calcolati i parametri di perfusione. Anche in questo caso, la ROI dovrà trovarsi all'interno dei margini del tumore in tutte le immagini della scansione perfusionale (condizione verificabile mediante la modalità di visualizzazione *cine-loop*). Inoltre la ROI tissutale non dovrà contenere al suo interno vasi di largo

diametro, aria o tessuto adiposo che potrebbero divenire importanti fonti di rumore [7].

Commento [11]: è tutto preso da 7? Mi sembrava che tutto questo discorso fosse sparso sugli articoli di Bellomi più altri....

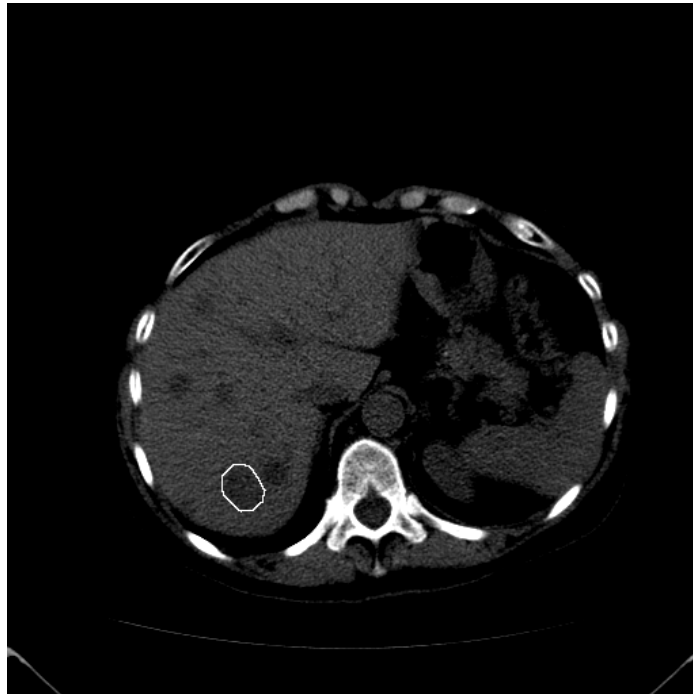


Figura 12: Esempio di una ROI tracciata all'interno di una lesione.

2.2.5 Problemi legati alla mancanza di un protocollo d'acquisizione standard

Nonostante in alcuni ospedali siano presenti macchine TC di ultima generazione, spesso nello studio perfusionale si ottengono risultati poco attendibili. La scarsa riproducibilità intra ed interoperatore dei risultati ottenuti è uno dei principali problemi da risolvere: le cause sono da ricercarsi nell'assenza di standardizzazione. Ad esempio, in letteratura non è ancora stato definito con precisione quale tracciante debba essere utilizzato, quale debba essere la sua concentrazione

esatta o con quale velocità debba essere iniettato nella vena. Anche per i valori di voltaggio, di amperaggio e di spessore della *slice* vengono proposti dei *range* di valori da adottare anziché dei valori precisi con cui impostare la macchina TC. Inoltre non esiste nemmeno una definizione standard di first pass: un errore nella sua identificazione potrebbe interferire sul calcolo dei parametri perfusionali. Alcuni software sono in grado di individuare la fine del first pass in modo automatico ma non sempre risultano affidabili. Infatti, quando vengono utilizzati protocolli di scansione che effettuano l'analisi perfusionale anche durante la fase interstiziale, vengono introdotte una serie di inaccurately per cui risulta necessario individuare manualmente l'istante finale del first pass.

Ulteriori problemi di standardizzazione li troviamo nel posizionamento delle ROI.

Per quanto riguarda la ROI tissutale ad esempio, non è ancora stato definito su quale lato del tumore debba essere posizionata (sul lato ipso-laterale o su quello contro-laterale). Per quanto riguarda la scelta della ROI di input arterioso invece la questione diviene ancor più complicata. Infatti la scelta del vaso sanguigno su cui posizionare la ROI è tuttora incerta: scegliendo un vaso di grandi dimensioni diminuisce la turbolenza del flusso sanguigno all'interno del vaso e di conseguenza gli artefatti da esso provocati; mentre scegliendo un vaso di dimensioni ridotte che nutre il tumore, in teoria si ottiene una stima più realistica dell'apporto di sangue al tumore. Alcuni studi hanno dimostrato che gli artefatti provocati dalla turbolenza del flusso sanguigno sono trascurabili per vasi di diametro superiore a 4-5 mm e che non ci sono differenze significative tra i parametri perfusionali ottenuti scegliendo un vaso tributario o non tributario del tumore. Vari studi sulla TCp hanno utilizzato con successo l'aorta o un'arteria non tributaria come input arterioso. Infine per la ROI input arterioso rimane ancora incerta l'influenza della scelta di un vaso nella parte sinistra o destra del corpo che potrebbe introdurre un certo grado di

variabilità legato alle differenze anatomiche tra i due lati del corpo umano.

Anche il posizionamento delle ROI nel tempo costituisce un ulteriore fattore di variabilità. Ad oggi infatti sono stati proposti tre metodi per seguire gli spostamenti delle ROI relative alle lesioni nel tempo. Nel primo metodo (detto metodo del *fixed pixel*), si disegna una ROI sulla lesione individuata in una delle immagini dell'esame. Poi si mantiene fissa quella ROI per tutte le altre immagini, senza modificarne la posizione (figura 13a e 13b). Utilizzando questo metodo però, se il tessuto in esame si sposta (a causa di movimenti del paziente o di movimenti fisiologici degli organi) avremo che il segnale prelevato in diversi istanti di tempo da uno specifico pixel della ROI proviene da porzioni tissutali diverse.

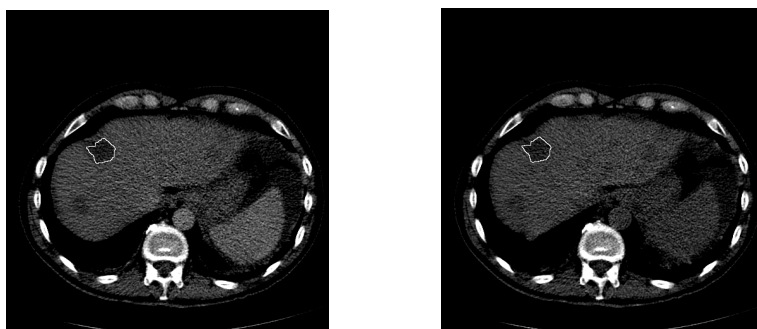


Figure 13a e 13b: Esempio di ROI tracciate con il metodo *fixed pixel* su immagini relative a istanti di tempo diversi della scansione.

Il secondo metodo utilizza le ROI tracciate manualmente dal radiologo per ogni immagine della sequenza (figura 14a e 14b). Tale metodo ci consente quindi di seguire gli spostamenti del tessuto nel tempo ma non è privo di aspetti negativi. Infatti, siccome le ROI vengono tracciate manualmente dal radiologo, i loro contorni saranno diversi e non sarà facile individuare la medesima porzione di tessuto all'interno delle varie ROI.

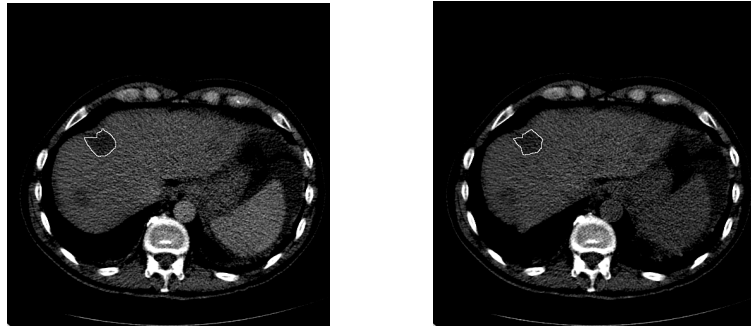


Figure 14a e 14b: Esempio di ROI tracciate con il metodo del radiologo su immagini relative a istanti di tempo diversi della scansione.

L'ultimo metodo per tracciare le ROI, denominato metodo del *best track*, è stato proposto dal gruppo di ricercatori del CVG (Computer Vision Group) di Bologna nell'ambito del progetto Perfect ed è stato. Questo metodo prevede che il radiologo scelga una *slice* di riferimento della scansione e tracci le ROI delle lesioni su tutte le immagini della sequenza relative a quella *slice*. Poi per ogni lesione viene scelta la ROI più significativa (quella più grande) e viene tralata automaticamente sulle altre immagini della sequenza in modo tale da far coincidere il centroide della ROI selezionata con il centroide delle ROI tracciate precedentemente dal radiologo (figure 15a, 15b e 15c). 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.

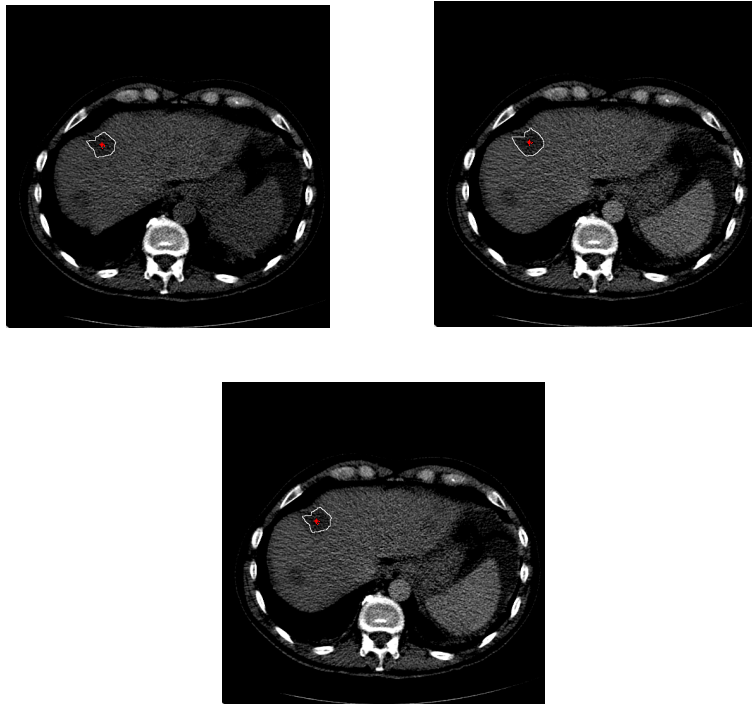


Figure 15a, 15b e 15c: Esempio di ROI tracciate con il metodo *best track* su immagini relative a istanti di tempo diversi. In figura 15a e 15b vi sono le ROI tracciate dal radiologo (ROI1 e ROI2) con in rosso i rispettivi centroidi (c1 e c2). In figura 15c troviamo la ROI1 (quella considerata più significativa) traslata sull'immagine 15b in modo tale che il suo centroide c1 coincida con il centroide c2 della ROI2.

Un'ulteriore sorgente di variabilità intra-paziente è la vena scelta per l'iniezione del mezzo di contrasto. L'utilizzo della stessa vena di accesso infatti, potrebbe ridurre la variabilità che si crea sin studi longitudinali sul paziente ma non sempre è un criterio che può essere soddisfatto. Infatti, sottoponendo le vene ad un frequente incannulamento, si ha una loro perdita di elasticità e resistenza alle forti pressioni. Di conseguenza tali vene non sono più adatte ad uno studio perfusionale e il medico sarà costretto a cambiare vena, a cambiare braccio, a cambiare ago

(prendendone uno di dimensioni inferiori con una conseguente riduzione della portata del mezzo di contrasto) o a diminuire la portata del mezzo di contrasto (che porterebbe ad una diminuzione della pressione del condotto venoso ma anche ad un ritardo dell'arrivo del mezzo di contrasto nella regione patologica) [7].

2.3 Lo studio delle neoplasie tramite TCp

Attualmente l'utilizzo della TCp nello studio dei tumori non è ancora stato validato per tutte le neoplasie. Nel polmone e nel pancreas ad esempio, il ruolo della TCp nel monitoraggio delle lesioni non è ancora stato valutato. Nel fegato invece, ci sono già alcuni studi che hanno dimostrato la capacità della TCp di monitorare l'effetto delle terapie antiangiogenetiche/vascolari. Purtroppo però non esistono ancora studi che valutino il potenziale della TCp nel predire la risposta dell'epatocarcinoma a terapie mediche o che utilizzano la TCp per il monitoraggio delle lesioni secondarie epatiche in pazienti sottoposti a chemioterapia. Nel rene non sono ancora stati effettuati studi in merito ad un eventuale ruolo della TCp nella predizione della risposta alla terapia, nella prognosi in pazienti trattati con terapie antiangiogenetiche/vascolari e nel monitoraggio delle neoplasie renali in pazienti sottoposti a chemioterapia. Nel caso del tumore al retto infine, sono già stati effettuati vari esami che dimostrano la capacità della TCp nel monitoraggio delle terapie antiangiogenetiche ma sarebbero necessarie più esperienze per valutare il ruolo della TCp nel predire la risposta alla chemio-radioterapia [2].

2.4 Software per l'analisi di esami TCp

Per il calcolo dei parametri di perfusione, oggi è possibile scegliere tra una vasta gamma di software. Alcuni di questi sono disponibili a livello commerciale, vengono utilizzati in molti centri medici e di conseguenza sono ritenuti piuttosto affidabili in quanto prima di essere introdotti sul mercato vengono sottoposti a moltissimi test di validazione. I vari software fanno affidamento a modelli cinetici diversi: il software *Siemens* (Erlangen, Germania) ad esempio, utilizza il modello monocompartimentale per l'analisi delle immagini acquisite durante il first pass e il modello bi-compartimentale per le immagini acquisite nella fase interstiziale [14, 15]. Il software *Philips* (Best, Olanda) utilizza il modello del *maximum slope* per l'analisi delle immagini acquisite durante il first pass mentre il software *General Electric* (Milwaukee, WI, USA) fa uso del modello di deconvoluzione per l'analisi di immagini acquisite durante il first pass e dell'approssimazione adiabatica di St. Lawrence e Lee per l'analisi delle immagini acquisite durante la fase interstiziale [6].

2.5 I modelli cinetici

Nei software commerciali per l'analisi di immagini da TCp vengono impiegati vari tipi di modelli cinetici. Quelli maggiormente utilizzati sono il modello del *maximum slope* e il modello deconvoluzionale.

Il modello del *maximum slope* consente di calcolare i parametri perfusionali utilizzando solo le prime immagini della scansione (quelle relative alla fase di first pass); come riportato in [6] e in [3], la breve durata delle scansioni rappresenta un enorme punto di forza di questo modello. La dose di radiazioni erogata al paziente infatti risulta piuttosto ridotta e la possibilità di effettuare la scansione a respiro sospeso consente di diminuire notevolmente i problemi legati agli

artefatti da movimento. Tuttavia questo modello cinetico risulta essere particolarmente sensibile ai disturbi in quanto la perfusione viene calcolata utilizzando solo quattro immagini della scansione (la basale, quella in cui si verifica il picco di densità del tracciante nell'arteria e le due successive, che mostrano le maggiori differenze di densità nei tessuti). Di conseguenza, la presenza di rumore in una di queste quattro immagini influenzerà direttamente il calcolo dei parametri perfusionali.

Il modello cinetico deconvoluzionale utilizza scansioni perfusionali più lunghe rispetto al modello cinetico monocompartimentale. Nel modello deconvoluzionale infatti alcuni parametri perfusionali (come il BF, il BV e il MTT) vengono calcolati durante il first pass mentre la PS viene calcolata sfruttando l'informazione ricavata dalla fase interstiziale dell'esame [6].

Come riportato in [3] però, l'elevata durata della scansione non implica che con questo metodo debba essere somministrata al paziente una dose maggiore di radiazioni. Infatti mentre nel modello del *maximum slope* sono richieste poche immagini dotate di alto *enhancement* e di poco rumore, nel modello deconvoluzionale vengono utilizzate più immagini che però possono essere create utilizzando una quantità più bassa di radiazioni. Il fatto che il modello deconvoluzionale faccia uso di un numero elevato di immagini lo rende meno sensibile al rumore presente all'interno di una singola immagine [3]. Tuttavia questo modello ha una struttura matematica che lo rende molto più sensibile al rumore in senso generale. L'utilizzo dell'operatore di deconvoluzione infatti, introduce una maggior sensibilità al rumore. A causa dell'integrazione, variazioni infinitesime provocate dalla presenza di disturbi sul segnale in ingresso, producono variazioni finite sul segnale in uscita. Di conseguenza, come riportato da Miles in [3], la deconvoluzione tra la TAC arteriosa e la TAC tissutale potrebbe dare origine ad una serie di soluzioni diverse tra loro. L'elevata sensibilità di questo modello ai

disturbi può però essere ridotta mediante l'utilizzo di tecniche di preconditionamento e di metodi di regolarizzazione. Per questo motivo, come riportato da Fieselmann in [16], la qualità dei risultati clinici ottenuti utilizzando i modelli del *maximum slope* e di deconvoluzione è in entrambi i casi molto elevata. In tabella 1 vengono riportate in modo schematico le caratteristiche dei due modelli analizzati.

Caratteristiche\Modello	Modello del <i>maximum slope</i>	Modello deconvoluzionale
Qualità delle immagini	Elevata	Elevata
Durata delle scansioni	Breve (solo first pass)	Lunga (first pass e fase interstiziale)
Quantità di radiazione somministrata al paziente per ciascuna immagine	Elevata	Bassa
Quantità di immagini utilizzate	Poche (solo 4)	Molte
Sensibilità al rumore	Presente sulla singola immagine	Presente sull'intera scansione

Tabella 1: Caratteristiche dei modelli di *maximum slope* e di deconvoluzione

CAPITOLO 3

Il modello cinetico del Maximum slope

Il modello del *maximum slope* è uno dei modelli cinetici maggiormente utilizzati dai software commerciali per l'elaborazione di immagini da TCp [6]. Questo metodo, che fa uso del *principio di diluizione dell'indicatore*, consente di calcolare il valore della perfusione utilizzando scansioni di breve durata. L'acquisizione dei dati infatti avviene prima e durante la fase di first pass e consente al paziente di effettuare l'esame a respiro sospeso, limitando così il problema degli artefatti da movimento [3].

3.1 Principi e assunzioni del modello maximum slope

Come riportato in [11], il metodo del *maximum slope* è stato inizialmente descritto utilizzando delle microsfere colorate o di radio tracciante. Iniettando tali particelle in arteria infatti è possibile notare che, andando verso il tessuto, le microsfere si distribuiscono all'interno delle varie arteriole in quantità proporzionali al flusso sanguigno di ciascun vaso. Giunte nella rete capillare le microsfere rimangono intrappolate e si accumulano all'interno dei microvasi. Misurando la quantità totale di microsfere accumulate in una determinata area possiamo quindi stimare la perfusione di quella zona vascolare. Il rapporto di accumulo delle microsfere invece risulta proporzionale al valore di pendenza della curva di accumulo delle microsfere stesse. Da un punto di vista matematico il numero di microsfere estratte da una rete vascolare locale (che è proporzionale al valore di perfusione della rete vascolare stessa) può essere descritto con il principio di Fick [11].

Se al posto delle microsfere viene iniettato il mezzo di contrasto, il principio di Fick ci consente di scrivere la concentrazione tissutale del tracciante come prodotto tra il valore del BF e il valore di concentrazione del mezzo di contrasto in arteria [17]. 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 [18].

Affinché il modello del *maximum slope* sia valido devono coesistere tre condizioni:

- il flusso sanguigno tissutale deve essere minimamente perturbato dalla presenza del mezzo di contrasto [19];
- i valori della TCC tissutale aumentano in modo proporzionale alla quantità di mezzo di contrasto entrato nel tessuto [17];
- il rapporto massimo di *enhancement* tissutale deve verificarsi prima di qualsiasi fuoriuscita di tracciante dal tessuto al sistema venoso (condizione di *no venous outflow*) [17, 19, 3].

Nel caso in cui quest'ultima condizione non esista, il valore di perfusione sarà sottostimato a causa della fuoriuscita del tracciante dal tessuto. Per evitare il problema sarà quindi necessario somministrare al paziente un bolo di mezzo di contrasto molto breve e con elevato rapporto di iniezione [17, 11]. In figura 16 vi sono rappresentate le TCC arteriosa, tissutale e della vena splenica ottenute durante un esame TCp e riportate da Wintermark in [11].

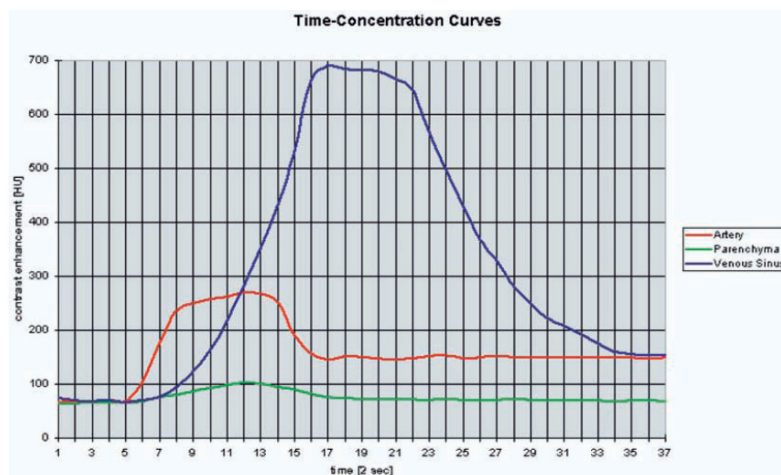


Figura 16: Confronto tra TCC arteriosa (in rosso), tissutale (in verde) e venosa (in blu) ottenute a partire da un esame epatico [11].

3.2 La perfusione

Come proposto in [18], per calcolare il valore di perfusione tissutale a partire dai dati TCC contenuti nelle immagini di un esame TCp, è necessario descrivere la rete vascolare con un modello monocompartimentale. Tale modello prevede che il sangue trasportato all'interno delle arteriole giunga al tessuto per poi abbandonarlo istantaneamente scorrendo all'interno delle venule. Assumendo che la TCC individuata nelle arteriole $C_{art}(t)$ corrisponda alla TCC individuata in aorta $C_a(t)$ traslata nel tempo di una quantità di tempo finita (pari al tempo impiegato dal tracciante per arrivare in aorta), possiamo affermare che il picco di concentrazione trovato in aorta e nelle arteriole ha lo stesso valore:

$$C_{art}(t)|_{\max} = C_a(t)|_{\max} \quad (1)$$

In figura 17 sono rappresentate la TCC delle arteriole e la TCC di aorta.

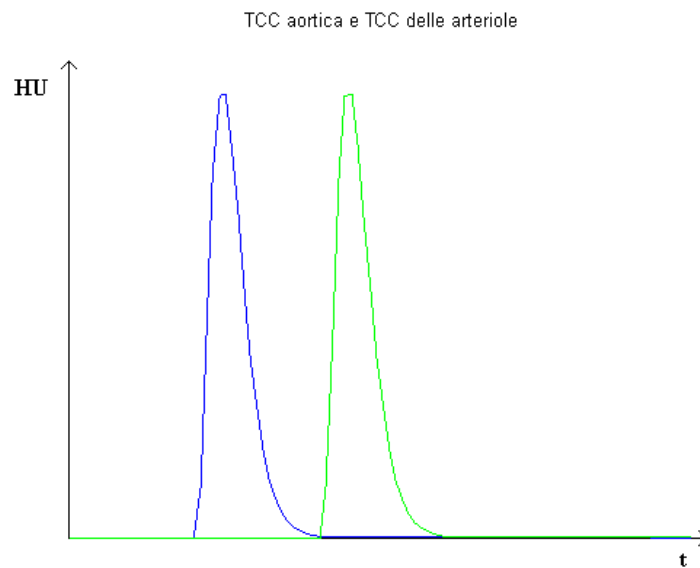


Figura 17: TCC delle arteriole (in verde) e TCC di aorta (in blu).

Come affermato in [18], la quantità di tracciante che arriva nel voxel di tessuto in un intervallo di tempo dt sarà pari alla variazione della quantità di mezzo di contrasto presente all'interno del voxel:

$$F \cdot dt \cdot [C_{art}(t) - C_{ven}(t)] = d[C(t) \cdot V] \quad (2)$$

dove F e V rappresentano rispettivamente i valori del flusso e del volume presenti all'interno di uno specifico voxel, $C_{ven}(t)$ è la TCC delle venule e $C(t)$ è la TCC del pixel tissutale.

La perfusione è definita come rapporto tra il flusso e il volume del pixel di tessuto considerato. Estrahendo il V dall'operatore di derivata e applicando i limiti è quindi possibile calcolare la perfusione dalla (2) come segue:

$$Perfusion = \frac{F}{V} = \frac{\frac{d}{dt}(C(t))}{C_{art}(t) - C_{ven}(t)} \quad (3)$$

Come riportato in [18], tale rapporto deve essere calcolato quando il denominatore e il numeratore sono dei massimi e l'errore è ridotto. La (3) deve quindi essere calcolata nell'istante di tempo in cui la TCC tissutale raggiunge il valore di picco nella fase di salita della curva. In tale istante di tempo la TCC venosa assume valori trascurabili. Tenendo conto della (1), possiamo quindi riscrivere la (3) come segue:

$$Perfusion = \frac{\frac{d}{dt}(C(t))|_{\max}}{C_a(t)|_{\max}} \quad (4)$$

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) [18, 3]. In figura 18 è rappresentata una TCC tissutale nella

quale viene indicato il punto di *maximum slope* ovvero il punto in cui si raggiunge la pendenza massima della curva nella sua fase di salita.

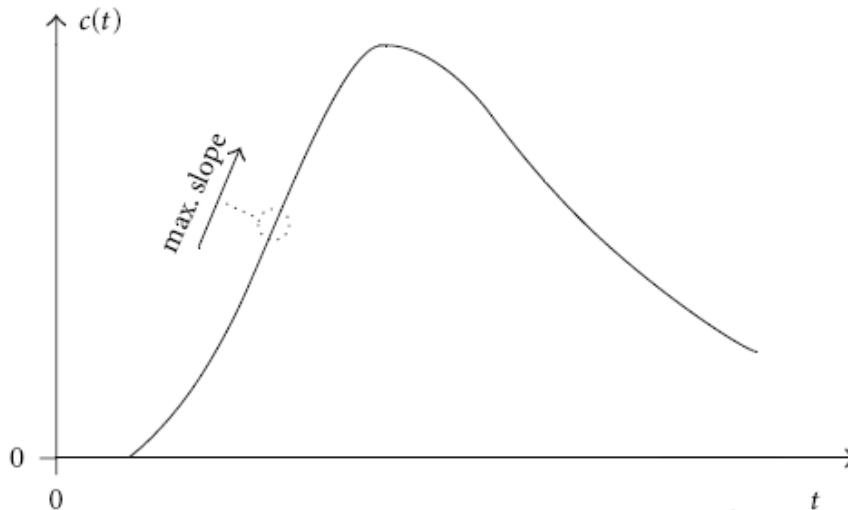


Figura 18: TCC tissutale nella quale viene indicato il punto di *maximum slope*.

3.3 Modelli parametrici e modelli non parametrici

Prima di calcolare la perfusione utilizzando il modello del *maximum slope*, le TCC possono essere elaborate con una serie di filtri spazio temporali. Spesso però, il *preprocessing* dei dati non è sufficiente per ottenere risultati accurati, la cui stima è altamente influenzata dal livello di qualità delle immagini. Al fine di migliorare l'accuratezza della stima dei parametri di perfusione si possono utilizzare metodi parametrici o non parametrici. I primi fanno uso di una serie di ipotesi supplementari che determinano a priori alcune caratteristiche della TCC tissutale. Tale curva verrà calcolata facendo uso di una tecnica di minimizzazione (come la minimizzazione ai minimi quadrati) 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, ed effettuano un *fitting* dei dati che risulta essere più fedele alla loro natura, secondo criteri locali (ad esempio, imponendo vincoli sulla *regolarità* del segnale).

In figura 19 sono rappresentate due curve: la blu è stata ottenuta utilizzando l'interpolazione con il metodo *Natural Cubic Spline* mentre la verde è stata ottenuta facendo uso di un modello parametrico ai minimi quadrati.

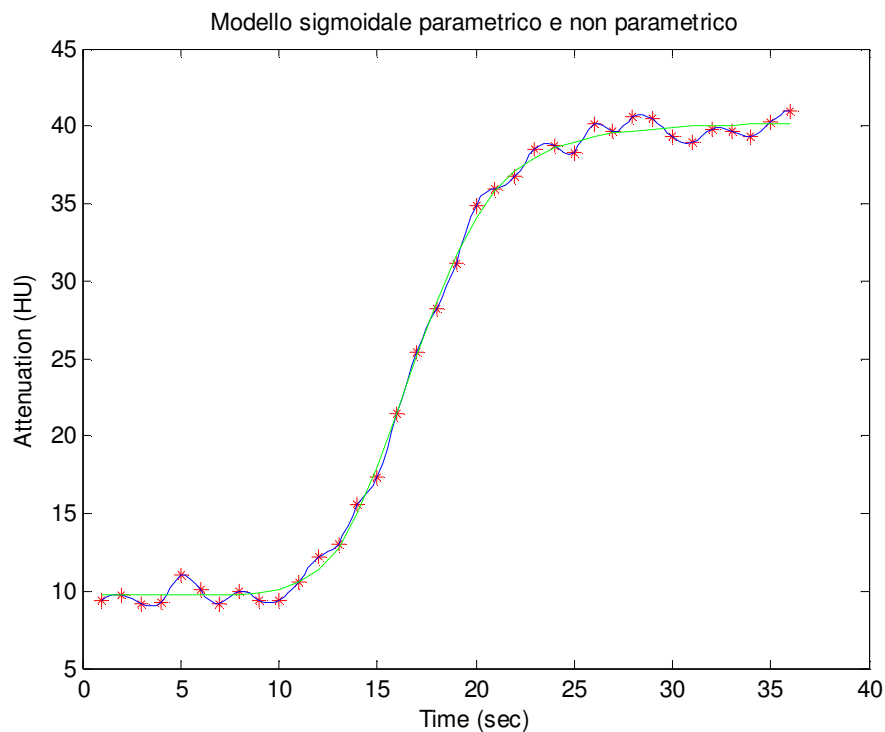


Figura 19: Confronto tra curve ottenute con modello parametrico (in verde) e non parametrico (in blu).

3.4 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 debba essere composta dalle tre fasi rappresentate in figura 20: una fase di *baseline*:

- rappresenta il periodo di tempo che precede l'arrivo del bolo di mezzo di contrasto nel tessuto;
- una fase di salita: rappresenta l'ingresso nel tessuto del mezzo di contrasto contenuto nel sangue;
- una breve fase di discesa: rappresenta la fuoriuscita dal tessuto del mezzo di contrasto contenuto nel sangue.

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.

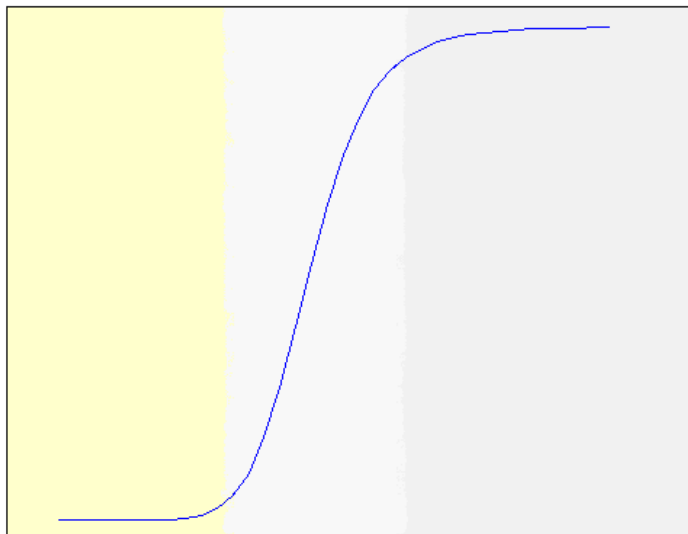


Figura 20: Fasi della sigmoide. A sinistra è evidenziata la fase di *baseline*, al centro la fase di salita e a destra la fase discesa

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 per mezzo della seguente equazione:

$$Y_{AR}(m) = \sum_{k=1}^p a(k)Y_{AR}(m-k) + \eta(m) \quad (5)$$

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 21 è riportato un esempio di segnale che subisce un filtraggio autoregressivo (in blu il segnale originale, in verde quello filtrato).

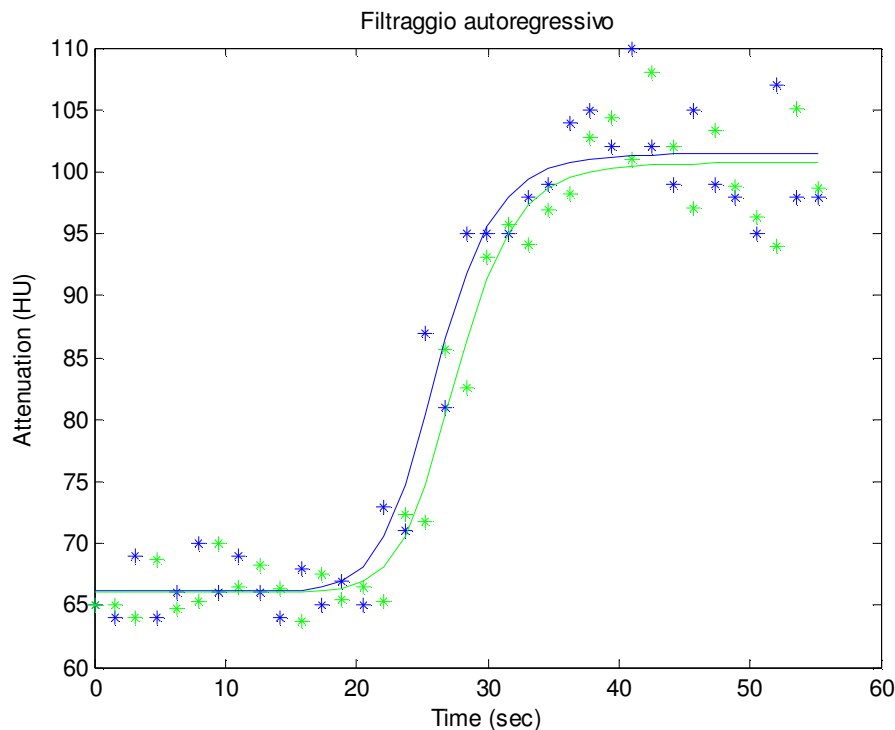


Figura 21: Confronto tra segnale originale (in blu) e segnale filtrato con modello autoregressivo (in verde).

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 sigmoidali proposti.

3.5 Modelli sigmoidali

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 più utilizzati vi è il modello sigmoidale utilizzato da Hazle in [20]:

$$E(m) = \frac{a_0}{1 + e^{\left(-\left(\frac{t-a_2}{a_2}\right)\right)}} \cdot e^{\frac{t-a_1}{a_3}} \quad (6)$$

dove a_0 rappresenta la variazione di altezza della sigmoide nella fase di salita, a_1 è l'istante di tempo in cui la curva raggiunge la metà della fase di salita, a_2 è la durata della fase di salita e a_3 è la costante di tempo del *delayed enhancement*. Approssimando l'outflow come un dato a valore costante, è possibile riscrivere la (6) in una forma a tre parametri che può essere a sua volta utilizzata per il *fitting* dei dati:

$$E(m) = \frac{a_0}{1 + e^{\left(-\left(\frac{t-a_2}{a_2}\right)\right)}} \quad (7)$$

I parametri del modello sigmoidale di Hazle sono rappresentati in figura 22.

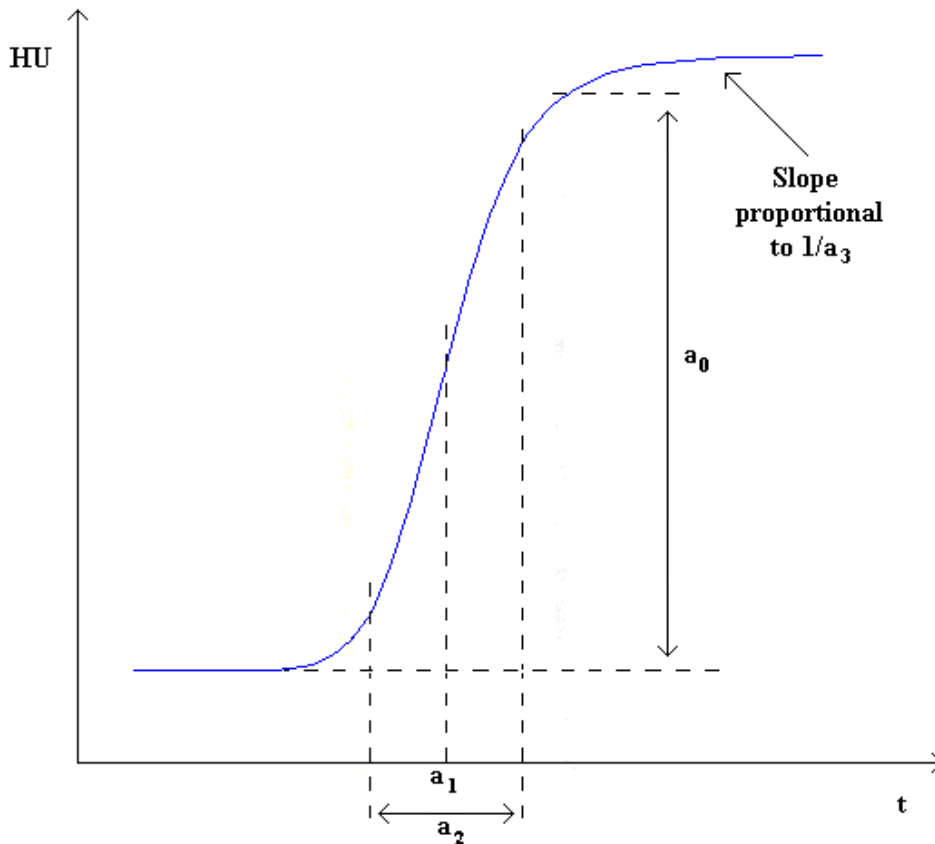


Figura 22: Sigmoide utilizzata da Hazle con relativi parametri.

Però, il modello sigmoidale più utilizzato in farmacologia per la descrizione della farmacocinetica e della farmacodinamica è il modello di Hill [21]. La sua capacità di fittare i dati sperimentali nei casi più difficili (quelli in cui la relazione tra concentrazione del farmaco ed effetti del farmaco non è lineare e tende a saturare) lo ha reso il modello più adatto a descrivere le complesse dinamiche farmacologiche. Come riportato in [21], l'espressione base del modello di Hill è data da un'equazione a tre parametri. Tale equazione può però essere riformulata in modi diversi al fine di soddisfare al meglio le necessità della ricerca che si sta effettuando. La forma del modello di Hill utilizzata in questo lavoro è la seguente equazione a quattro parametri:

$$E(m) = E_0 + \frac{E_{\max} - E_0}{1 + \left(\frac{Ec_{50}}{m}\right)^\alpha} \quad (8)$$

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 α è la pendenza della curva nella fase di salita. Tale forma consente di modellare (anche se in modo semplificato) i tre comportamenti principali della dinamica del tracciante descritta nei precedenti paragrafi. I parametri dell'equazione di Hill sono indicati in figura 23.

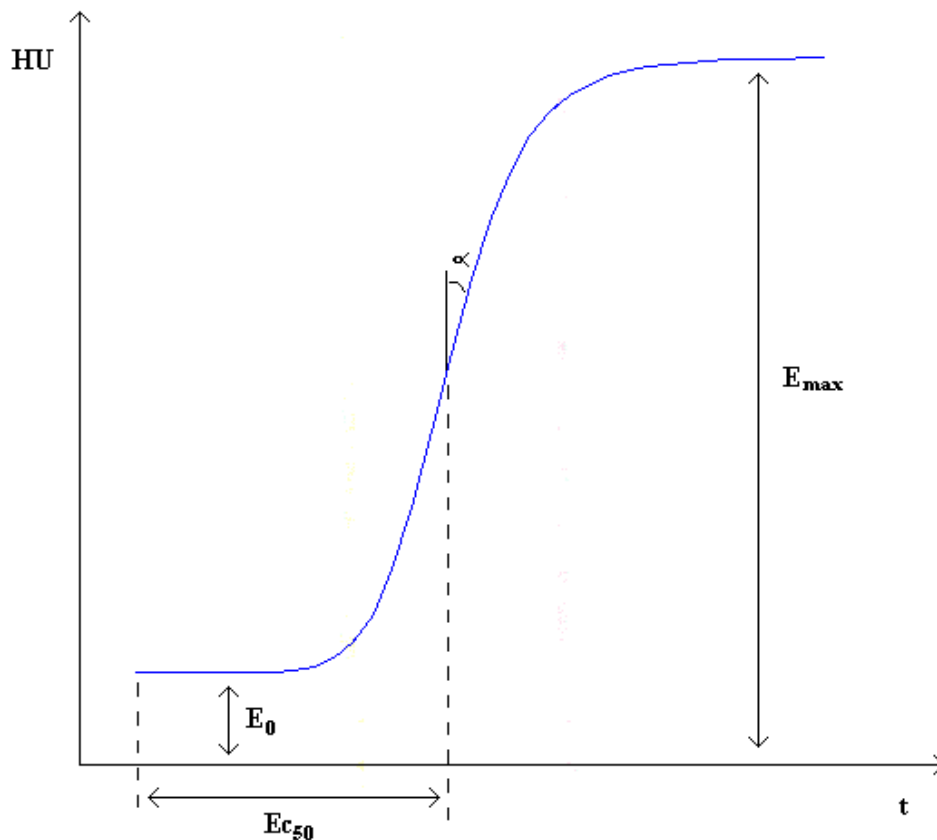


Figura 23: Parametri dell'equazione di Hill.

CAPITOLO 4

Il modello cinetico Deconvoluzionale

Uno dei modelli cinetici maggiormente utilizzati nello studio dei parametri perfusionali da immagini da TCp è il metodo deconvoluzionale [5, 16, 22]. Questo modello fa uso dell'operatore matematico di deconvoluzione per confrontare la TAC relativa all'input arterioso con le TAC della ROI tissutale. Grazie a questa operazione è possibile ottenere una *funzione dell'impulso residuo*, ovvero una curva teorica tempo-concentrazione del mezzo di contrasto presente nel tessuto analizzato, a partire dalla quale sarà possibile calcolare i vari parametri perfusionali. Durante la fase di first pass si può assumere che il tracciante sia presente solo nel compartimento vascolare in quanto la quantità di mezzo di contrasto che diffonde nell'interstizio è molto piccola. Di conseguenza, se vengono utilizzate solo le prime immagini della scansione (generalmente entro 45–60 secondi dall'inizio della somministrazione del mezzo di contrasto) è possibile calcolare con buona accuratezza il flusso di sangue, il volume sanguigno e il tempo di transito medio del sangue presente all'interno dei microvasi.

4.1 Principi del modello deconvoluzionale

Il modello deconvoluzionale si basa su due principi: il principio del volume centrale e la convoluzione. Il principio del volume centrale considera le reti vascolari locali come se fossero volumi isolati, dotati di un input arterioso e di un output venoso ed afferma che l'intera quantità di indicatore introdotto in ciascuno di questi volumi isolati, verrà prima o poi espulso. In figura 24 viene raffigurato uno schema a blocchi che rappresenta tale modello.

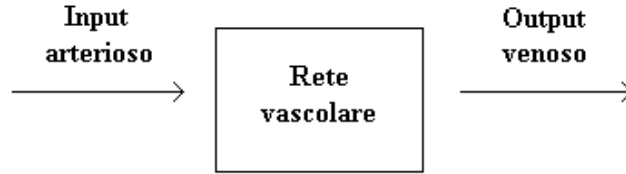


Figura 24: Schema a blocchi di una rete vascolare locale rappresentata secondo il principio del volume centrale.

L'operatore matematico di convoluzione invece viene utilizzato per esprimere la TAC di output venoso $C_v(t)$ in funzione della TAC di input arterioso $C_a(t)$. La TAC $C_v(t)$ infatti può essere espressa attraverso la convoluzione tra la TAC $C_a(t)$ e la funzione di impulso $h(t)$ [23]:

$$C_v(t) = C_a(t) \otimes h(t) \equiv \int_0^t C_a(\tau)h(t-\tau)d\tau \quad (1)$$

L'operatore matematico di convoluzione è un operatore con memoria che considera la curva tempo-concentrazione arteriosa, in ingresso all'elemento di volume di interesse, come una sequenza di boli ideali di mezzo di contrasto scalati e ritardati nel tempo. In questo modo, la risposta del sistema potrà essere descritta dalla somma di una serie di funzioni di risposta a loro volta scalate e ritardate nel tempo. All'interno della rete vascolare, le particelle che compongono ciascun bolo di tracciante seguiranno percorsi diversi e i loro tempi di transito dipenderanno dalle caratteristiche di distribuzione del flusso sanguigno e della struttura vascolare. La funzione densità di probabilità dei tempi di transito, detta anche funzione di trasporto e indicata con $h(t)$, dipenderà quindi sia dalle caratteristiche anatomiche della rete vascolare locale sia dal comportamento del tracciante. La sua estensione temporale sarà invece legata al *range* di valori coperto dai tempi di transito delle particelle di indicatore che attraversano i

vari percorsi presenti all'interno della rete vascolare [23,25,26,27]. La funzione di trasporto $h(t)$ fa riferimento al mezzo di contrasto che giunge nella rete vascolare e da cui progressivamente si allontana. Il processo di eliminazione del mezzo di contrasto dal sistema vascolare è invece descritto dalla funzione residua $R(t)$ rappresentata in figura 25. La funzione d'impulso e la funzione residua si riferiscono quindi a due aspetti diversi dello stesso fenomeno. La relazione matematica che lega $h(t)$ ad $R(t)$ può essere descritta come segue:

$$R(t) = 1 - \int_0^t h(\tau) d\tau \quad (2)$$

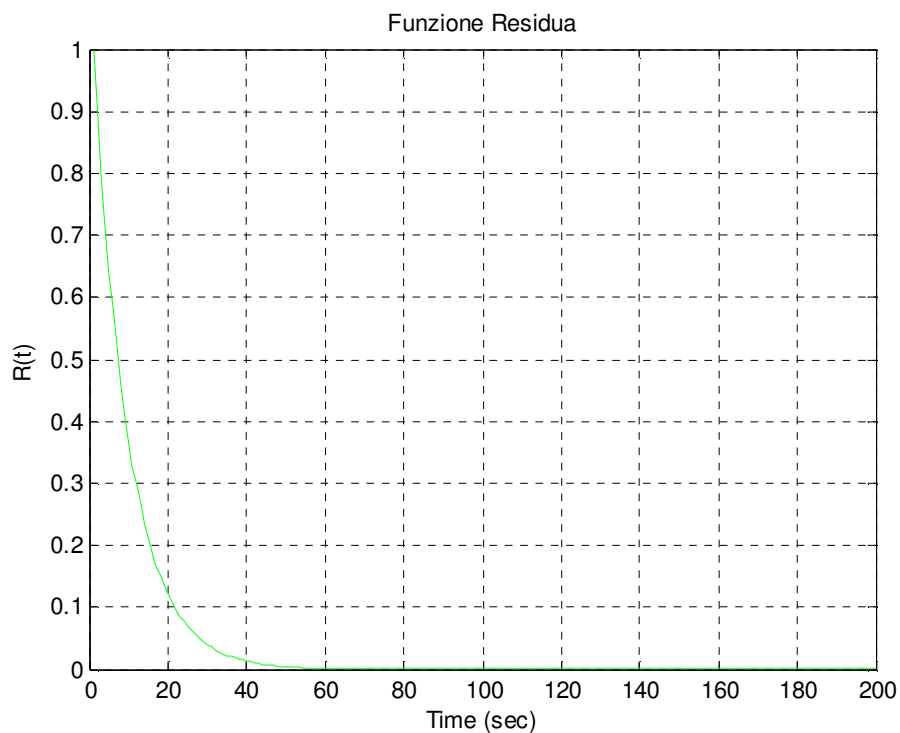


Figura 25: Funzione residua $R(t)$ ideale.

Siccome $h(t)$ è una funzione di densità di probabilità, si ha che $R(t)$ è una funzione positiva che decresce nel tempo. Se all'istante t_0 viene iniettato un bolo di tracciante di volume unitario, si avrà $R(t_0) = 1$ in

quanto all'istante t_0 tutto il mezzo di contrasto è presente all'interno della rete vascolare. Se dopo un tempo t_N tutto il mezzo di contrasto avrà abbandonato la rete vascolare, si avrà $R(t=t_N) = 0$. Siccome all'interno della rete vascolare si verifica il fenomeno del ricircolo, questo modello è valido solo durante la fase di first pass del mezzo di contrasto, e non durante la fase interstiziale.

4.2 Parametri perfusionali e sviluppo algebrico del modello deconvoluzionale

Facendo uso del modello di deconvoluzione, è possibile ricavare alcuni parametri di perfusione come il MTT, il BF e il BV. Infatti a partire dalla funzione d'impulso $h(t)$ è possibile calcolare il MTT come segue:

$$MTT = \frac{\int_{-\infty}^{\infty} th(\tau)d\tau}{\int_{-\infty}^{\infty} h(\tau)d\tau} \quad (3)$$

Il BV invece può essere espresso in funzione della TAC di input arterioso $C_a(t)$ e della TAC relativa ad un determinato volume tissutale di interesse $C(t)$. Il BV può quindi essere calcolato come:

$$BV = \frac{\int_{-\infty}^{\infty} C(\tau)d\tau}{\int_{-\infty}^{\infty} C_a(\tau)d\tau} \quad (4)$$

Grazie al teorema del volume centrale è infine possibile esprimere il BF in funzione dei valori del BV e del MTT. Infatti tali parametri

perfusionali risultano legati tra loro dalla seguente relazione matematica:

$$MTT = \frac{BV}{BF} \quad (5)$$

A partire dalle immagini ottenute effettuando un esame TCp, è possibile conoscere la TAC $C_a(t)$ di input arterioso e la TAC $C(t)$ relativa ad un determinato volume di interesse tissutale. Grazie a questi dati è quindi possibile calcolare il BV facendo uso dell'equazione (4). Purtroppo però siccome l'andamento della funzione di transito $h(t)$ non è noto (in quanto dipende dalle caratteristiche del tracciante utilizzato e della rete vascolare analizzata) non è possibile calcolare immediatamente il MTT facendo uso dell'equazione (3). Al fine di aggirare tale ostacolo sarà necessario riscrivere la TAC $C(t)$ relativa ad una determinata ROI tissutale in funzione del BF. In figura 26 e 27 vengono rappresentate le TAC di input arterioso e tissutale.

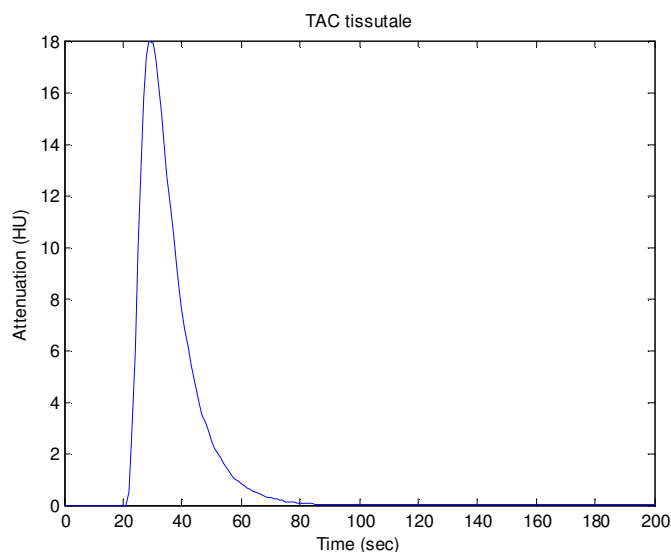


Figura 26: TAC tissutale ideale.

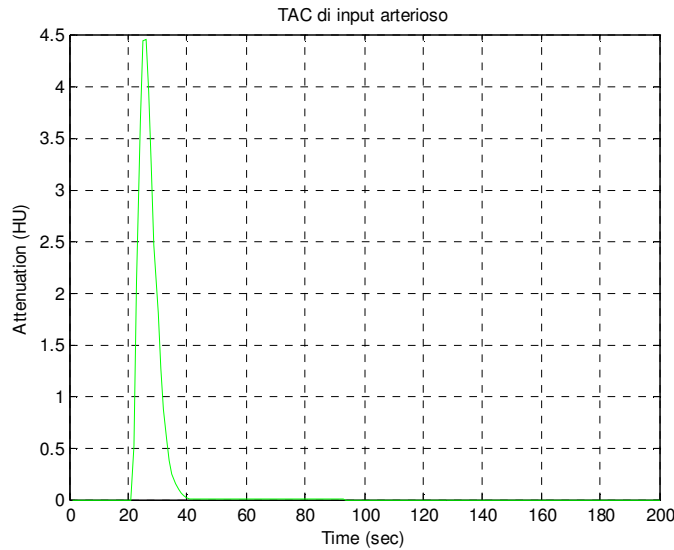


Figura 27: TAC di input arterioso.

Utilizzando l'operatore di convoluzione, sarà quindi possibile definire la TAC $C(t)$ come segue:

$$C(t) = BF \cdot C_a(t) \otimes R(t) = BF \int_0^t C_a(\tau) R(t - \tau) d\tau \quad (6)$$

Visto che non conosciamo a priori $R(t)$, in quanto dipende dalle caratteristiche della rete vascolare analizzata, per ricavare il BF saremo costretti ad affrontare il problema inverso. Ciò significa che dovremo effettuare una deconvoluzione risolvendo l'equazione integrale rispetto ad un *kernel* sconosciuto. Il processo di deconvoluzione può essere realizzato in due modi diversi [23,25,27].

Il primo metodo, chiamato di *deconvoluzione parametrica*, consiste nell'ammettere una serie di ipotesi supplementari che riguardano la struttura anatomica del sistema vascolare ed il comportamento dell'indicatore. Grazie a queste supposizioni, è possibile definire la forma di $R(t)$: Ostergaard, ad esempio, ha descritto in [27] la funzione residua utilizzando un esponenziale decrescente del primo ordine.

Facendo uso di una minimizzazione non lineare ai minimi quadrati, saremo in grado di individuare i parametri dell'equazione (6) che fittano al meglio la TAC tissutale e di calcolare i valori del MTT e del BF. Il vantaggio di questo approccio risiede nella riduzione del numero di gradi di libertà della forma di $R(t)$ che rende più stabile la deconvoluzione dell'equazione (6).

Il secondo metodo, chiamato di *deconvoluzione non parametrica*, consiste invece nel determinare $R(t)$ insieme al BF. Sapendo che nell'istante iniziale t_0 la funzione residua ha valore unitario, è quindi possibile estrarre il valore del BF misurando nell'istante di tempo t_0 l'altezza della curva $BF \cdot R(t)$ estratta con la deconvoluzione. Una volta noto il valore del BF è possibile risalire alla vera forma della funzione residua e mediante l'equazione (2) alla funzione d'impulso $h(t)$. Infine sfruttando le equazioni (3) e (5) è possibile stimare il MTT ed il BV. In alternativa, è possibile determinare il MTT misurando l'area sotto la curva di $R(t)$. In figura 28 è rappresentata la curva $BF \cdot R(t)$ estratta con il metodo di deconvoluzione parametrica e con qualche indicazione sui parametri perfusionali.

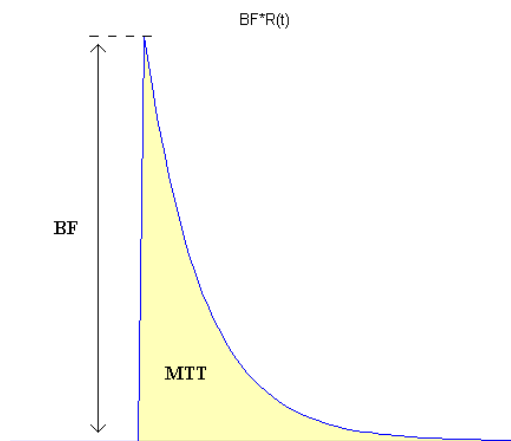


Figura 28: Curva $BF \cdot R(t)$ estratta con il metodo di deconvoluzione non parametrica. L'altezza della curva corrisponde al valore del BF mentre l'area sotto la curva (quella in giallo) al valore di MTT.

Il vantaggio della deconvoluzione non parametrica risiede nel fatto che questa tecnica non necessita di ipotesi aggiuntive che, per quanto realistiche, sono sempre delle supposizioni. Questo metodo risulta quindi migliore della deconvoluzione parametrica e può essere risolto in due modi: ricorrendo ai teoremi di convoluzione sulle trasformate di Fourier e di Laplace o utilizzando l'approccio algebrico.

Denotando con $F[\]$ la trasformata di Fourier, il teorema di convoluzione afferma che, date due funzioni $a(t)$ e $b(t)$, la trasformata di Fourier della loro convoluzione è pari al prodotto tra le trasformate di Fourier delle due funzioni:

$$F[a(t) \otimes b(t)] = F[a(t)] \cdot F[b(t)] \quad (7)$$

Utilizzando la (7) possiamo riscrivere l'equazione (6) nella seguente forma:

$$F[c(t)] = BF \cdot F[C_a(t) \otimes R(t)] = BF \cdot F[C_a(t)] \cdot F[R(t)] \quad (8)$$

Dalla (8) si evince che possiamo calcolare il prodotto tra $R(t)$ ed il BF come inversa della trasformata di Fourier del rapporto tra la trasformata della TAC $C_a(t)$ e la trasformata della TAC $C(t)$:

$$R(t) \cdot BF = F^{-1} \left[\frac{F[C(t)]}{F[C_a(t)]} \right] \quad (9)$$

dove $F^{-1}[\]$ denota la trasformata di Fourier inversa. Così posto il metodo della trasformata è molto sensibile al rumore. Per ridurre l'effetto, solitamente viene applicato un filtro prima di effettuare la trasformata di Fourier. Infatti, siccome i segnali fisiologici si manifestano con una potenza elevata alle basse frequenze mentre il rumore si manifesta in corrispondenza delle alte frequenze, utilizzando un filtro con un'adeguata frequenza di taglio, è possibile

eliminare le componenti di rumore conservando quelle fisiologiche [27].

L'approccio algebrico è stato ampiamente utilizzato in letteratura per l'analisi della funzione di trasporto del tracciante. Questo metodo si basa sulla riformulazione algebrica dell'integrale di convoluzione presente nell'equazione (6), che verrà riscritto in forma matriciale. Campionando i valori delle TAC $C_a(t)$ e delle TAC $C(t)$ negli istanti di tempo t_1, t_2, \dots, t_N , con passo di campionamento Δt , è infatti possibile discretizzare la convoluzione dell'equazione (6) nel seguente modo:

$$C(t_i) = BF \cdot \int_0^{t_i} C_a(\tau) \cdot R(t - \tau) \cdot d\tau \approx BF \cdot \Delta t \cdot \sum_{j=0}^i C_a(t_j) \cdot R(t_i - t_j) \quad (10)$$

Riscrivendo la (10) in forma matriciale si ottiene:

$$\begin{pmatrix} C(t_1) \\ C(t_2) \\ \vdots \\ C(t_N) \end{pmatrix} = BF \cdot \Delta t \cdot \begin{pmatrix} C_a(t_1) & 0 & \dots & 0 \\ C_a(t_2) & C_a(t_1) & \dots & 0 \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ C_a(t_N) & C_a(t_{N-1}) & \dots & C_a(t_1) \end{pmatrix} \cdot \begin{pmatrix} R(t_1) \\ R(t_2) \\ \vdots \\ R(t_N) \end{pmatrix} \quad (11)$$

ovvero

$$C = BF \cdot \Delta t \cdot C_a \cdot R \quad (12)$$

Dove [23,27]

$$C = \begin{pmatrix} C(t_1) \\ C(t_2) \\ \vdots \\ C(t_N) \end{pmatrix}$$

$$R = \begin{pmatrix} R(t_1) \\ R(t_2) \\ \vdots \\ R(t_N) \end{pmatrix}$$

$$C_a = \begin{pmatrix} C_a(t_1) & 0 & \dots & 0 \\ C_a(t_2) & C_a(t_1) & \dots & 0 \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ C_a(t_N) & C_a(t_{N-1}) & \dots & C_a(t_1) \end{pmatrix}$$

Tale discretizzazione però introduce degli errori che vengono generalmente in parte compensati riscrivendo gli elementi $\alpha_{i,j}$ che compongono la TAC $C_a(t)$ nel seguente modo [27,28]:

$$\alpha_{i,j} = \begin{cases} (C_a(t_{i-j-1}) + 4C_a(t_{i-j}) + C_a(t_{i-j+1})) / 6 & 0 \leq j \leq i \\ 0 & \text{altrove} \end{cases} \quad (13)$$

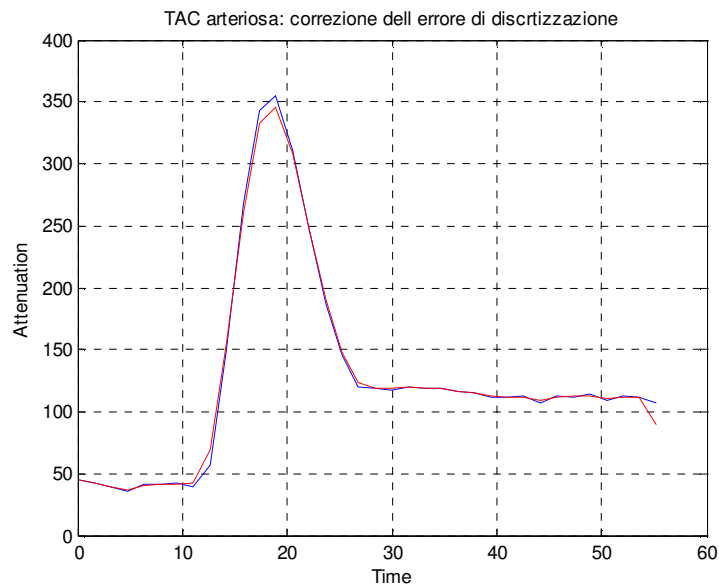


Figura 29: Esempio di TAC arteriosa prima (in blu) e dopo (in rosso) la correzione dell'errore di discretizzazione.

4.3 Formulazione “block circolant”

Osservando l'equazione (11), ci rendiamo conto che essa è fondata sul principio di causalità degli eventi, ovvero si basa sul fatto che il mezzo di contrasto non possa raggiungere il tessuto analizzato prima di essere arrivato nell'arteria su cui è stata posizionata la ROI di input arterioso. In realtà però, quando stiamo analizzando i polmoni o quando la ROI viene posizionata su un'arteria lesionata (affetta per esempio da una forte stenosi) tale ipotesi può non verificarsi. In tal caso, la soluzione trovata non è più da considerare attendibile. In figura 30 sono rappresentate le TCC di input arterioso e tissutale nel caso in cui non vi siano ritardi di propagazione del bolo. In figura 31 e 32 invece sono riportate le TCC di input arterioso e tissutale che si hanno in caso di anticipo o ritardo dell'arrivo del bolo nel tessuto rispetto all'istante di arrivo nell'arteria.

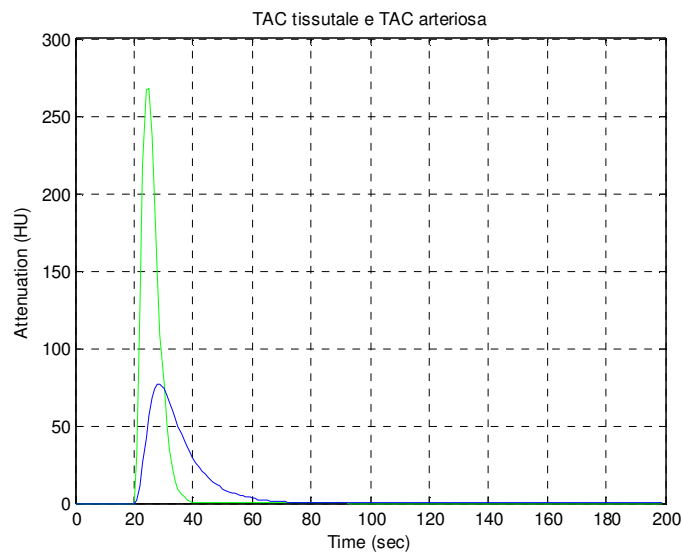


Figura 30: Esempio di TAC tissutale (in blu) e di TAC di input arterioso (in verde) nel caso in cui non vi sia ritardo o anticipo di propagazione del tracciante nella rete vascolare.

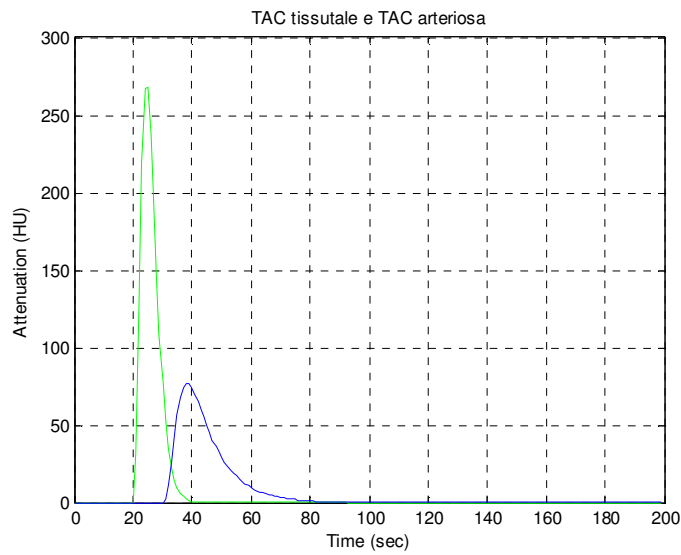


Figura 31: Esempio di TAC tissutale (in blu) e di TAC di input arterioso (in verde) nel caso in cui il bolo di tracciante arrivi nel tessuto in ritardo rispetto all'arteria dove è stata posizionata la ROI.

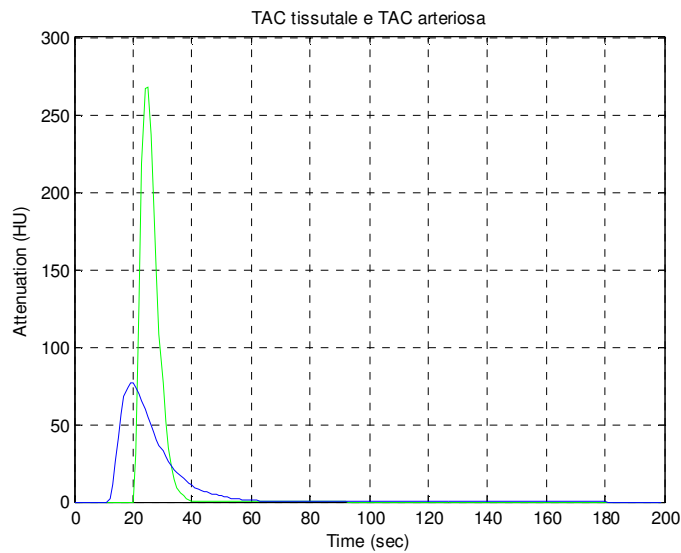


Figura 32: Esempio di TAC tissutale (in blu) e di TAC di input arterioso (in verde) nel caso in cui il bolo di tracciante arrivi nel tessuto in anticipo rispetto all'arteria dove è stata posizionata la ROI.

Al fine di poter ottenere una soluzione attendibile anche in caso di anticipo dell'arrivo del bolo nel tessuto rispetto all'arteria, dovremmo sostituire gli N elementi della TAC $C_a(t_i)$ con gli N elementi della TAC $C_a(t_i-t_d)$, dove t_d è il valore del ritardo tra le due curve. Purtroppo però il valore del ritardo t_d non è noto per cui l'unico modo per ottenere una soluzione accurata della funzione residua è quello di applicare la formulazione *block circulant*, ovvero di sostituire la deconvoluzione lineare con una deconvoluzione circolare. Tale struttura può essere ottenuta sostituendo gli elementi α_{ij} della $C_a(t)$ trovati nella (13) con gli elementi $a_{i,j}$ della matrice *block circulant* [28,29]:

$$a_{i,j} = \begin{cases} \alpha_{i,j} & j \leq i \\ \alpha_{M+i-j,1} & \text{altrove} \end{cases} \quad (14)$$

dove M è la nuova dimensione delle curve C e Ca (con $M \geq 2N$). Sostituendo alla TAC di input arterioso tale matrice, è possibile avere una struttura circolare che consente a R(t) di assumere valori non nulli prima dell'istante di inizio first pass. In questo modo la tecnica *block circulant* ammette situazioni in cui il bolo anticipa il suo arrivo nel tessuto rispetto all'arteria. In figura 33 e 34 sono rappresentate le curve R che si ottengono in caso di ritardo o di anticipo dell'istante di arrivo del bolo nel tessuto.

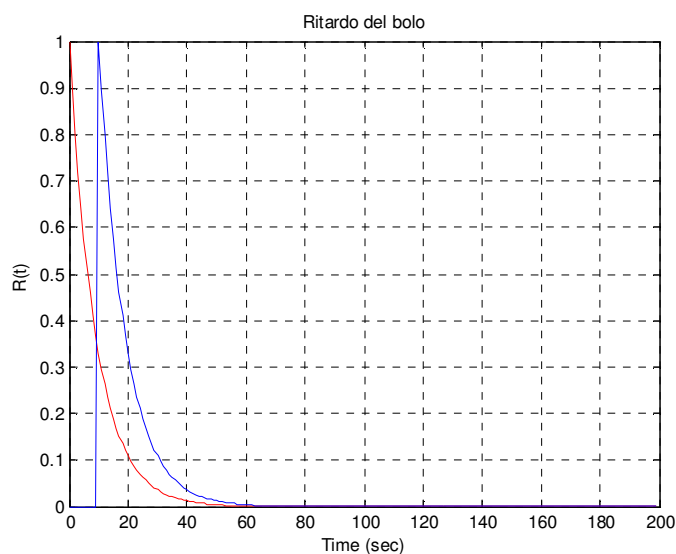


Figura 33: La curva in rosso rappresenta la $R(t)$ ideale che abbiamo nel caso in cui non vi sia ritardo o anticipo nella propagazione del tracciante. La curva in blu invece rappresenta la curva $R(t)$ ideale che abbiamo in caso di ritardo dell'arrivo del bolo nel tessuto rispetto all'arteria su cui è posizionata la ROI di input arterioso.

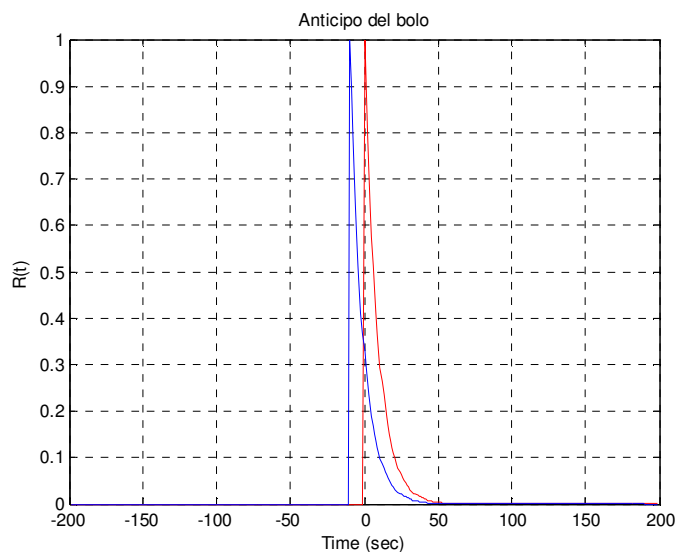


Figura 34: La curva in rosso rappresenta la $R(t)$ ideale che abbiamo nel caso in cui non vi sia ritardo o anticipo nella propagazione del tracciante. La curva in blu invece rappresenta la curva $R(t)$ ideale che

abbiamo in caso di anticipo dell'arrivo del bolo nel tessuto rispetto all'arteria su cui è posizionata la ROI di input arterioso.

La deconvoluzione circolare diviene particolarmente utile quando si analizzano delle aree corporee, come quella cerebrale, in cui si è costretti a scegliere l'input arterioso all'interno di vasi che possono essere soggetti a stenosi severe. Tale tecnica però, può rivelarsi utile anche quando analizziamo organi che contengono sul loro piano di imaging vasi arteriosi di grosso diametro che difficilmente incorrono in stenosi severe (come l'aorta). Nel caso dei polmoni ad esempio, è stato dimostrato che a causa della circolazione polmonare non sono rari i casi in cui si verifica un anticipo della fase di *enhancement* tissutale rispetto a quella arteriosa.

4.4 I metodi di regolarizzazione

Uno dei principali problemi del modello deconvoluzionale è legato alla natura dell'operatore matematico di convoluzione. Infatti la presenza dell'integrale nelle equazioni (1) e (6) le rende molto sensibili al rumore. In tali equazioni una variazione infinitesima dei valori di $C(t)$ provoca variazioni finite di $R(t)$. Per risolvere o limitare questo problema è necessario ricorrere ad un metodo di regolarizzazione.

4.4.1 Descrizione del problema

Consideriamo un problema lineare del tipo

$$d = Af + n, \quad A \in \mathfrak{R}^{m \times n} \quad (15)$$

dove d rappresenta l'insieme dei dati a disposizione, A è la matrice che descrive il sistema ed n è il rumore. Risolvere il problema lineare inverso significa stimare l'oggetto f a partire dalla conoscenza di A e dei dati d . Purtroppo però, se il problema è mal posto (ovvero se la soluzione può non esistere, se può non essere unica oppure se la soluzione può risultare instabile) è impossibile calcolare con precisione l'inversa della matrice A , a causa dell'errore generato dalla presenza di alcuni valori singolari molto piccoli, talvolta nulli. Al fine di misurare la qualità della ricostruzione di f , siamo perciò costretti a ricorrere a metodi quantitativi come il metodo dei minimi quadrati:

$$C(f) = \|d - Af\|^2 \quad (16)$$

Talvolta però, cercare di minimizzare la funzione ai minimi quadrati $C(f)$ può non essere la soluzione migliore. Infatti, nel caso in cui il rango di A sia inferiore ad n , esistono infinite soluzioni che minimizzano $C(f)$, inoltre il rumore (quando questo è presente) viene amplificato in direzione del vettore singolare con valore singolare più piccolo. Per questi motivi, di solito vengono definite una serie di ricostruzioni verosimili, ciascuna delle quali consistente con i dati, tra cui scegliere la soluzione del problema. In figura 35 è rappresentato un esempio di curva ottenuta risolvendo un problema lineare inverso mal posto a cui non è stato applicato alcun tipo di regolarizzazione.

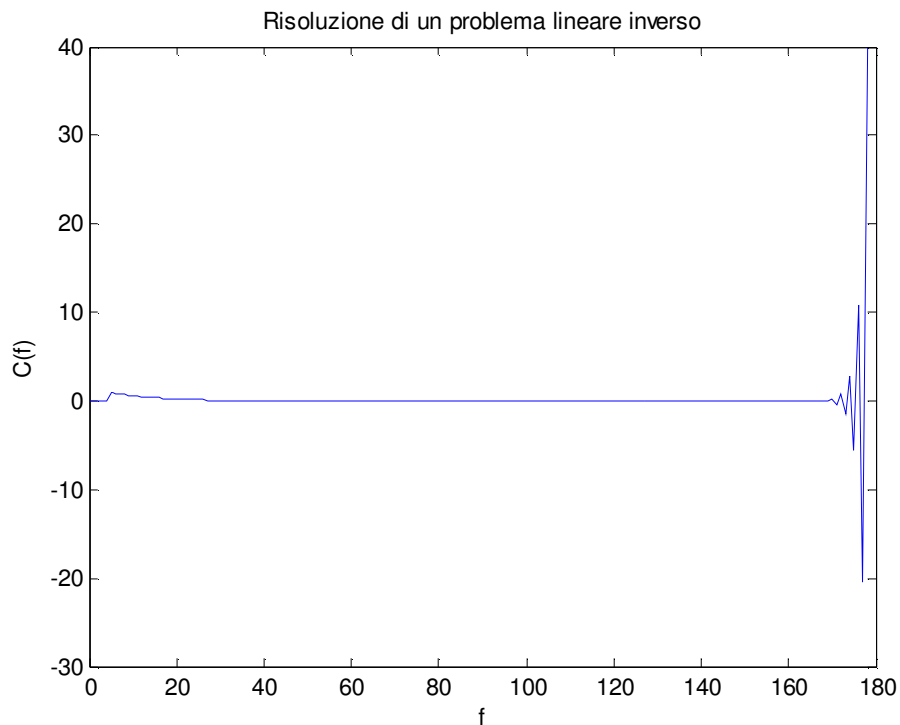


Figura 35: La curva rappresenta il risultato della risoluzione di un problema lineare inverso mal posto a cui non è stato applicato alcun metodo di regolarizzazione. Curva $R(t)$ ottenuta senza applicare alcun metodo di regolarizzazione.

Al fine di ottenere la soluzione analitica sarà necessario inserire alcuni criteri semplificativi ed alcune informazioni aggiuntive che ci indirizzino ad una giusta scelta di f . Tutto ciò può essere effettuato introducendo una funzione $\Omega(f)$ che rappresenta la nostra avversione ad una particolare ricostruzione di f .

Ad esempio, se decidessimo di scegliere la soluzione del problema ai minimi quadrati tra un insieme di soluzioni verosimili dovremmo scrivere:

$$\Omega(f) = \|f\|^2 \quad (17)$$

Nel caso in cui sapessimo che la nostra soluzione deve avvicinarsi ad una soluzione di default f^∞ dovremmo inserire la funzione

$$\Omega(f) = \|f - f^\infty\|^2 \quad (18)$$

Più in generale, se non fosse la norma di $f - f^\infty$ a dover essere minimizzata, ma un operatore lineare L che agisce su questa differenza, dovremmo scrivere

$$\Omega(f) = \|L(f - f^\infty)\|^2 = (f - f^\infty)^T L^T L (f - f^\infty) \quad (19)$$

Se lo spazio dell'oggetto f è n -dimensionale e quello dei dati d è m -dimensionale, la matrice A sarà di dimensioni $m \times n$ e la matrice L sarà di dimensioni $p \times n$ dove $p \leq n$. Di solito L è la matrice identità o una matrice che rappresenta l'approssimazione alla derivata $(n-p)^{\text{esima}}$. Ad esempio, le seguenti matrici rappresentano rispettivamente l'approssimazione alla derivata prima e seconda

$$L_1 = \frac{1}{\Delta x} \begin{pmatrix} -1 & 1 & & & \\ & -1 & 1 & & \\ & & \ddots & \ddots & \\ & & & & -1 & 1 \end{pmatrix} \quad (20)$$

$$L_2 = \frac{1}{(\Delta x)^2} \begin{pmatrix} 1 & -2 & 1 & & & \\ & 1 & -2 & 1 & & \\ & & \ddots & \ddots & \ddots & \\ & & & & 1 & -2 & 1 \end{pmatrix} \quad (21)$$

Al fine di bilanciare le richieste spesso contrastanti delle equazioni (19) e (16), esistono molti metodi detti metodi di regolarizzazione. Tra questi, i più noti sono il metodo del troncamento della

decomposizione ai valori singolari (TSVD) ed il metodo di Tikhonov [30].

4.4.2 Metodo Truncated Singular Value Decomposition

Questo metodo si basa sulla decomposizione ai valori singolari della matrice A:

$$A = \sum_{i=1}^n \sigma_i u_i^T v_i \quad (22)$$

dove U e V (le matrici degli elementi u_i e v_i) sono due matrici ortogonali mentre S (la matrice degli elementi σ_i) è una matrice diagonale. Gli elementi σ_i presenti sulla diagonale di S sono detti valori singolari e sono ordinati in modo decrescente $\sigma_1 \geq \sigma_2 \geq \dots \geq \sigma_N$. Quando il problema è mal posto, il numero di condizionamento $\text{cond}(A)$ della matrice A, che rappresenta una stima della propagazione del rumore dai dati alla soluzione, è sempre molto elevato:

$$\text{cond}(A) = \frac{\sigma_1}{\sigma_n} \quad (23)$$

dove σ_1 e σ_n corrispondono rispettivamente al primo ed all'n-esimo valore singolare di A.

Inoltre, quando il sistema è mal condizionato, la sua soluzione risulta particolarmente sensibile alle perturbazioni. La soluzione al problema inverso di un sistema non perturbato, può essere scritto nella forma

$$f_{\text{exact}} = \sum_{i=1}^n \frac{u_i^T d_{\text{exact}}}{\sigma_i} v_i \quad (24)$$

Purtroppo però, quando non siamo in una condizione di idealità, il termine noto sarà affetto anche da una componente di errore e , e dovrà quindi essere riscritto nella forma:

$$d = d_{exact} + e \quad (25)$$

Di conseguenza, possiamo scrivere la soluzione al sistema perturbato come

$$f = \sum_{i=1}^n \frac{u_i^T d}{\sigma_i} v_i = \sum_{i=1}^n \frac{u_i^T d_{exact}}{\sigma_i} v_i + \sum_{i=1}^n \frac{u_i^T e}{\sigma_i} v_i = f_{exact} + \sum_{i=1}^n \frac{u_i^T e}{\sigma_i} v_i \quad (26)$$

In quest'ultima espressione, viene messo in evidenza il fatto che i principali responsabili dell'amplificazione del rumore sono i valori singolari più piccoli. Al fine di ridurre questo fenomeno ed ottenere una soluzione accettabile, il metodo delle TSVD va a scartare i valori singolari troppo piccoli, considerando una matrice che non abbia rango massimo ma che sia meglio condizionata. La soluzione al problema inverso potrà quindi essere riscritta per mezzo di un parametro filtrante φ_i nella forma

$$f = \sum_{i=1}^n \varphi_i \frac{u_i^T d}{\sigma_i} v_i \quad (27)$$

dove

$$\varphi_i = \begin{cases} 1 & 1 \leq i \leq k \\ 0 & i > k \end{cases} \quad (28)$$

k è un numero intero che corrisponde all'indice dell'ultimo valore singolare da considerare non trascurabile. k è detto parametro di

regolarizzazione. Il fattore filtro invece, assume valore unitario quando è moltiplicato per quei valori singolari considerati non trascurabili ($l \leq k$) e nullo per quei valori singolari che sono considerati trascurabili ($l > k$). Il valore delle componenti della soluzione regolarizzata nella direzione del valore singolare più significativo sono completamente determinate dai dati, mentre le altre componenti vengono impostate in modo tale da minimizzare la soluzione del problema inverso [30].

Applicando le TSVD all'equazione (12) è quindi possibile riscrivere C_a come combinazione delle matrici U, S e V:

$$C_a = USV^T \quad (29)$$

Al fine di ridurre la sensibilità della soluzione al rumore andremo a scartare le componenti del segnale che provocano l'oscillazione della soluzione senza portare informazione utile. Eliminando i valori singolari più piccoli di una certa soglia (ovvero effettuando il troncamento della decomposizione ai singoli valori), possiamo quindi regolarizzare il problema e trovare la miglior soluzione possibile nel senso dei minimi quadrati. Riscrivendo la matrice C_a dell'equazione (29) in forma inversa, potremo riscrivere l'equazione (P12) nella seguente forma [23,27,28,29]:

$$BF \cdot R = \Delta t^{-1} \cdot V S^{-1} U^T \cdot C \quad (30)$$

In figura 36 è rappresentato il gruppo di curve $BF \cdot R(t)$ che possiamo ottenere troncando le SVD a valori singolari diversi.

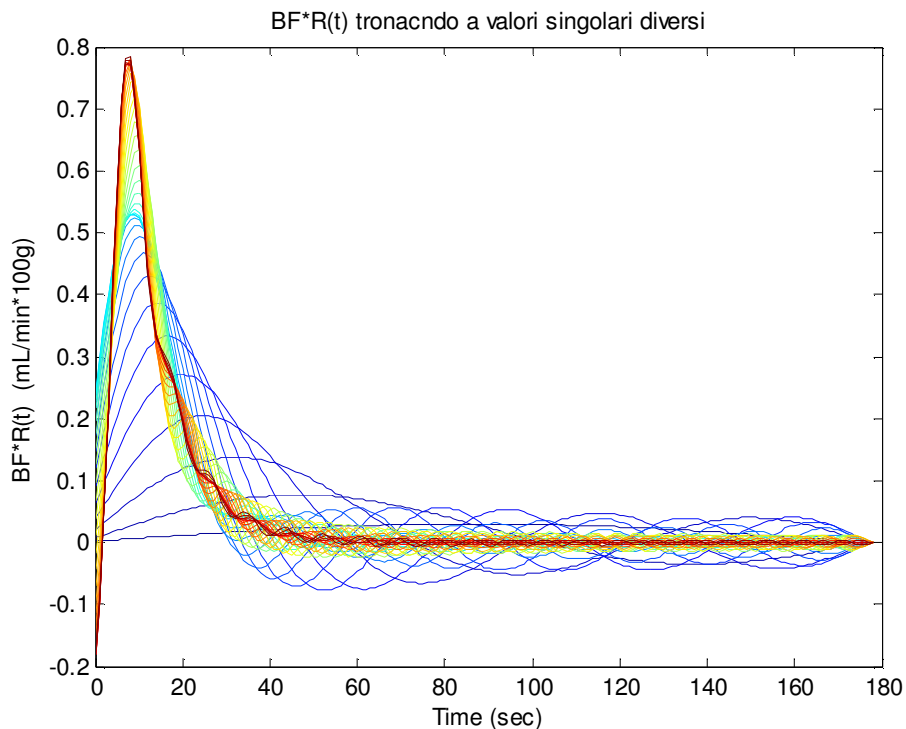


Figura 36: Insieme di curve $BF \cdot R(t)$ che otteniamo troncando lo sviluppo SVD a valori singolari diversi.

4.4.3 Il metodo di Tikhonov

Probabilmente, il metodo di regolarizzazione di Tikhonov è quello più comunemente usato. Il suo obiettivo, è quello di trovare il giusto equilibrio tra la qualità della regolarizzazione e la bontà del *fitting* dei dati facendo uso del parametro di regolarizzazione λ . La soluzione f_λ da cercare è quella che minimizza la somma pesata delle funzioni $\Omega(f)$ e $C(f)$

$$f_\lambda = \arg \min \{ \lambda^2 \Omega(f) + C(f) \} \quad (31)$$

Inserendo la (16) e la (19) otteniamo un'intera famiglia di soluzioni parametrizzate dal fattore peso λ^2 :

$$f_\lambda = \arg \min \left\{ \lambda^2 \|L(f - f^\infty)\|^2 + \|d - Af\|^2 \right\} \quad (32)$$

Se il parametro di regolarizzazione λ è molto grande, il termine $C(f)$ diviene trascurabile rispetto al termine $\Omega(f)$ e di conseguenza avremo che la soluzione f_λ si avvicina moltissimo alla soluzione di default: $\lim_{\lambda \rightarrow \infty} f_\lambda = f^\infty$. In questo modo però, i dati vengono letteralmente trascurati e non saremo in grado di effettuare un buon *fitting*. Al contrario, se utilizziamo un parametro di regolarizzazione molto piccolo, il termine $\Omega(f)$ risulterà trascurabile rispetto a $C(f)$ ed avremo una soluzione f_λ che effettua un *fitting* molto accurato dei dati ma che non è regolarizzata. Infatti, annullando il parametro di regolarizzazione, otteniamo nuovamente il classico problema ai minimi quadrati che risulta essere fortemente sensibile al problema del rumore sui dati.

Cerchiamo ora una soluzione formale al problema. Per risolvere la (32) poniamo:

$$\frac{\partial}{\partial f_k} \left\{ \lambda^2 (f - f^\infty)^T L^T L (f - f^\infty) + (d - Af)^T (d - Af) \right\} = 0 \quad (33)$$

con $k=1,2,\dots,n$. Da qui possiamo scrivere

$$2\lambda^2 L^T L (f - f^\infty) - 2A^T (d - Af) = 0, \quad (34)$$

Ovvero

$$(\lambda^2 L^T L + A^T A) f = \lambda^2 L^T L f^\infty + A^T d \quad (35)$$

In quest'ultima equazione è ben evidente il fatto che ponendo $\lambda=0$, il sistema di equazioni si riduce ad un sistema semplice di equazioni

associate al problema dei minimi quadrati. Per valori non nulli di λ invece, possiamo osservare il modo in cui il termine $\lambda^2 L^T L$ presente al primo membro dell'equazione, influenza il valore degli autovalori (e di conseguenza degli autovettori) che si avrebbero con la sola $A^T A$. Per conoscere il *range* di valori all'interno del quale varia la soluzione del problema al variare del parametro di regolarizzazione, possiamo procedere in due modi diversi. Il primo metodo è il più immediato e consiste nel ricalcolo della soluzione per ogni valore del parametro λ . In questo caso però, sarà necessario invertire una matrice di grandi dimensioni per ogni valore del parametro scelto, il che risulterebbe molto pesante a livello computazionale. Al contrario, con l'altro metodo possiamo evitare questo percorso oneroso sfruttando le proprietà della decomposizione ai valori singolari della matrice A:

$$A = \sum_{l=1}^r \sigma_l u_l v_l^T \quad (36)$$

Per semplicità, assumiamo che la matrice L corrisponda alla matrice identità I. In questo modo possiamo riscrivere la (35) nella forma

$$(\lambda^2 I + A^T A) f = \lambda^2 f^\infty + A^T d \quad (37)$$

Ponendo $f_l = v_l^T f$ e sfruttando la (36) possiamo riscrivere il primo membro della (37) come segue

$$\begin{aligned} (\lambda^2 I + A^T A) f &= \lambda^2 \sum_{l=1}^n f_l v_l + \sum_{l=1}^r \sigma_l^2 f_l v_l \\ &= \sum_{l=1}^r (\lambda^2 + \sigma_l^2) f_l v_l + \lambda^2 \sum_{l=r+1}^n f_l v_l \end{aligned} \quad (38)$$

Allo stesso modo, ponendo

$$\begin{aligned}
f_l^\infty &= v_l^T f^\infty \\
d_l &= u_l^T d
\end{aligned} \tag{39}$$

sfruttando la (36) e sapendo che

$$I = \sum_{l=1}^n v_l v_l^T \tag{40}$$

possiamo riscrivere il secondo membro della (37) come segue

$$\begin{aligned}
\lambda^2 f^\infty + A^T d &= \lambda^2 \sum_{l=1}^n f_l^\infty v_l + \sum_{l=1}^r \sigma_l d_l v_l \\
&= \sum_{l=1}^r \left[\lambda^2 f_l^\infty + \sigma_l^2 \left(\frac{d_l}{\sigma_l} \right) \right] v_l + \lambda^2 \sum_{l=r+1}^n f_l^\infty v_l
\end{aligned} \tag{41}$$

Eguagliando le equazioni (38) e (41) possiamo estrarre la soluzione al problema di regolarizzazione al variare di λ :

$$f = \begin{cases} \frac{\lambda^2}{\lambda^2 + \sigma_l^2} f_l^\infty + \frac{\sigma_l^2}{\lambda^2 + \sigma_l^2} \left(\frac{d_l}{\sigma_l} \right) & l = 1, 2, \dots, r, \\ f_l^\infty & l = r + 1, \dots, n. \end{cases} \tag{42}$$

Nella direzione dei vettori singolari v_{r+1}, \dots, v_n che si estendono nello spazio nullo di A , la proiezione f_l della soluzione regolarizzata è pari alla proiezione della soluzione di default f_l^∞ . Ciò è altamente sensato, se pensiamo al fatto che i dati che si estendono in quella direzione non ci danno alcuna informazione in merito all'oggetto f . Al contrario, nelle direzioni v_1, \dots, v_r l'oggetto f è dato dalla combinazione lineare pesata delle informazioni fornite dalla soluzione di default f_l^∞ e della informazioni fornite dai dati d_l/σ_l . In figura 37, è rappresentato il gruppo di curve che può essere ottenuto utilizzando valori diversi di λ .

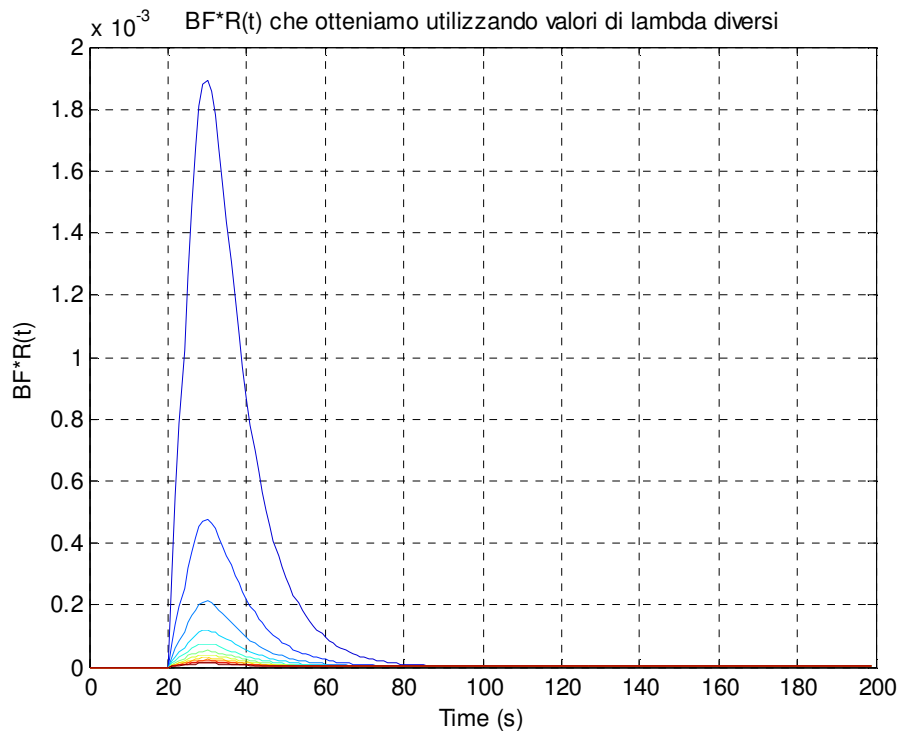


Figura 37: Curve $BF \cdot R(t)$ che otteniamo applicando il metodo di regolarizzazione di Tikhonov e con valori diversi di λ .

Spesso però, nei problemi reali ci troveremo a lavorare con funzioni $\Omega(f)$ in cui non conosciamo la funzione di default f^∞ . In questi casi, la funzione $\Omega(f)$ può essere scritta rispettivamente come

$$\Omega(f) = \|Lf\|^2 \quad (43)$$

In tal caso, la (32) diviene

$$f_\lambda = \arg \min \{ \lambda^2 \|Lf\|^2 + \|d - Af\|^2 \} \quad (44)$$

Nel caso in cui L sia la matrice identità potremo riscrivere la (43) nella forma

$$\Omega(f) = \|f\|^2 \quad (45)$$

Di conseguenza, la (32) diviene

$$f_\lambda = \arg \min \left\{ \lambda^2 \|f\|^2 + \|d - Af\|^2 \right\} \quad (46)$$

La (44) potrà essere riscritta nella stessa forma della (46) ponendo $A_t = AL^{-1}$ e $x_t = Lf$:

$$f_\lambda = \arg \min \left\{ \lambda^2 \|f_t\|^2 + \|d - A_t f_t\|^2 \right\} \quad (47)$$

A questo punto possiamo riscrivere la (46) (e quindi anche la (47)) sottoforma di problema lineare ai minimi quadrati:

$$f_\lambda = \arg \min \left\{ \left\| \begin{pmatrix} A \\ \lambda I \end{pmatrix} f - \begin{pmatrix} d \\ 0 \end{pmatrix} \right\|^2 \right\} \quad (48)$$

Utilizzando un software di calcolo come Matlab, da questa forma sarà possibile estrarre direttamente il valore dell'oggetto f (o f_t), utilizzando apposite funzioni che calcolano direttamente la soluzione di un problema lineare ai minimi quadrati (come lsqlin). In particolare, nel caso in cui L non sia pari alla matrice identità, sarà possibile ricavare l'oggetto f a partire dall'oggetto f_t scrivendo

$$f = L^{-1} f_t \quad (49)$$

In alternativa, facendo uso delle SVD, è possibile sviluppare la (47) in modo tale da arrivare a scrivere la soluzione di Tikhonov nella stessa forma sfruttata dal metodo dei minimi quadrati

$$f = \sum_{i=1}^n \varphi_i \frac{u_i^T d}{\sigma_i} v_i \quad (50)$$

Dove con il metodo di Tikhonov, il fattore filtro φ_i è scritto come segue

$$\varphi_i = \frac{\sigma_i^2}{\sigma_i^2 + \lambda^2} \approx \begin{cases} 1 & \sigma_i \gg \lambda \\ \sigma_i^2 / \lambda^2 & \sigma_i \ll \lambda \end{cases} \quad (51)$$

In figura 38 sono rappresentate alcune curve $BF^*R(t)$ che possono essere ottenute con il metodo di Tikhonov facendo uso di matrici L diverse.

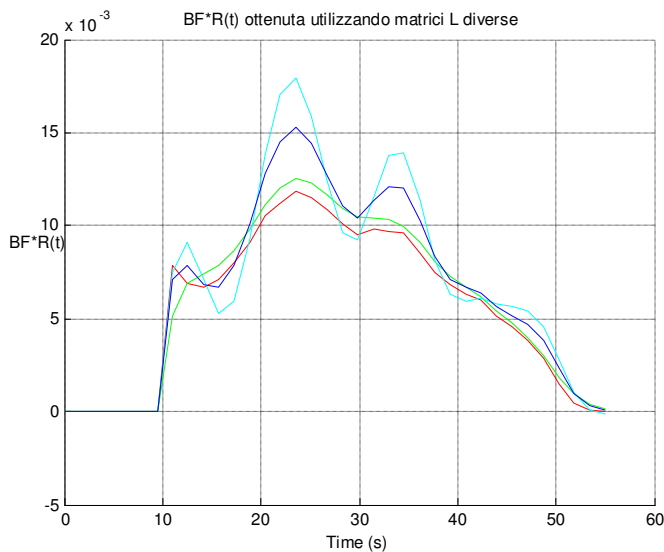


Figura 38: Curva $BF \cdot R(t)$ ottenuta applicando il metodo di regolarizzazione di Tikhonov (in rosso L è la matrice identità, in verde L è l'approssimazione della derivata seconda).

4.4.4 I parametri di regolarizzazione

Confrontando i due metodi di regolarizzazione affrontati, possiamo notare che essi differiscono per il solo valore del fattore filtro φ_i . Infatti, nel metodo di regolarizzazione delle TSVD, φ_i può assumere

solo valori 0 e 1 mentre nel metodo di Tikhonov assume valori che dipendono da λ e da σ_i . Infatti osservando il grafico in figura 39 e le formule sopra riportate emerge che a parità di σ_i , il parametro ϕ_i decresce all'aumentare di λ . Al contrario, a parità di λ , il fattore filtro di Tikhonov, tende a zero al diminuire del valore di σ_i , filtrando così i contributi associati ai valori singolari più piccoli.

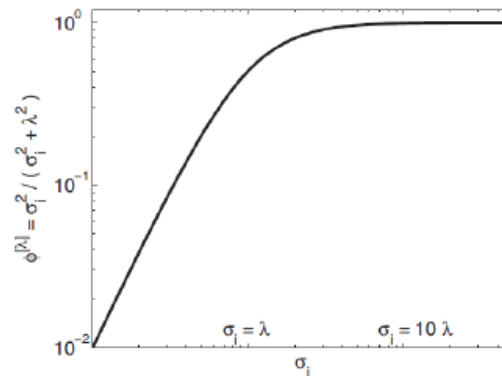


Figura 39: andamento del fattore filtro di Tikhonov ϕ_i al variare del parametro σ_i .

La scelta del parametro di regolarizzazione è di particolare importanza al fine di individuare correttamente la soluzione al problema inverso. Nelle TSVD infatti, la scelta di un valore di k troppo elevato potrebbe portare alla perdita di informazione utile. Scegliendo invece un valore di k troppo basso otterremmo una soluzione ancora una volta troppo rumorosa. In figura 40 è rappresentato un esempio della soluzione ottenuta facendo uso di un valore di k troppo elevato.

Nel metodo di Tikhonov invece il valore di λ regola e bilancia la minimizzazione del termine di regolarizzazione (che viene spesso utilizzato come criterio di *smoothness* dell'immagine ricostruita) e la minimizzazione del termine corrispondente al *fitting* dei dati.

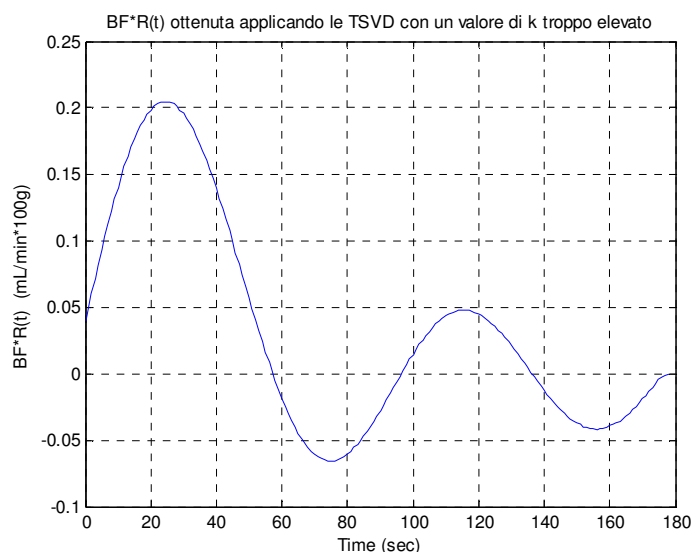


Figura 40: Curva $BF \cdot R(t)$ ottenuta applicando le TSVD e applicando un valore di k troppo basso.

Il valore dei parametri di regolarizzazione k e λ , può essere posto pari al valore di uno dei valori singolari oppure può essere scelto come percentuale del valore singolare maggiore. In letteratura ad esempio per le TSVD viene spesso scelto un parametro di regolarizzazione con valore compreso tra il 4 ed il 20% del valore di σ_1 . Il valore di λ invece, può essere scelto anche facendo uso della curva L che contiene in ascissa i valori di $\log\|d - Af_\lambda\|$ e in ordinata quelli di $\log\|f_\lambda - f^\infty\|$. Solitamente, la curva L è caratterizzata da un andamento simile a quello rappresentato in figura 41. Le sue due parti orizzontale e verticale sono unite tra loro da una sorta di angolo che testimonia una variazione piuttosto netta della pendenza della curva.

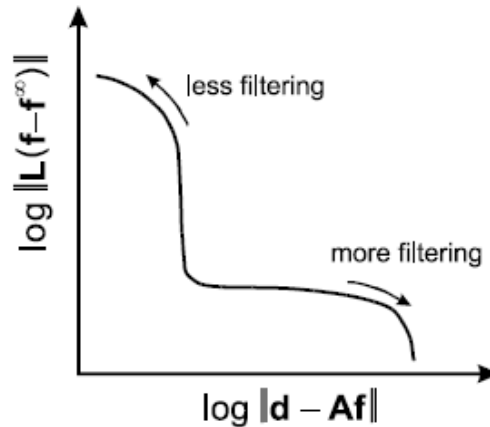


Figura 41: Andamento generico della curva L.

Nella parte verticale della curva L, la soluzione seminormale $\|L(f - f^\infty)\|$ risulterà molto sensibile al valore del parametro di regolarizzazione. Infatti, se si tenta di ottenere un miglior *fitting* dei dati variando λ , avremo anche una forte variazione della soluzione seminormale $\|L(f - f^\infty)\|$. Purtroppo però, a questi bassi livelli di filtraggio, abbiamo alcune componenti della soluzione che sono state ottenute mediante divisione per un valore singolare piccolo. Ciò corrisponde ad avere una regolarizzazione della soluzione non adeguata. Sulla parte orizzontale della curva invece, la soluzione seminormale $\|d - Af\|$ non è molto sensibile alle variazioni di λ ma varia notevolmente con l'aumentare o il diminuire del filtraggio. Infatti, in questa porzione di curva, un piccolissimo aumento del filtraggio si ripercuote negativamente sulla qualità del *fitting* dei dati che diminuisce bruscamente. Siccome il fatto di avere una soluzione leggermente più filtrata non giustifica un eccessivo *misfit* dei dati, il valore di λ che dovremo scegliere, sarà quel valore che troviamo appena a destra dell'angolo formato dalla parte orizzontale e dalla parte verticale della curva L [30,31]. In figura 42 vi è un esempio di come dovremmo scegliere il valore di λ a partire dall'analisi della curva L.

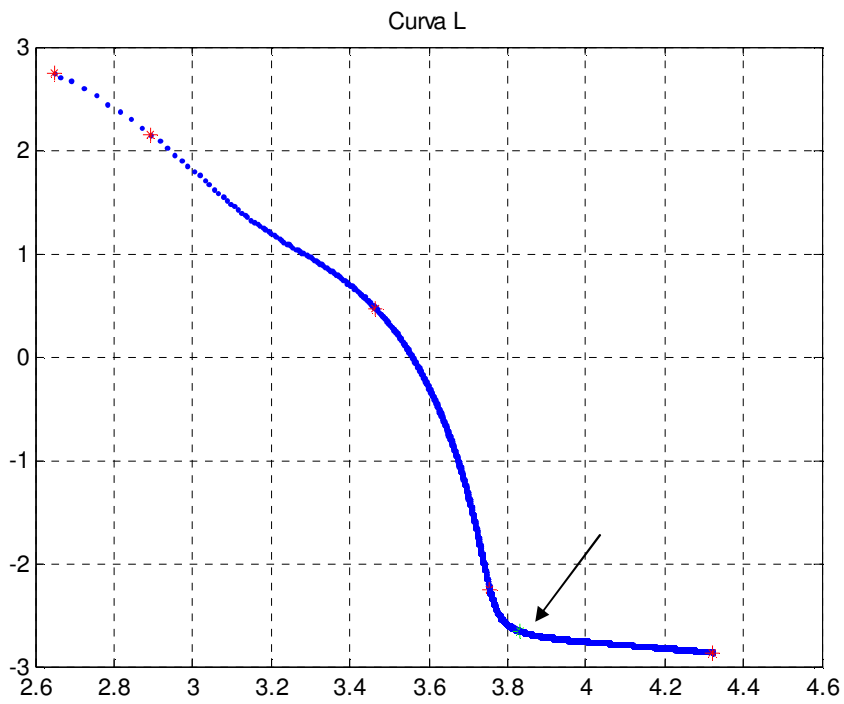


Figura 42: Il punto ideale in cui scegliere il valore di lambda sulla curva L è indicato dalla freccia..

CAPITOLO 5

I risultati

5.1 Dati sperimentali: modalità di acquisizione

Gli esami TC perfusionali, sono stati eseguiti presso l'unità operativa di Diagnostica per

Immagini del reparto di radiologia dell'IRST (Istituto Scientifico Romagnolo per lo Studio e la cura dei Tumori) di Meldola (FC). Le scansioni sono state effettuate facendo uso di una macchina TC a 256 detettori: la *Brilliance* ICT. Il protocollo d'acquisizione seguito prevede due fasi di scansione assiale del volume selezionato per una durata complessiva della scansione compresa tra i 60 e i 70 secondi. La prima fase ha inizio dopo 5 secondi dal momento in cui è stato iniettato il mezzo di contrasto e prevede l'esecuzione di 20 scansioni della durata di 1,25 secondi al fine di monitorare il passaggio del tracciante all'interno del tessuto analizzato. La seconda fase invece ha inizio dopo 20 secondi dalla fine della prima ed è composta da due scansioni che seguono il comportamento del tessuto nella fase interstiziale.

Gli esami utilizzati in questo studio sono relativi ad un gruppo di pazienti con lesioni epatiche e polmonari che sono stati inseriti all'interno di un programma di follow-up all'interno dell'IRST di Meldola. I tre esami tomografici selezionati (identificati con l'acronimo ID1, ID2 e ID3) rappresentano casi di studio significativi in quanto presentano un ampio *range* di variabilità della qualità dell'immagine (che dipende dalla quantità del rumore acquisito), tipo di lesioni, artefatti da movimento e dinamica del tracciante. Per ogni esame è stato ottenuto un set di $M \times K$ matrici di dimensioni 512×512 , dove M è il numero di scansioni effettuate su ogni *slice* di tessuto e K il numero delle *slice* analizzate durante la scansione. Per ogni paziente sono stati utilizzati parametri di acquisizione diversi che sono riportati in tabella 2.

ID	kV	mA	T	K	M	D	Nr. Di lesioni	Note
ID1	120	212	5.0	10	36	55	4	Lesioni ipodense, respirazione residua
ID2	100	140	2.5	32	25	25	1	Lesioni iperdense, rumore, steatosi*
ID3	100	140	5.0	16	25	25	1	Lesioni ipovascolarizzate
ID4	80	100	5.0	11	18	22	1	Lesione allungata
ID5	80	100	5.0	10	20	24	1	Contorno della lesione ben definito
ID6	80	100	5.0	11	22	66	1	Lesione ipodensa
ID7	80	100	5.0	10	19	23	1	Dimensioni molto ridotte
ID8	80	100	5.0	11	20	24	1	Tessuto adenopatico**

Tabella 2: Parametri di acquisizioni utilizzati durante le scansioni effettuate con la Brilliance ICT. ID è l'identificativo paziente, T è lo spessore della *slice* utilizzato (espresso in mm), K il numero di *slice* analizzate durante la scansione, M il numero di scansioni effettuate e D è la durata totale della scansione (espressa in s). Per kV e mA si intendono rispettivamente i valori di tensione e di corrente utilizzati dalla macchina.

*La *steatosi* è una patologia cellulare in grado di danneggiare le cellule e provocarne la necrosi.

**L'*adenopatia* è un'affezione morbosa dei linfonodi.

5.2 Risultati relativi al modello del maximum slope

I dati ottenuti dalla scansione TCp sono stati sottoposti all'attenzione del medico radiologo che ha individuato e tracciato le ROI relative

alle lesioni e alle aree di tessuto sano dell'organo analizzato. Tutti i dati sono stati successivamente elaborati utilizzando il software di calcolo Matlab 7.3.0 (versione R2006b). I dati delle scansioni sono stati elaborati utilizzando il modello del *maximum slope* parametrico che fa uso dell'equazione di Hill. Al fine di ottenere migliori risultati è stato scelto di applicare ai dati il modello autoregressivo.

5.2.1 Studio qualitativo dei parametri della sigmoide

L'utilizzo di un modello parametrico consente di effettuare il *fitting* dei dati del segnale tempo concentrazione $y(t)$, proveniente da ciascun pixel di tessuto, in modo tale che seguano un andamento sigmoideale. Tale andamento è determinato dal valore assunto dai quattro parametri caratteristici dell'equazione di Hill. Scegliendo i valori degli intervalli di variabilità, ovvero i *range* all'interno dei quali può variare ciascun parametro, il software effettua la stima, secondo il metodo dei minimi quadrati, dei parametri del modello (non lineare). Per comprendere in che modo la scelta del *range* da assegnare in ingresso al software influenza il processo di stima e di conseguenza i valori di perfusione ottenuti, è necessario effettuare un'analisi del problema. Prendendo in considerazione il segnale proveniente da un singolo pixel di tessuto, possiamo osservare gli effetti che il restringimento del *range* di ciascun parametro della sigmoide produce sul valore degli altri parametri e su quello di perfusione.

Per prima cosa abbiamo scelto i valori di limite inferiore (LB, dall'inglese *lower bound*) e di limite superiore (UB, dall'inglese *Upper bound*) che ciascun parametro della sigmoide può assumere compatibilmente con la fisiologia del sistema. Tenendo in considerazione le caratteristiche del sistema analizzato, dopo aver effettuato vari test abbiamo scelto i valori di LB e di UB che definiscono la condizione detta di *free bound* del sistema. Tali valori sono riportati nella seguente tabella 3.

	E_0	E_{max}	EC_{50}	α
LB	Minimo di y	Minimo di y	1/10 della durata della scansione	0.5
UB	Massimo di y	Massimo di y	¾ della durata della scansione	15

Tabella 3: Valori di LB e di UB scelti per ciascun parametro.

Prendiamo in considerazione l'esame ID1 e selezioniamo il segnale proveniente da un pixel relativo alle immagini di tale scansione.

Selezioniamo ad esempio il pixel (183,289) indicato in rosso in figura 43.

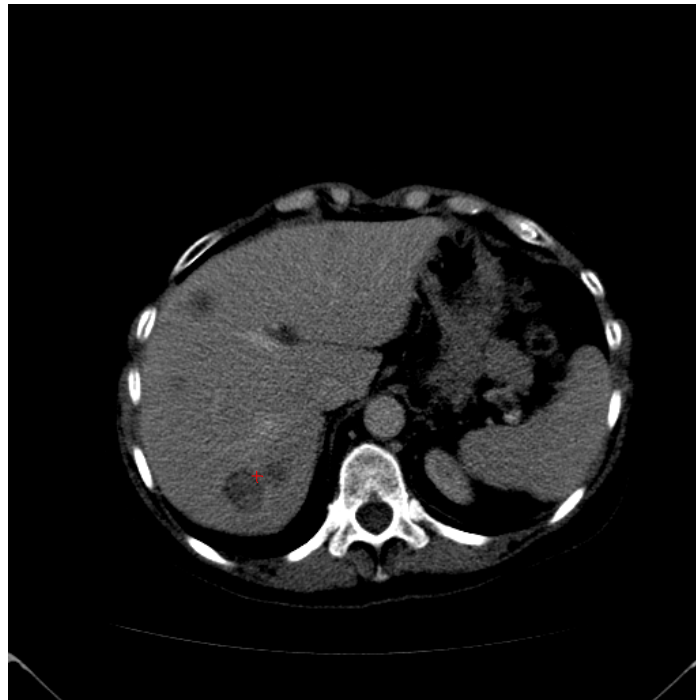


Figura 43: Immagine della scansione relativa all'esame del paziente ID1. In rosso è indicato il pixel (183,289) selezionato per lo studio dei parametri sigmoidali.

Effettuando test nella condizione di *free bound*, ovvero se scegliamo i valori di LB e di UB riportati in tabella 3, il software converge alla soluzione rappresentata dalla sigmoide azzurra riportata in figura 43. Per comodità chiamiamo rispettivamente h_1 , h_2 , t_{50} e α_0 il valore assunto dai parametri E_0 , E_{\max} , E_{c50} ed α nella sigmoide relativa alla condizione di *free bound* rappresentata in figura 44.

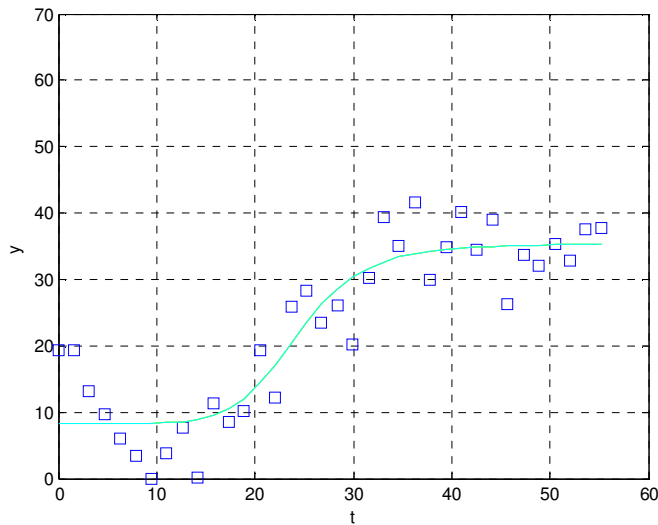


Figura 44: Sigmoide a cui converge l’algoritmo in condizioni di *free bound* per il segnale del pixel (183,289).

Di seguito vengono descritti una serie di test, utili per la comprensione della sensibilità dei vari parametri alla variazione del *range* di un parametro della sigmoide.

Iniziamo dal primo parametro: rappresentativo dell’altezza del primo plateau della sigmoide. Incrementando il valore del LB di E_0 e quindi restringendo il *range* in cui può variare il primo parametro, potremo notare che l’algoritmo assume due comportamenti diversi in funzione del valore di LB imposto. Infatti, mantenendo tale valore inferiore ad h_1 , avremo che l’algoritmo converge alla soluzione ottenuta in condizioni di *free bound* (ovvero alla sigmoide azzurra rappresentata

in figura 44). Se invece incrementiamo il valore del LB del primo parametro fino ad un valore h_0 maggiore di h_1 , potremo vedere che l'algoritmo converge ad una sigmoide avente valore di E_0 pari ad h_0 (è il caso delle curve in giallo, rosso e verde presenti in figura 44). Le conseguenze dello spostamento del LB di E_0 si ripercuotono in modo quasi impercettibile sugli altri parametri della sigmoide. Nel caso della curva verde in figura 44 ad esempio, possiamo notare che i valori di E_{\max} , di E_{c50} , e di α , sono praticamente identici a quelli della sigmoide azzurra. Osservando la curva rossa in figura 45, possiamo notare che anche aumentando in modo consistente il valore del LB di E_0 , le variazioni dei valori degli altri parametri della sigmoide rimangono minime. Tale affermazione, trova conferma nelle *colormap* (ovvero le mappe colorimetriche) relative ai singoli parametri della sigmoide. Osservando le *colormap* del secondo, del terzo e del quarto parametro infatti, possiamo notare che esse non variano rispetto alle *colormap* (ovvero le mappe colorimetriche) degli stessi parametri ottenute in condizioni di *free bound*.

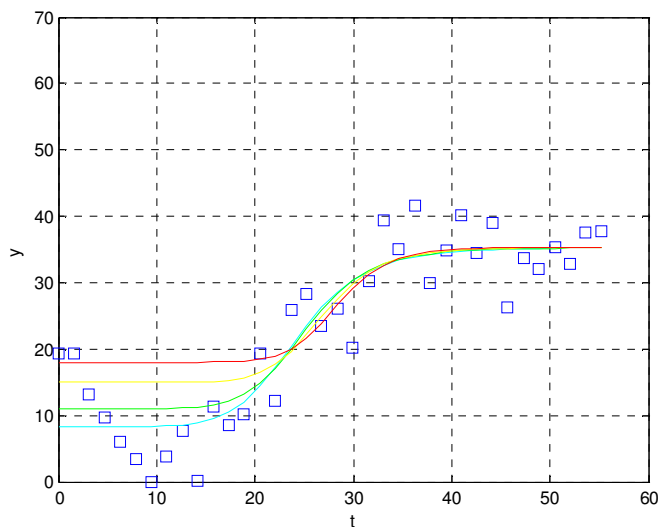


Figura 45: In azzurro la sigmoide a cui converge l'algoritmo in condizioni di *free bound*. In verde, in giallo ed in rosso le soluzioni a

cui converge l'algoritmo aumentando di quantità diverse, maggiori di h_1 , il valore del LB di E_0 .

Prendiamo ora in considerazione l'UB di E_0 . Diminuendone il valore, avremo che finché viene scelto un valore di UB maggiore di h_1 , l'algoritmo converge alla sigmoide che è stata ottenuta in condizioni di *free bound* (la curva in azzurro in figura 46). Invece nel caso in cui venga scelto un valore h_0 di UB che sia minore di h_1 , otterremo delle sigmoidi con valore di E_0 pari ad h_1 .

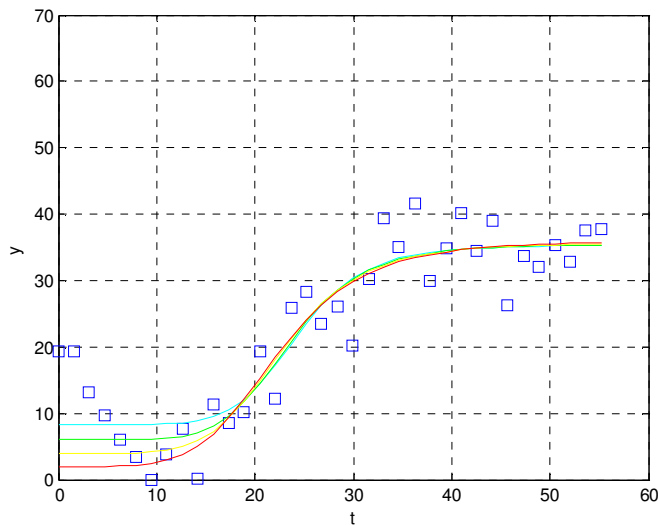


Figura 46: In azzurro la soluzione a cui converge l'algoritmo in condizioni di *free bound*. In verde, in giallo ed in rosso le soluzioni a cui converge l'algoritmo diminuendo di quantità diverse il valore del UB di E_0 .

Dal grafico in figura 46 possiamo notare che, se la differenza tra h_1 ed il valore di UB scelto per E_0 è piccola, tutti i parametri della sigmoide variano in modo trascurabile (confronto ad esempio la curva verde con quella azzurra di figura 46). Riducendo ulteriormente il valore di UB scelto, possiamo notare che il valore di α tende a diminuire leggermente (vedi ad esempio la curva rossa in figura 46). Questa

variazione si evidenzia anche confrontando le *colormap* relative al quarto parametro della sigmoide ottenute in condizioni di *free bound* (*colormap* in figura 47) e abbassando l'UB di E_0 (*colormap* in figura 48).

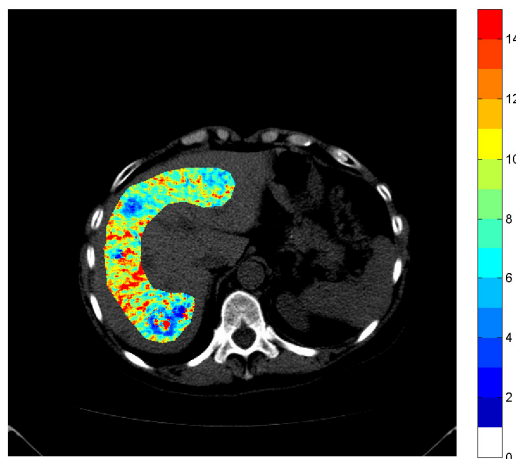


Figura 47: *Colormap* relativa al quarto parametro, ottenuta in condizioni di *free bound* per il paziente ID1.

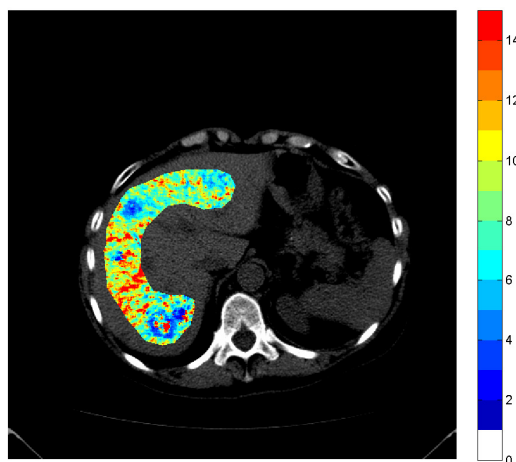


Figura 48: *Colormap* relativa al quarto parametro, ottenuta abbassando l'UB di E_0 .

Per il secondo parametro del modello sigmoidale valgono le stesse considerazioni fatte per E_0 . Infatti, mantenendo inferiore ad h_2 il valore del LB di E_{\max} , l'algoritmo converge sempre alla sigmoide ottenuta in condizioni di *free bound* (la curva azzurra presente in figura 49). Aumentando il valore del LB di E_{\max} al di sopra del valore h_2 , l'algoritmo genera sigmoidi con altezza del secondo plateau pari ad h_2 (vedi le curve verde, gialla e rossa in figura 49).

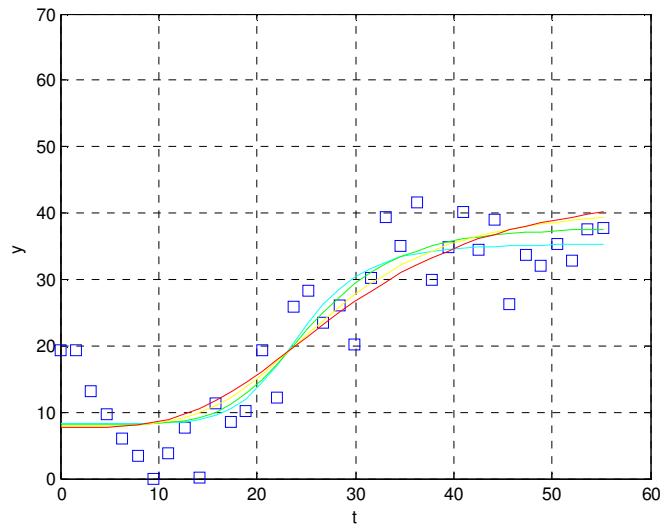


Figura 49: In azzurro la soluzione a cui converge l'algoritmo in condizioni di *free bound*. In verde, in giallo ed in rosso le soluzioni a cui converge l'algoritmo aumentando di quantità diverse il valore del LB di E_{\max} .

Incrementando il valore di LB di E_{\max} , si nota che i valori di tutti gli altri parametri della sigmoide tendono a diminuire. I parametri che subiscono le variazioni maggiori sono α ed E_{c50} . Infatti osservando la curva verde riportata in figura 49, vediamo che una piccola variazione del LB di E_{\max} produce effetti piuttosto marcati solo sul terzo e sul quarto parametro della sigmoide. Tali effetti sono evidenti anche nelle *colormap* riportate in figura 50 e 51 (relativa al valore di E_{c50}) e nelle *colormap* riportate in figura 52 e 53 (relative al valore di α). Alzando

fortemente il valore del LB di E_{\max} inoltre, si hanno effetti tangibili anche sui valori dell'altezza del secondo plateau che tende ad inclinarsi in direzione parallela alla fase di salita della sigmoide. Tale condizione, rappresentata dalla curva rossa in figura 49, rende addirittura difficoltosa la distinzione tra la seconda e la terza fase della sigmoide.

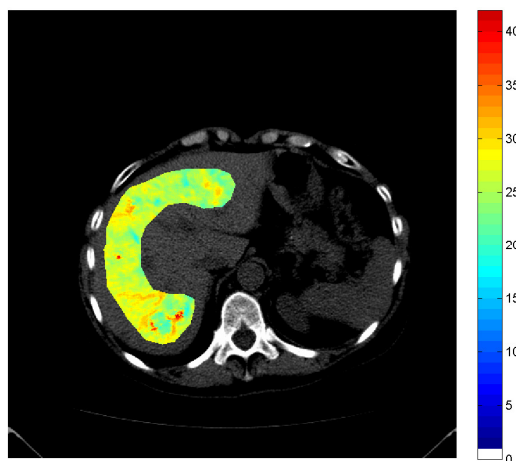


Figura 50: *Colormap* relativa ad E_{c50} , ottenuta in condizioni di *free bound*.

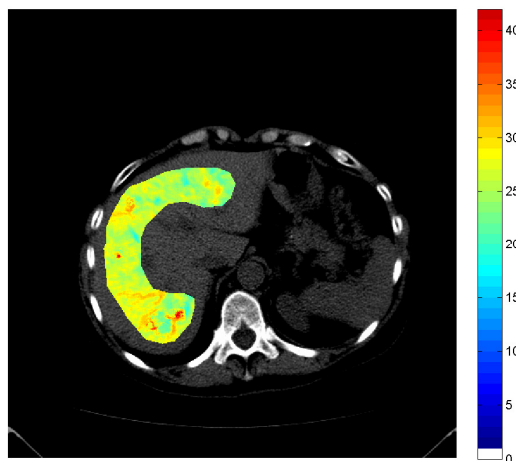


Figura 51: *Colormap* relativa al terzo parametro, ottenuta incrementando il LB di E_{\max} .

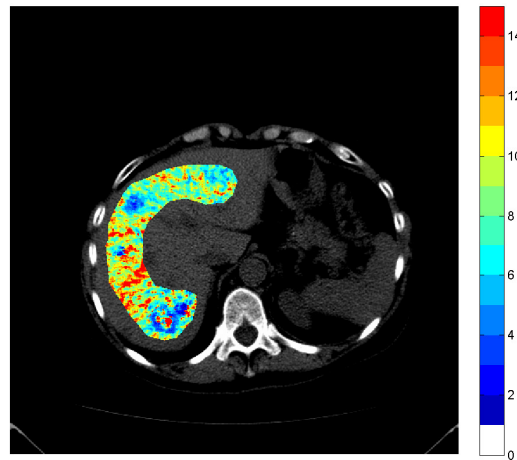


Figura 52: *Colormap* relativa al quarto parametro, ottenuta in condizioni di *free bound*.

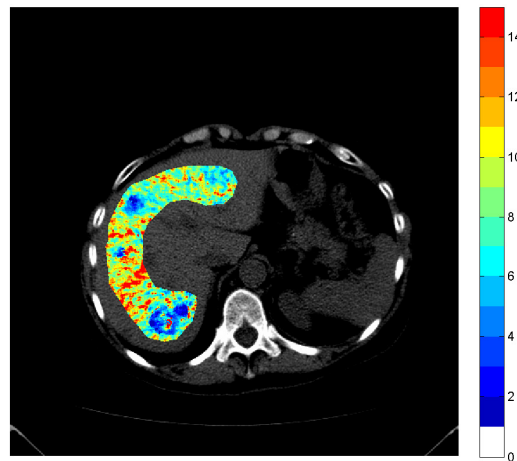


Figura 53: *Colormap* relativa al quarto parametro, ottenuta incrementando il LB di E_{\max} .

La variazione dell'UB di E_{\max} invece, produce effetti meno marcati sugli altri parametri (vedi ad esempio le curve riportate in figura 54). Infatti facendo diminuire l'UB del secondo parametro si ha uno schiacciamento della sigmoide nella parte superiore della curva che

non influenza in modo determinante il valori degli altri tre parametri della sigmoide.

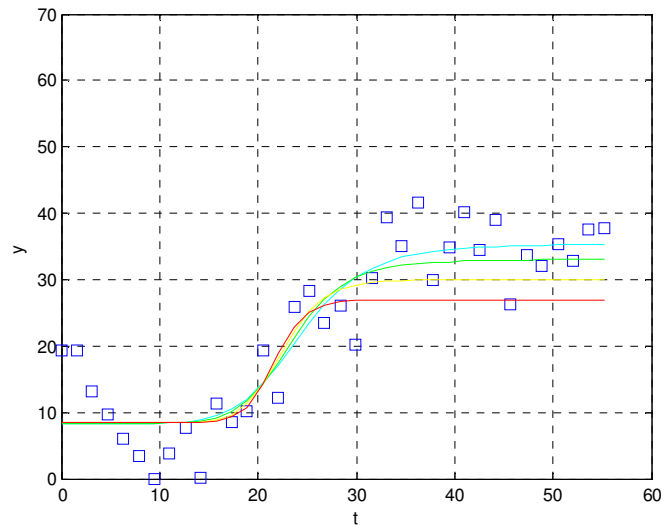


Figura 54: In azzurro la soluzione a cui converge l’algoritmo in condizioni di *free bound*. In verde, in giallo ed in rosso le soluzioni a cui converge l’algoritmo diminuendo di quantità diverse il valore del UB di E_{\max} .

La scelta del *range* di variazione del terzo parametro della sigmoide risulta essere particolarmente delicata, soprattutto per quanto riguarda il LB. Anche in questo caso mantenendo il valore del LB inferiore a t_{50} e quello dell’UB superiore a t_{50} , l’algoritmo convergerà sempre alla sigmoide ottenuta in condizioni di *free bound* (ovvero alla curva azzurra rappresentata in figura 55).

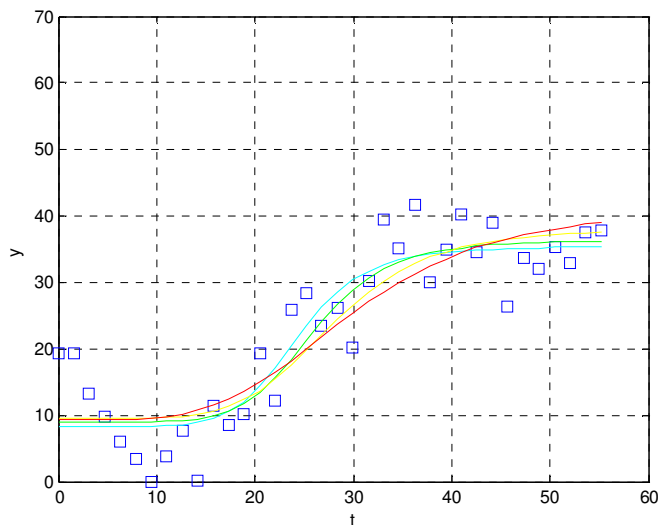


Figura 55: In azzurro la soluzione a cui converge l’algoritmo in condizioni di *free bound*. In verde, in giallo ed in rosso le soluzioni a cui converge l’algoritmo aumentando di quantità diverse il valore del LB di E_{c50} .

In questo caso però, spostando anche di poco il valore del LB di E_{c50} oltre a quello di t_{50} , si hanno effetti molto evidenti su tutti gli altri parametri della sigmoide. Aumentando il valore di LB del terzo parametro, si ha un decentramento della sigmoide tale per cui l’algoritmo creerà la fase di salita della curva sulla base dei valori del segnale che dovrebbero appartenere al secondo plateau della sigmoide. Quindi oltre allo spostamento temporale della curva, avremo una deformazione innaturale della sigmoide: le altezze dei due plateau aumentano e il valore della pendenza della fase di salita diminuisce. Così facendo, la durata della fase di salita della curva aumenta fino ad impedirci di distinguere la fase relativa al secondo plateau. Tali variazioni dei parametri, sono ben visibili anche nelle mappe colorimetriche relative ad E_0 , ad E_{max} e ad α riportate nelle figure 56 e 57, 58 e 59, 60 e 61.

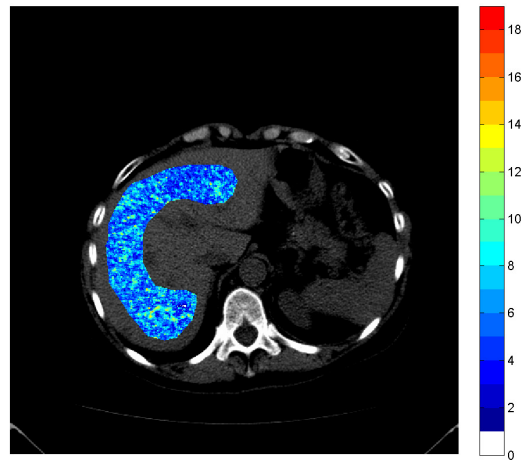


Figura 56: *Colormap* relativa al primo parametro, ottenuta in condizioni di *free bound*.

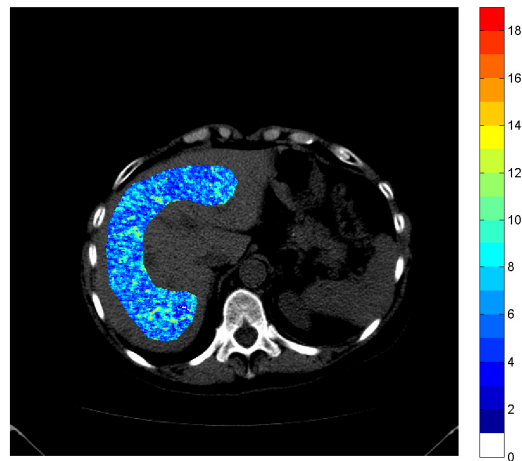


Figura 57: *Colormap* relativa al primo parametro, ottenuta alzando il LB di Ec_{50} .

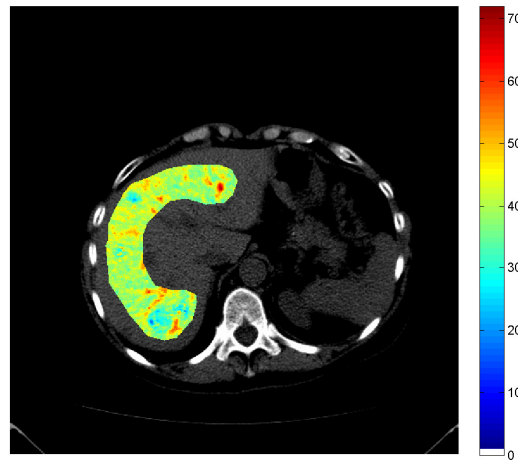


Figura 58: *Colormap* relativa al secondo parametro, ottenuta in condizioni di *free bound*.

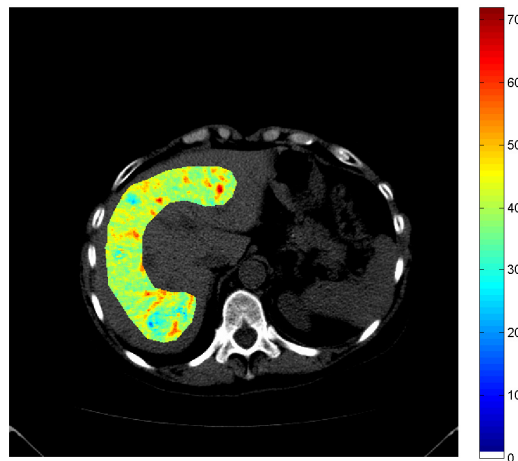


Figura 59: *Colormap* relativa al secondo parametro, ottenuta alzando il LB di Ec_{50} .

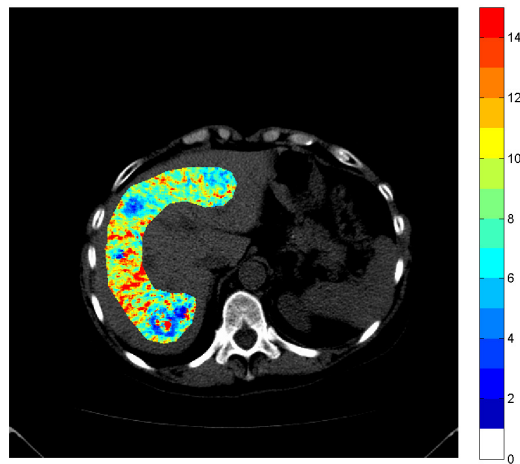


Figura 60: *Colormap* relativa al quarto parametro, ottenuta in condizioni di *free bound*.

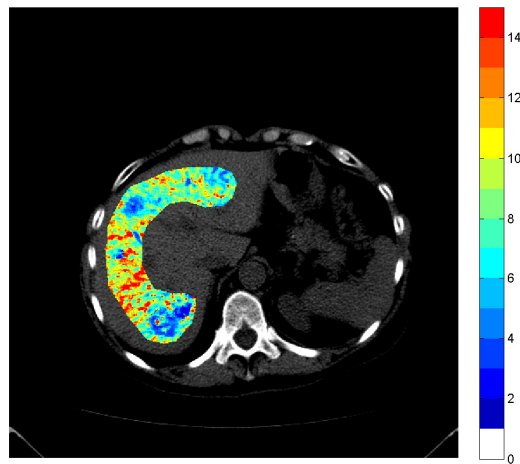


Figura 61: *Colormap* relativa al quarto parametro, ottenuta alzando il LB di E_{c50} .

La riduzione dell'UB di E_{c50} produce invece variazioni meno marcate sugli altri parametri della sigmoide. Infatti, come si può vedere in figura 62, una variazione dell'UB di E_{c50} provocherà una traslazione temporale della sigmoide con effetti trascurabili sui valori di E_0 e di

E_{\max} . L'unico parametro che subisce una lieve diminuzione del suo valore a causa della riduzione dell'UB di E_{c50} è α .

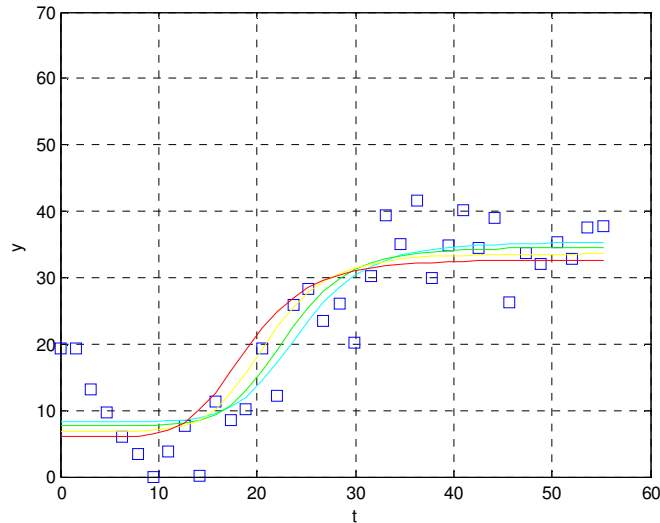


Figura 62: In azzurro la soluzione a cui converge l'algoritmo in condizioni di *free bound*. In verde, in giallo ed in rosso le soluzioni a cui converge l'algoritmo diminuendo di quantità diverse il valore del UB di E_{c50} .

Per quanto riguarda la variazione del *range* relativo alla pendenza della fase di salita della sigmoide si hanno variazioni significative dei valori assunti dai parametri della sigmoide solo spostando il valore del LB di α . La sigmoide azzurra presente in figura 63 rappresenta la curva a cui converge l'algoritmo in condizioni di *free bound*, oppure mantenendo i valori di LB inferiori ad α_0 . Osservando le curve presenti in figura 63, possiamo notare che i valori di E_{\max} e di E_{c50} tendono a diminuire mentre il valore di E_0 aumenta leggermente. I parametri che subiscono le variazioni maggiori sono E_0 e E_{c50} . In figura 64 e 65 sono riportate le *colormap* relative ad E_{c50} .

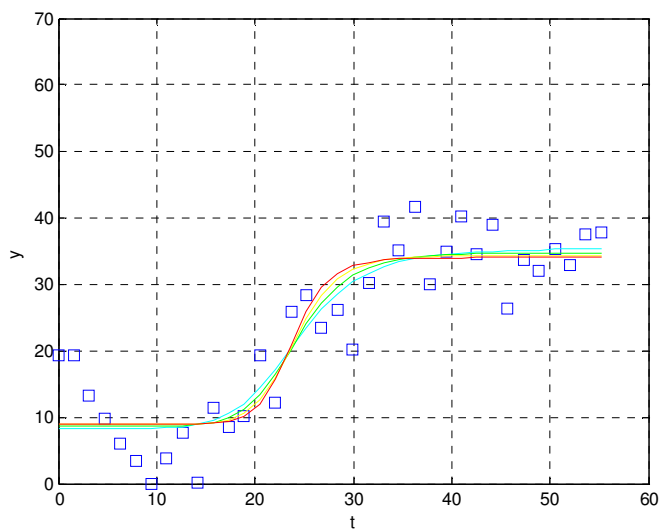


Figura 63: In azzurro la soluzione a cui converge l’algoritmo in condizioni di *free bound*. In verde, in giallo ed in rosso le soluzioni a cui converge l’algoritmo incrementando di quantità diverse il valore del LB di α .

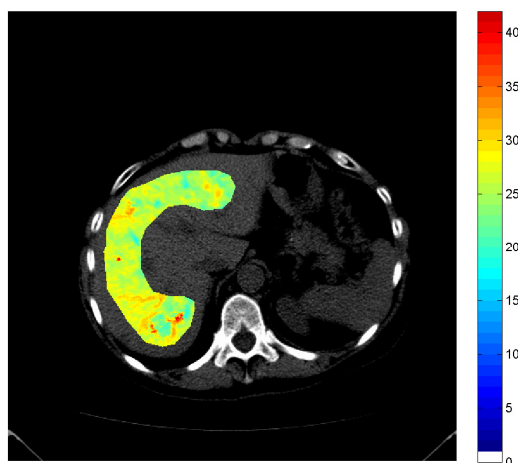


Figura 64: Colormap relativa al terzo parametro, ottenuta in condizioni di *free bound*.

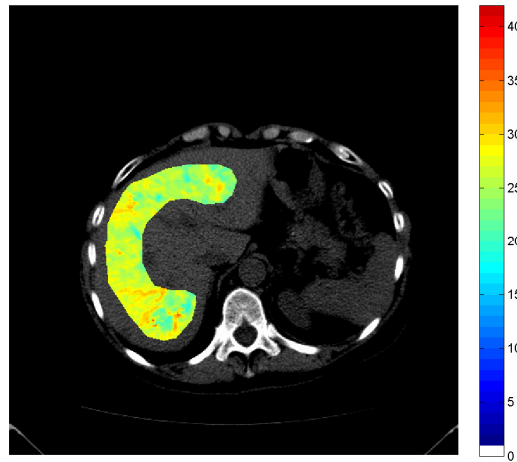


Figura 65: *Colormap* relativa al terzo parametro, ottenuta alzando il LB di α .

Come possiamo notare dalle curve in figura 66, la riduzione del range di α attraverso la riduzione del suo UB influenza in modo trascurabile il valore degli altri parametri. L'unico parametro che ne subisce leggermente l'influenza è l'altezza del primo plateau E_0 anche se in modo molto lieve.

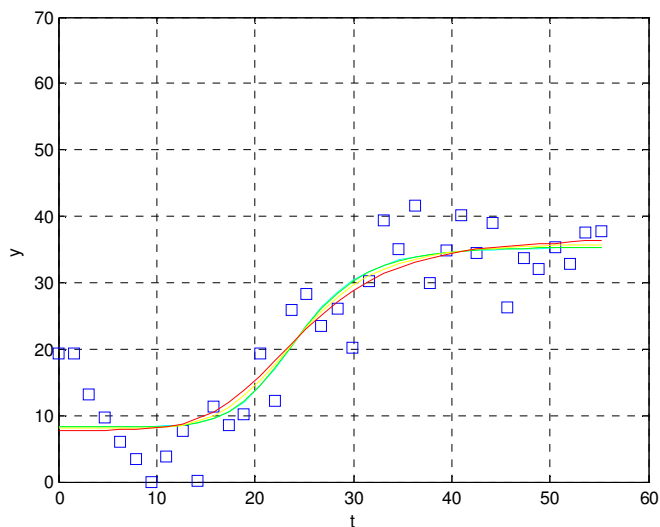


Figura 66: In azzurro la soluzione a cui converge l'algoritmo in condizioni di *free bound*. In verde, in giallo ed in rosso le soluzioni a

cui converge l'algoritmo diminuendo di quantità diverse il valore dell'UB di α .

Alla luce dei test effettuati, possiamo affermare che la soluzione a cui converge l'algoritmo in condizione di *free bound* è una soluzione stabile. Infatti possiamo notare che finché i parametri trovati in condizioni di *free bound* sono contenuti all'interno dei *range* nei quali l'algoritmo deve ricercare la soluzione, i parametri scelti dall'algoritmo sono proprio quelli ottenuti in condizioni di *free bound*. Nel caso in cui tali parametri siano esclusi dal *range* di ricerca, l'algoritmo restituirà una soluzione che si avvicina il più possibile a quella ottenuta in condizioni di *free bound*.

In tabella 4 è riportato sinteticamente il grado di sensibilità di ciascun parametro della sigmoide rispetto alla variazione del *range* di variazione degli altri parametri. Osservandone il contenuto, si nota immediatamente la sensibilità di tutti i parametri sigmoidali rispetto alle variazioni dei LB di E_{max} , di E_{c50} e di α . Il parametro che ha meno influenza sugli altri è il primo. Il parametro più sensibile alle variazioni dei *range* degli altri parametri è invece il quarto.

Effetti su parametro \parametro variato	E0	E_{max}	E_{c50}	α
LB E0	-	No	No	Lieve
UB E0	-	No	Lieve	Lieve
LB E_{max}	Lieve	-	Medio	Elevato
UB E_{max}	Lieve	-	Lieve	Lieve
LB E_{c50}	Medio	Medio	-	Elevato
UB E_{c50}	No	Lieve	-	Lieve
LB α	Lieve	Lieve	Medio	-
UB α	Lieve	No	No	-

Tabella 4: Riassunto qualitativo della sensibilità di ciascun parametro della sigmoide alle variazioni dei *range* degli altri parametri.

A partire dai dati qualitativi raccolti in tabella 4, possiamo notare che al fine di valutare l'accuratezza dei valori di perfusione ottenuti, dovremo prestare particolare attenzione alle variazioni dei LB di E_{max} e di Ec_{50} .

5.2.2 Analisi del segnale tissutale e selezione dei filtri da applicare

Al fine di ridurre l'impatto della discretizzazione e del rumore acquisito durante la scansione sull'accuratezza dei risultati, è possibile applicare dei filtri alle immagini degli esami analizzati. Per effettuare la scelta dei filtri da utilizzare, è possibile analizzarne l'effetto locale sul segnale relativo ai vari pixel tissutali. Consideriamo ad esempio l'ID1 e preleviamo il segnale all'interno dei due pixel che sono indicati in figura 67.

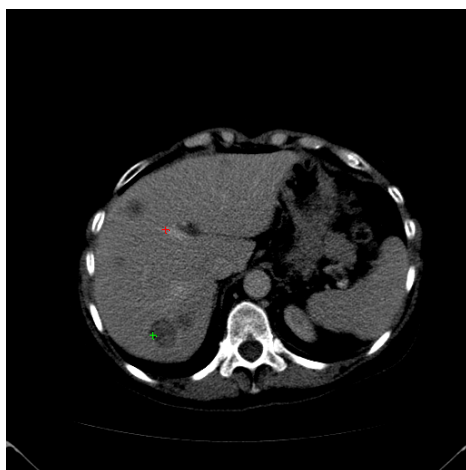


Figura 67: Immagine relativa all'esame ID1 nella quale sono evidenziati in rosso ed in verde i due pixel selezionati per l'analisi del segnale tissutale.

Per comodità denominiamo pixel A, il pixel appartenente alla zona tissutale sana del fegato (quello rappresentato in rosso in figura 67) e pixel B, il pixel appartenente alla zona tissutale contenente lesioni (quello rappresentato in verde in figura 67). Come si nota dalle figure 68 e 69 che contengono i segnali provenienti rispettivamente dal pixel A e dal pixel B, i dati possono essere distribuiti in modo molto diverso tra loro. La principale differenza tra i due segnali è legata ai valori di concentrazione raggiunti nei due casi. Infatti man mano che ci spostiamo da un'area di tessuto sana verso un'area di tessuto contenente lesioni, possiamo notare che il valore massimo raggiunto dalla TCC diminuisce, mentre il valor medio dei residui (calcolati come distanza tra il segnale tissutale e la sigmoide) rimane costante. La conseguenza di tale difformità si riflette nel valore del rapporto segnale rumore (SNR, dall'inglese *signal to noise ratio*) che nei pixel di tessuto lesionato risulta essere decisamente più basso rispetto al SNR dei pixel di tessuto sano. Come intuibile, la distribuzione dei due segnali sarà molto diversa. Infatti, come evidenziato in figura 68, i valori assunti dalle TCC del pixel A seguono un andamento sigmoidale tale per cui sarà possibile individuare con una certa facilità la sigmoide che interpola i dati della TCC tissutale. Al contrario, all'interno del pixel B, i dati si distribuiscono formando praticamente una nube di punti all'interno della quale risulta particolarmente difficile identificare una sola sigmoide che interpoli correttamente i valori della TCC tissutale (vedi figura 69). La curva a cui converge l'algoritmo parametrico che sfrutta l'equazione di Hill è una sigmoide avente pendenza piuttosto bassa e il secondo plateau inclinato in direzione quasi parallela alla fase di salita della curva. In alcuni pixel, l'aumento della durata della fase di salita della sigmoide e l'inclinazione acquisita dal secondo plateau rendono difficile o quasi impossibile distinguere queste due fasi della sigmoide. Il fatto che le TCC relative ad un'area lesionata di tessuto perdano l'andamento sigmoidale a causa dell'elevato SNR che le caratterizza, è una

possibile causa di inaccuratezza nel calcolo dei parametri perfusionali del modello.

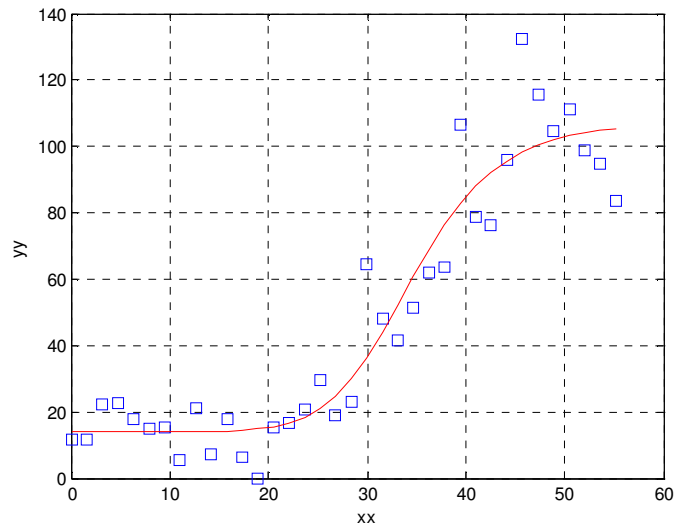


Figura 68: Segnale tissutale proveniente da un pixel appartenente ad un area di tessuto sana $A=(177,245)$.

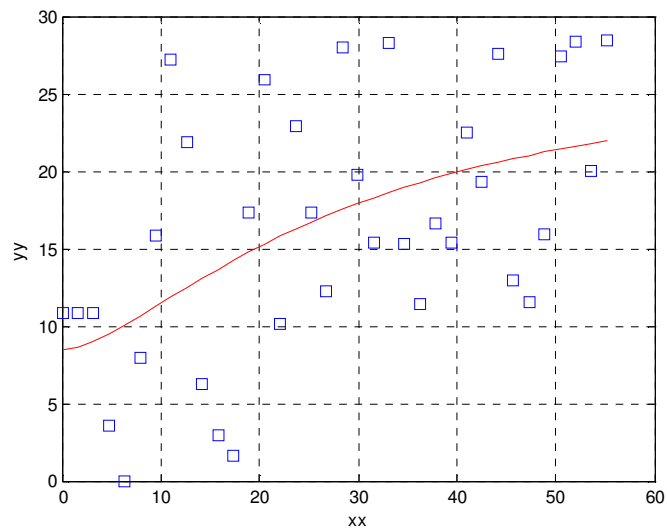


Figura 69: Segnale tissutale proveniente da un pixel appartenente ad un area di tessuto lesionata $F=(173,362)$.

Prendiamo ora in considerazione le sigmoidi dei pixel appartenenti ad una finestra di dimensioni 3x3, centrata nei pixel A e B e vediamo in che modo ciascun gruppo di sigmoidi reagisce all'applicazione di filtri spazio-temporali. In figura 70 sono rappresentate le sigmoidi relative al gruppo di pixel di A individuate prima dell'applicazione di qualsiasi tipo di filtraggio. In figura 71 invece sono rappresentate le sigmoidi relative al gruppo di pixel di B individuate prima dell'applicazione di qualsiasi tipo di filtraggio. Osservando i gruppi delle sigmoidi appartenenti allo stesso gruppo di pixel, si nota immediatamente che passando dal gruppo del pixel A al gruppo del pixel B, le curve sono sempre meno "simili" tra loro. Infatti mentre nel gruppo di sigmoidi del pixel A (in figura 70) le curve seguono tutte circa lo stesso andamento, nel gruppo di sigmoidi del pixel B (figura 71) le curve hanno pendenze diverse e fasi di salita con durate differenti. In alcune sigmoidi relative al gruppo di pixel B, non è addirittura possibile individuare il secondo plateau della sigmoide. I valori di E_0 e di E_{c50} inoltre risultano molto variabili all'interno dello stesso gruppo.

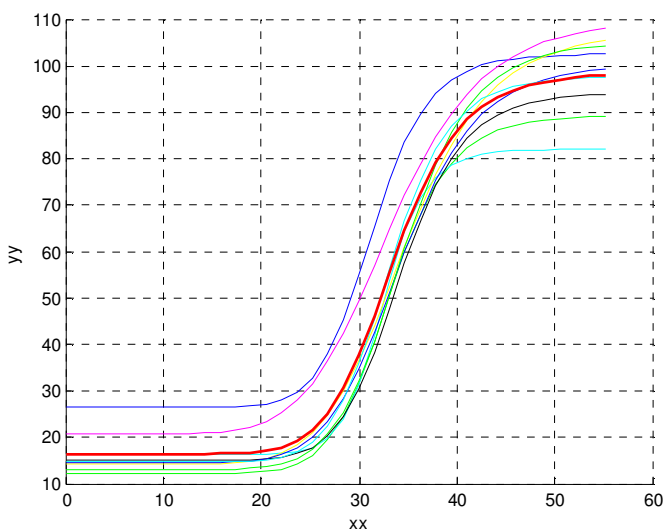


Figura 70: Sigmoidi del segnale proveniente dalla finestra di pixel centrata nel pixel A.

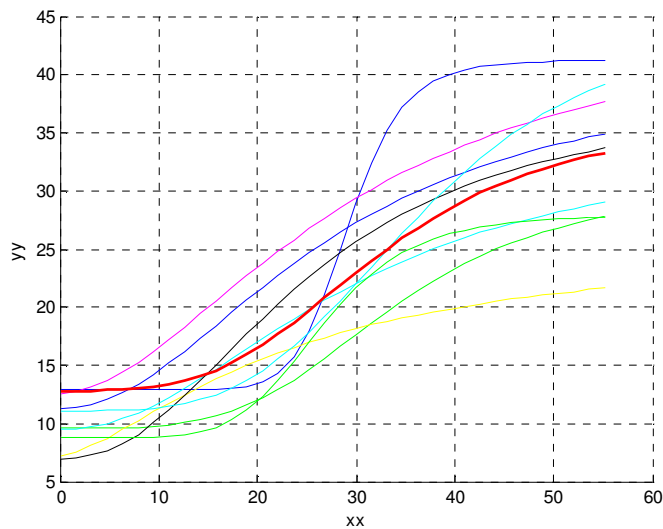


Figura 71: Sigmoidi del segnale proveniente dalla finestra di pixel centrata nel pixel B.

Come passo iniziale, scegliamo di applicare alle immagini della scansione un filtro mediano 5x5 che ci consenta di aumentare la correlazione spaziale tra i dati. La scelta del filtro mediano è solitamente effettuata in letteratura (vedi ad esempio [32] e [33]) in quanto tale tipo di filtro è in grado di ridurre l'influenza del rumore creato durante l'acquisizione del segnale preservando però la geometria dell'immagine.

In figura 72 e 73 sono riportate le sigmoidi relative rispettivamente al gruppo dei pixel di A e al gruppo dei pixel di B, ottenute applicando alle immagini un filtro mediano di dimensioni 5x5. Confrontando tali sigmoidi con quelle presenti in figura 70 e 71, vediamo che le curve dello stesso gruppo, ottenute filtrando il segnale con un mediano, hanno un andamento molto più simile e compatto tra loro.

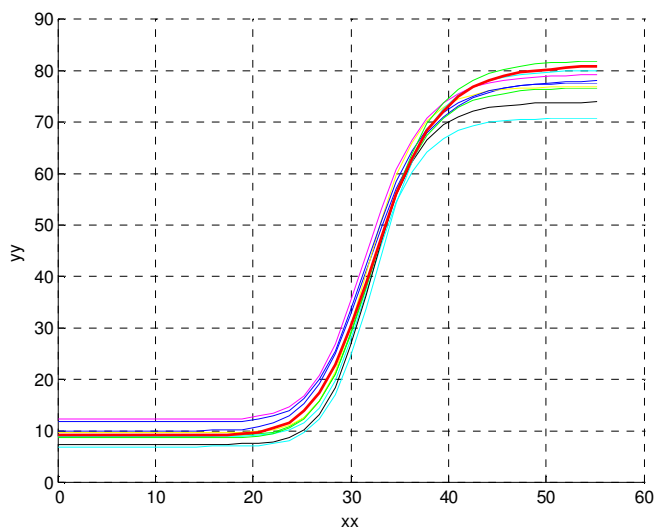


Figura 72: Sigmoidi relative al segnale (filtrato con un mediano) proveniente dalla finestra centrata nel pixel A.

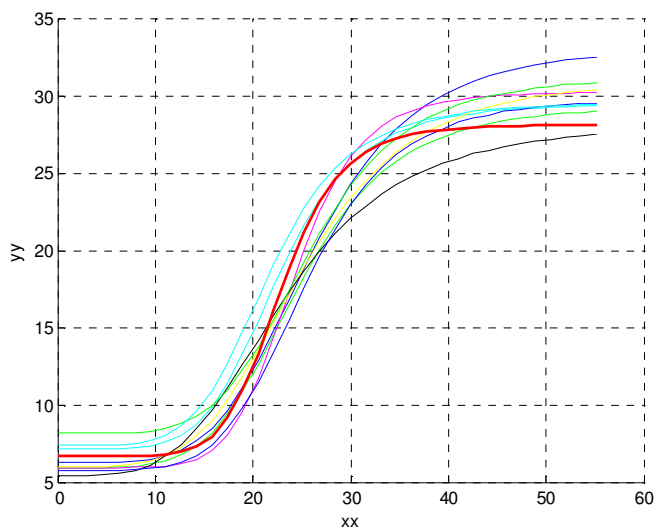


Figura 73: Sigmoidi relative al segnale (filtrato con un mediano) proveniente dalla finestra centrata nel pixel B.

Il compattamento osservato per le sigmoidi, dipende dalla distribuzione del segnale proveniente dai pixel della finestra. In figura 74 e 75 sono riportati i valori dei segnali provenienti rispettivamente

dal gruppo dei pixel di A e dal gruppo dei pixel di B, ottenute utilizzando il segnale grezzo. Confrontando le curve presenti in tali figure con quelle riportate in figura 76 e 77 (relative agli stessi gruppi di pixel ma ottenute filtrando il segnale con un filtro mediano), possiamo notare che i segnali provenienti dalla stessa finestra di pixel risultano essere distribuiti in un'area molto più ristretta dopo il filtraggio. Di conseguenza, le sigmoidi ottenute dopo il filtraggio risulteranno molto più vicine tra loro. Nonostante il filtraggio consenta di compattare notevolmente i dati, i segnali provenienti dai pixel con SNR maggiore non riescono ancora ad assumere un andamento sigmoidale netto come quello rappresentato in figura 76 relativo al segnale del tessuto sano. Perciò, la nube di punti formata dai dati filtrati presenti in figura 77 darà origine ad una serie di sigmoidi più simili ma non compatte quanto quelle relative al gruppo dei pixel di A.

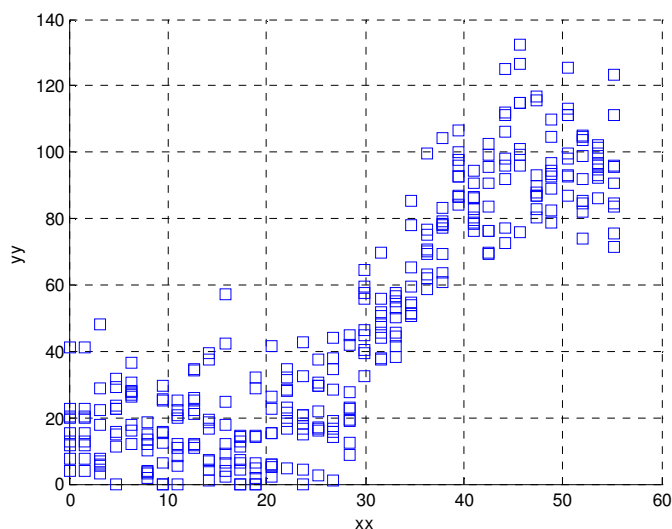


Figura 74: Segnale grezzo proveniente dalla finestra di pixel centrata nel pixel A.

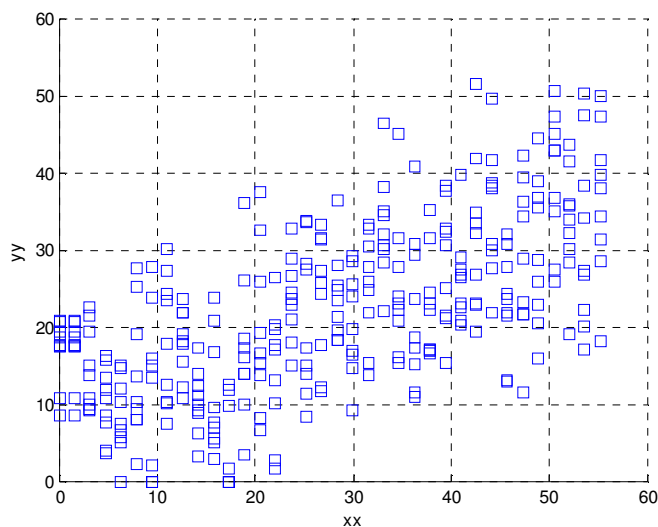


Figura 75: Segnale grezzo proveniente dalla finestra di pixel centrata nel pixel B.

Osservando le figure 76 e 77, è possibile notare che i segnali provenienti da pixel della stessa finestra assumono, nello stesso istante di tempo, valori di concentrazione più correlati tra loro. La conseguenza di tale comportamento, è un andamento più simile delle sigmoidi provenienti dalla stessa zona di tessuto.

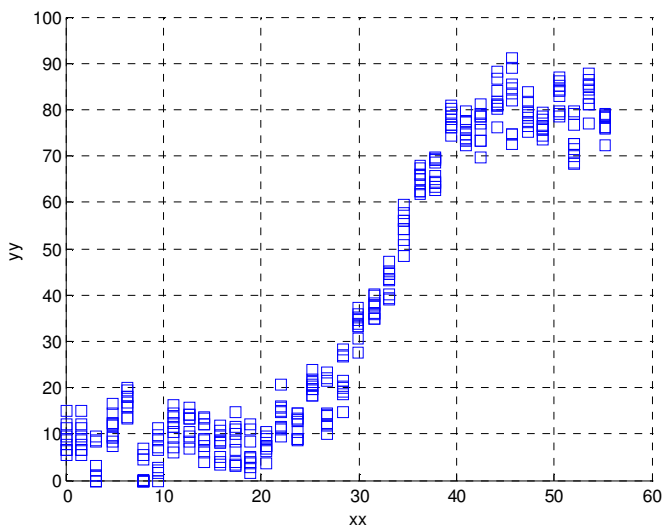


Figura 76: Segnale proveniente dalla finestra di pixel centrata nel pixel A filtrato con un mediano di dimensioni 5x5.

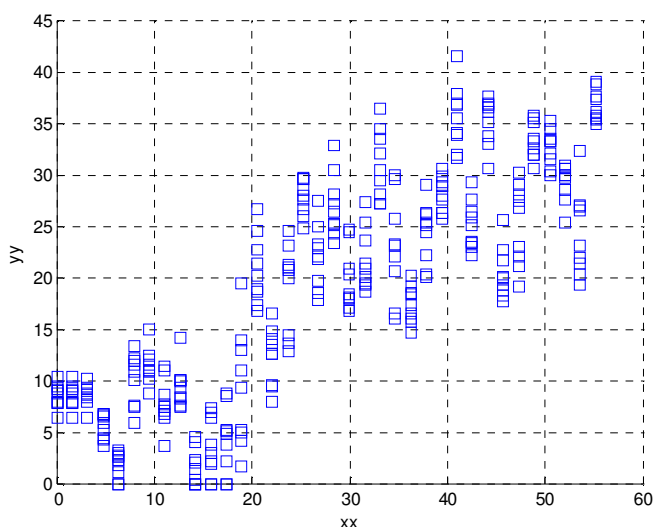


Figura 77: Segnale proveniente dalla finestra di pixel centrata nel pixel B filtrato con un mediano di dimensioni 5x5.

Il ridotto intervallo di variabilità coperto dalle curve ci consente di definire una sigmoide il cui andamento sia rappresentativo di tutta la zona di tessuto presente all'interno della finestra di pixel. La maggiore uniformità del segnale proveniente dalla stessa zona di tessuto, ci consente quindi di ottenere valori di perfusione più stabili ed affidabili.

La riduzione delle disomogeneità dei risultati relativi a zone ristrette di tessuto non è però priva di aspetti negativi. Il filtraggio infatti consente sì di ridurre l'area all'interno della quale si distribuiscono i valori della sigmoide ma provoca anche un abbassamento dei valori di concentrazione dei segnali. Come abbiamo visto nel precedente paragrafo, una riduzione del valore di E_{max} , produce variazioni sia sui valori di E_{c50} sia su quelli di α da cui dipende il valore di perfusione.

Oltre al semplice confronto visivo, è possibile effettuare un'analisi semi-quantitativa dei risultati ottenuti applicando il filtro mediano al segnale grezzo. Tale confronto può essere fatto misurando il *range* di variazione di ciascun parametro sigmoidale nelle curve presenti all'interno della stessa finestra di pixel. Osservando i dati presenti in tabella 5 ed in tabella 6 (che contengono i valori di variazione dei *range* di ogni parametro ottenuti prima e dopo il filtraggio) è possibile notare che dopo l'applicazione del filtro mediano, tutti i parametri delle sigmoidi appartenenti ad una stessa finestra di pixel subiscono variazioni minori.

gruppo\param	1	2	3	4
A	14,1622	28,5086	3,303	7,8735
B	5,9038	19,8312	13,6416	8,9208

Tabella 5: Contiene la variazione dei 4 parametri che caratterizzano la sigmoide all'interno di ogni gruppo di pixel. Il segnale tissutale utilizzato per estrarre le sigmoidi è quello grezzo, che non ha subito alcun tipo di preprocessing.

gruppo\param	1	2	3	4
A	5,319	11,2462	1,1831	2,7398
B	2,7738	4,9197	4,2685	3,3798

Tabella 6: Contiene la variazione dei 4 parametri che caratterizzano la sigmoide all'interno di ogni gruppo di pixel. Il segnale tissutale utilizzato per estrarre le sigmoidi è stato filtrato utilizzando un filtro mediano con finestra di dimensioni 5x5.

Consideriamo ora il caso in cui vengano applicati al segnale grezzo due filtri mediani di dimensioni 5x5 in cascata. In figura 78 e 79 sono rappresentate le sigmoidi ottenute filtrando il segnale relativo rispettivamente al gruppo di pixel di A e al gruppo di pixel di B con due mediani in cascata. Confrontando i gruppi di sigmoidi

rappresentati nelle figure 72 e 73 con quelli riportati nelle figure 78 e 79, si nota che dopo il secondo filtraggio le sigmoidi di uno stesso gruppo di pixel risultano avere un andamento leggermente più compatto.

Comento [12]: molto generico... trovare una espressione un po' più scientifica...

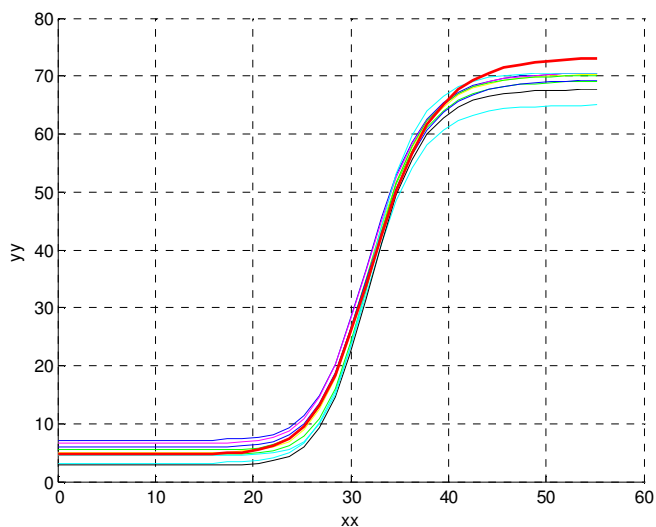


Figura 78: Sigmoidi relative al segnale (filtrato con due mediani in cascata) proveniente dalla finestra centrata nel pixel A.

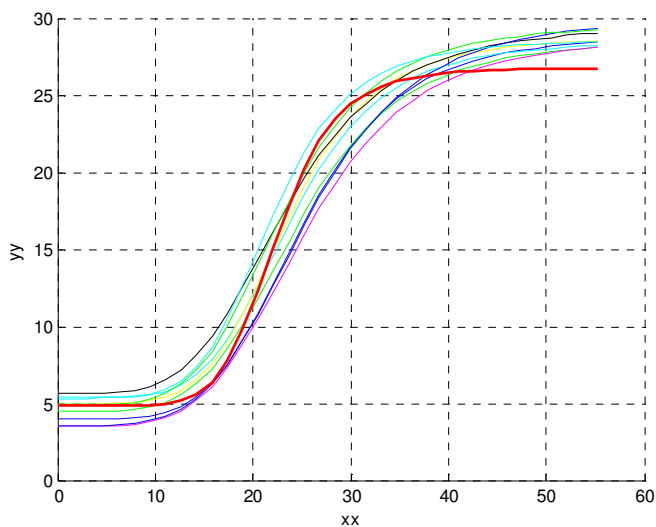


Figura 79: Sigmoidi relative al segnale (filtrato con due mediani in cascata) proveniente dalla finestra centrata nel pixel B.

In figura 80 e 81 sono rappresentati i valori assunti dal segnale relativo rispettivamente al gruppo di pixel di A e al gruppo di pixel di B dopo che è stato filtrato con due mediani di dimensioni 5x5 in cascata. Dalle figure 80 e 81 è possibile notare che dopo l'applicazione del secondo filtro mediano i valori dei vari segnali sono distribuiti in una zona leggermente più piccola rispetto ai dati riportati nelle figure 76 e 77. Inoltre i dati dei vari segnali risultano essere maggiormente correlati tra loro a livello spaziale (ovvero assumono andamento simile negli stessi istanti di tempo).

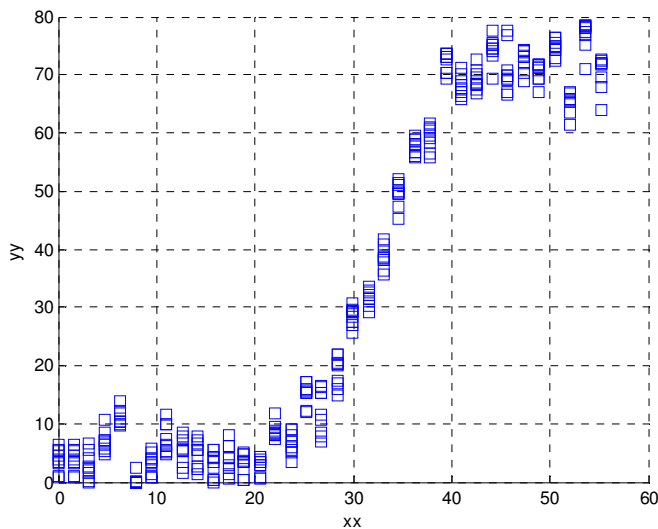


Figura 80: Valori del segnale filtrato con due mediani in cascata, proveniente dalla finestra centrata nel pixel A.

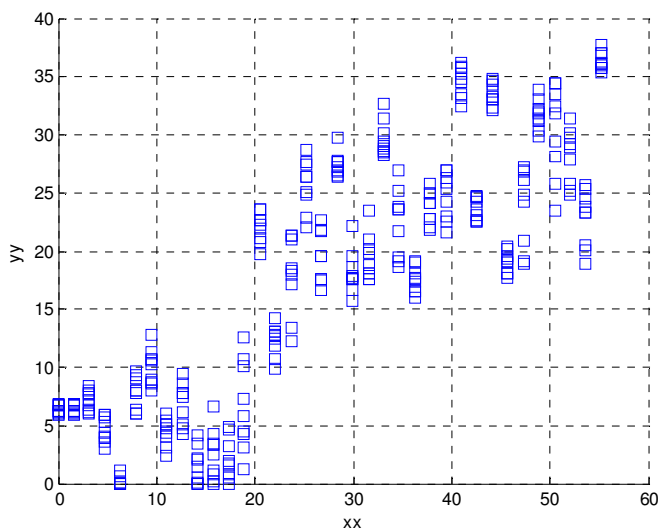


Figura 81: Valori del segnale filtrato con due mediani in cascata, proveniente dalla finestra centrata nel pixel B.

In tabella 7 sono riportati per ogni gruppo di pixel, le variazioni che subisce ciascun parametro sigmoidale dopo il filtraggio del segnale con due filtri mediani. Come possiamo notare, confrontando questa tabella con quella dei dati relativi al segnale filtrato con un solo filtro mediano, l'ampiezza del *range* dei vari parametri diminuisce leggermente. Tale riduzione però, è molto minore rispetto alla diminuzione che abbiamo tra segnale grezzo e segnale filtrato con un mediano. Esaminando altri gruppi di pixel inoltre, è possibile notare che talvolta l'ampiezza dei *range* di E_0 e di $E_{c_{50}}$ tende addirittura ad aumentare leggermente.

gruppo\param	1	2	3	4
A	4,3527	5,5689	0,315	2,2936
B	2,0909	1,5875	3,6024	1,1627

Tabella 7: Contiene i valori della variazione dei 4 parametri che caratterizzano la sigmoide per ogni gruppo di pixel. Il segnale tissutale

utilizzato per estrarre le sigmoidi è stato filtrato utilizzando due filtri mediani in cascata con finestra di dimensioni 5x5. I valori in rosso sono quelli che sono aumentati dopo il secondo filtraggio.

In questo caso, i miglioramenti introdotti dall'applicazione del secondo filtro mediano relativi a correlazione spaziale del segnale e andamento delle sigmoidi, non sono sufficienti a giustificare la riduzione dei valori di concentrazione delle TCC. Infatti nel caso in cui la riduzione del valore di E_{\max} sia troppo elevata, gli effetti prodotti sul terzo e soprattutto sul quarto parametro della sigmoide non sono più trascurabili. L'utilizzo di un secondo mediano potrebbe addirittura peggiorare l'accuratezza dei risultati ottenuti.

Applichiamo ora un filtraggio spazio-temporale al segnale grezzo proveniente dai due gruppi di pixel analizzati precedentemente. Per il filtraggio spaziale è stato scelto un mediano di dimensioni 5x5 mentre per il filtraggio temporale è stato utilizzato un filtro a media mobile di 3 campioni, in modo da rispettare il più possibile le zone della curva in cui vi sono variazioni di pendenza. Applicando i due filtri in ordine diverso si possono ottenere risultati molto diversi, di conseguenza abbiamo effettuato dei test sia applicando prima il mediano e poi la media mobile, sia applicando prima la media mobile e poi il mediano. Nelle figure 82 e 83 sono riportate le sigmoidi relative al gruppo di pixel di A applicando prima il filtraggio mediano (figura 82) o prima il media mobile (figura 83). Nelle figure 84 e 85 sono invece riportate le sigmoidi relative al gruppo di pixel di A ottenute applicando al segnale grezzo prima un filtraggio mediano (figura 84) o prima una media mobile (figura 85). Come si nota confrontando tali figure con le figure 72 e 73, ottenute filtrando il segnale con un solo mediano, le sigmoidi si modificano ma senza migliorare le caratteristiche del loro andamento. Infatti le variazioni subite non sono tali da contribuire in

modo decisivo alla scelta di una sigmoide che sia comune a tutto il gruppo di pixel appartenenti alla finestra.

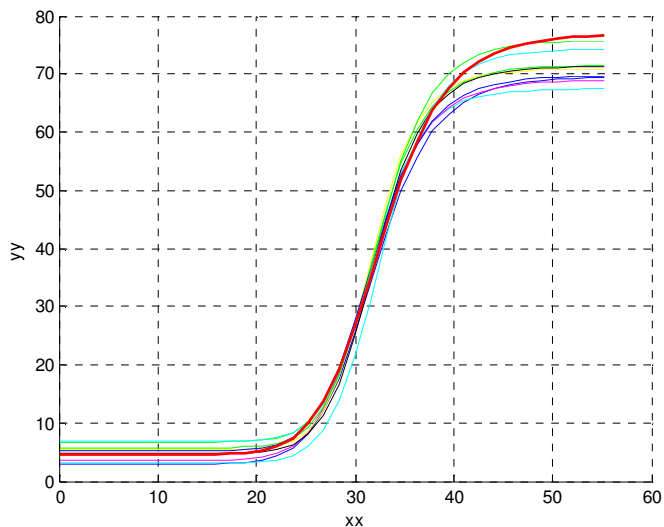


Figura 82: Sigmoidi relative al gruppo di pixel di A ottenute applicando alle immagini un filtraggio spaziale seguito da un filtraggio temporale.

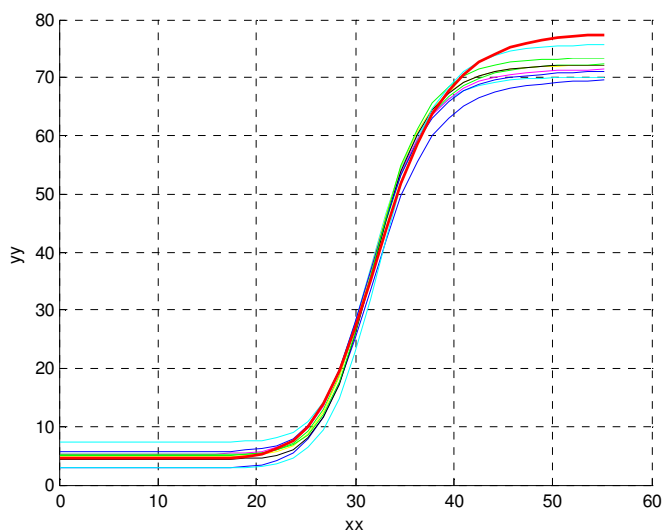


Figura 83: Sigmoidi relative al gruppo di pixel di A ottenute applicando alle immagini un filtraggio temporale seguito da un filtraggio spaziale.

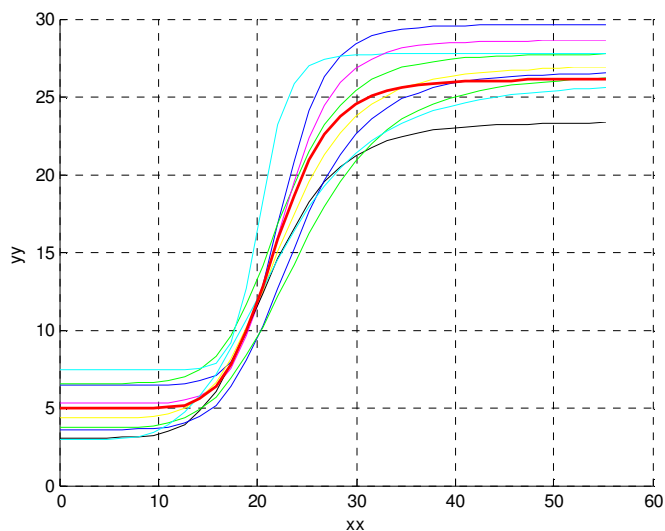


Figura 84: Sigmoidi relative al gruppo di pixel di B ottenute applicando alle immagini un filtraggio spaziale seguito da un filtraggio temporale.

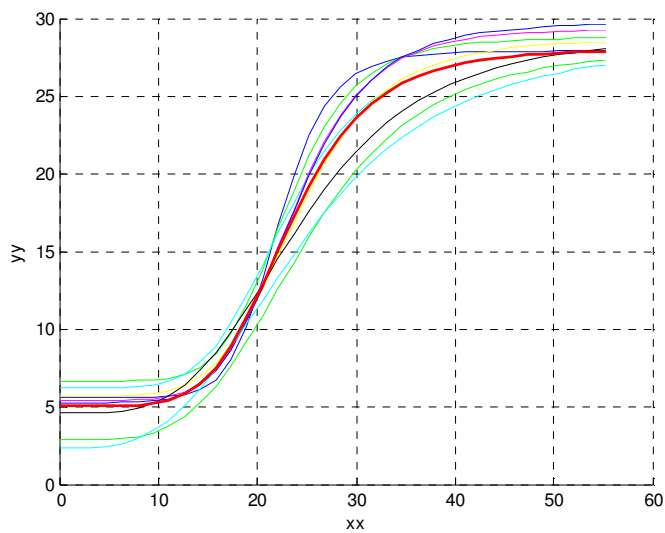


Figura 85: Sigmoidi relative al gruppo di pixel di B ottenute applicando alle immagini un filtraggio temporale seguito da un filtraggio spaziale.

Osservando le figure 86, 87, 88 e 89 relative ai valori dei segnali dei gruppi dei pixel di A e di B, a cui è stato applicato un filtraggio spazio-temporale, possiamo notare un lieve incremento della correlazione temporale all'interno di ciascun segnale. La correlazione temporale ottenuta applicando prima il filtro mediano o prima il filtro a media mobile, è del tutto simile e non sembra influire sulla ricerca della sigmoide che fitta meglio il segnale.

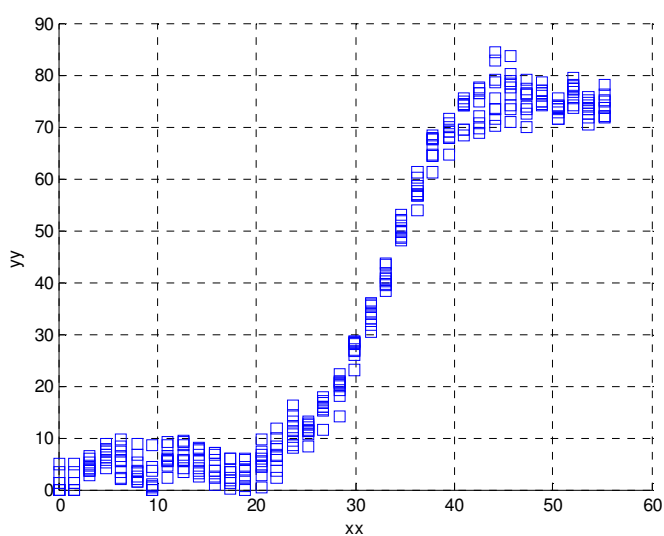


Figura 86: Valori del segnale relativo al gruppo di pixel di A a cui è stato applicato un filtraggio spaziale seguito da un filtraggio temporale.

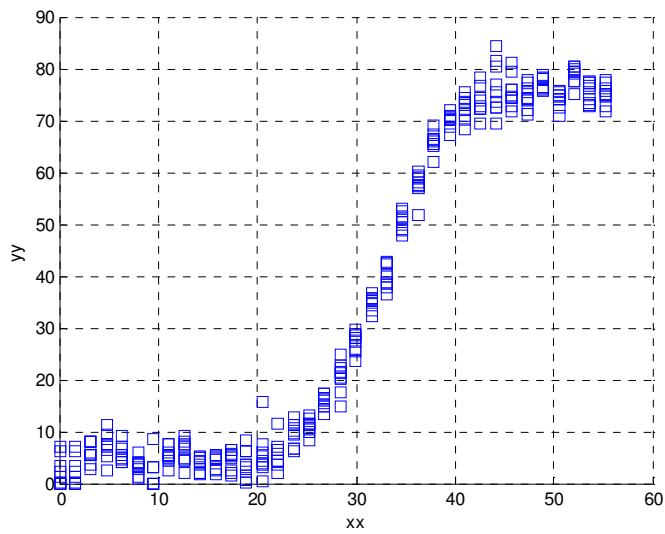


Figura 87: Valori del segnale relativo al gruppo di pixel di A a cui è stato applicato un filtraggio temporale seguito da un filtraggio spaziale.

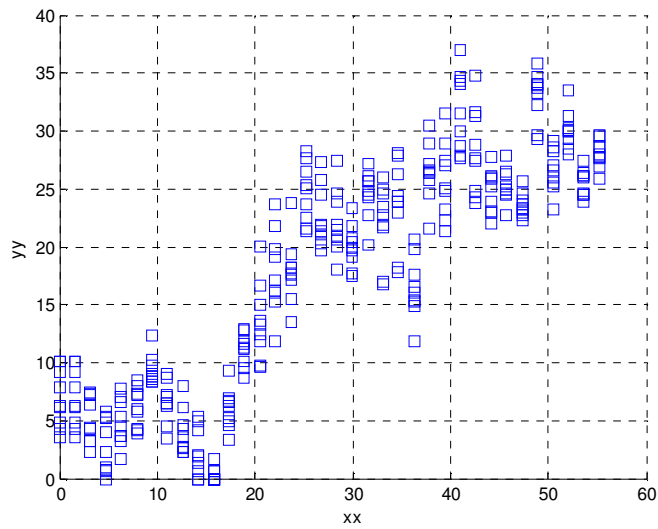


Figura 88: Valori del segnale relativo al gruppo di pixel di B a cui è stato applicato un filtraggio spaziale seguito da un filtraggio temporale.

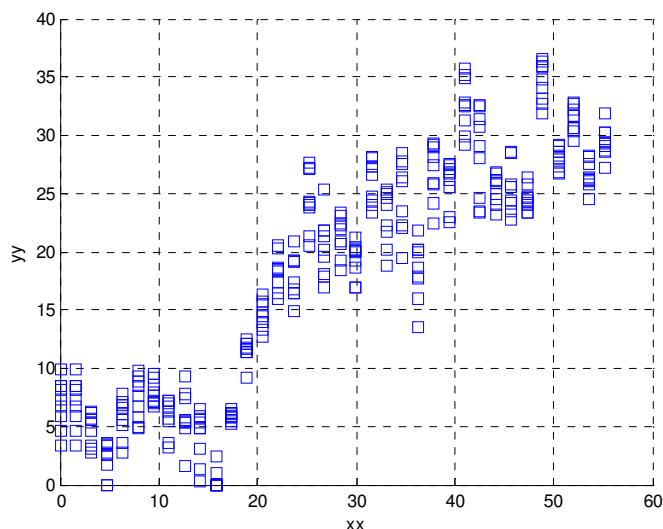


Figura 89: Valori del segnale relativo al gruppo di pixel di B a cui è stato applicato un filtraggio temporale seguito da un filtraggio spaziale.

Nelle tabelle 8 e 9 vengono riportati i valori di ampiezza dei *range* in cui variano i parametri delle sigmoidi relative rispettivamente ai gruppi di pixel di A e di B. Confrontando tali valori con quelli contenuti in tabella 6, possiamo notare che i parametri della sigmoide subiscono sia aumenti che diminuzioni della loro variabilità. Ciò è stato confermato analizzando anche altri gruppi di pixel.

gruppo\param	1	2	3	4
A	3,9318	8,3911	1,108	2,5531
B	4,4732	6,1981	4,0442	10,4831

Tabella 8: Contiene la variazione dei quattro parametri che caratterizzano la sigmoide all'interno di ogni gruppo di pixel. Il segnale tissutale utilizzato per estrarre le sigmoidi è stato filtrato utilizzando un filtro mediano con finestra di dimensioni 5x5 ed un filtro a media mobile che prende in considerazione tre campioni alla volta.

gruppo\param	1	2	3	4
A	4,6157	6,1382	0,8945	1,8132
F	4,3442	1,8431	2,7301	5,3862

Tabella 9: Contiene la variazione dei quattro parametri che caratterizzano la sigmoide all'interno di ogni gruppo di pixel. Il segnale tissutale utilizzato per estrarre le sigmoidi è stato filtrato utilizzando prima un filtro a media mobile che prende in considerazione tre campioni alla volta e poi con un filtro mediano con finestra di dimensioni 5x5.

Dai risultati ottenuti nei grafici e nelle tabelle, possiamo notare che aggiungendo un filtraggio temporale a quello spaziale abbiamo un aumento della correlazione temporale intrasegnale. Tale fattore però, non è utile al fine di stabilizzare l'andamento dei segnali provenienti da uno specifico gruppo di pixel. Infatti, le variazioni che si hanno nei valori dei parametri non sono uniformi: in alcuni gruppi di pixel la variabilità di uno specifico parametro diminuisce mentre in altri la variabilità dello stesso parametro aumenta. Inoltre, dalle figure che riportano i segnali provenienti dai vari gruppi di pixel è possibile notare che applicando il filtraggio a media mobile, i valori di concentrazione del segnale elaborato tendono a diminuire. Come accennato per i precedenti tipi di filtraggio, tale variazione è in grado di influire sui valori del terzo e del quarto parametro della sigmoide.

In tabella 10, sono riassunti i pregi e i difetti dei filtri che abbiamo utilizzato. Osservando tale tabella possiamo comprendere immediatamente che il filtro che ci garantisce il miglior rapporto "qualità prezzo" è il singolo filtro mediano di dimensioni 5x5. Tutti i test che faremo successivamente, saranno quindi stati sottoposti ad un filtraggio spaziale effettuato con un filtro mediano di dimensioni 5x5.

	Vantaggi	Svantaggi
Un filtro mediano	<ul style="list-style-type: none"> - Elevato aumento della correlazione spaziale del segnale - Le sigmoidi dello stesso gruppo di pixel acquistano un andamento molto più simile e compatto tra loro 	Riduzione dei valori di concentrazione del segnale
Due filtri mediani in cascata	<ul style="list-style-type: none"> - Lieve incremento della correlazione spaziale tra i segnali rispetto a quella ottenuta utilizzando un solo filtro mediano - Le sigmoidi dello stesso gruppo di pixel acquistano un andamento leggermente più simile e più compatto tra loro rispetto a quello ottenuto utilizzando un solo filtro mediano 	Riduzione dei valori di concentrazione del segnale maggiore rispetto a quella che si ha filtrando con un solo mediano
Un filtro mediano ed un filtro a media mobile	Riduzione dei valori di concentrazione del segnale maggiore rispetto a quella che si ha filtrando con un solo mediano	<ul style="list-style-type: none"> - Riduzione dei valori di concentrazione del segnale maggiore rispetto a un solo mediano - Le sigmoidi non risultano avere andamento più compatto o più simile tra sigmoidi dello stesso gruppo di pixel

Tabella 10: Pro e contro dei filtri utilizzati

5.2.3 Il best track

Una delle principali problematiche che si possono riscontrare nelle tecniche di imaging dinamico è quella legata agli artefatti da movimento. Nonostante durante l'acquisizione dei dati vengano presi numerosi accorgimenti per limitarli, all'interno delle immagini vengono comunque registrati i normali movimenti fisiologici dei tessuti. Infatti, se ci concentriamo su un singolo pixel, potremo notare che esso contiene porzioni di tessuto diverse nei vari istanti di tempo. Una delle tecniche proposte dai ricercatori dell'Università di Bologna per ridurre questo problema, è la tecnica del *best track*. Questa tecnica si propone di seguire gli spostamenti del tessuto nel tempo all'interno dei vari pixel. Per poter applicare questa tecnica, ci siamo rivolti ad un medico radiologo esperto che ha tracciato sulle varie immagini della scansione di ciascun esame i bordi della ROI relativa alla lesione del tessuto in questione. A questo punto, per ogni scansione, abbiamo selezionato la ROI più significativa della sequenza (quella di dimensioni maggiori) e l'abbiamo riportata sulle altre immagini in modo tale da far coincidere il suo centroide con i centroidi delle ROI tracciate dal radiologo. Infine, abbiamo selezionato alcuni pixel presenti all'interno della zona di intersezione delle ROI che otteniamo sovrapponendo le ROI che abbiamo posizionato sulle varie immagini della scansione. Il segnale proveniente da tali pixel è stato analizzato con due metodi: campionando i dati mantenendo sempre la stessa posizione del pixel (metodo del *fixed pixel*) oppure seguendo gli spostamenti del tessuto (anche nel caso in cui questo, a causa degli spostamenti sia visualizzato nel tempo in pixel diversi dell'immagine). Ad esempio, prendiamo in considerazione il paziente ID1. Il radiologo ha effettuato il tracciamento delle ROI relative alla prima lesione. Dopo aver selezionato la ROI più significativa ed averla posizionata sulle altre immagini della scansione, abbiamo selezionato vari pixel appartenenti alla zona di intersezione delle ROI. In figura 90 sono indicati i due pixel di tessuto che andremo ad analizzare e che

chiameremo per semplicità pixel C (quello a sinistra in posizione (160,355)) e pixel D (quello a destra in posizione (168,356)).



Figura 90: Immagine TC relativa al primo istante di tempo dell'esame ID1. In rosso alcuni dei pixel scelti per effettuare l'analisi del *best track*.

Le figure 91 e 92, rappresentano rispettivamente il segnale proveniente dal pixel C e il segnale proveniente dal tessuto che nell'istante iniziale della scansione si trovava nel pixel C. Le figure 93 e 94, invece rappresentano rispettivamente il segnale proveniente dal pixel D e il segnale proveniente dal tessuto che nell'istante iniziale della scansione si trovava nel pixel C. Come possiamo notare, il segnale che proviene da un determinato pixel p e il segnale proveniente dalla zona di tessuto che nell'istante iniziale della scansione si trova nel pixel p sono due cose molto diverse. Infatti, come si nota dalle figure 91, 92, 93 e 94, la distribuzione dei punti del segnale tissutale e le sigmoidi che si ottengono sono molto diverse tra

loro. Nel caso del pixel C ad esempio la sigmoide ottenuta prelevando il segnale con il metodo del *fixed pixel* ha entrambi i plateau con valori di altezza maggiore e fase di salita più lunga rispetto alla sigmoide ottenuta con il *best track*. Al contrario, nel caso del pixel D, l'altezza dei plateau ottenuta con il metodo del *fixed pixel* è maggiore di quella ottenuta con il *best track* mentre la fase di salita risulta più breve. Seguendo un metodo di rilevazione del segnale piuttosto che un altro, il segnale cambia quindi completamente e senza seguire una particolare regola (ad esempio passando da un metodo all'altro si ha in ogni caso un abbassamento dei plateau). Nonostante ciò però, come possiamo notare dall'osservazione dei grafici, i segnali ottenuti utilizzando il metodo *best track* hanno una maggior correlazione temporale.

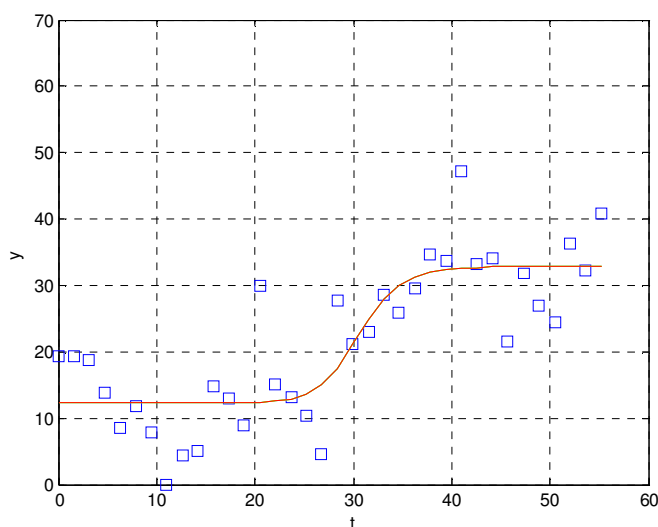


Figura 91: Andamento del segnale prelevato all'interno del pixel C.

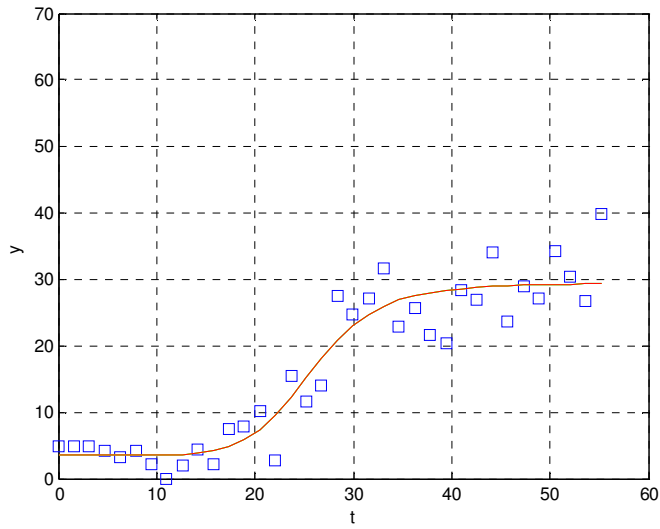


Figura 92: Andamento del segnale prelevato dal tessuto che nell'istante iniziale della scansione si trovava all'interno del pixel C.

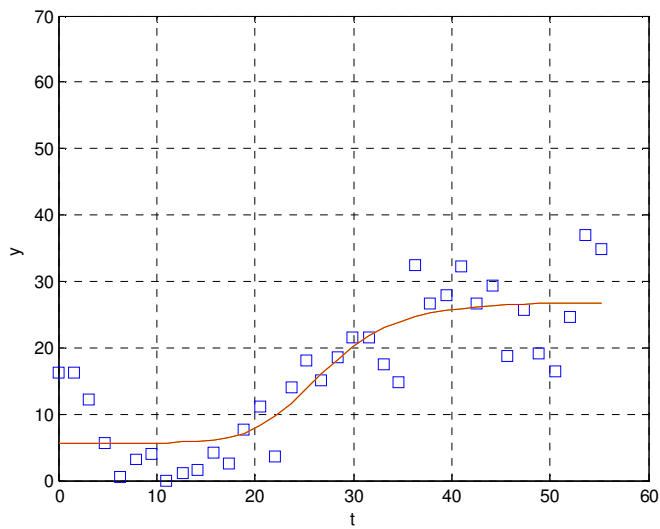


Figura 93: Andamento del segnale prelevato all'interno del pixel D.

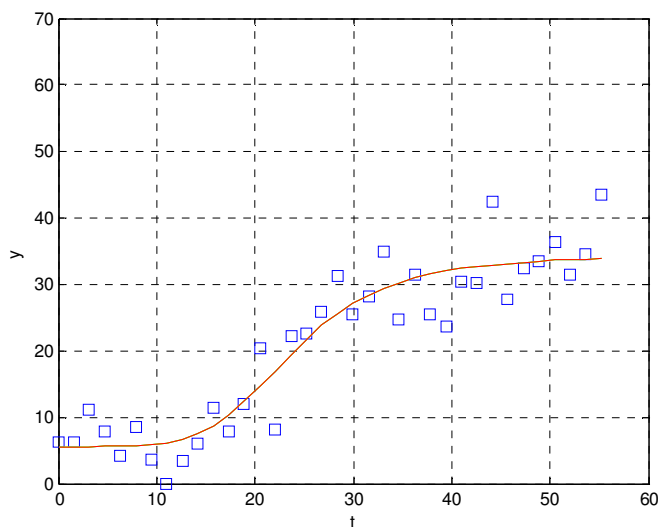


Figura 94: Andamento del segnale prelevato dal tessuto che nell'istante iniziale della scansione si trovava all'interno del pixel D.

In tabella 11 sono riportati i valori medi e di deviazione standard dei residui dei segnali, calcolati come distanza tra il segnale e la sigmoide che lo interpola). Come possiamo notare dai valori riportati in tabella, il valor medio dei residui e quello della loro deviazione standard ottenuti con il metodo *best track* sono nettamente inferiori a quello ottenuti prelevando il segnale con il metodo del fixed track.

	<i>Fixed pixel</i>		<i>Best track</i>	
	Residuo medio	STD residuo	Residuo medio	STD residuo
Pixel C	4.9048	4.4416	3.0906	2.4379
Pixel D	4.4286	3.3227	3.3970	2.7833

Tabella 11: Valori medi e deviazione standard dei residui della sigmoide relativa al segnale ottenuto con modalità *best track* e con modalità *fixed pixel*.

Dai test che abbiamo effettuato sui vari esami perfusionali epatici, il metodo del *best track* è quindi un ottimo strumento che può essere utilizzato per migliorare la qualità del segnale tissutale e rendere più veritieri e affidabili i valori di perfusione ottenuti. L'unico svantaggio di questo metodo è che non tiene in considerazione gli spostamenti in direzione dell'asse z dei tessuti ma solo quelli paralleli al piano della *slice*. Purtroppo inoltre, tale metodo può essere applicato solo su aree piuttosto ristrette di tessuto: ad esempio se utilizzassimo una ROI che copre tutta la superficie dell'organo in esame non saremmo in grado di tenere conto di movimenti locali del tessuto o di movimenti legati alla compressione/espansione locale o globale del tessuto analizzato (magari provocata dallo spostamento di un tessuto di un tessuto adiacente).

5.3 Risultati relativi al modello deconvoluzionale

Tutti i dati delle scansioni TCp sono stati elaborati utilizzando il software di calcolo Matlab 7.3.0 (versione R2006b). I dati relativi a tali esami sono stati elaborati utilizzando il modello deconvoluzionale. Per il calcolo dei parametri perfusionali è stato utilizzato l'approccio algebrico. Al fine di correggere il problema dell'anticipo del bolo è stato applicato il metodo del *block circulant*, mentre al fine di ottenere dati meno sensibili al rumore sono stati usati i metodi di regolarizzazione delle TSVD e di Tikhonov. Tutte le immagini sono state filtrate preliminarmente utilizzando un filtro spaziale.

Dopo un attento studio del modello deconvoluzionale, abbiamo provveduto alla creazione di un simulatore di tale modello grazie al quale è stato possibile testare la validità del nostro algoritmo di deconvoluzione e dei metodi di regolarizzazione utilizzati.

Per prima cosa abbiamo generato la curva di input arterioso. Come proposto in [5] e in [34] abbiamo utilizzato una funzione gamma

variata che simula le dimensioni e la forma della TAC arteriosa ottenuta utilizzando uno schema di iniezione standard. L'espressione analitica della TAC $C_a(t)$ è quindi la seguente:

$$C_a(t) = \begin{cases} 0 & t \leq t_0 \\ a \cdot (t - t_0)^b \cdot e^{-(t-t_0)/c} & t > t_0 \end{cases} \quad (52)$$

dove t_0 è l'istante di arrivo del bolo in un determinato tessuto. Come riportato in [5], il coefficiente a viene generalmente posto pari a 1 mentre i valori di b e c possono variare in base all'età dell'individuo sottoposto a scansione. Nel caso degli adulti si usano solitamente valori di $b=3$ e $c=1.5$ mentre nel caso di bambini si usano $b=3.26$ e $c=1.02$. Nel nostro simulatore abbiamo scelto di utilizzare i coefficienti b e c relativi ad una persona in età adulta che ci consentono di ottenere la curva rappresentata in figura 95.

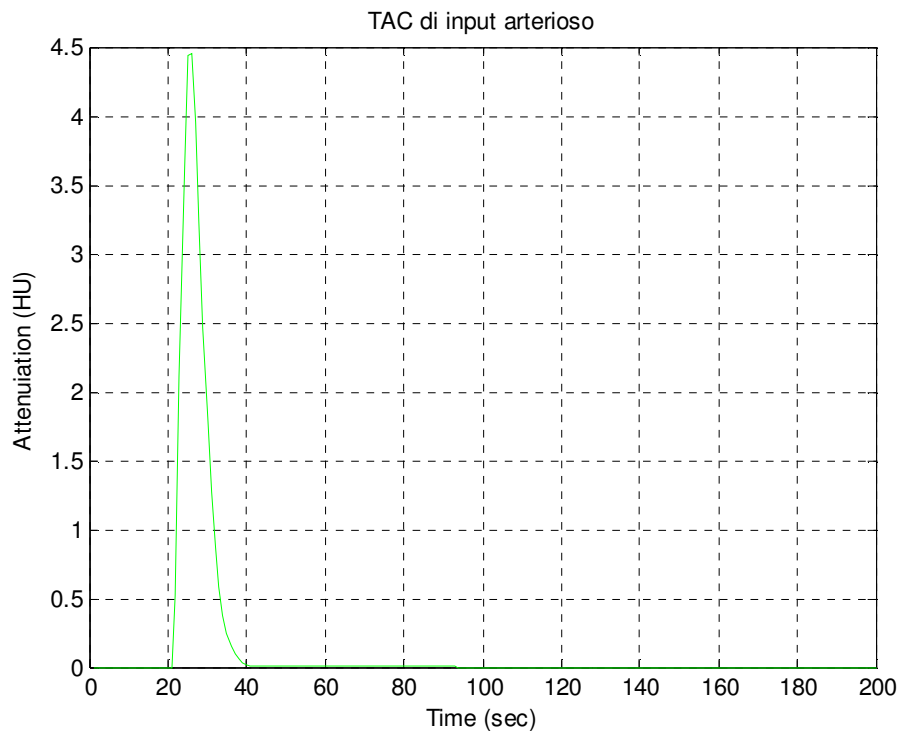


Figura 95: Curva ottenuta per simulare la TAC di input arterioso di una persona adulta.

Come riportato in [34], per simulare la $R(t)$ è possibile utilizzare varie curve a seconda del tipo di rete vascolare che si vuole rappresentare. L'equazione che ci consente di rappresentare la rete vascolare come un singolo compartimento e che si avvicina di più alle caratteristiche fisiologiche del sistema è l'equazione esponenziale:

$$R(t) = e^{-\frac{t}{MTT}} \quad (53)$$

Per la nostra simulazione abbiamo posto pari a 9s il valore del MTT ed abbiamo così ottenuto la curva di funzione residua rappresentata in figura 96.

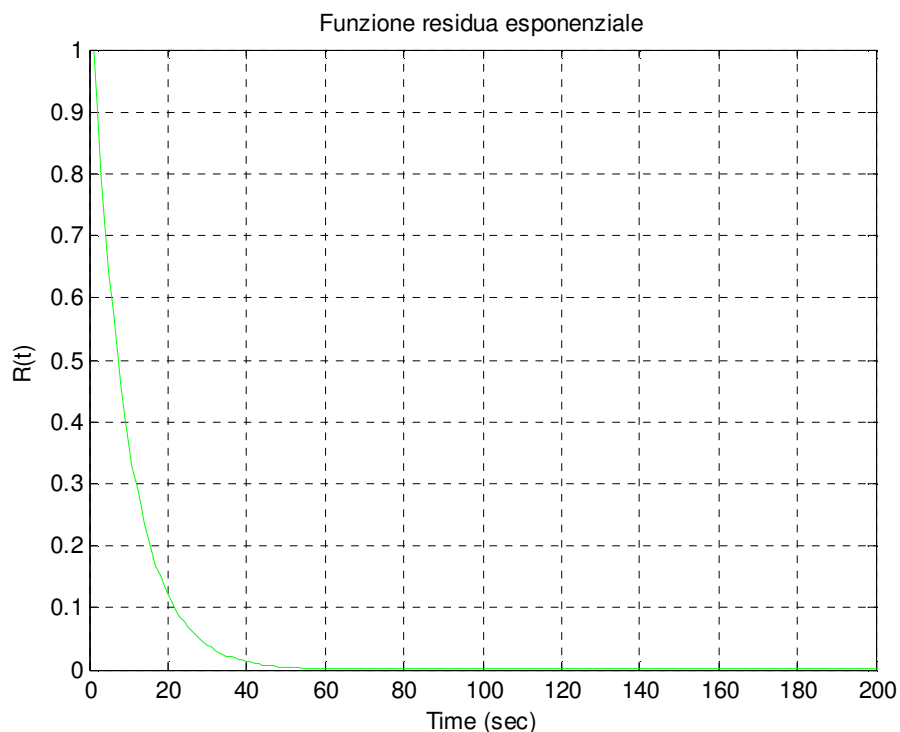


Figura 96: Curva ottenuta per simulare la funzione residua della rete vascolare.

A questo punto abbiamo effettuato la convoluzione tra le curve $C_a(t)$ ed $R(t)$ al fine di ottenere la TAC del segnale tissutale rappresentata in figura 97.

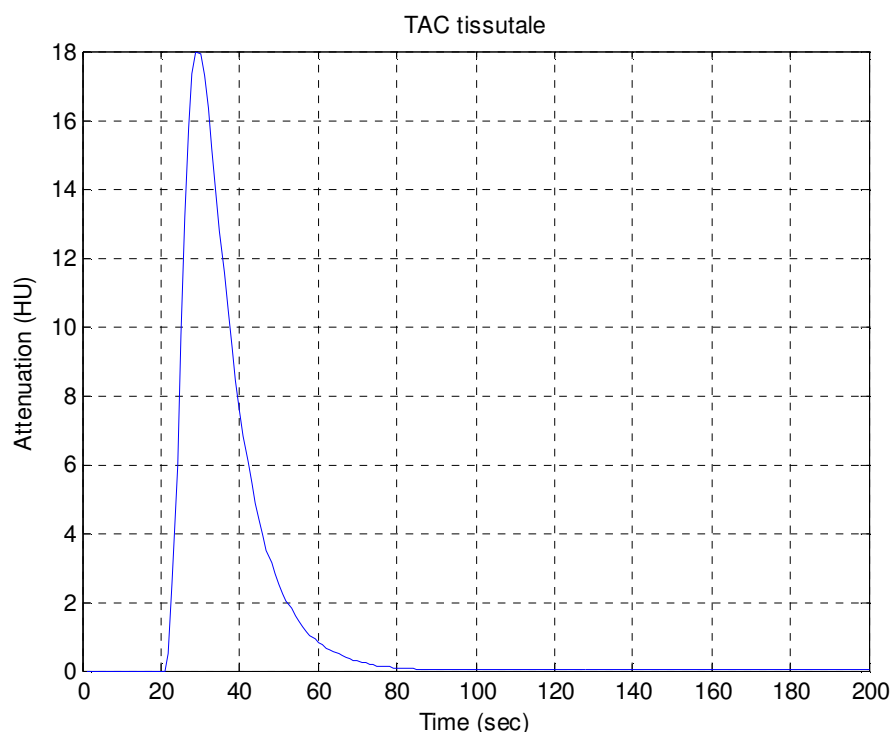


Figura 97: TAC tissutale ottenuta mediante convoluzione tra le curve di input arterioso e di funzione residua generate precedentemente.

La TAC tissutale e la TAC di input arterioso sono state deconvolte in modo tale da consentirci di ottenere la funzione residua e confrontarla con la $R(t)$ esponenziale generata inizialmente. Per mezzo di tale confronto, è stato possibile comprendere gli effetti provocati dall'utilizzo di metodi di regolarizzazione diversi e della tecnica *block circulant*.

Innanzitutto è stata effettuata l'analisi degli effetti provocati dall'introduzione della tecnica *block circulant*. Dalle informazioni riportate in [28, 29] si evince che la tecnica *block circulant* risulta essere particolarmente utile nel caso in cui l'arrivo del bolo nel tessuto

preceda l'istante di arrivo del mezzo di contrasto in aorta. Per verificare tali affermazioni abbiamo effettuato numerose prove mettendoci in condizione sia di anticipo che di ritardo dell'arrivo del bolo nel tessuto rispetto all'arteria. Per prima cosa abbiamo simulato la condizione di ritardo e di anticipo del bolo, traslando temporalmente a sinistra (in caso di anticipo) o a destra (in caso di ritardo) la funzione residua esponenziale di un periodo di tempo pari al valore del ritardo o dell'anticipo del bolo. Nelle figure 98 e 99 sono riportate le curve $R(t)$ che otteniamo imponendo rispettivamente un ritardo e un anticipo di 5 secondi.

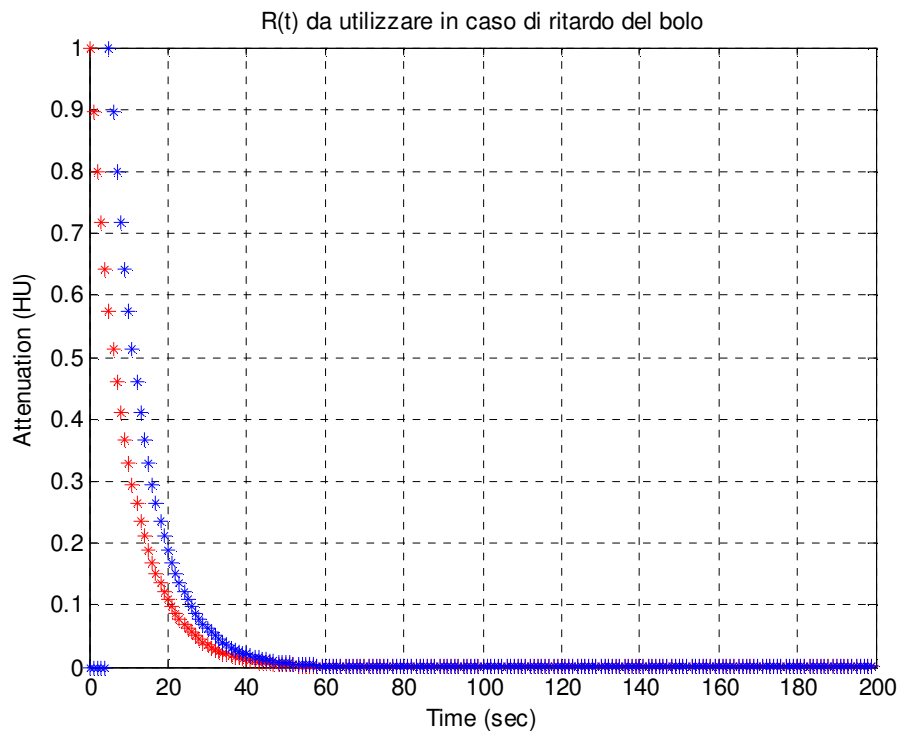


Figura 98: La curva blu rappresenta la $R(t)$ esponenziale che dobbiamo utilizzare in caso di ritardo dell'arrivo del bolo nel tessuto rispetto all'arteria. La curva in rosso rappresenta la $R(t)$ che avremmo nel caso in cui non vi sia né ritardo né anticipo.

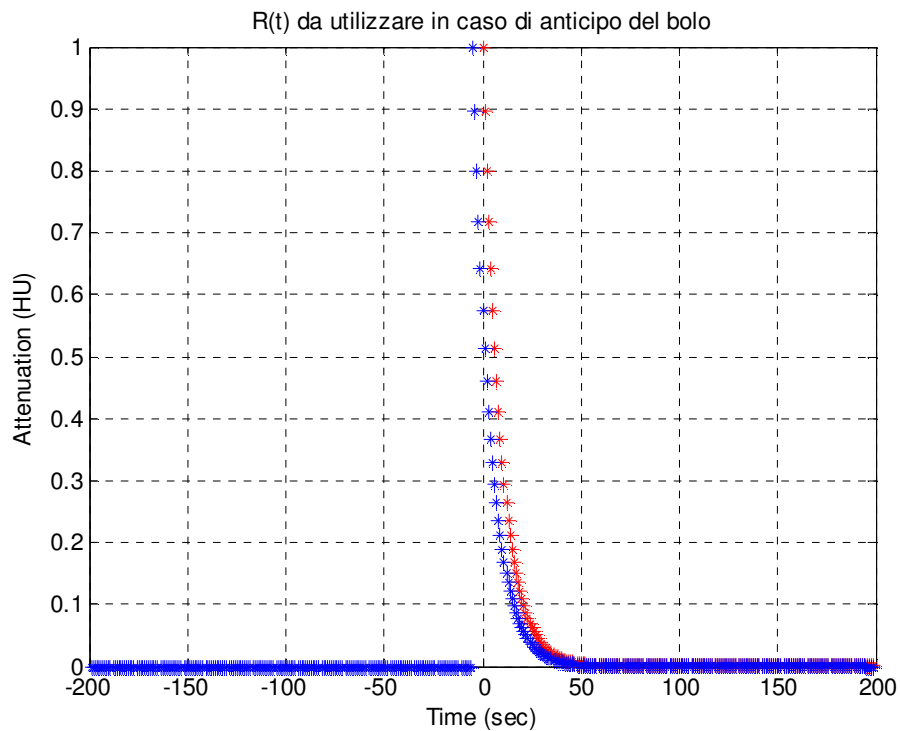


Figura 99: La curva blu rappresenta la $R(t)$ esponenziale che dobbiamo utilizzare in caso di anticipo dell'arrivo del bolo nel tessuto rispetto all'arteria. La curva in rosso rappresenta la $R(t)$ che avremmo nel caso in cui non vi sia né ritardo né anticipo.

Successivamente abbiamo creato la TAC tissutale convolvendo la TAC di input arterioso con la funzione residua shiftata. In figura 100 e 101 sono riportate le TAC tissutali ottenute rispettivamente in caso di ritardo o di anticipo dell'arrivo del bolo nel tessuto rispetto all'arteria.

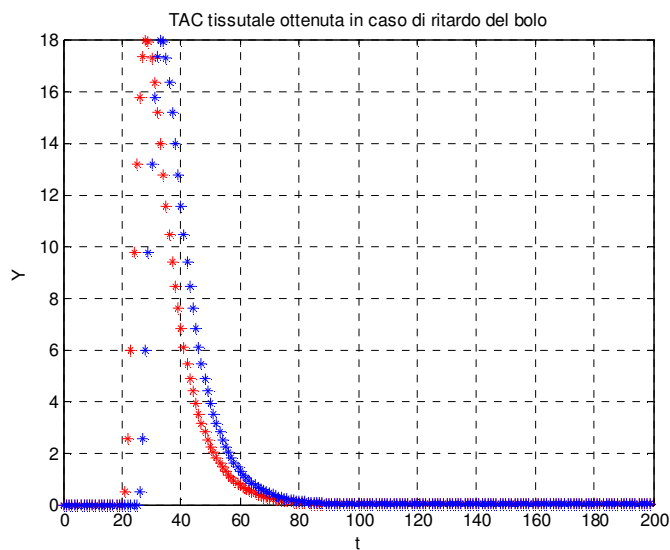


Figura 100: La curva blu rappresenta la TAC tissutale ottenuta in caso di ritardo dell'arrivo del bolo nel tessuto rispetto all'arteria. La curva in rosso rappresenta la TAC tissutale che avremmo ottenuto se non ci fosse stato né ritardo né anticipo di diffusione del bolo.

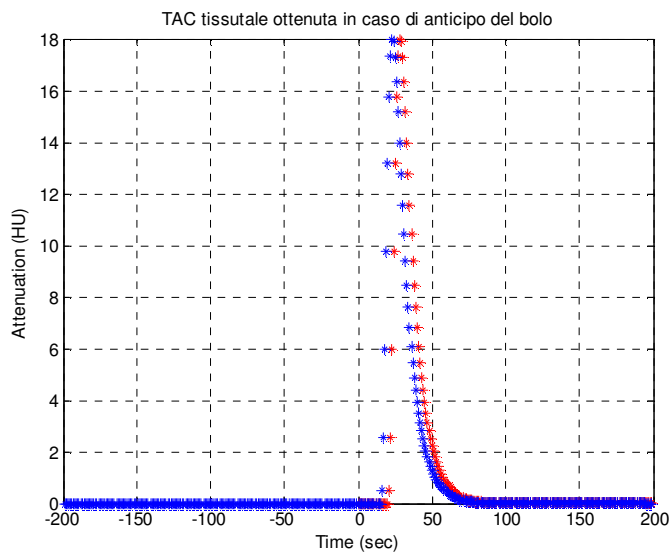


Figura 101: La curva blu rappresenta la TAC tissutale ottenuta in caso di anticipo dell'arrivo del bolo nel tessuto rispetto all'arteria. La curva in rosso rappresenta la TAC tissutale che avremmo avuto se non ci fosse stato né ritardo né anticipo di diffusione del bolo.

A questo punto abbiamo calcolato la funzione residua effettuando una deconvoluzione tra la TAC di input arterioso e le TAC tissutali ottenute in caso di anticipo e di ritardo del bolo. In seguito a tale operazione è stato applicato il metodo di regolarizzazione delle TSVD, utilizzando valori diversi del parametro di regolarizzazione, considerando un numero di valori singolari sempre maggiore fino ad arrivare ad avere il 95% dell'informazione. Per semplicità, in questa simulazione è stato posto pari a 1 il valore del BF. Di conseguenza la curva $BR \cdot R(t)$ ottenuta mediante deconvoluzione della TAC arteriosa e della TAC tissutale coincide nel caso ideale con la curva $R(t)$. Nelle figure 102 e 103 sono riportate le funzioni residue calcolate mediante deconvoluzione rispettivamente in caso di ritardo e di anticipo di arrivo del bolo.

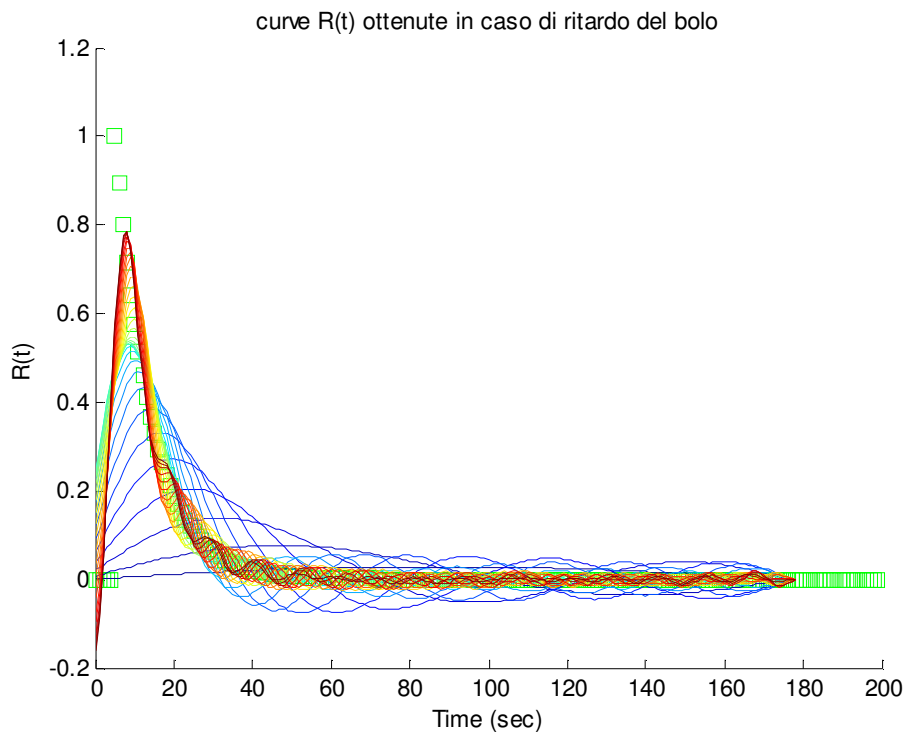


Figura 102: $R(t)$ ottenute mediante deconvoluzione in caso di ritardo del bolo utilizzando valori diversi del parametro di regolarizzazione.

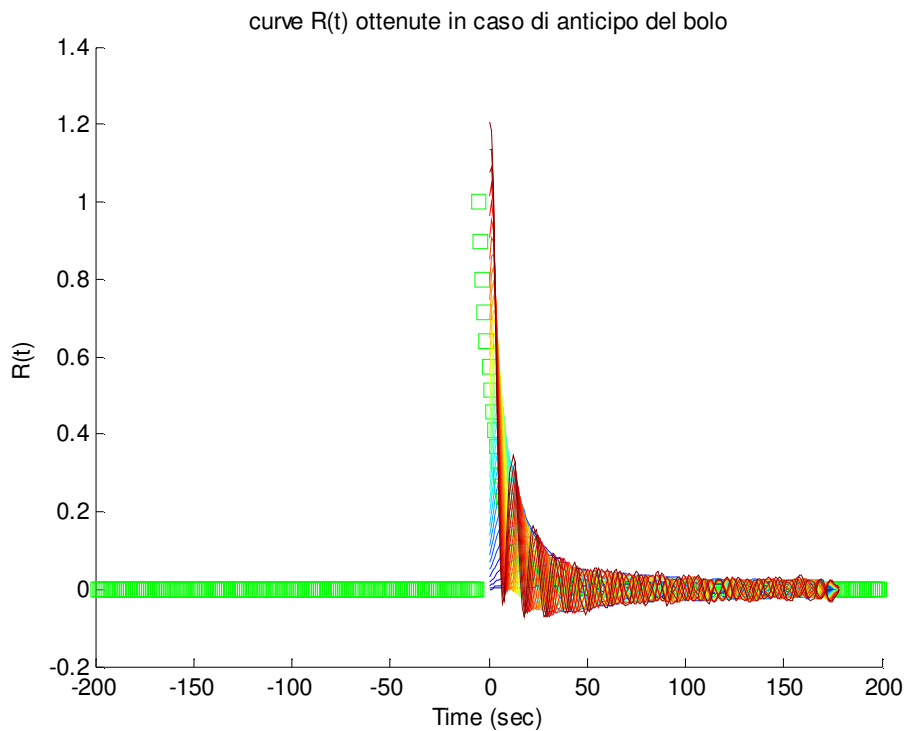


Figura 103: $R(t)$ ottenute mediante deconvoluzione in caso di anticipo del bolo utilizzando valori diversi del parametro di regolarizzazione.

Tale operazione di deconvoluzione è stata ripetuta nuovamente tra la TAC di input arterioso e le TAC tissutali ottenute in caso di ritardo e di anticipo del bolo applicando la tecnica del *block circulant*. Anche in questo caso sono state applicate le TSVD con le stesse modalità indicate sopra. Nelle figure 104 e 105 sono state riportate le curve ottenute rispettivamente in caso di ritardo e di anticipo del bolo.

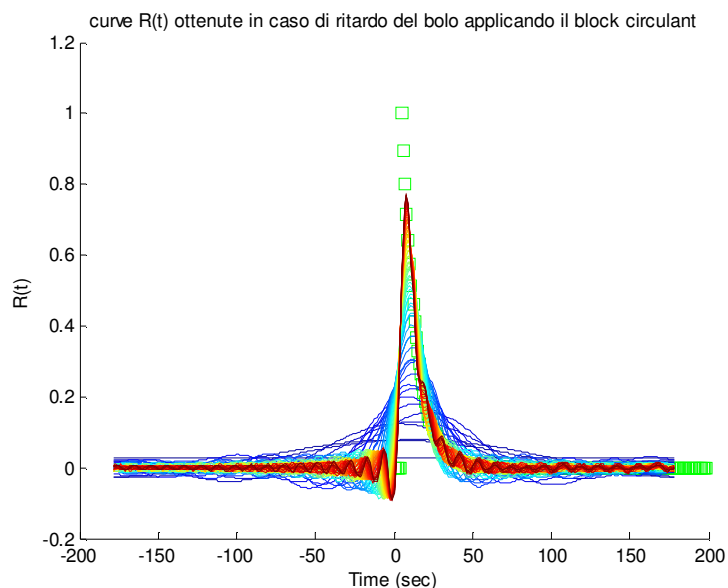


Figura 104: $R(t)$ ottenute mediante deconvoluzione in caso di ritardo del bolo utilizzando valori diversi del parametro di regolarizzazione e applicando la tecnica *block circolant*.

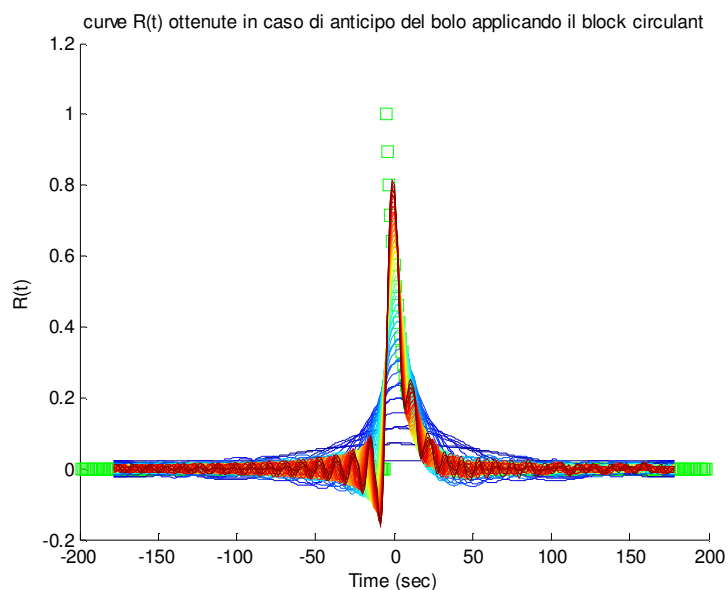


Figura 105: $R(t)$ ottenute mediante deconvoluzione in caso di anticipo del bolo utilizzando valori diversi del parametro di regolarizzazione e applicando la tecnica *block circolant*.

Osservando i gruppi di curve $R(t)$ rappresentati nelle figure 102, 103, 103 e 105, possiamo notare che all'aumentare del numero di valori singolari conservati, il valore di BF (pari al valore di picco della curva R) aumenta sempre più avvicinandosi al suo valore reale. Conservando pochi valori singolari, otteniamo quindi una forte sottostima dei valori di BF. Conservando un numero di valori singolari che ci consenta di avere il 95% dell'informazione contenuta nel sistema, possiamo notare che il valore del BF varia in base alla tecnica di deconvoluzione applicata e in base al valore del ritardo/anticipo del bolo. Infatti, in caso di anticipo del bolo, utilizzando una normale deconvoluzione lineare otteniamo un BF leggermente sovrastimato mentre applicando la tecnica *block circulant* abbiamo un valore di BF leggermente sottostimato. L'errore commesso dai due metodi nel calcolare il BF è comunque molto simile: pari a 0.206 mL/min*100g nel caso di deconvoluzione lineare e a 0.196 mL/min*100g nel caso di metodo *block circulant*). Nel caso di ritardo invece, entrambi i metodi tendono a sottostimare il valore di BF circa della stessa quantità: 0.7831 mL/min*100g se calcolato con metodo normale di deconvoluzione e 0.7703 mL/min*100g se calcolato con metodo *block circulant*. In figura 106 e 14 sono riportate le $R(t)$ ottenute con e senza applicazione del *block circulant* in caso di anticipo del bolo e conservando una quantità di dati che ci consenta di avere il 95% dell'informazione contenuta nel segnale.

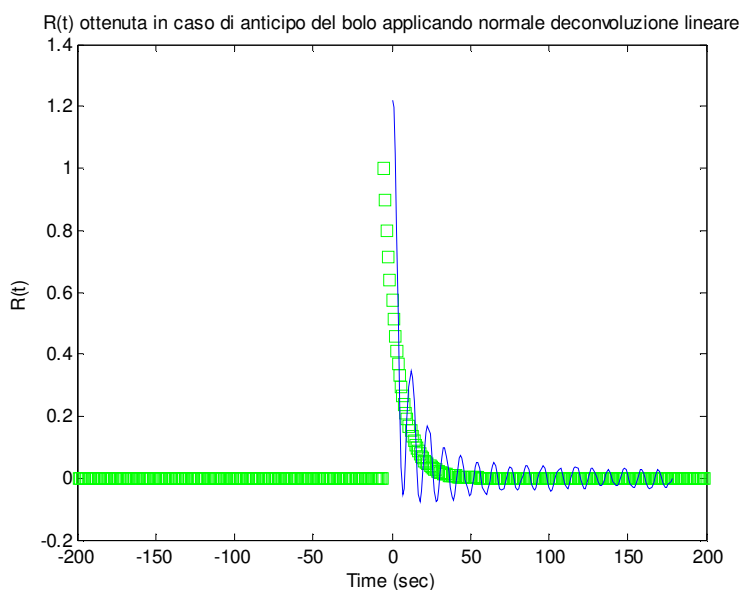


Figura 106: $R(t)$ ottenuta con normale deconvoluzione lineare in caso di anticipo del bolo e conservando il 95% dell'informazione presente nel segnale. In verde la $R(t)$ originale.

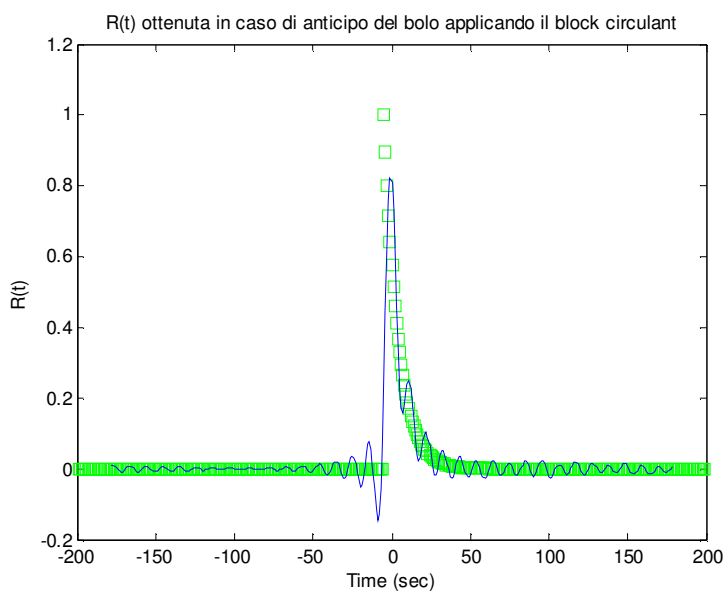


Figura 107: $R(t)$ ottenuta applicando la tecnica *block circulant* in caso di anticipo del bolo e conservando il 95% dell'informazione presente nel segnale.

Osservando le $R(t)$ presenti in figura 106 e 107, possiamo notare che le due curve ottenute conservando una quantità di informazione pari al 95% hanno forma piuttosto diversa tra di loro. Infatti, la $R(t)$ ottenuta applicando il metodo *block circulant* acquista valori diversi da zero anche nella parte di grafico che precede l'istante di arrivo del bolo nel tessuto. Le oscillazioni di tale curva nella seconda parte di grafico però hanno ampiezza minore rispetto alle oscillazioni presenti nella curva $R(t)$ ottenuta con metodo normale di deconvoluzione. In figura 108 e 109 sono riportate le $R(t)$ ottenute con e senza applicazione del *block circulant* in caso di ritardo del bolo e conservando una quantità di dati che ci consente di avere il 95% dell'informazione contenuta nel segnale. Anche nel caso di ritardo, possiamo osservare che la tecnica *block circulant* da origine ad una curva $R(t)$ avente valori non nulli prima dell'arrivo del bolo di tracciante nel tessuto.

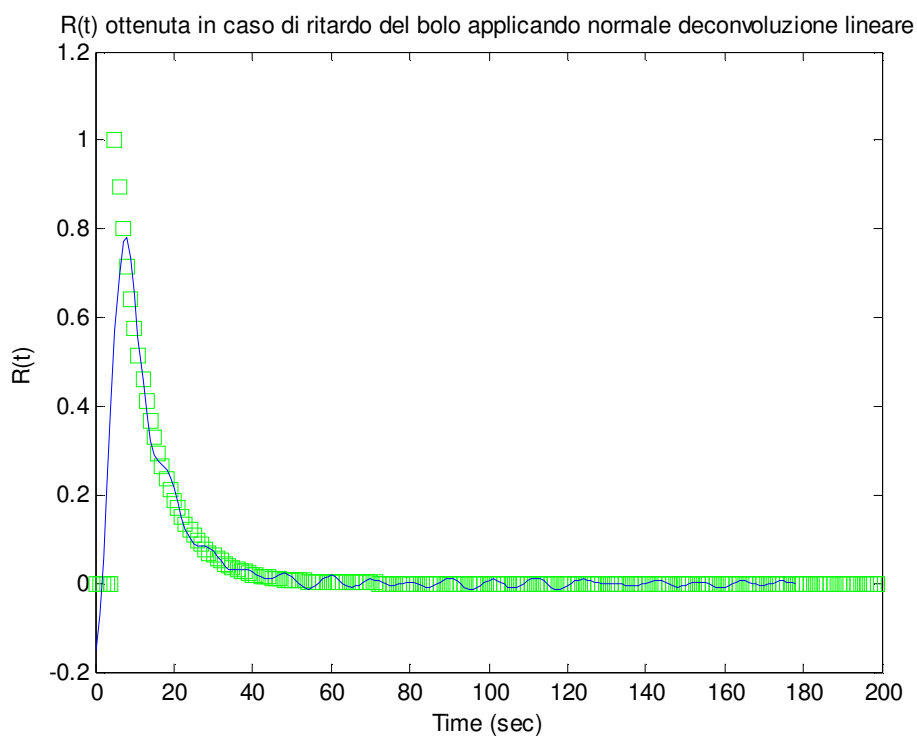


Figura 108: $R(t)$ ottenuta con normale deconvoluzione lineare in caso di ritardo del bolo e conservando il 95% dell'informazione presente nel segnale. In verde la $R(t)$ originale.

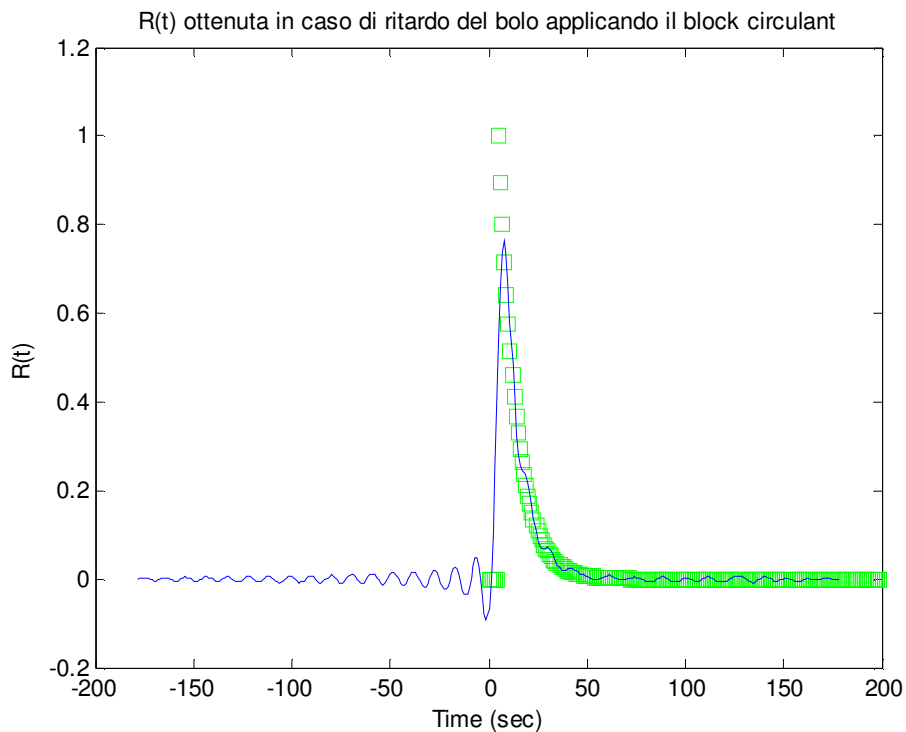


Figura 109: $R(t)$ ottenuta applicando la tecnica *block circulant* in caso di ritardo del bolo e conservando il 95% dell'informazione presente nel segnale.

In questo caso però, le oscillazioni che notiamo nella seconda parte della curva, hanno un'ampiezza simile a quelle della $R(t)$ trovata effettuando una normale deconvoluzione lineare.

Nella tabella 12 sono riportati i valori medi e le deviazioni standard dei residui calcolati come distanza tra i campioni della curva esponenziale originale (quella rappresentata in verde nelle figure 106, 107, 108 e 109) e i campioni di ogni curva ottenuta mediante deconvoluzione (quella rappresentata in blu nelle figure 106, 107, 108 e 109). Osservando la tabella 12, possiamo notare che in caso di ritardo, l'errore commesso nel calcolo della curva $R(t)$, applicando la tecnica del *block circulant*, è molto simile all'errore commesso utilizzando una normale deconvoluzione lineare. Il valor medio e di

deviazione standard dei residui nei due casi sono molto simili. In caso di anticipo invece, l'utilizzo del *block circulant* ci consente di ottenere una curva più vicina a quella originale. Infatti, sia il valor medio che quello di deviazione standard dei residui diminuisce notevolmente applicando la tecnica del *block circulant*. Dai dati presenti in tabella, possiamo quindi affermare che in caso di ritardo, l'applicazione del *block circulant* non comporta particolari vantaggi mentre in caso di anticipo consente di ottenere una curva decisamente più fedele a quella originale.

	Normale deconvoluzione lineare		<i>Block circulant</i>	
	Media residui	Dev. Std Residui	Media residui	Dev. Std Residui
Ritardo	0.0148	0.0481	0.0143	0.0499
Anticipo	0.0352	0.1164	0.0184	0.0502

Tabella 12: valori medi e di deviazione standard dei residui.

Grazie al simulatore, è anche possibile confrontare le curve ottenute utilizzando metodi di regolarizzazione diversi. Con il simulatore sono stati effettuati alcuni test relativi, in particolare, ai metodi TSVD e di Tikhonov. In letteratura è spesso riportato l'utilizzo delle TSVD per l'analisi del problema di deconvoluzione. In [5] inoltre viene specificato che il *range* di valori solitamente utilizzati per il parametro di regolarizzazione delle TSVD è compreso tra il 4 ed il 20% del primo valore singolare. Spesso però, troncando al 4% significa considerare anche molto rumore. Generalmente infatti, come riportato in [34], le immagini ottenute con tecniche di imaging hanno un SNR variabile tra 8 e 10 in ciascun pixel.

Come possiamo vedere in figura 110, la curva blu ottenuta troncando al 4% contiene molte oscillazioni rispetto alla curva verde ottenuta troncando al 20%. Inoltre, come vediamo in figura, il picco della

curva $BF \cdot R(t)$ ottenuta mediante deconvoluzione è maggiore di 1. Avendo scelto un valore di BF pari a 1, possiamo dire che mantenendo un numero troppo elevato di valori singolari avremo addirittura una sovrastima di tale parametro perfusionale.

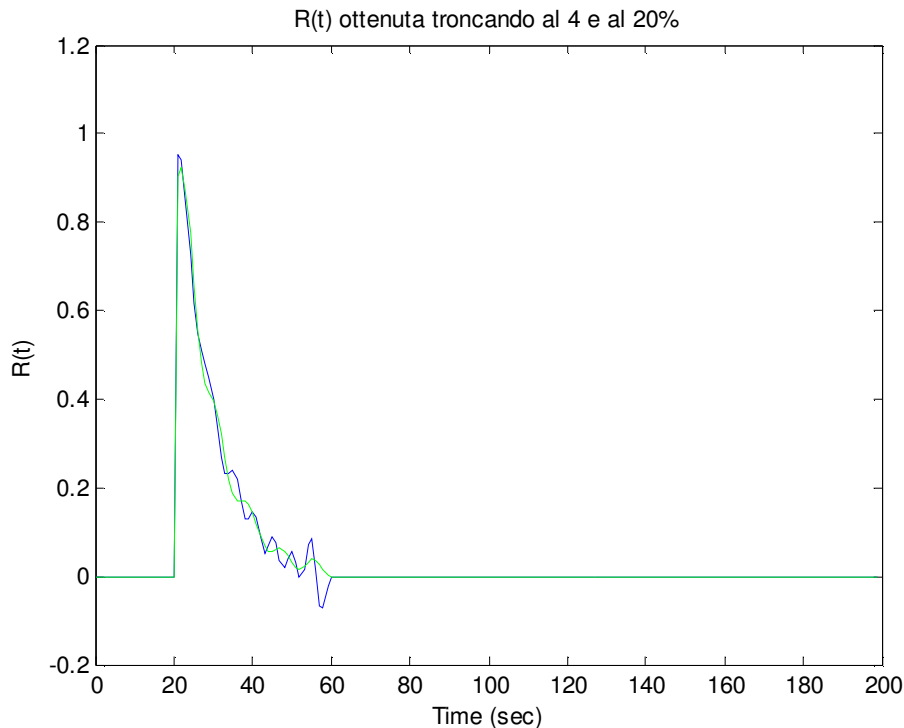


Figura 110: Curva $BF \cdot R(t)$ ottenuta troncando al 4 e al 20% del primo valore singolare.

Per le TSVD abbiamo utilizzato come valori il 4 e il 20% del primo valore singolare in quanto sono i valori maggiormente usati in letteratura (vedi ad esempio [5]).

Per quanto riguarda il metodo di Tikhonov invece, la scelta dei parametri è molto più complessa. Ad oggi infatti non è ancora stato definito un metodo che ci consenta di individuare in modo automatico il miglior valore di λ da utilizzare. Anche la scelta della matrice L non è scontata. Infatti, le matrici che possono essere utilizzate per la risoluzione del problema sono moltissime e non esiste un criterio che definisca quale tipo di matrici utilizzare per ogni occasione.

Per capire quali sono le condizioni migliori in cui lavorare, abbiamo per prima cosa provveduto all'individuazione del parametro di regolarizzazione. Generando la curva L (quella rappresentata in figura 111) abbiamo scelto, come consigliato in [30] e [31], il valore del parametro di regolarizzazione che si trova vicino all'angolo della curva L.

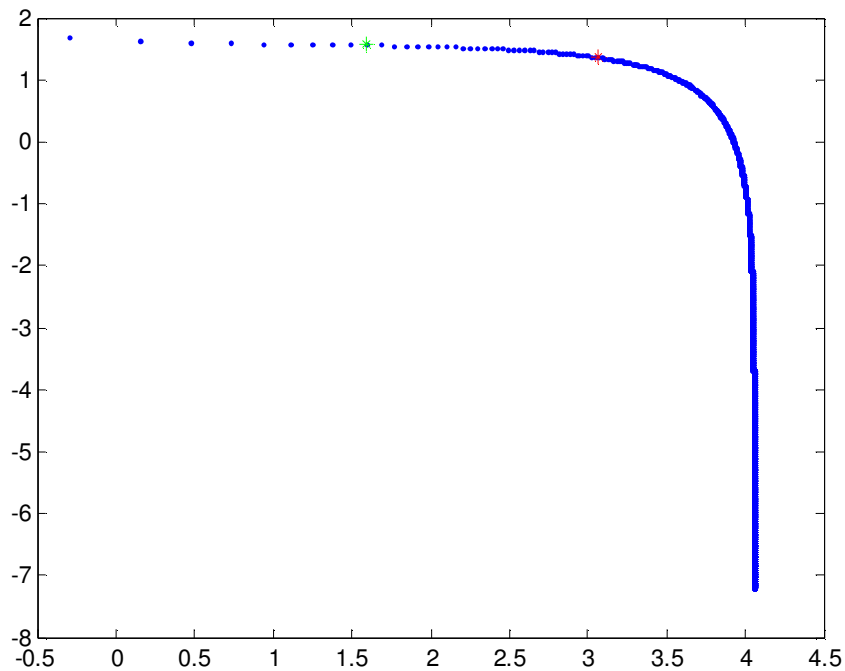


Figura 111: Curva L.

Utilizzando il punto indicato in rosso in figura 111 però, possiamo notare che ponendo L pari alla matrice identità, la curva $BF^*R(t)$ ottenuta, sottostima leggermente il valore del BF (vedi la figura 112).

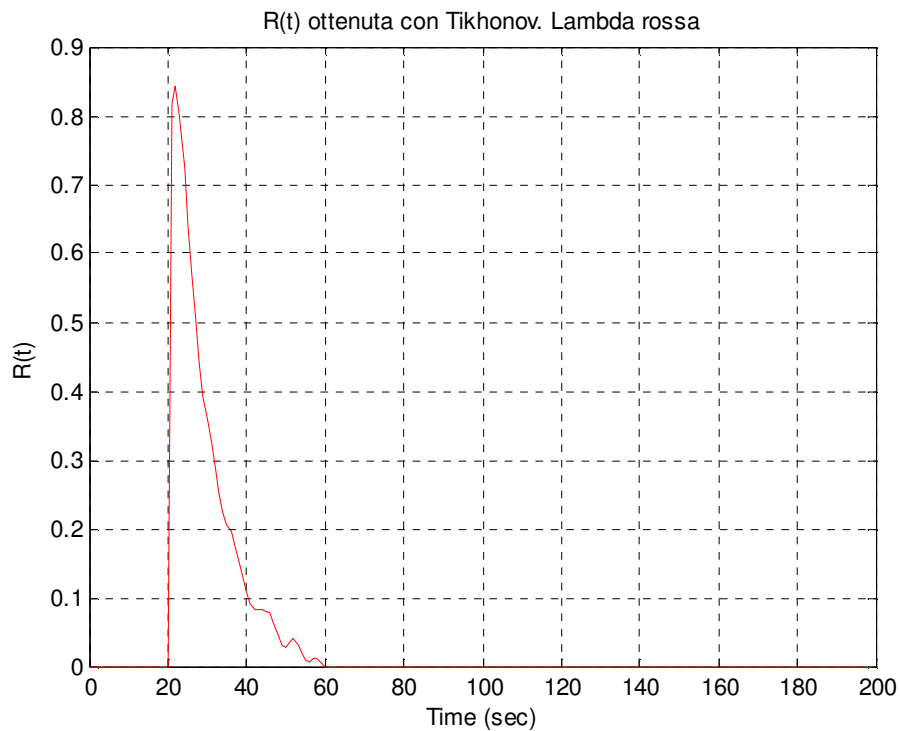


Figura 112: Curva $BF^*R(t)$ ottenuta utilizzando il valore di λ indicato in rosso.

Considerando altri valori di λ , vicini a quello in rosso, è possibile ottenere curve che forniscono stime diverse del BF. Scegliendo ad esempio il valore di λ indicato in verde in figura 111, è possibile ottenere la curva riportata in figura 113. Tale curva che contiene molte più oscillazioni rispetto a quella rappresentata in figura 112 ha il picco che raggiunge un valore molto simile a quello del BF. Purtroppo però, quando lavoriamo su un caso reale non conosciamo a priori il valore del BF per cui non possiamo scegliere il valore di λ in base al valore di perfusione restituito. In tali condizioni dovremo selezionare il valore di λ a partire dalla conoscenza della curva L, seguendo le poche informazioni riportate negli articoli [30, 31].

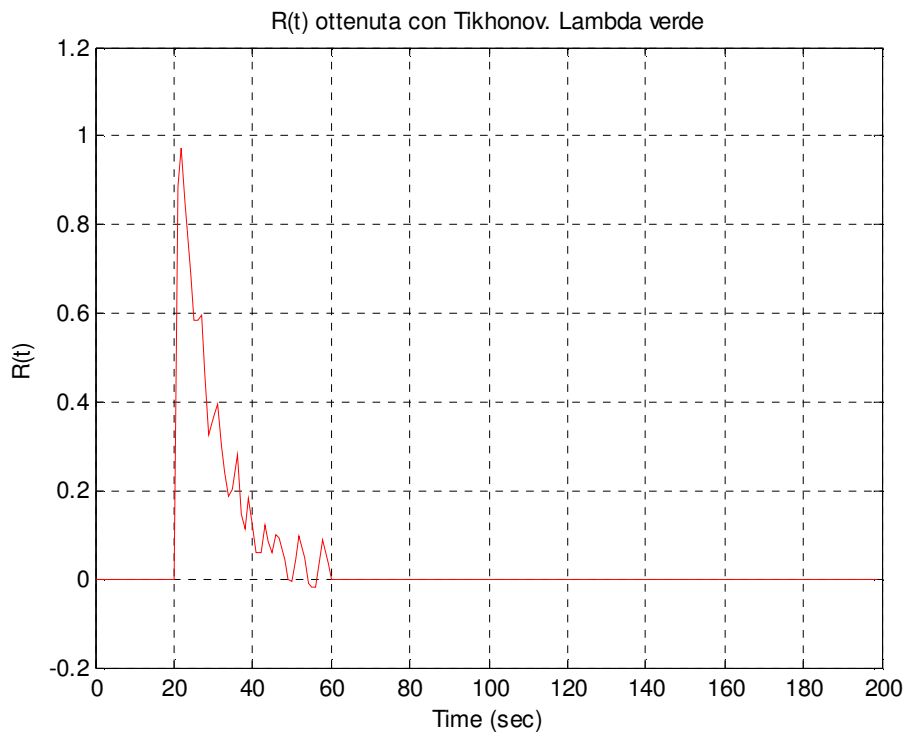


Figura 113: Curva $BF \cdot R(t)$ ottenuta utilizzando il valore di λ indicato in verde.

Il valore di λ però, non è l'unico che influisce sul risultato ottenuto. Per quanto riguarda la scelta della matrice L infatti, abbiamo effettuato dei test utilizzando matrici diverse. In figura 114 sono riportate le curve individuate utilizzando matrici L diverse ma tenendo fisso il valore di λ (in questa fase di test abbiamo scelto il valore di λ indicato in rosso in figura 111). Come possiamo osservare dalle curve $BF \cdot R(t)$ riportate in figura 114, scegliendo matrici L diverse, possiamo ottenere curve $R(t)$ piuttosto simili tra loro che però restituiscono valori di BF più o meno accurati. La curva riportata in rosso è quella ottenuta utilizzando la matrice identità. La curva in verde è quella ottenuta facendo uso della matrice $L1$ che approssima la derivata seconda. La curva in verde invece fa uso della matrice (55) che costituisce anch'essa un'approssimazione della derivata seconda.

$$L_1 = \begin{pmatrix} -2 & 1 & 0 & \dots & 0 \\ 1 & -2 & 1 & \dots & 0 \\ 0 & 1 & -2 & \dots & 0 \\ \vdots & \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ 0 & 0 & 0 & \dots & -2 \end{pmatrix} \quad (54)$$

$$L_2 = \begin{pmatrix} 4 & -1 & 0 & \dots & 0 \\ -1 & 4 & -1 & \dots & 0 \\ 0 & -1 & 4 & \dots & 0 \\ \vdots & \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ 0 & 0 & 0 & \dots & 4 \end{pmatrix} \quad (55)$$

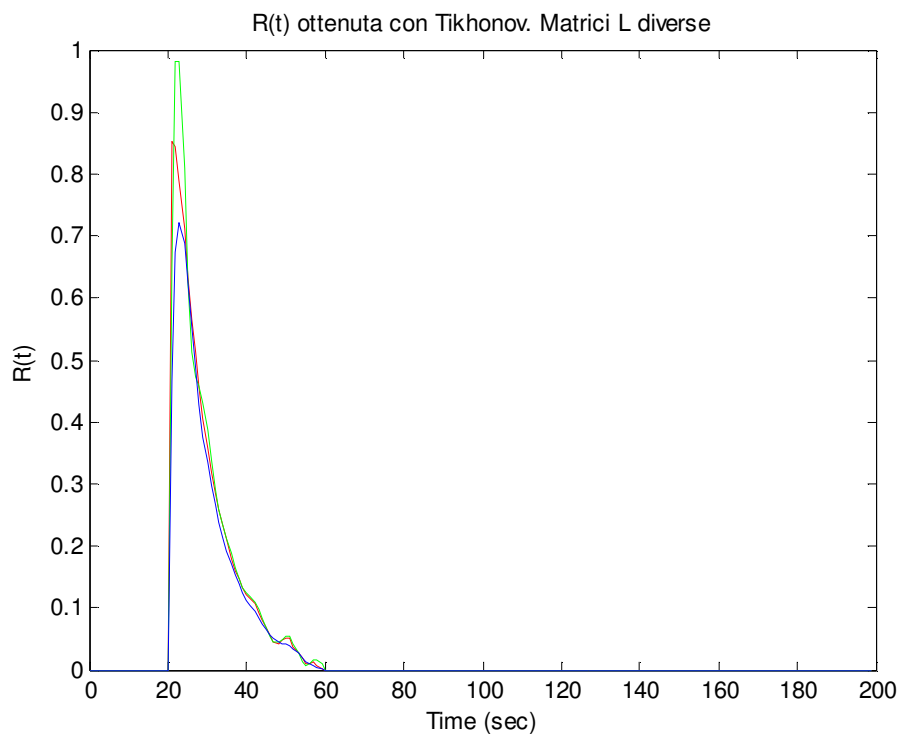


Figura 114: Curve $BF^*R(t)$ ottenute utilizzando matrici L diverse.

Come possiamo notare osservando la figura 114, l'utilizzo della L_1 , è il metodo che restituisce il valore di BF più accurato in

corrispondenza del valore di λ scelto. Gli esperimenti discussi in seguito, utilizzeranno i metodi TSVD con troncamento al 4% e al 20% del primo valore singolare e il metodo di Tikhonov con tutte e tre queste matrici L, tenendo però in considerazione il fatto che utilizzando L1, L2 o la matrice identità avremo stime diverse del BF.

5.4 Comparazione tra risultati ottenuti in esami perfusionali reali utilizzando modelli diversi

In questa fase del lavoro, i modelli deconvoluzionale e del *maximum slope* sono stati applicati ad alcuni esami clinici di pazienti con lesioni polmonari ed epatiche. Per ciascun esame sono state calcolate le *colormap* contenenti i valori di perfusione con il modello *maximum slope* parametrico e con il modello deconvoluzione studiati. In particolare, per il modello di deconvoluzione otterremo cinque *colormap*: due utilizzando le TSVD (con troncamento al 4% e al 20% del primo valore singolare) e tre utilizzando il metodo di regolarizzazione di Tikhonov con matrici L diverse (L1, L2 e la matrice identità). Per generare le mappe colorimetriche ottenute facendo uso del metodo di regolarizzazione di Tikhonov, è stato scelto in ogni esame perfusionale il valore da attribuire a λ osservando le curve L relative ad alcuni pixel di ciascuna scansione. I valori di λ che sono stati scelti per i vari esami sono quelli riportati in tabella 13.

ID1	ID2	ID3	ID4	ID5	ID6	ID7	ID8
1000	1000	1000	400	800	500	1000	1000

Tabella 13: Valori di λ scelti per ciascun esame perfusionale.

Al fine di ridurre gli artefatti da movimento che condizionano fortemente i dati dell'esame epatico ID1, è stato fatto uso del metodo

best track sulla lesione identificata dal radiologo. La ROI dell'esame ID1 utilizzata in questa sezione non coincide quindi con la ROI utilizzata per lo stesso esame negli altri capitoli della tesi.

5.4.1 Analisi visiva delle mappe colorimetriche perfusionali

Per ogni esame sono state generate sei *colormap* relative ai valori di perfusione ottenuti facendo uso di modelli cinetici e metodi di regolarizzazione diversi. Nei gruppi di figure 116, 118, 120, 122, 124, 126, 128 e 130 sono riportate per ogni esame clinico le *colormap* perfusionali ottenute con il modello sigmoidale e con il modello deconvoluzionale ma facendo uso di metodi e di parametri di regolarizzazione diversi.

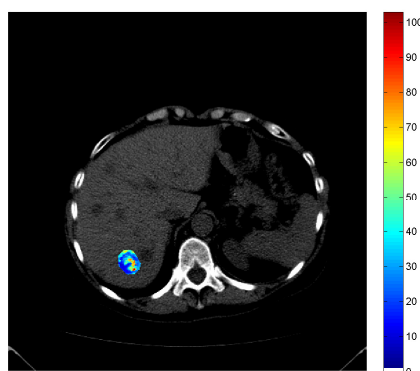


Figura 115: *Colormap* perfusionale relativa all'esame ID1 ottenuta con modello sigmoidale, utile per identificare la zona di tessuto epatico nella quale è stata selezionata la ROI.

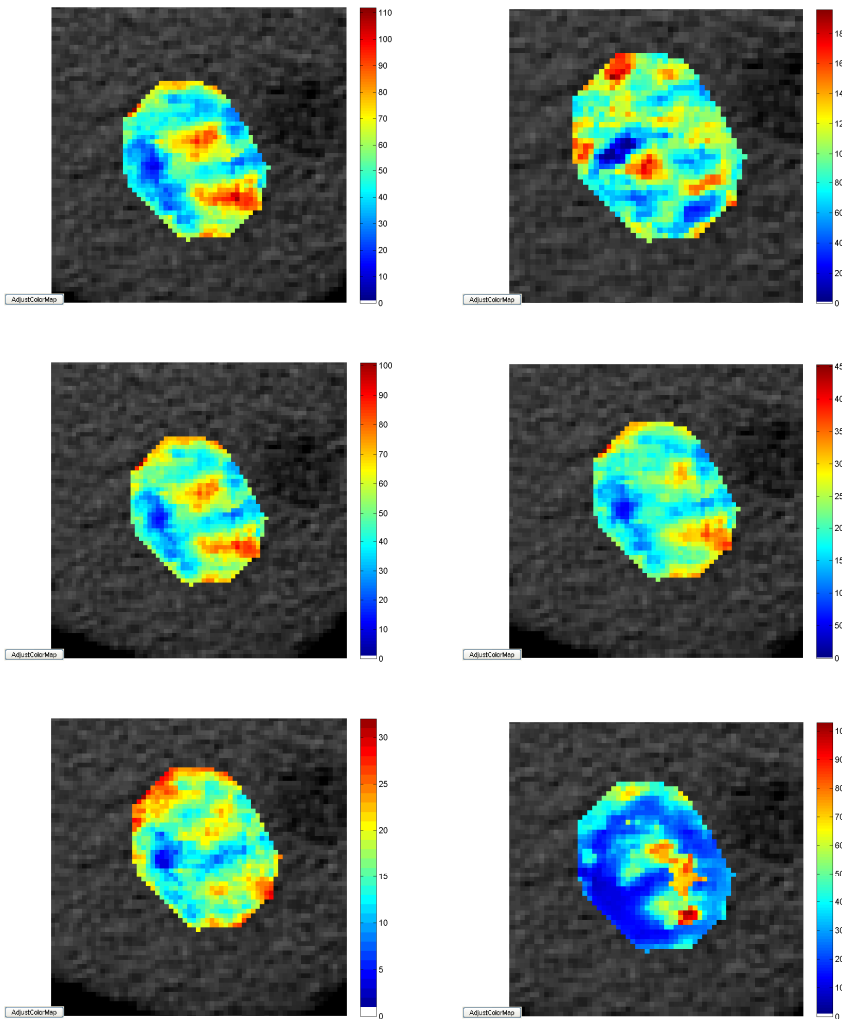


Figure 116a, 116b, 116c, 116d, 116e, 116f: *Colormap* perfusionali relative all'esame ID1 e ottenute con modelli e metodi di regolarizzazione diversi. In alto a sinistra (figura 116a) la *colormap* ottenuta facendo uso del modello deconvoluzionale e utilizzando la matrice identità nel metodo di Tikhonov. In alto a destra (figura 116b) la *colormap* ottenuta facendo uso del modello deconvoluzionale e utilizzando la matrice L1 nel metodo di Tikhonov. Al centro a sinistra (figura 116c) la *colormap* ottenuta facendo uso del modello deconvoluzionale e utilizzando la matrice L2 nel metodo di Tikhonov. Al centro a destra (figura 116d) la *colormap* ottenuta facendo uso del modello deconvoluzionale e troncando le SVD al 4% del primo valore

singolare. In basso a sinistra (figura 116e) la *colormap* ottenuta facendo uso del modello deconvoluzionale e troncando le SVD al 20% del primo valore singolare. In basso a destra (figura 116f) la *colormap* ottenuta facendo uso del modello sigmoideale.

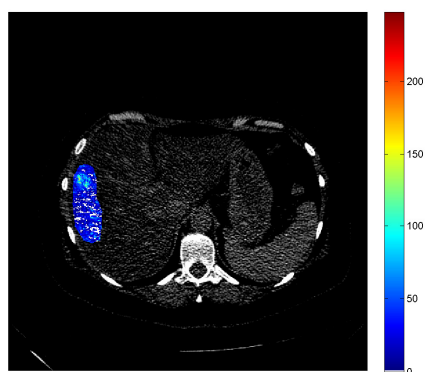
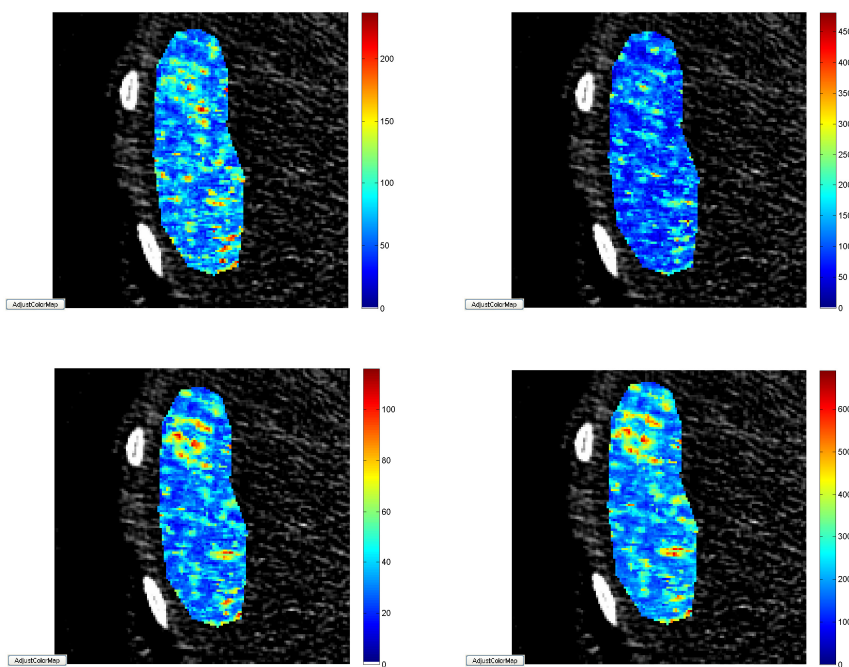


Figura 117: *Colormap* perfusionale relativa all'esame ID2 ottenuta con modello sigmoideale, utile per identificare la zona di tessuto epatico nella quale è stata selezionata la ROI.



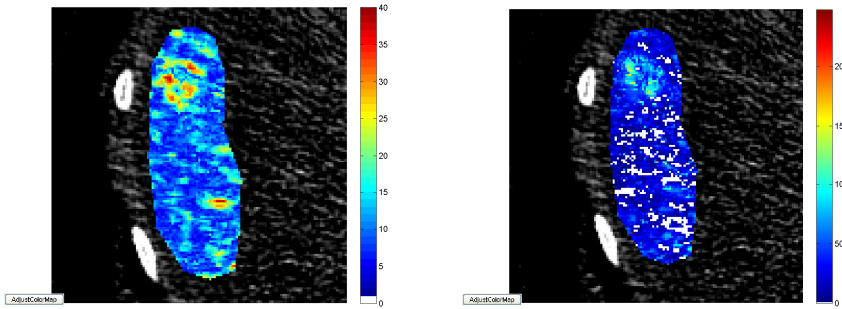


Figure 118a, 118b, 118c, 118d, 118e, 118f: *Colormap* perfusionali relative all'esame ID2 e ottenute con modelli e metodi di regolarizzazione diversi. In alto a sinistra (figura 118a) la *colormap* ottenuta facendo uso del modello deconvoluzionale e utilizzando la matrice identità nel metodo di Tikhonov. In alto a destra (figura 118b) la *colormap* ottenuta facendo uso del modello deconvoluzionale e utilizzando la matrice L1 nel metodo di Tikhonov. Al centro a sinistra (figura 118c) la *colormap* ottenuta facendo uso del modello deconvoluzionale e utilizzando la matrice L2 nel metodo di Tikhonov. Al centro a destra (figura 118d) la *colormap* ottenuta facendo uso del modello deconvoluzionale e troncando le SVD al 4% del primo valore singolare. In basso a sinistra (figura 118e) la *colormap* ottenuta facendo uso del modello deconvoluzionale e troncando le SVD al 20% del primo valore singolare. In basso a destra (figura 118f) la *colormap* ottenuta facendo uso del modello sigmoideale.

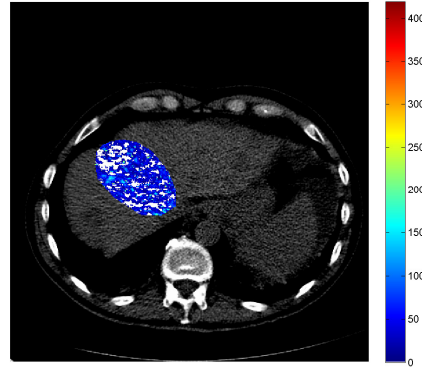
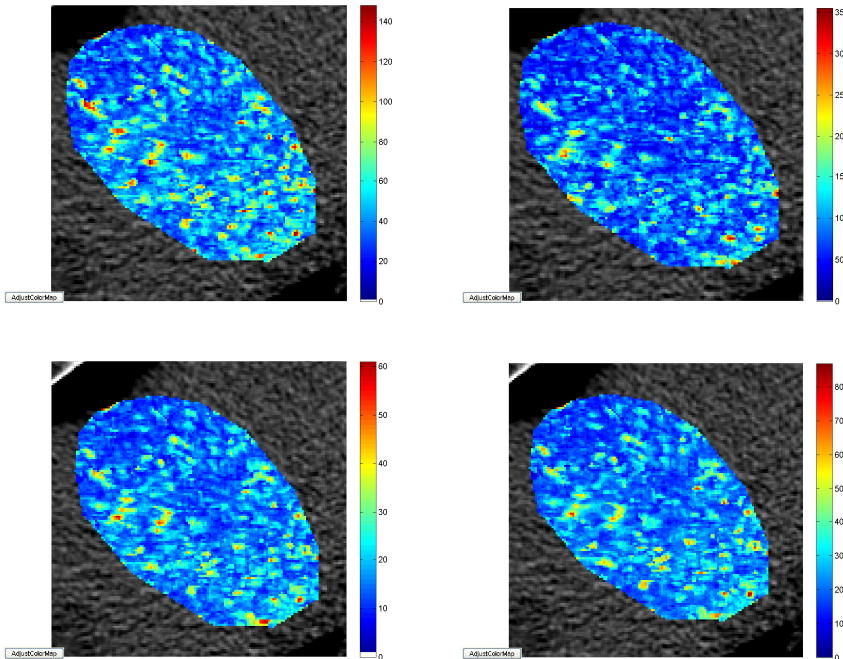


Figura 119: *Colormap* perfusionale relativa all'esame ID3 ottenuta con modello sigmoidale, utile per identificare la zona di tessuto epatico nella quale è stata selezionata la ROI.



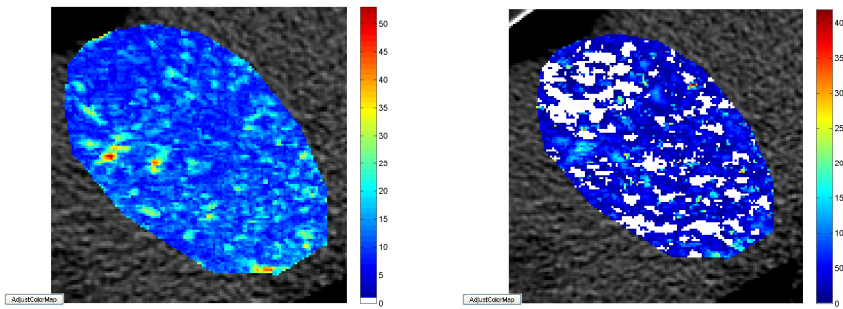


Figure 120a, 120b, 120c, 120d, 120e, 120f: *Colormap* perfusionali relative all'esame ID3 e ottenute con modelli e metodi di regolarizzazione diversi. In alto a sinistra (figura 120a) la *colormap* ottenuta facendo uso del modello deconvoluzionale e utilizzando la matrice identità nel metodo di Tikhonov. In alto a destra (figura 120b) la *colormap* ottenuta facendo uso del modello deconvoluzionale e utilizzando la matrice L1 nel metodo di Tikhonov. Al centro a sinistra (figura 120c) la *colormap* ottenuta facendo uso del modello deconvoluzionale e utilizzando la matrice L2 nel metodo di Tikhonov. Al centro a destra (figura 120d) la *colormap* ottenuta facendo uso del modello deconvoluzionale e troncando le SVD al 4% del primo valore singolare. In basso a sinistra (figura 120e) la *colormap* ottenuta facendo uso del modello deconvoluzionale e troncando le SVD al 20% del primo valore singolare. In basso a destra (figura 120f) la *colormap* ottenuta facendo uso del modello sigmoideale.

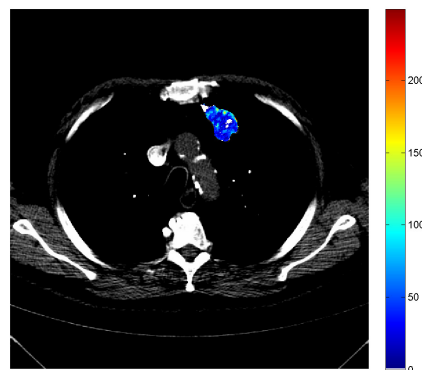


Figura 121: *Colormap* perfusionale relativa all'esame ID4 ottenuta con modello sigmoidale, utile per identificare la zona di tessuto polmonare nella quale è stata selezionata la ROI.

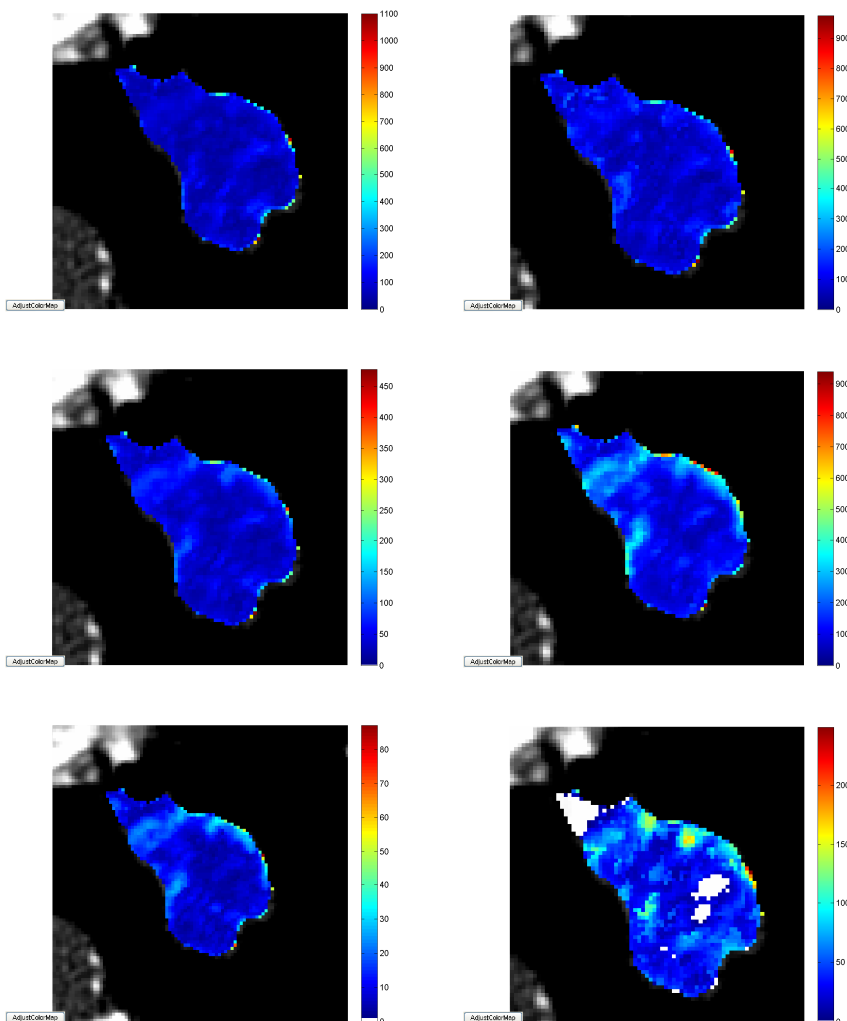


Figure 122a, 122b, 122c, 122d, 122e, 122f: *Colormap* perfusionali relative all'esame ID4 e ottenute con modelli e metodi di regolarizzazione diversi. In alto a sinistra (figura 122a) la *colormap* ottenuta facendo uso del modello deconvoluzionale e utilizzando la matrice identità nel metodo di Tikhonov. In alto a destra (figura 122b) la *colormap* ottenuta facendo uso del modello deconvoluzionale e utilizzando la matrice L1 nel metodo di Tikhonov. Al centro a sinistra

(figura 122c) la *colormap* ottenuta facendo uso del modello deconvoluzionale e utilizzando la matrice L2 nel metodo di Tikhonov. Al centro a destra (figura 122d) la *colormap* ottenuta facendo uso del modello deconvoluzionale e troncando le SVD al 4% del primo valore singolare. In basso a sinistra (figura 122e) la *colormap* ottenuta facendo uso del modello deconvoluzionale e troncando le SVD al 20% del primo valore singolare. In basso a destra (figura 122f) la *colormap* ottenuta facendo uso del modello sigmoideale.

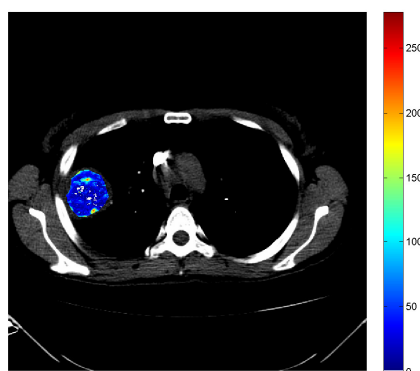
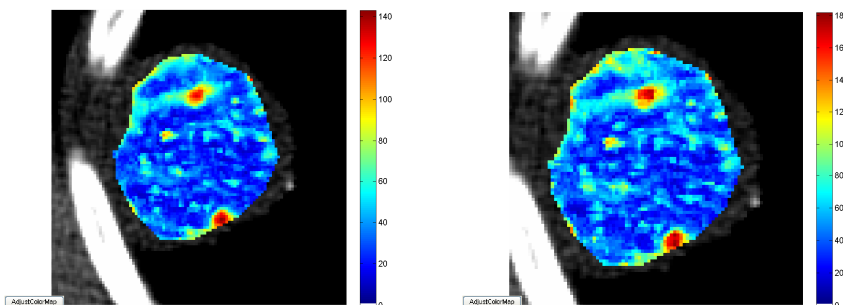


Figura 123: *Colormap* perfusionale relativa all'esame ID5 ottenuta con modello sigmoideale, utile per identificare la zona di tessuto polmonare nella quale è stata selezionata la ROI.



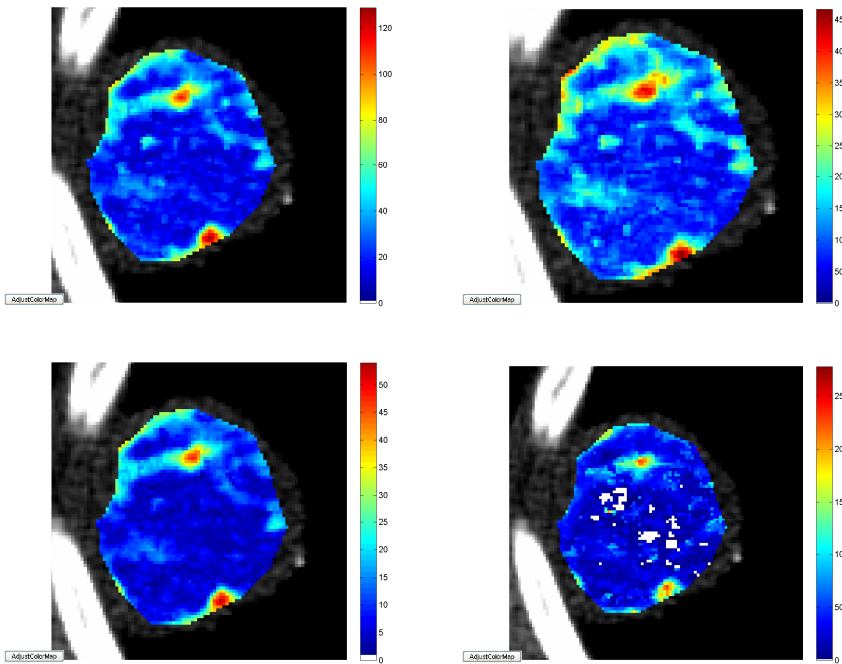


Figure 124a, 124b, 124c, 124d, 124e, 124f: *Colormap* perfusionali relative all'esame ID5 e ottenute con modelli e metodi di regolarizzazione diversi. In alto a sinistra (figura 124a) la *colormap* ottenuta facendo uso del modello deconvoluzionale e utilizzando la matrice identità nel metodo di Tikhonov. In alto a destra (figura 124b) la *colormap* ottenuta facendo uso del modello deconvoluzionale e utilizzando la matrice L1 nel metodo di Tikhonov. Al centro a sinistra (figura 124c) la *colormap* ottenuta facendo uso del modello deconvoluzionale e utilizzando la matrice L2 nel metodo di Tikhonov. Al centro a destra (figura 124d) la *colormap* ottenuta facendo uso del modello deconvoluzionale e troncando le SVD al 4% del primo valore singolare. In basso a sinistra (figura 124e) la *colormap* ottenuta facendo uso del modello deconvoluzionale e troncando le SVD al 20% del primo valore singolare. In basso a destra (figura 124f) la *colormap* ottenuta facendo uso del modello sigmoideale.

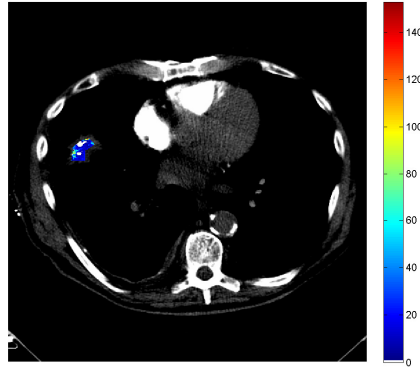
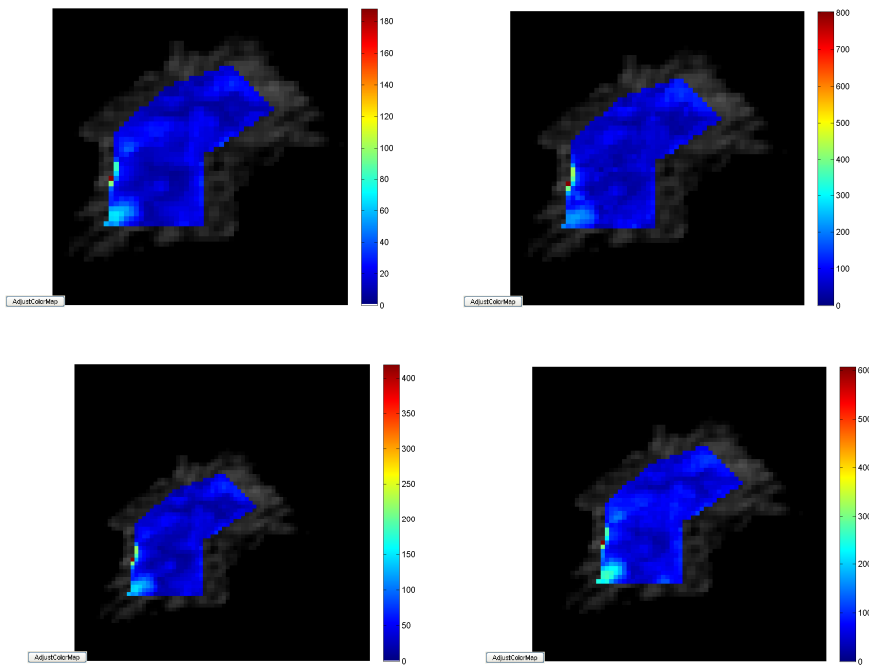


Figura 125: *Colormap* perfusionale relativa all'esame ID6 ottenuta con modello sigmoidale, utile per identificare la zona di tessuto polmonare nella quale è stata selezionata la ROI.



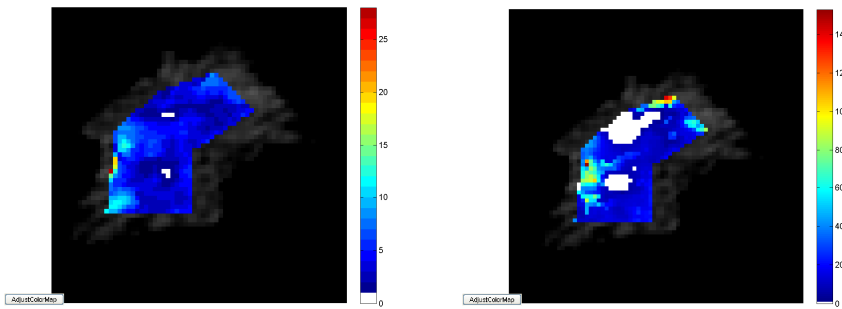


Figure 126a, 126b, 126c, 126d, 126e, 126f: *Colormap* perfusionali relative all'esame ID6 e ottenute con modelli e metodi di regolarizzazione diversi. In alto a sinistra (figura 124a) la *colormap* ottenuta facendo uso del modello deconvoluzionale e utilizzando la matrice identità nel metodo di Tikhonov. In alto a destra (figura 124b) la *colormap* ottenuta facendo uso del modello deconvoluzionale e utilizzando la matrice L1 nel metodo di Tikhonov. Al centro a sinistra (figura 124c) la *colormap* ottenuta facendo uso del modello deconvoluzionale e utilizzando la matrice L2 nel metodo di Tikhonov. Al centro a destra (figura 124d) la *colormap* ottenuta facendo uso del modello deconvoluzionale e troncando le SVD al 4% del primo valore singolare. In basso a sinistra (figura 124e) la *colormap* ottenuta facendo uso del modello deconvoluzionale e troncando le SVD al 20% del primo valore singolare. In basso a destra (figura 124f) la *colormap* ottenuta facendo uso del modello sigmoideale.

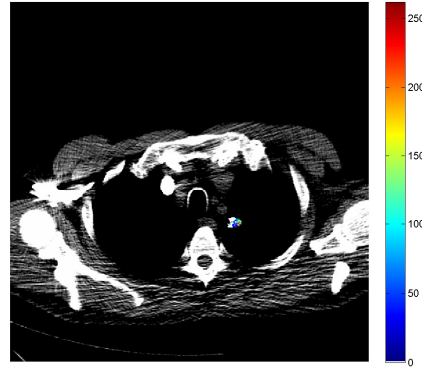
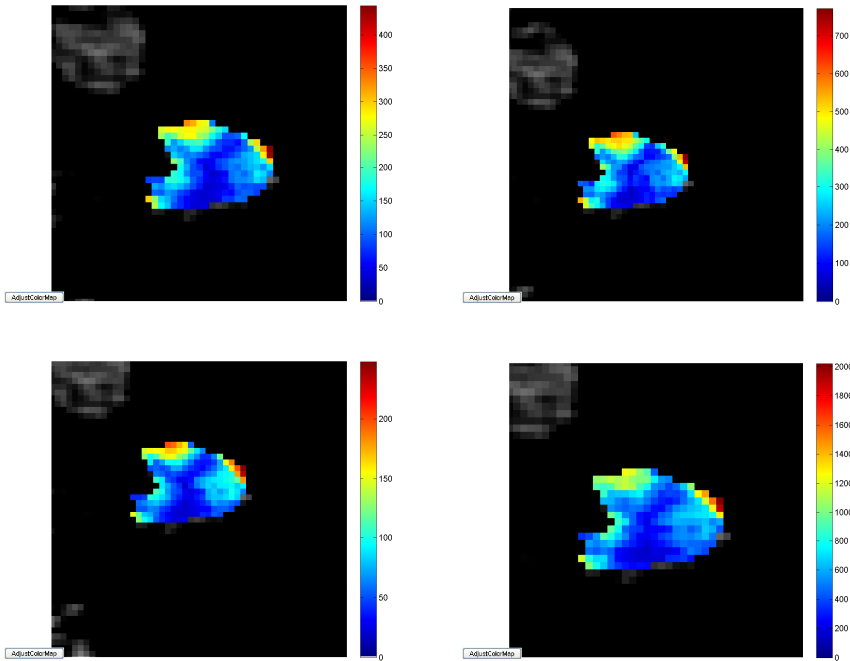


Figura 127: *Colormap* perfusionale relativa all'esame ID7 ottenuta con modello sigmoidale, utile per identificare la zona di tessuto polmonare nella quale è stata selezionata la ROI.



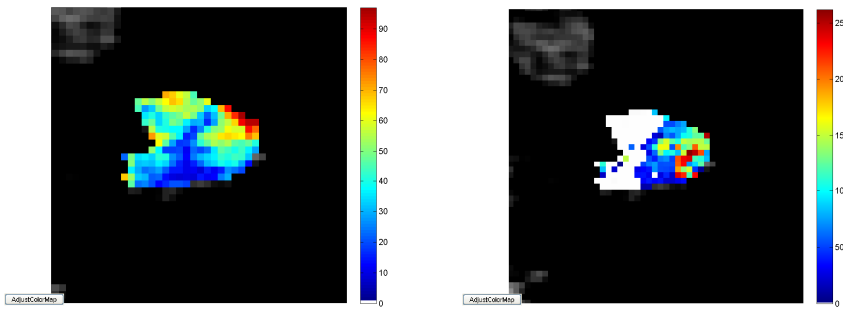


Figure 128a, 128b, 128c, 128d, 128e, 128f: *Colormap* perfusionali relative all'esame ID7 e ottenute con modelli e metodi di regolarizzazione diversi. In alto a sinistra (figura 128a) la *colormap* ottenuta facendo uso del modello deconvoluzionale e utilizzando la matrice identità nel metodo di Tikhonov. In alto a destra (figura 128b) la *colormap* ottenuta facendo uso del modello deconvoluzionale e utilizzando la matrice L1 nel metodo di Tikhonov. Al centro a sinistra (figura 128c) la *colormap* ottenuta facendo uso del modello deconvoluzionale e utilizzando la matrice L2 nel metodo di Tikhonov. Al centro a destra (figura 128d) la *colormap* ottenuta facendo uso del modello deconvoluzionale e troncando le SVD al 4% del primo valore singolare. In basso a sinistra (figura 128e) la *colormap* ottenuta facendo uso del modello deconvoluzionale e troncando le SVD al 20% del primo valore singolare. In basso a destra (figura 128f) la *colormap* ottenuta facendo uso del modello sigmoidale.

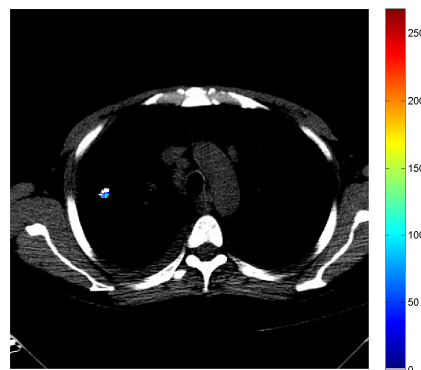


Figura 129: *Colormap* perfusionale relativa all'esame ID8 ottenuta con modello sigmoidale, utile per identificare la zona di tessuto polmonare nella quale è stata selezionata la ROI.

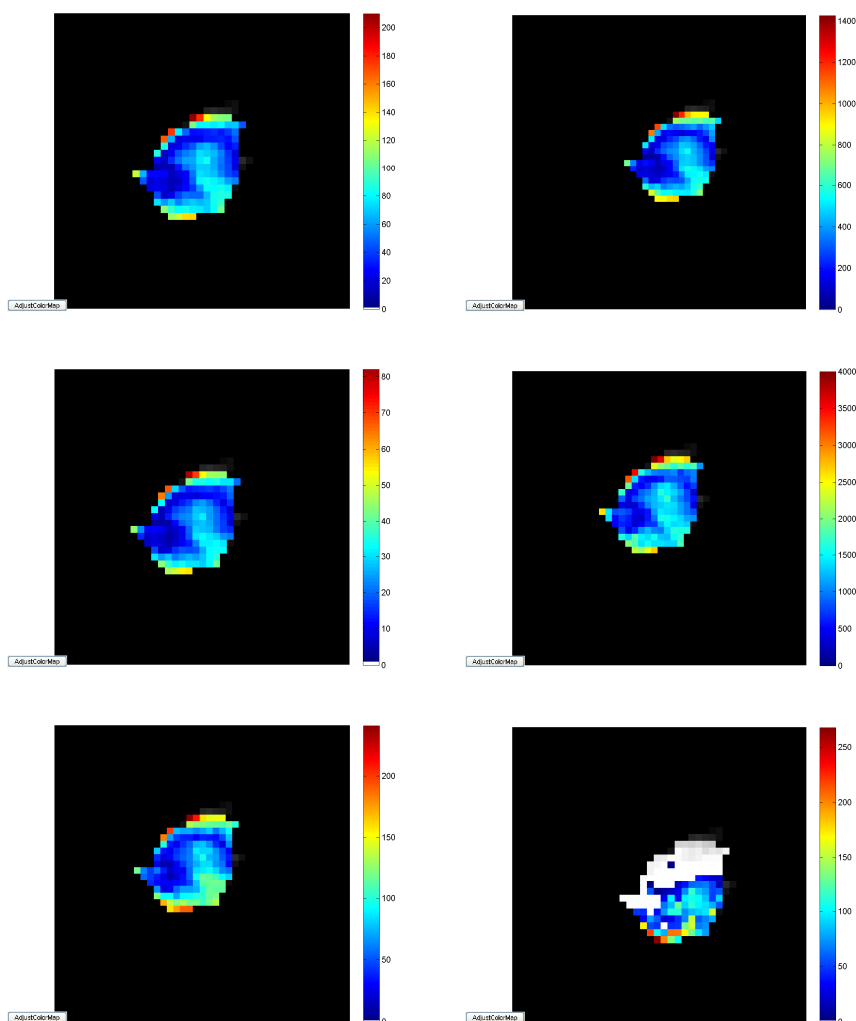


Figure 130a, 130b, 130c, 130d, 130e, 130f: *Colormap* perfusionali relative all'esame ID8 e ottenute con modelli e metodi di regolarizzazione diversi. In alto a sinistra (figura 130a) la *colormap* ottenuta facendo uso del modello deconvoluzionale e utilizzando la matrice identità nel metodo di Tikhonov. In alto a destra (figura 130b) la *colormap* ottenuta facendo uso del modello deconvoluzionale e utilizzando la matrice L1 nel metodo di Tikhonov. Al centro a sinistra

(figura 130c) la *colormap* ottenuta facendo uso del modello deconvoluzionale e utilizzando la matrice L2 nel metodo di Tikhonov. Al centro a destra (figura 130d) la *colormap* ottenuta facendo uso del modello deconvoluzionale e troncando le SVD al 4% del primo valore singolare. In basso a sinistra (figura 130e) la *colormap* ottenuta facendo uso del modello deconvoluzionale e troncando le SVD al 20% del primo valore singolare. In basso a destra (figura 130f) la *colormap* ottenuta facendo uso del modello sigmoidale.

Osservando le *colormap* perfusionali dei vari esami, è possibile notare una certa somiglianza nella ridistribuzione dei colori all'interno delle varie *colormap*. In particolare, si nota che le mappe colorimetriche ottenute facendo uso dello stesso modello cinetico, ovvero le mappe colorimetriche create con il modello di deconvoluzione sono molto simili tra loro. All'interno di queste mappe infatti le zone in cui sono distribuiti i vari toni di blu e di rosso (che corrispondono rispettivamente a zone meno e più perfuse) sono circa le stesse. Confrontando invece le *colormap* ottenute facendo uso di due modelli cinetici diversi, ci accorgiamo immediatamente che le differenze tra le mappe aumentano. La prima cosa che a livello visivo ci convince che le mappe ottenute con modelli cinetici diversi sono meno simili è la presenza di pixel bianchi all'interno delle *colormap* generate facendo uso del modello sigmoidale. Nelle mappe colorimetriche il colore bianco corrisponde a valori di perfusione nulli. Osservando il segnale tissutale di ogni pixel, abbiamo visto che tali evenienze si verificano nel caso in cui il SNR presente all'interno del pixel analizzato sia molto piccolo. In tal caso infatti, i valori del segnale si distribuiscono formando una vera e propria nube di punti e l'algoritmo parametrico proposto per il modello del *maximum slope* non è in grado di trovare una sigmoide adatta a fittare i valori assunti da un segnale con un SNR così basso. La soluzione proposta dall'algoritmo è quindi spesso una retta o una spezzata avente pendenza nulla o quasi nulla. Un esempio

di segnale prelevato in uno dei pixel bianchi del paziente ID6 è riportato in figura 131.

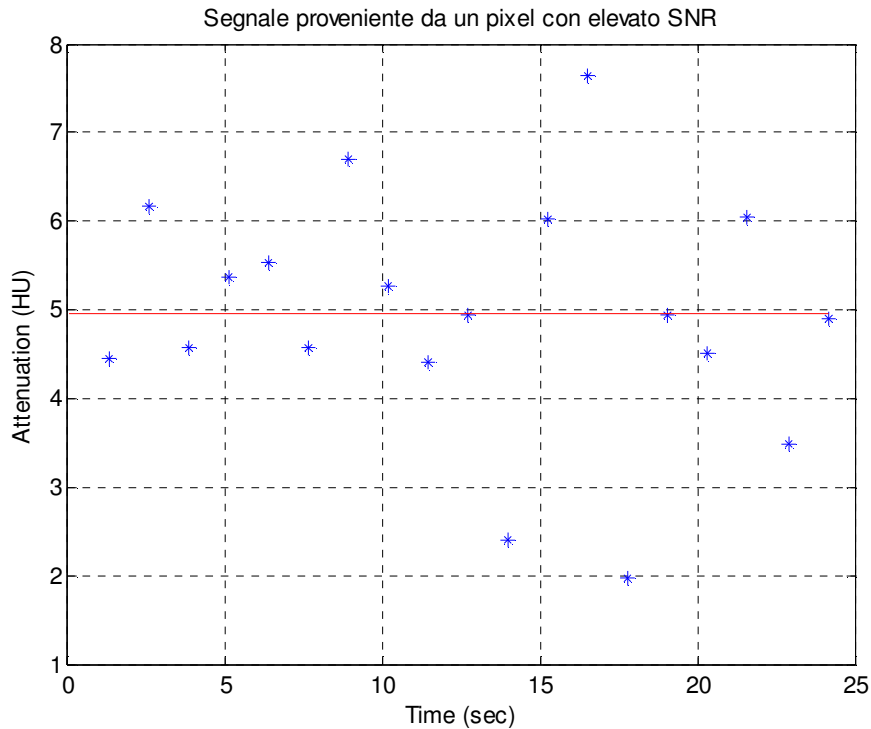


Figura 131: Segnale tissutale raccolto in un pixel dell'esame ID6 con basso SNR e che verrà rappresentato nelle *colormap* come un pixel a perfusione nulla.

Accantonando per un attimo i pixel bianchi presenti nelle *colormap* sigmoidali e confrontando visivamente tali mappe con le *colormap* ottenute facendo uso del modello deconvoluzionale, è possibile notare nei vari esami una certa corrispondenza nella distribuzione dei toni di rosso e di blu. Naturalmente, le mappe generate con lo stesso modello cinetico sono visivamente più simili tra loro ma ciò non significa che facendo uso di metodi diversi e indipendenti tra loro non vi sia correlazione.

5.4.2 Analisi di correlazione tra *colormap*

Al fine di verificare l'ipotesi di correlazione locale tra le mappe colorimetriche create facendo uso dei due modelli cinetici studiati, abbiamo effettuato un'analisi di correlazione delle *colormap*. Nelle tabelle 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20 e 21 sono infatti riportati gli indici di correlazione ottenuti confrontando le *colormap* dello stesso esame. Con "TSVD 4%" e "TSVD 20%", si fa riferimento alle *colormap* ottenute facendo uso del modello di deconvoluzione e del metodo TSVD, con troncamento al 4 e al 20% del primo valore singolare. Con "Tik L=I", "Tik L2" e "Tik L1", si fa riferimento alle *colormap* ottenute facendo uso del modello di deconvoluzione e del metodo di Tikhonov facendo uso di matrici L pari rispettivamente alla matrice identità, alla matrice L2 e alla matrice L1. Con "Sigm" si fa riferimento alle *colormap* ottenute facendo uso del modello sigmoidale. Come possiamo notare scorrendo tali tabelle, il livello di correlazione tra mappe colorimetriche ottenute facendo uso dello stesso modello cinetico è molto elevato e non scende mai al di sotto del valore di 0.9. Gli indici di correlazione tra *colormap* generate facendo uso di modelli cinetici diversi sono invece più bassi e si aggirano tra i valori di 0.5 e 0.9 a seconda degli esami analizzati. I valori degli indici di correlazione trovati tra le *colormap* relative a metodi di regolarizzazione e a modelli cinetici diversi non sono quindi mai inferiori a 0.5, indipendentemente dalla qualità dei dati a disposizione, dal tessuto corporeo analizzato e dall'insieme di variabili non standardizzate che variano di esame in esame. Gli indici presenti in tabella confermano quindi le ipotesi fatte a partire dalla semplice osservazione delle mappe colorimetriche di ogni esame ovvero il fatto che esista una connessione, o meglio, ora possiamo parlare di una correlazione, tra i vari risultati ottenuti. In particolare tale correlazione è più elevata tra *colormap* ottenute facendo uso dello stesso modello cinetico e leggermente più bassa quando vengono

messi a confronto i modelli del *maximum slope* e di deconvoluzione. Come possiamo notare, nel caso degli esami epatici, gli indici di correlazione risultano assumere valori leggermente più bassi negli esami ID2 ed ID3. In questi due esami infatti, il rumore di acquisizione ed il movimento del tessuto è molto elevato e influenza negativamente la qualità dei risultati ottenuti che risultano quindi essere meno correlati. Nel caso degli esami polmonari invece è possibile osservare un elevato livello di correlazione tra *colormap* ottenute facendo uso di modelli cinetici diversi negli esami ID4 e ID5. Negli esami ID7 ed ID8 invece, che sono quelli con la ROI più piccola, il valore dell'indice di correlazione tra le diverse *colormap* tende a diminuire.

	TSVD 4%	TSVD 20%	Tik L=I	Tik L2	Tik L1	Sigm
TSVD 4%	1	0.9831	0.9895	0.9936	0.9462	0.8929
TSVD 20%	0.9831	1	0.9641	0.9831	0.9446	0.8809
Tik L=I	0.9895	0.9641	1	0.9955	0.9237	0.9116
Tik L2	0.9936	0.9831	0.9955	1	0.9349	0.9069
Tik L1	0.9462	0.9446	0.9237	0.9349	1	0.8393
Sigm	0.8929	0.8809	0.9116	0.9069	0.8393	1

Tabella 14: Indici di correlazione tra le *colormap* relative all'esame perfusionale ID1 ottenute utilizzando modelli cinetici o metodi di regolarizzazione diversi.

	TSVD 4%	TSVD 20%	Tik L=I	Tik L2	Tik L1	Sigm
TSVD 4%	1	0.9826	0.9598	0.9903	0.9301	0.7641
TSVD 20%	0.9826	1	0.9273	0.9831	0.9081	0.7947
Tik L=I	0.9598	0.9273	1	0.9653	0.9399	0.6982
Tik L2	0.9903	0.9831	0.9653	1	0.9346	0.7728
Tik L1	0.9301	0.9081	0.9399	0.9346	1	0.6867
Sigm	0.7641	0.7947	0.6982	0.7728	0.6867	1

Tabella 15: Indici di correlazione tra le *colormap* relative all'esame perfusionale ID2 ottenute utilizzando modelli cinetici o metodi di regolarizzazione diversi.

	TSVD 4%	TSVD 20%	Tik L=I	Tik L2	Tik L1	Sigm
TSVD 4%	1	0.9778	0.9814	0.9902	0.9553	0.6704
TSVD 20%	0.9778	1	0.9661	0.9801	0.952	0.6817
Tik L=I	0.9814	0.9661	1	0.9873	0.9684	0.6637
Tik L2	0.9902	0.9801	0.9873	1	0.9658	0.6783
Tik L1	0.9553	0.952	0.9684	0.9658	1	0.6653
Sigm	0.6704	0.6817	0.6637	0.6783	0.6653	1

Tabella 16: Indici di correlazione tra le *colormap* relative all'esame perfusionale ID3 ottenute utilizzando modelli cinetici o metodi di regolarizzazione diversi.

	TSVD 4%	TSVD 20%	Tik L=I	Tik L2	Tik L1	Sigm
TSVD 4%	1	0.976	0.8654	0.9625	0.9116	0.8488
TSVD 20%	0.976	1	0.8679	0.9677	0.9153	0.8688
Tik L=I	0.8654	0.8679	1	0.9502	0.953	0.7241
Tik L2	0.9625	0.9677	0.9502	1	0.9617	0.8282
Tik L1	0.9116	0.9153	0.953	0.9617	1	0.7849
Sigm	0.8488	0.8688	0.7241	0.8282	0.7849	1

Tabella 17: Indici di correlazione tra le *colormap* relative all'esame perfusionale ID4 ottenute utilizzando modelli cinetici o metodi di regolarizzazione diversi.

	TSVD 4%	TSVD 20%	Tik L=I	Tik L2	Tik L1	Sigm
TSVD 4%	1	0.9667	0.9733	0.9837	0.9649	0.8651
TSVD 20%	0.9667	1	0.94	0.9869	0.9284	0.9061
Tik L=I	0.9733	0.94	1	0.9756	0.9849	0.8582
Tik L2	0.9837	0.9869	0.9756	1	0.962	0.8972
Tik L1	0.9649	0.9284	0.9849	0.962	1	0.8563
Sigm	0.8651	0.9061	0.8582	0.8972	0.8563	1

Tabella 18: Indici di correlazione tra le *colormap* relative all'esame perfusionale ID5 ottenute utilizzando modelli cinetici o metodi di regolarizzazione diversi.

	TSVD 4%	TSVD 20%	Tik L=I	Tik L2	Tik L1	Sigm
TSVD 4%	1	0.9649	0.9911	0.9774	0.9556	0.643
TSVD 20%	0.9649	1	0.9584	0.9442	0.9279	0.7288
Tik L=I	0.9911	0.9584	1	0.9888	0.9642	0.6156
Tik L2	0.9774	0.9442	0.9888	1	0.9844	0.6105
Tik L1	0.9556	0.9279	0.9642	0.9844	1	0.6258
Sigm	0.643	0.7288	0.6156	0.6105	0.6258	1

Tabella 19: Indici di correlazione tra le *colormap* relative all'esame perfusionale ID6 ottenute utilizzando modelli cinetici o metodi di regolarizzazione diversi.

	TSVD 4%	TSVD 20%	Tik L=I	Tik L2	Tik L1	Sigm
TSVD 4%	1	0.96	0.9886	0.9903	0.9805	0.5763
TSVD 20%	0.96	1	0.9412	0.9508	0.9372	0.6512
Tik L=I	0.9886	0.9412	1	0.9915	0.9962	0.5237
Tik L2	0.9903	0.9508	0.9915	1	0.9857	0.581
Tik L1	0.9805	0.9372	0.9962	0.9857	1	0.5034
Sigm	0.5763	0.6512	0.5237	0.581	0.5034	1

Tabella 20: Indici di correlazione tra le *colormap* relative all'esame perfusionale ID7 ottenute utilizzando modelli cinetici o metodi di regolarizzazione diversi.

	TSVD 4%	TSVD 20%	Tik L=I	Tik L2	Tik L1	Sigm
TSVD 4%	1	0.9832	0.9924	0.9927	0.9891	0.5088
TSVD 20%	0.9832	1	0.9867	0.9907	0.9919	0.5946
Tik L=I	0.9924	0.9867	1	0.9988	0.9917	0.5526
Tik L2	0.9927	0.9907	0.9988	1	0.9966	0.549
Tik L1	0.9891	0.9919	0.9917	0.9966	1	0.5334
Sigm	0.5088	0.5946	0.5526	0.549	0.5334	1

Tabella 21: Indici di correlazione tra le *colormap* relative all'esame perfusionale ID8 ottenute utilizzando modelli cinetici o metodi di regolarizzazione diversi.

In Tabella 22 sono riassunte per ogni esame le coppie di *colormap* che risultano maggiormente correlate nel caso di utilizzo di modelli cinetici diversi o nel caso di utilizzo di metodi di regolarizzazione diversi all'interno dello stesso modello cinetico. Come possiamo notare dai dati riportati in questa tabella, la correlazione tra le *colormap* generate con il modello di deconvoluzione ma facendo uso di metodi di regolarizzazione diversi, è maggiore tra le *colormap* generate con SVD troncate al 4% e le *colormap* generate con il metodo di Tikhonov che fa uso della matrice L2. A tale regola fanno eccezione le *colormap* degli esami ID4, ID5 e ID6. In ID4 ed ID5 infatti, l'indice di correlazione più elevato si ha tra la *colormap* ottenuta troncando le SVD al 20% e la *colormap* generata con il metodo di Tikhonov che fa uso della matrice L2. In ID6 invece la correlazione risulta maggiore tra la *colormap* ottenuta troncando le SVD al 4% e la *colormap* generata con il metodo di Tikhonov che fa uso della matrice identità. Come possiamo notare dalla tabella però, la differenza tra gli indici di correlazioni ottenuti confrontando *colormap*

generate con lo stesso modello cinetico è veramente minima. Nel caso ID4 ad esempio, il valore dell'indice di correlazione che si ha tra la *colormap* generata troncando le SVD al 4% del primo valore singolare e la *colormap* ottenuta facendo uso del metodo di Tikhonov con matrice L pari alla matrice identità è pari a 0.9677. L'indice di correlazione che si ottiene invece confrontando la *colormap* ottenuta troncando le SVD al 4% e la *colormap* generata con il metodo di Tikhonov che fa uso della matrice L2 è pari a 0.9625. Osservando la tabella 22 e i valori degli indici di correlazione di ciascun esame, possiamo dire che facendo uso di metodi di regolarizzazione diversi, non esiste un unico parametro di regolarizzazione che consente di ottenere risultati più correlati. Facendo uso di parametri di regolarizzazione adatti alla soluzione del problema come quelli che abbiamo scelto, utilizzando metodi di regolarizzazione diversi otterremo risultati qualitativamente molto simili tra loro.

In tabella 22 sono anche riportate per ogni esame le coppie di *colormap* generate con modelli cinetici diversi che consentono di ottenere gli indici di correlazione più elevati. Come possiamo notare, in genere la *colormap* che risulta essere meglio correlata con la *colormap* ottenuta facendo uso del modello del *maximum slope*, è quella ottenuta troncando le SVD al 20% del primo valore singolare. L'unico esame che fa eccezione è ID1, che mostra una maggior correlazione con i risultati relativi al modello sigmoidale, se nel modello di deconvoluzione viene utilizzato il metodo di Tikhonov con la matrice identità. Nel caso dell'esame ID1 però, possiamo notare che gli indici di correlazione tra *colormap* ottenute utilizzando modelli cinetici diversi, sono molto elevati in quanto si aggirano intorno a valori di 0.9. Inoltre, gli indici di correlazione ottenuti confrontando la *colormap* relativa al modello sigmoidale con le *colormap* ottenute facendo uso del metodo di Tikhonov con L pari alla matrice identità e del troncamento SVD al 20%, differiscono tra loro di soli due decimi. In generale, possiamo quindi affermare che facendo uso di modelli

cinetici diversi, il metodo che consente di avere risultati il più possibile correlati tra loro è il troncamento SVD al 20% del primo valore singolare.

	Metodi di regolarizzazione diversi	Modelli cinetici diversi
ID1	TSVD 4% - Tik L2	Sigm – Tik I
ID2	TSVD 4% - Tik L2	Sigm – TSVD 20%
ID3	TSVD 4% - Tik L2	Sigm – TSVD 20%
ID4	TSVD 20% - Tik L2	Sigm – TSVD 20%
ID5	TSVD 20% - Tik L2	Sigm – TSVD 20%
ID6	TSVD 4% - Tik I	Sigm – TSVD 20%
ID7	TSVD 4% - Tik L2	Sigm – TSVD 20%
ID8	TSVD 4% - Tik L2	Sigm – TSVD 20%

Tabella 22: combinazione delle *colormap* più correlate all'interno di ciascun esame, considerando le *colormap* ottenute modelli cinetici diversi o le *colormap* ottenute utilizzando metodi di regolarizzazione diversi.

Il fatto che la correlazione tra *colormap* generate con modelli cinetici diversi sia leggermente più elevata facendo uso del metodo di regolarizzazione TSVD, è legato alla maggior stabilità di questo metodo rispetto al metodo di Tikhonov. Infatti, come abbiamo visto effettuando le simulazioni sul modello deconvoluzionale, il metodo TSVD è molto semplice da applicare e la scelta del parametro di regolarizzazione non è particolarmente complessa. Il suo limite però risiede nell'accuratezza dei risultati ottenuti. Eliminando un valore singolare in più o in meno infatti, si ottengono soluzioni molto diverse tra loro, che possono avere nel primo caso un livello troppo elevato di rumore mentre nel secondo caso poca informazione. Il problema di questo effetto a gradino che si ha nei risultati ottenuti conservando un numero diverso di valori singolari, non esiste nel metodo di

regolarizzazione di Tikhonov che consente di trovare un buon compromesso tra quantità di informazione e di rumore presente nei dati. Con questo metodo però, la scelta del parametro di regolarizzazione e della giusta matrice L da usare è un problema che richiede ancora molto studio. Infatti, come abbiamo visto nelle simulazioni, facendo uso di parametri di regolarizzazione leggermente diversi si ottengono risultati diversi. Inoltre la scelta del parametro di regolarizzazione non è per niente banale: per ogni pixel di tessuto analizzato otteniamo infatti una curva L diversa da cui ricavare il valore del parametro di λ . La difficoltà nello scegliere correttamente tali parametri del metodo di Tikhonov a partire dalla curva L , rende tale metodo meno robusto delle TSVD, con evidenti effetti sui risultati ottenuti.

5.4.3 Analisi dei range di variazione delle mappe perfusionali

Nonostante vi sia molta correlazione tra le *colormap* ottenute facendo uso di modelli cinetici e di metodi di regolarizzazione diversi, i *range* in cui variano i valori di perfusione sono molto diversi. Spesso capita che il *range* della scala di valori divenga molto alto a causa della presenza all'interno della *colormap* di uno o pochi pixel molto rumorosi che restituiscono valori di perfusione elevatissimi e lontani dai valori fisiologici. I valori di perfusione degli altri pixel vengono quindi “compressi” nella parte bassa della zona colorimetrica e visualizzati tutti in toni di blu. Al fine di visualizzare meglio le *colormap* e ridistribuirne i colori in modo funzionale, abbiamo effettuato un troncamento dei livelli dell'immagine (*clipping*) delle immagini considerando un livello di percentile pari al 95% del valore massimo di perfusione del segnale. Dopo il *clipping*, i pixel non considerati sono stati visualizzati in nero e il *range* di variazione dei valori di perfusione si è ridotto notevolmente, rientrando in un *range*

fisiologico (in letteratura indicato spesso inferiore a $200\text{mL}/\text{min}\cdot 100\text{g}$ di tessuto). In figura 132 è riportato un esempio di *clipping* effettuato sulla ROI del paziente ID4.

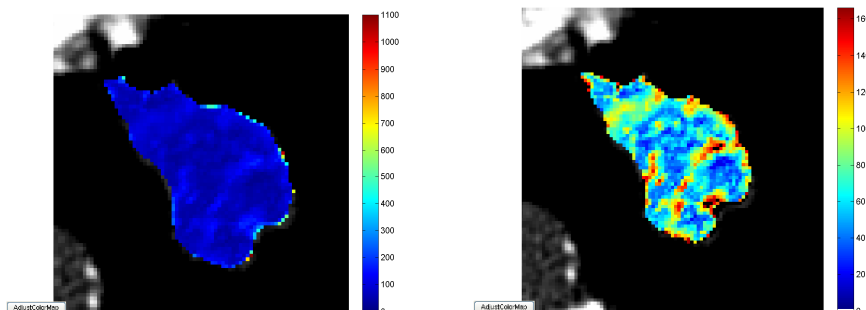


Figure 132a e 132b: *Colormap* relative alla ROI dell'esame ID4 calcolata con metodo di Tikhonov ponendo L pari alla matrice identità, prima e dopo aver effettuato il *clipping*.

In Tabella 23 sono riportati i valori di perfusione raggiunti nelle *colormap* di ogni esame perfusionale prima e dopo l'applicazione del *clipping*. Come si può vedere, indipendentemente dall'utilizzo del clip, il metodo delle TSVD è quello che restituisce i valori estremi di perfusione. I valori massimi di perfusione individuati con il metodo sigmoidale sono sempre compresi all'interno dei valori ottenuti utilizzando le TSVD. Questo fattore, diviene chiaro se ripensiamo alla struttura delle SVD e agli effetti introdotti sul segnale dal troncamento. Infatti nel caso in cui il segnale venga troncato al 4% del primo valore singolare, viene considerata una quantità di rumore molto elevata. Di conseguenza la soluzione trovata mediante deconvoluzione avrà oscillazioni molto ampie che influenzeranno negativamente i valori di perfusione trovati. Le *colormap* ottenute con le TSVD al 4% avranno quindi valori di perfusione molto più elevati di quelli reali e di quelli ottenuti con gli altri metodi. Il caso del TSVD al 20% rappresenta invece l'altro caso limite. Come sappiamo infatti, un troncamento delle SVD al 20% del primo valore singolare

comporta l'esclusione di moltissima informazione. Troncando troppo, otterremo quindi dei risultati fortemente sottostimati. Infatti come possiamo notare osservando la tabella 23, i valori massimi di perfusione ottenuti per ogni esame facendo delle TSVD al 20% del primo valore singolare sono i più bassi. Come accennato precedentemente, il metodo di Tikhonov consente di ottenere risultati intermedi rispetto a quelli ottenuti con le TSVD. Osservando la tabella possiamo notare che negli esami ID1, ID2, ID3, ID5, ID6e ID7 questa condizione è verificata. Negli esami ID4 e ID8 invece, vediamo che i valori di perfusione raggiunti dalle mappe colorimetriche generate facendo uso del metodo di Tikhonov sono elevatissimi, molto lontani anche dai valori fisiologici. Il motivo di tali imprecisioni, è legato sicuramente alla scelta del valore di λ , che testimonia la difficoltà di individuare il miglior parametro di regolarizzazione dalla semplice osservazione della curva L e senza effettuare ulteriori studi.

	ID1	ID2	ID3	ID4	ID5	ID6	ID7	ID8
Sigm	140	250	400	250	250	140	255	255
Sigm Clip	80	75	85	100	90	60	230	150
TSVD 20%	50	40	60	90	50	25	100	240
TSVD 20% Clip	40	25	22	25	25	10	73	160
TSVD 4%	550	700	850	950	450	600	2000	4000
TSVD 4% Clip	400	430	450	310	250	140	1200	2500
Tik I	170	230	150	1100	140	180	450	210
Tik I Clip	120	130	83	170	70	35	275	125
Tik L2	150	120	60	460	120	400	250	90
Tik L2 Clip	115	70	32	100	60	80	170	48
Tik L1	185	460	350	950	180	800	800	1430
Tik L1 Clip	125	210	165	180	100	140	520	900

Tabella 23: Valori massimi di perfusione raggiunti nelle *colormap* di ogni esame perfusionale prima e dopo l'applicazione del *clipping*.

5.4.4 Correlazione locale tra colormap correlate ottenute utilizzando modelli cinetici diversi

Dopo aver effettuato un'analisi visiva delle *colormap* ed averne confrontato gli indici di correlazione, abbiamo provato a verificare l'ipotesi dell'esistenza di una correlazione locale tra *colormap* ottenute con modelli cinetici diversi che avevano indice di correlazione più elevato. Per ogni esame abbiamo quindi calcolato una cross correlazione normalizzata con finestre di pixel di dimensione 3x3, nel caso degli esami ID7 ed ID8 che hanno ROI molto piccole, e 5x5 negli altri esami. La cross correlazione è quindi stata calcolata tra la *colormap* relativa al modello sigmoidale e quella generata facendo uso delle TSVD al 20% del primo valore singolare. Nelle figure 133, 134, 135, 136, 137, 138, 139 e 140 sono rappresentate le *colormap* ottenute mediante cross correlazione delle *colormap* di ogni esame.

Osservando le *colormap* relative all'esame ID1 riportate in figura 133, è difficile individuare una correlazione visiva delle due *colormap*. A occhio infatti è possibile identificare una piccola zona di correlazione vicina al bordo in alto a destra e nella zona centrale della ROI. Analizzando la *colormap* di correlazione, si nota come la correlazione locale tra le due mappe è più estesa soprattutto nella fascia verticale che dal centro della ROI scende verso il bordo inferiore della ROI, confermando la presenza di una zona a bassa correlazione presente in entrambe le *colormap*.

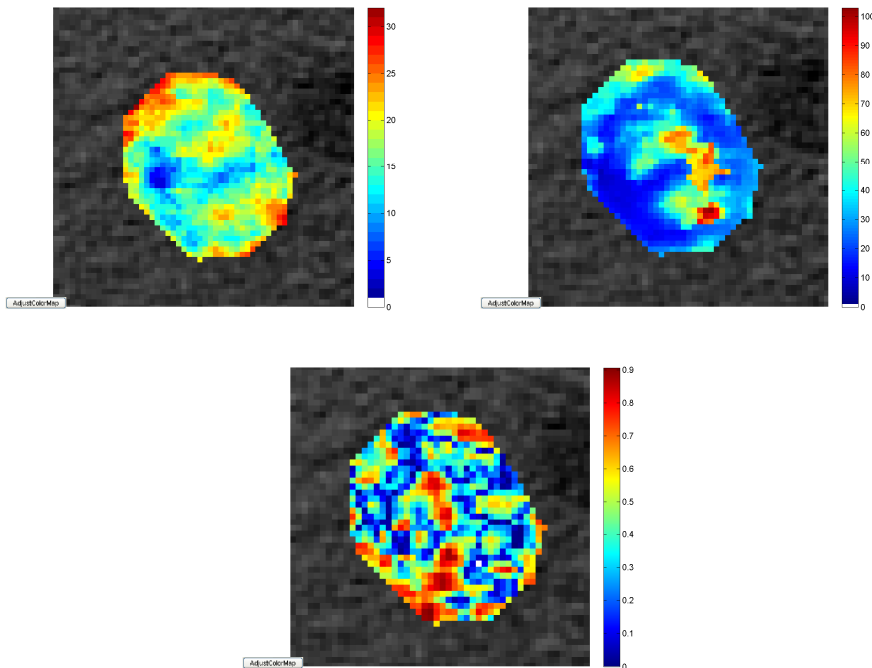


Figura 133: *Colormap* relative all'esame ID1. In alto a sinistra la *colormap* ottenuta applicando le TSVD al 20% del primo valore singolare. In alto a destra la *colormap* ottenuta facendo uso del modello sigmoideale. In basso la *colormap* di cross correlazione tra le prime due.

Osservando l'esame ID2, è possibile notare che le *colormap* realizzate facendo uso di modelli cinetici diversi presentano entrambe una zona nella parte alta della ROI (quella corrispondente alla lesione) con un livello di perfusione più alto rispetto al resto della *colormap*. Tale zona nelle due *colormap* non è però uniforme, tant'è che andando a guardare la mappa di correlazione, si vede che la zona della lesione è indicata come zona a bassa correlazione. Solo la zona adiacente ai punti in cui si verifica il picco dei valori di perfusione, è segnalata come un'area ad elevata correlazione. La scarsa correlazione all'interno della lesione ci indica che i picchi di perfusione ottenuti con i due modelli cinetici non sono posizionati negli stessi pixel.

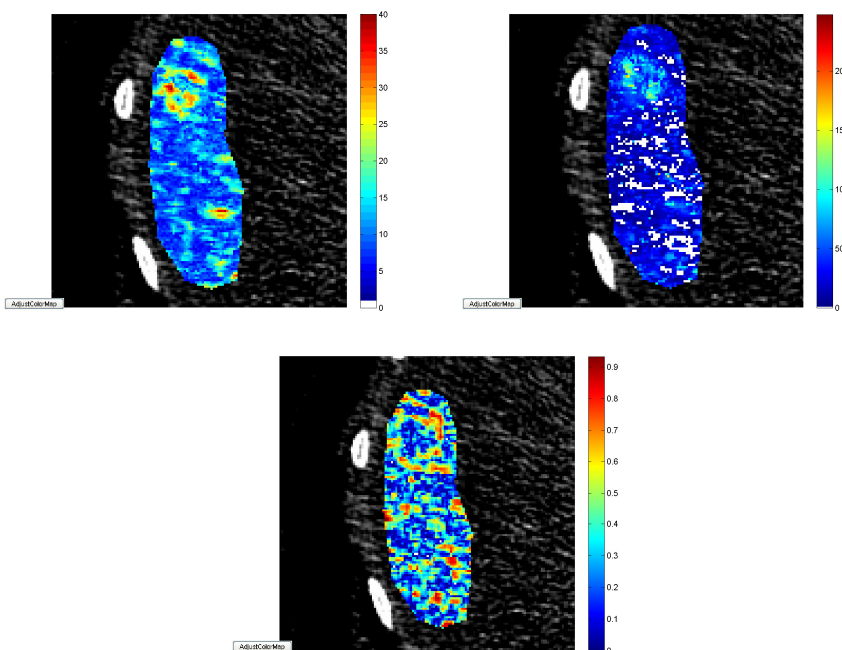


Figura 134: *Colormap* relative all'esame ID2. In alto a sinistra la *colormap* ottenuta applicando le TSVD al 20% del primo valore singolare. In alto a destra la *colormap* ottenuta facendo uso del modello sigmoidale. In basso la *colormap* di cross correlazione tra le prime due.

Purtroppo, analizzando le *colormap* relative all'esame ID3 non è possibile individuare a occhio zone di particolare correlazione. Osservando la *colormap* di correlazione, si nota che esistono aree di correlazione molto piccole sparse all'interno della ROI ma che non danno particolare contributo informativo. Però il fatto che in questo esame i due modelli cinetici utilizzati non siano in grado di mostrare zone significative di correlazione locale non indica il fallimento dei due metodi ma mette in evidenza l'effetto provocato dall'elevatissima quantità di rumore presente nelle immagini della scansione.

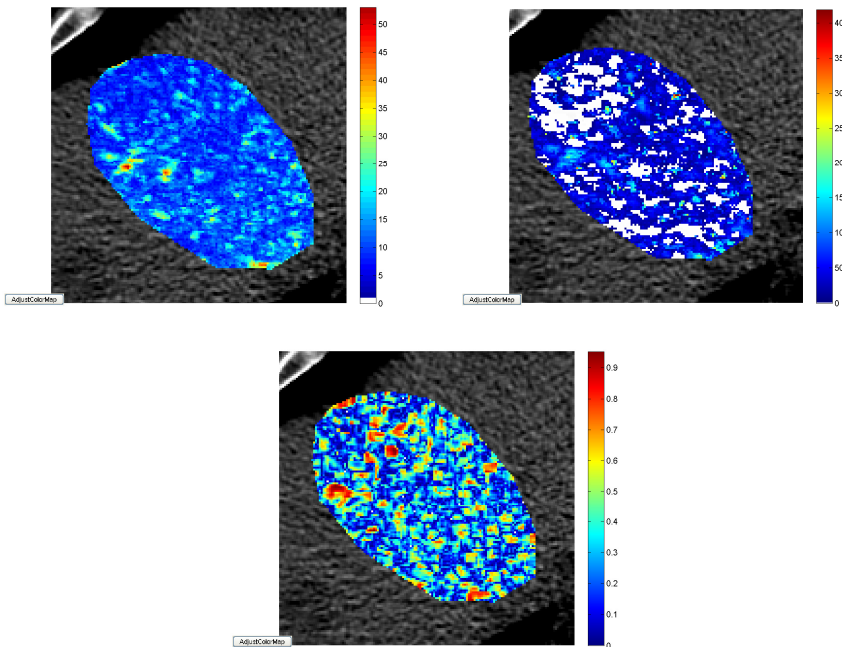


Figura 135: *Colormap* relative all'esame ID3. In alto a sinistra la *colormap* ottenuta applicando le TSVD al 20% del primo valore singolare. In alto a destra la *colormap* ottenuta facendo uso del modello sigmoidale. In basso la *colormap* di cross correlazione tra le prime due.

Analizzando le *colormap* relative all'esame polmonare ID4 ottenute facendo uso del modello sigmoidale e delle TSVD al 20% del primo valore singolare, è possibile ottenere la *colormap* di correlazione riportata in figura 136. Le zone rosse presenti all'interno della *colormap* di correlazione ci confermano che le aree a maggior perfusione che sono ben visibili a occhio nella *colormap* relativa al modello sigmoidale, sono presenti anche nella *colormap* relativa al modello deconvoluzionale, nonostante qui siano meno visibili all'occhio. Per questo esame possiamo quindi affermare che nelle zone della lesione a maggior perfusione, vi è un'elevata correlazione tra i risultati ottenuti facendo uso dei due modelli cinetici studiati.

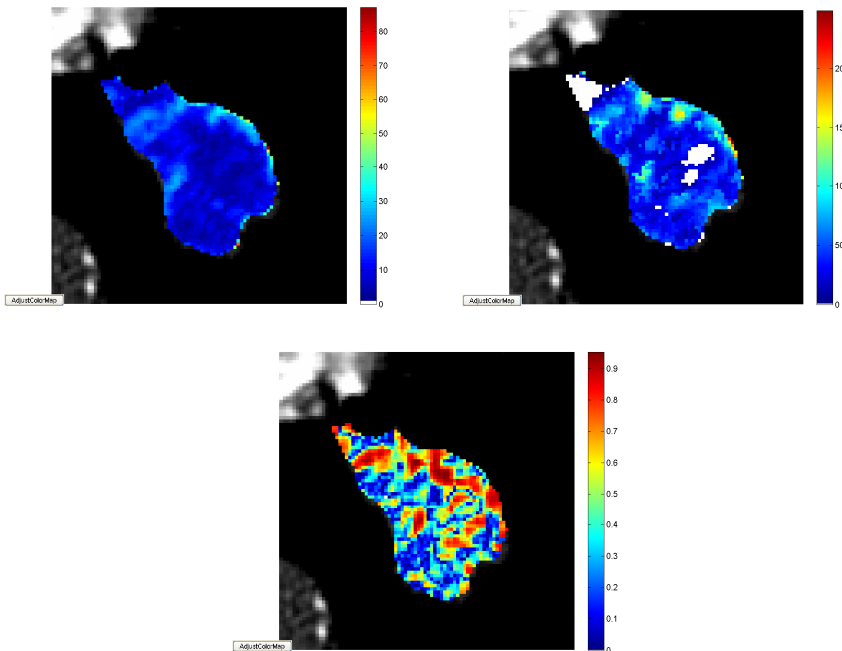


Figura 136: *Colormap* relative all'esame ID4. In alto a sinistra la *colormap* ottenuta applicando le TSVD al 20% del primo valore singolare. In alto a destra la *colormap* ottenuta facendo uso del modello sigmoideale. In basso la *colormap* di cross correlazione tra le prime due.

Osservando le mappe ricavate con il modello sigmoideale e con quello di deconvoluzione per l'esame ID5, possiamo notare che in entrambe le *colormap* vi sono due aree ad elevata perfusione, una nella parte alta della lesione e una nella parte bassa. Dalla *colormap* di correlazione, è possibile notare varie zone ad alta correlazione, situate principalmente nelle zone di maggior perfusione delle *colormap* originali. Un'attenta osservazione delle *colormap*, fa notare che i punti a maggior correlazione non sono quelli in cui si trovano i picchi di perfusione ma quelli nelle zone adiacenti di tessuto. Questa caratteristica indica che i picchi di perfusione individuati dai due metodi non corrispondono in modo puntuale anche se si trovano nella stessa zona. Nell'esame ID5 vediamo anche delle altre aree ad elevata

correlazione, come la zona in alto a sinistra vicino al bordo della ROI o quella sulla destra che troviamo circa a metà altezza. Tali zone, che nella *colormap* ottenuta con il metodo TSVD sono rappresentate come aree ad elevata perfusione, sono quindi presenti anche nelle *colormap* relative al modello sigmoidale, nelle quali però sono meno visibili. Di conseguenza, anche se da una misurazione a occhio queste zone sembrano meno correlate troviamo comunque un riscontro positivo sulla capacità dei due modelli di rilevare zone ad elevato valore di perfusione.

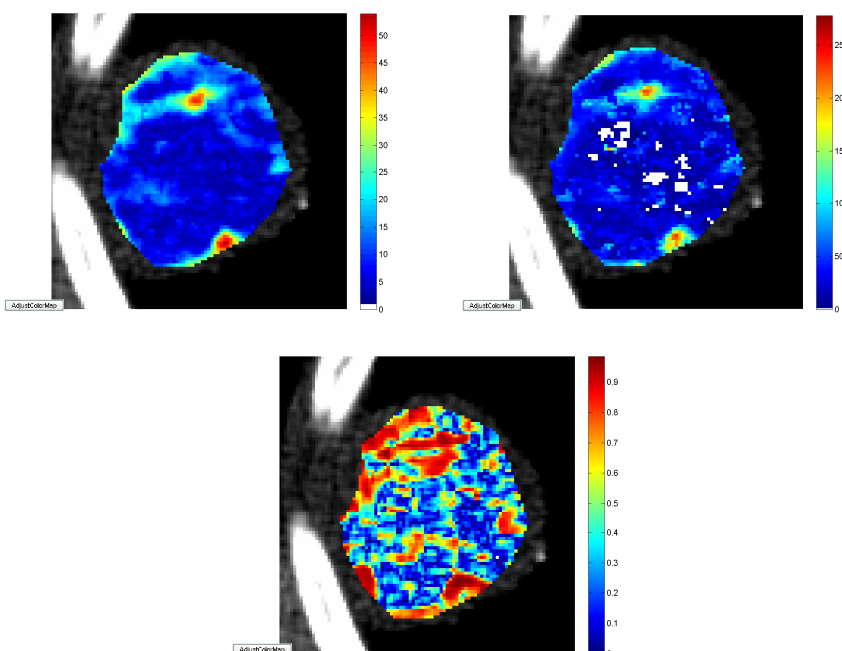


Figura 137: *Colormap* relative all'esame ID5. In alto a sinistra la *colormap* ottenuta applicando le TSVD al 20% del primo valore singolare. In alto a destra la *colormap* ottenuta facendo uso del modello sigmoidale. In basso la *colormap* di cross correlazione tra le prime due.

Osservando le *colormap* relative all'esame ID6, è possibile notare una certa correlazione visiva soprattutto nella zona centrale della ROI,

raffigurata in entrambe le *colormap* con toni di blu chiaro. La zona vicina al bordo sinistro della ROI mostra in entrambi i casi dei punti ad alta perfusione ma distribuiti in zone diverse (nella sigmoide sono infatti posizionati più vicino al centro della ROI). Dalla mappa di correlazione si nota una elevata correlazione nella fascia centrale della ROI, mentre nella zona vicina al bordo sinistro della ROI viene rilevato un livello di correlazione medio.

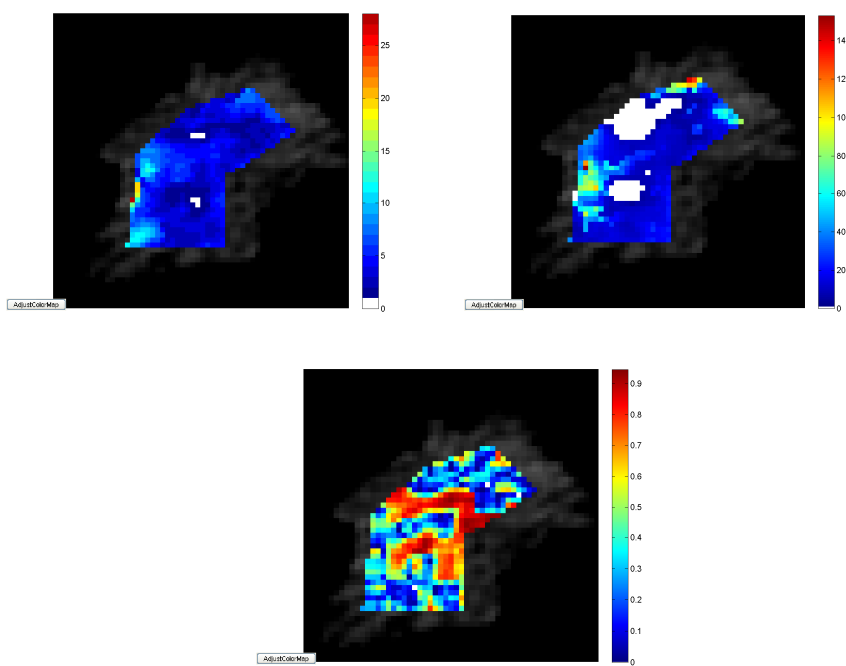


Figura 138: *Colormap* relative all'esame ID6. In alto a sinistra la *colormap* ottenuta applicando le TSVD al 20% del primo valore singolare. In alto a destra la *colormap* ottenuta facendo uso del modello sigmoideale. In basso la *colormap* di cross correlazione tra le prime due.

L'elevata quantità di rumore presente nelle *colormap* relative agli esami ID7 e ID8 rende praticamente impossibile stabilire una correlazione sia visiva che pratica tra le *colormap* ottenute facendo uso dei due modelli cinetici analizzati. Per quanto riguarda l'esame

ID7 infatti, la mappa colorimetrica delle correlazioni si presenta come un insieme di pixel con valori di correlazione diversi. Un certo livello di correlazione c'è solo nella fascia verticale posizionata circa a metà della ROI che corrisponde a due aree di bassa perfusione individuate da entrambi i metodi. Data la ridotta dimensione della ROI e l'elevata quantità di rumore presente nella scansione, però non ci è possibile capire se quella zona di correlazione è casuale o dovuta alla presenza di una reale zona a bassa perfusione.

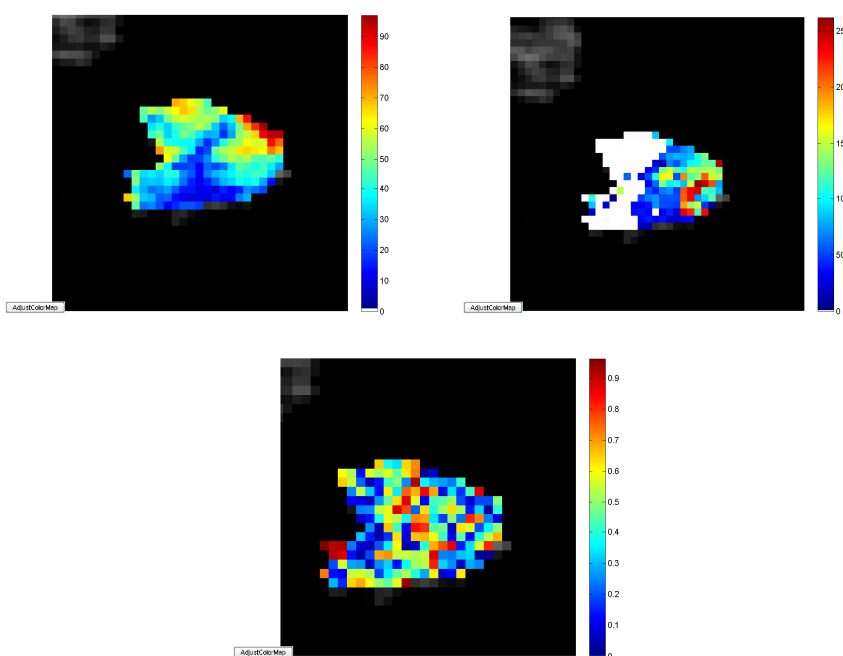


Figura 139: *Colormap* relative all'esame ID7. In alto a sinistra la *colormap* ottenuta applicando le TSVD al 20% del primo valore singolare. In alto a destra la *colormap* ottenuta facendo uso del modello sigmoidale. In basso la *colormap* di cross correlazione tra le prime due.

Le stesse considerazioni possono essere fatte anche per l'esame perfusionale ID8 che presenta un'area di correlazione solo nella zona superiore della ROI. Tale zona però, corrisponde ad una zona ricca di

pixel bianchi e grigi chiari all'interno della *colormap* perfusionale relativa al metodo sigmoidale. Come accennato in precedenza, i pixel bianchi generati dal modello sigmoidale riflettono un basso SNR all'interno del pixel. Anche nell'esame ID8 non siamo quindi in grado di affermare con sicurezza se esistono zone di correlazione reali o se sono un puro caso.

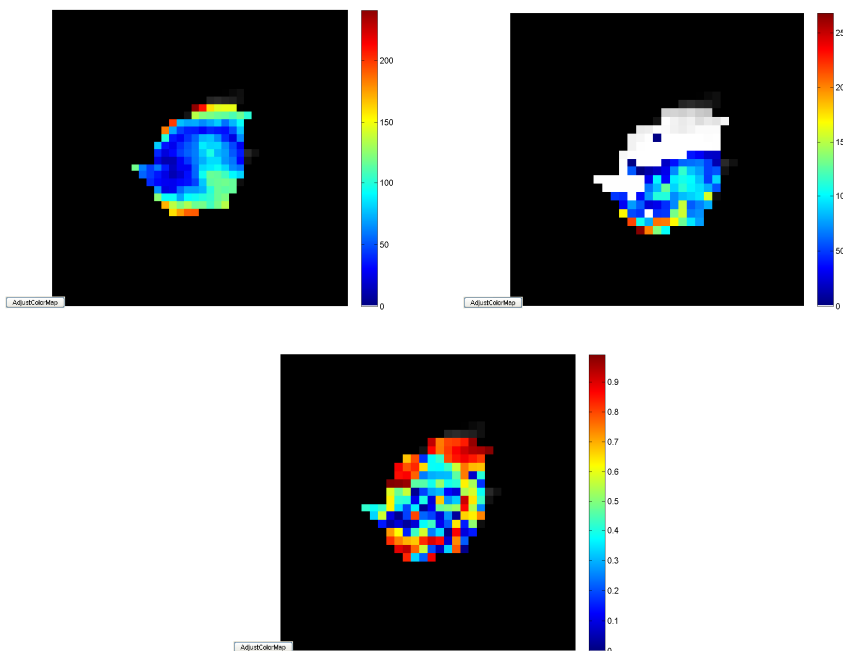


Figura 140: *Colormap* relative all'esame ID8. In alto a sinistra la *colormap* ottenuta applicando le TSVD al 20% del primo valore singolare. In alto a destra la *colormap* ottenuta facendo uso del modello sigmoidale. In basso la *colormap* di cross correlazione tra le prime due.

Dalle osservazioni effettuate possiamo quindi concludere che, lasciando da parte gli esami ID3, ID7 e ID8 le cui scansioni contenevano molto rumore e in alcuni casi avevano ROI molto piccole, si trova in genere una buona correlazione locale tra *colormap* ottenute facendo uso del modello sigmoidale e del metodo SVD troncato al 20% del primo valore singolare. Tale correlazione, negli

esami ID1, ID4 e ID6 risulta essere elevata soprattutto nelle zone della ROI ad elevata perfusione. La correlazione però non è sempre elevata in corrispondenza delle zone più perfuse. Nei casi ID2 e ID5 infatti, ci sono zone visivamente molto correlate ma che mostrano bassa correlazione locale in quanto non sono correlate puntualmente. Tali osservazioni, costituiscono lo spunto per un ulteriore lavoro di ricerca basato sull'analisi del segnale per valutare un eventuale complementarità dei due modelli cinetici o che miri ad individuare e valutare gli eventuali errori presenti in uno o in entrambi i metodi utilizzati.

5.4.5 Correlazione locale tra colormap aventi range perfusionali simili ottenute utilizzando modelli cinetici diversi

Facciamo ora un ultimo test per verificare se le *colormap* aventi *range* di perfusione simili, sono correlate nelle zone in cui viene raggiunto il picco di perfusione. Il confronto verrà quindi effettuato in ogni esame tra la *colormap* relativa al modello sigmoidale e la *colormap* ottenuta con il metodo di Tikhonov che ha valori del *range* il più possibile simili ai valori del *range* dell'altra *colormap*. Per effettuare questo confronto sono stati osservati i valori di massima perfusione riportati in tabella 23 e utilizzate sia le mappe con il *clipping*, che quelle senza *clipping*, a seconda che tali mappe abbiano un *range* di valori perfusionali simili.

Nel caso dell'esame ID1 ad esempio, sono state utilizzate la *colormap* relativa al modello sigmoidale e quella ottenuta facendo uso dei metodi di Tikhonov con matrice L pari a L_2 , entrambe senza *clipping*. Confrontando le due *colormap*, risulta anche questa volta piuttosto difficile individuare visivamente una zona di correlazione. Dalla *colormap* di correlazione, possiamo invece notare che vi sono zone ad

elevata correlazione soprattutto nella fascia verticale centrale della ROI. A tale fascia appartiene la zona ad elevata perfusione che troviamo nella zona centrale della ROI della *colormap* relativa al modello deconvoluzionale. Evidentemente, anche se è visivamente difficile da vedere, in quella zona il modello sigmoidale propone valori di perfusione elevati.

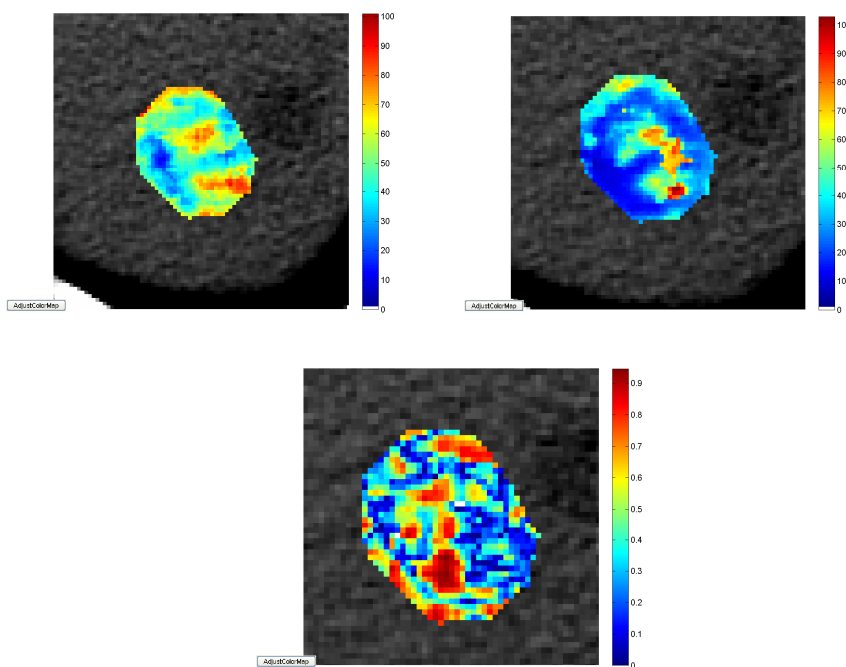


Figura 141: *Colormap* relative all'esame ID1. In alto a sinistra la *colormap* ottenuta applicando il metodo di Tikhonov con matrice L pari a L2. In alto a destra la *colormap* ottenuta facendo uso del modello sigmoidale. In basso la *colormap* di cross correlazione tra le prime due.

Per l'esame ID2 sono state utilizzate per il confronto la *colormap* relativa al modello sigmoidale e la *colormap* ottenuta facendo uso del metodo di Tikhonov con matrice L pari a L2, entrambe con *clipping*. Come osservato nel primo confronto tra *colormap* dell'esame ID2 ad alta correlazione, è possibile notare una zona di correlazione locale

nella parte alta della ROI. Tale correlazione però, anche se piuttosto evidente non è puntuale e di conseguenza non è rilevata dalla mappa di correlazione.

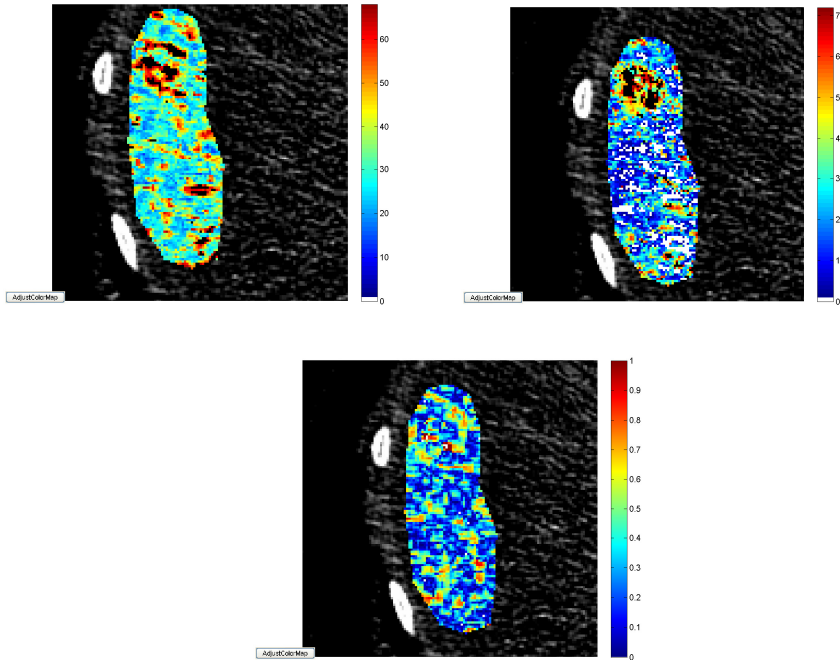


Figura 142: *Colormap* relative all'esame ID2. In alto a sinistra la *colormap* ottenuta applicando il metodo di Tikhonov con matrice L pari a L2. In alto a destra la *colormap* ottenuta facendo uso del modello sigmoideale. In basso la *colormap* di cross correlazione tra le prime due.

Per l'esame ID3 sono state utilizzate per il confronto la *colormap* relativa al modello sigmoideale e la *colormap* ottenuta facendo uso del metodo di Tikhonov con matrice L pari alla matrice identità, entrambe con *clipping*. Purtroppo però, anche in questo caso, la forte presenza di rumore all'interno della scansione ID3, rende la mappa di correlazione tra i due metodi poco significativa, con'era successo confrontando mappe colorimetriche caratterizzate da un elevato indice di correlazione.

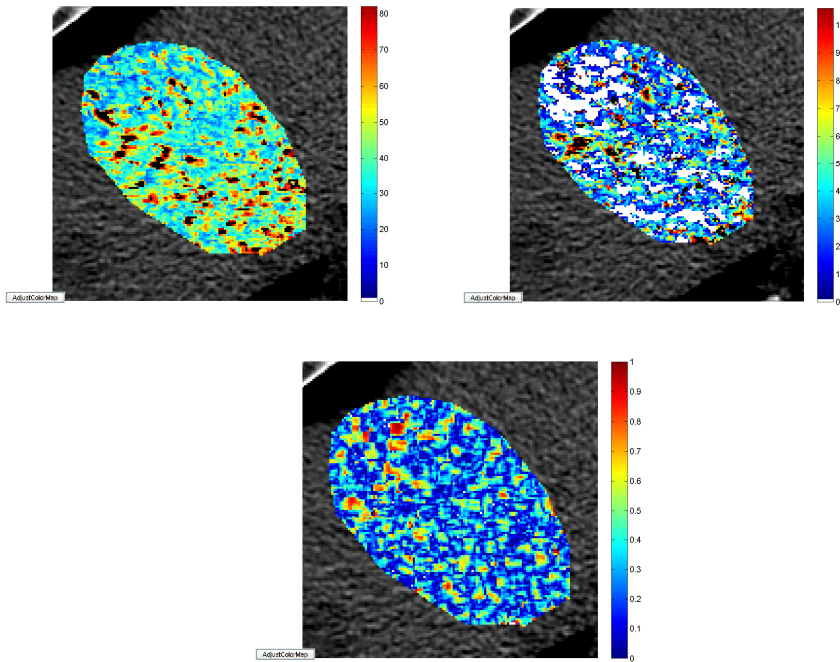


Figura 143: *Colormap* relative all'esame ID3. In alto a sinistra la *colormap* ottenuta applicando il metodo di Tikhonov con matrice L pari a I . In alto a destra la *colormap* ottenuta facendo uso del modello sigmoidale. In basso la *colormap* di cross correlazione tra le prime due.

Per l'esame ID4 sono state utilizzate per il confronto la *colormap* relativa al modello sigmoidale e la *colormap* ottenuta facendo uso del metodo di Tikhonov con matrice L pari a $L2$, entrambe con *clipping*. Osservando la mappa di correlazione ottenuta dal confronto delle due *colormap* è possibile notare una correlazione piuttosto elevata soprattutto nella parte superiore della ROI nella zona in cui le *colormap* indicano la presenza di un'elevata perfusione. Inoltre, sempre nella parte superiore della ROI è possibile notare una certa correlazione anche tra i pixel neri, quelli generati dal *clipping* che sono quindi disposti nella stessa zona in entrambe le mappe.

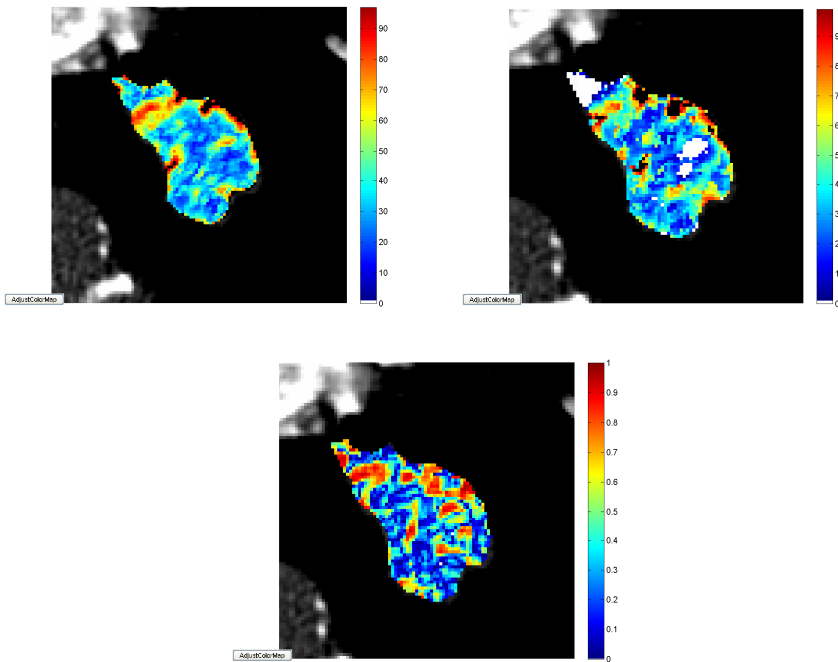


Figura 144: *Colormap* relative all'esame ID4. In alto a sinistra la *colormap* ottenuta applicando il metodo di Tikhonov con matrice L pari a L2. In alto a destra la *colormap* ottenuta facendo uso del modello sigmoidale. In basso la *colormap* di cross correlazione tra le prime due.

Per l'esame ID5 sono state utilizzate per il confronto la *colormap* relativa al modello sigmoidale e la *colormap* ottenuta facendo uso del metodo di Tikhonov con matrice I pari a L2, entrambe con *clipping*. Nella mappa di correlazione tra queste due *colormap* possiamo notare in particolare due aree ad elevata correlazione: una in alto a sinistra e una in basso a destra. In entrambi i casi siamo in presenza di zone ad elevata perfusione. Inoltre, osservando le *colormap* presenti in figura 123 si nota che nella mappa di correlazione viene riscontrata correlazione anche nelle zone in cui è stato effettuato il *clipping*, ovvero quelle che contenevano valori di perfusione molto elevati, addirittura oltre i valori fisiologici.

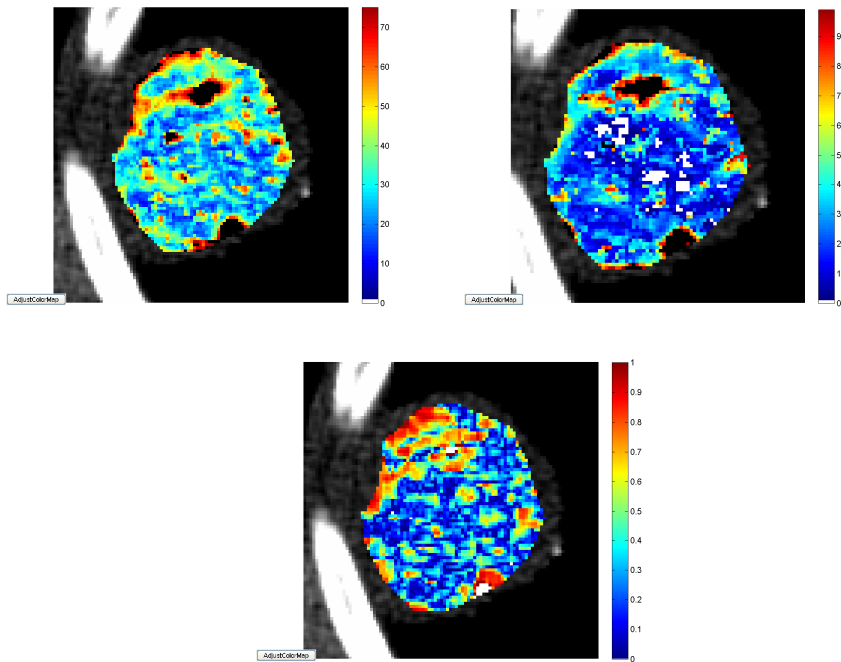


Figura 145: *Colormap* relative all'esame ID5. In alto a sinistra la *colormap* ottenuta applicando il metodo di Tikhonov con matrice L pari a I . In alto a destra la *colormap* ottenuta facendo uso del modello sigmoidale. In basso la *colormap* di cross correlazione tra le prime due.

Per l'esame ID6 sono state utilizzate per il confronto la *colormap* relativa al modello sigmoidale e la *colormap* ottenuta facendo uso del metodo di Tikhonov con matrice L pari a $L2$, entrambe con *clipping*. In questo esame, è possibile notare in entrambe le *colormap* confrontate un'area a perfusione molto bassa nella zona centrale della ROI. Tale area indica probabilmente la presenza di una necrosi, tipica dei tessuti tumorali. Un' ulteriore zona ad elevata correlazione, la riscontriamo anche nell'ansa vicino al bordo destro della ROI.

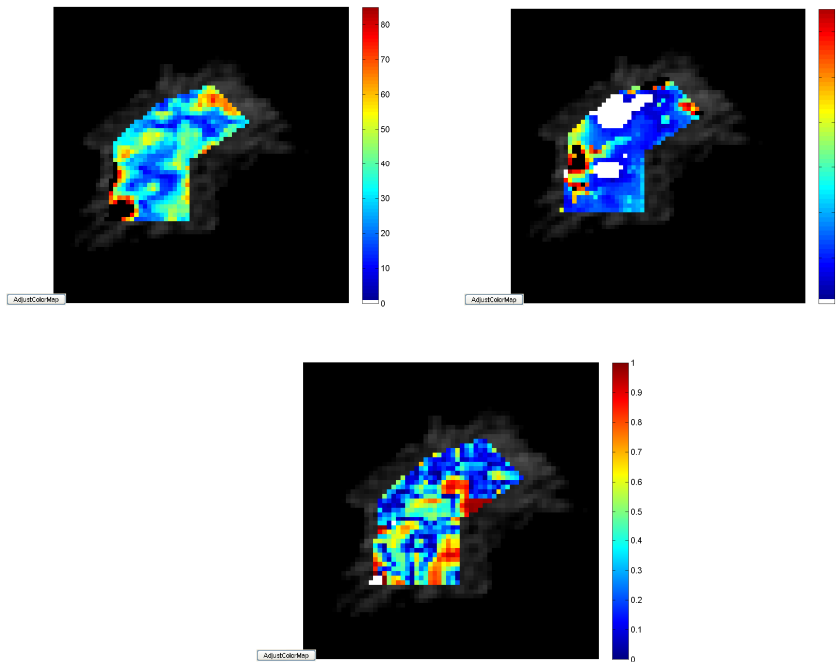


Figura 146: *Colormap* relative all'esame ID6. In alto a sinistra la *colormap* ottenuta applicando il metodo di Tikhonov con matrice L pari a L2. In alto a destra la *colormap* ottenuta facendo uso del modello sigmoidale. In basso la *colormap* di cross correlazione tra le prime due.

Per l'esame ID7 sono state utilizzate per il confronto la *colormap* relativa al modello sigmoidale e la *colormap* ottenuta facendo uso del metodo di Tikhonov con matrice L pari a L2, entrambe senza *clipping*. Esattamente come nel caso di confronto tra *colormap* legate da un elevato indice di correlazione, la ROI è talmente piccola e le immagini della scansione talmente rumorose che non è possibile individuare zone ad elevata correlazione.

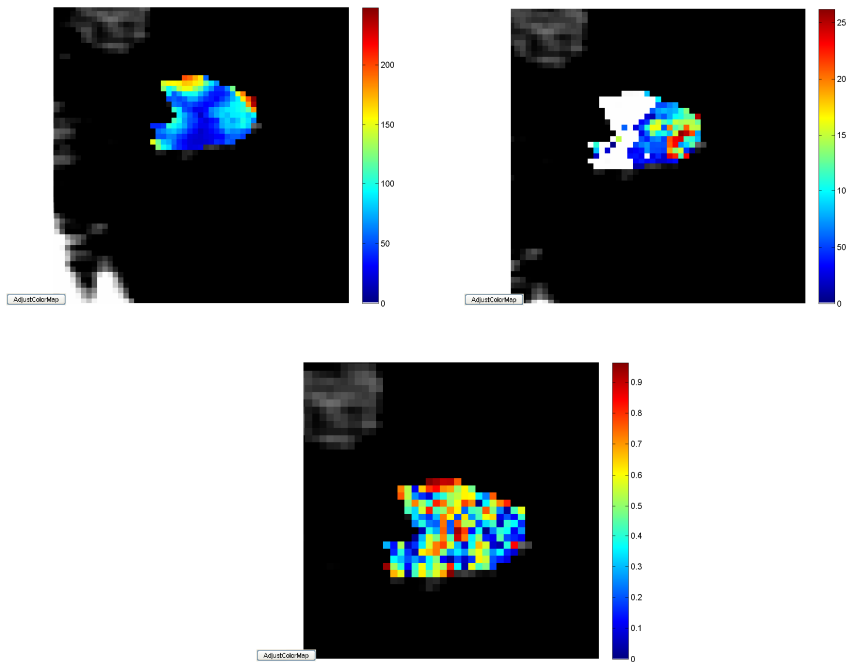


Figura 147: *Colormap* relative all'esame ID7. In alto a sinistra la *colormap* ottenuta applicando il metodo di Tikhonov con matrice L pari a I. In alto a destra la *colormap* ottenuta facendo uso del modello sigmoidale. In basso la *colormap* di cross correlazione tra le prime due.

Per l'esame ID8 sono state utilizzate per il confronto la *colormap* relativa al modello sigmoidale e la *colormap* ottenuta facendo uso del metodo di Tikhonov con matrice L pari a I, entrambe con *clipping*. Per le *colormap* di questo esame valgono le stesse considerazioni fatte per l'esame ID7: la ridotta dimensione della ROI e l'elevato livello di rumore nella scansione non ci consentono di verificare la presenza di correlazione tra *colormap* ottenute facendo uso di modelli cinetici diversi.

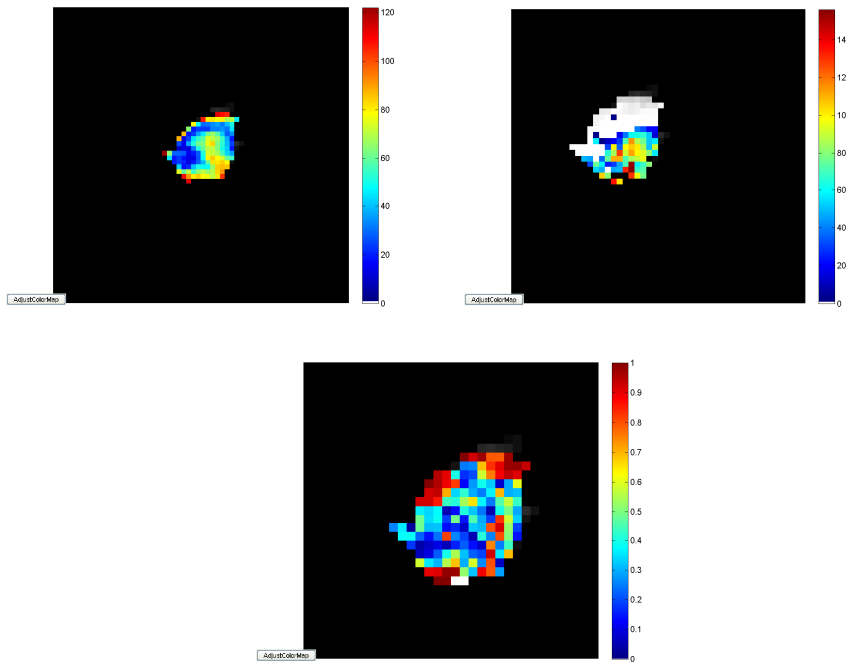


Figura 148: *Colormap* relative all’esame ID8. In alto a sinistra la *colormap* ottenuta applicando il metodo di Tikhonov con matrice L pari a $L2$. In alto a destra la *colormap* ottenuta facendo uso del modello sigmoidale. In basso la *colormap* di cross correlazione tra le prime due.

Come abbiamo visto, il segnale elaborato facendo uso del modello di deconvoluzione è meglio definito quando al posto delle TSVD viene usato un metodo di regolarizzazione come quello di Tikhonov. Grazie alla maggior definizione del segnale, risulta quindi più difficile individuare una correlazione locale nelle *colormap* in quanto le zone a correlazione “incerta” vengono praticamente scartate. Quando però troviamo correlazione, possiamo ritenere queste zone molto più affidabili di quelle trovate facendo uso di *colormap* ottenute applicando le TSVD.

La differenza che si nota tra fegato e polmone è che dovuta al fatto che nel polmone si considera solo la lesione, mentre nel fegato no; oltre al fatto che i due fegati che abbiamo esaminato hanno un pessimo rumore di acquisizione e in uno la metastasi è in movimento. In entrambi i casi di confronto tra *colormap* effettuati, è possibile notare che la correlazione tra i risultati ottenuti facendo uso dei due modelli cinetici, è maggiore negli esami polmonari. Questa differenza, è legata principalmente al tipo di tessuto analizzato e al tipo di scansioni a nostra disposizione: tra i tre esami epatici analizzati infatti, ID2 e ID3 erano affetti da elevate quantità di rumore. Inoltre, il tessuto epatico è più soggetto a movimento durante la scansione rispetto al tessuto polmonare. Infatti, mentre la ROI selezionata nel fegato si trova all'interno di altro tessuto di cui non si conosce la natura e a stretto contatto con altri organi il cui funzionamento fisiologico può influire sulla posizione del fegato, nei polmoni dato che la scansione viene effettuata a respiro sospeso, il movimento è minore in quanto il tessuto polmonare non è influenzato dalla presenza di altri tessuti vicini. Intorno ad una lesione polmonare troviamo infatti solo aria.

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 affrontato il problema del confronto dei risultati ottenuti facendo uso del modello del maximum slope e del modello deconvoluzionale.

Per prima cosa abbiamo effettuato alcuni test sul modello sigmoidale proposto, al fine di verificarne i punti deboli e i punti di forza. Analizzando i parametri sigmoidali, si è proceduto ad individuare i parametri dipendenti e quelli indipendenti del modello, cosicché è stato possibile determinare gli intervalli di variazione dei parametri accettabili dal punto di vista fisiologico. Inoltre, facendo uso del modello sigmoidale, è stata valutata l'efficacia dell'introduzione di un filtro spazio-temporale da applicare alle immagini della scansione prima della fase di elaborazione dei dati. Analizzando varie combinazioni di filtraggi spaziali e temporali abbiamo quindi definito il tipo di filtraggio che consente di ottenere un buon compromesso tra correlazione dei dati e quantità di informazioni contenute. Infine abbiamo utilizzato il modello sigmoidale per testare l'efficacia del metodo best track proposto dai ricercatori dell'Università di Bologna. Tale metodo viene usato per seguire gli spostamenti del tessuto analizzato e consente di ottenere un segnale più pulito e correlato.

Successivamente abbiamo sviluppato una simulazione del modello deconvoluzionale che, a partire da segnali sintetici, ha permesso di studiare il comportamento di due dei più importanti metodi di regolarizzazione usati in letteratura. Facendo uso di parametri di regolarizzazione diversi, abbiamo potuto analizzare il comportamento

dei risultati ottenuti facendo uso del metodo “Truncated Singular Values” e del metodo di Tikhonov, evidenziandone le criticità.

L'applicazione dei due modelli cinetici adottati in otto esami perfusionali relativi a casi reali di lesioni epatiche e polmonari ha permesso di effettuare un confronto qualitativo tra i vari modelli cinetici. Per prima cosa è stata effettuata una valutazione della correlazione tra le mappe colorimetriche ottenute facendo uso di modelli cinetici diversi e, per quanto riguarda il modello deconvoluzionale, di metodi e parametri di regolarizzazione differenti. In entrambi i casi, si è notato un elevato indice di correlazione globale tra le mappe colorimetriche corrispondenti. Analizzando la correlazione locale tra le mappe, ovvero tra intorni corrispondenti per ciascun pixel, sono state notate correlazioni significative tra i risultati ottenuti con i due modelli cinetici. Nonostante la capacità di entrambi i metodi di rilevare concordemente zone ad elevata perfusione, in due casi abbiamo notato che i due modelli individuano tali aree nella stessa zona ma con bassa correlazione puntuale. Può quindi succedere che zone visivamente correlate non risultino tali dalle mappe di correlazione locale in quanto i valori di picco trovati nella stessa area non coincidono. Questo naturalmente suggerisce lo spunto per effettuare un ulteriore studio sul comportamento e sugli errori relativi ad uno o entrambi i modelli cinetici. La seconda analisi invece è stata fatta al fine di comprendere se, all'interno di mappe generate facendo uso di modelli cinetici diversi ed aventi intervalli di valori perfusionali simili (anche se meno correlate), le zone ad elevata perfusione fossero corrispondenti. Anche tale indagine ha avuto esito positivo, dimostrando che modelli cinetici diversi consentono di ottenere risultati fortemente correlati (anche nel confronto tra mappe colorimetriche aventi indice di correlazione più basso) soprattutto nelle zone a maggior perfusione.

Le mappe colorimetriche ottenute sono state valutate dai radiologi dell'Unità Operativa di Radiologia dell'IRST di Meldola. E' stata

confermata la consistenza tra i pattern perfusionali attesi e le mappe colorimetriche.

Questo lavoro costituisce un buon punto di partenza per raffinare i modelli cinetici proposti ed effettuare un confronto quantitativo. In particolare, la scelta di parametri di regolarizzazione per il metodo deconvoluzionale dovrà essere approfondita in quanto rappresenta la maggiore criticità del modello. Sarà inoltre necessario effettuare un'approfondita analisi del rumore per individuare un modello sigmoideale robusto, in grado di filtrare le componenti dovute ai numerosi artefatti e stimare in maniera affidabile i parametri perfusionali attraverso il metodo *maximum slope*.

BIBLIOGRAFIA:

- [1] M. Prokop, M. Galanski, "Tomografia computerizzata. Spirale e multistrato.", Elsevier, 2006.
- [2] M. Bellomi, S. Viotti, L. Preda, G. D'Andrea, L. Bonello, G. Petralia, "Perfusion TC in solid-body tumours. Part II: technical issues", *Radiol Med*, vol. 115, n. 6, pag. 858-874, 2010.
- [3] K. A. Miles, M. R. Griffiths, "Perfusion CT: a worthwhile enhancement?", *Br. J. Radiol*, vol.76, pag. 220-231, 2003.
- [4] K. A. Miles, D. A. C. Leggett, B. B. Kelley, M. P. Hayball, R. Sinnatamby, I. Bunce, "In vivo assessment of neovascularization of liver metastases using perfusion CT", *The British Journal of Radiology*, vol.71, pag. 276-281, 1998.
- [5] L. He, B. Orten, S. Do, W. C. Karl, A. Kambadakone, D. V. Sahani e H. Pien, "A spatio-temporal deconvolution method to improve perfusion CT quantification", *IEEE TRANSACTIONS ON MEDICAL IMAGING*, vol. 29, n. 5, pag. 1182-1191, 2010.
- [6] G. Petralia, L. Preda, G. D'Andrea, S. Viotti, L. Bonello, R. De Filippi, M. Bellomi, "CT perfusion in solid-body tumours. Part I: technical issues", *Radiol Med*, vol. 115, n. 6, pag. 843-857, 2010.
- [7] G. Petralia, L. Bonello, S. Viotti, L. Preda, G. D'Andrea M. Bellomi, "CT perfusion in oncology: how to do it", *Cancer Imaging*, vol. 10, pag. 8-19, 2010.
- [8] D. Cosgrove, N. Lassau, "Imaging of perfusion using ultrasound." *Eur J Nucl Med Mol Imaging* vol.37, pag. S65-S85, 2010.

- [9] K. A. Miles, R. E. Williams, "Warburg revisited: imaging tumour blood flow and metabolism.", *Cancer Imaging*, vol. 8, n. 1, pag. 81-86, 2008.
- [10] C. H. Thng, T. S. Koh, D. J. Collins, D. M. Koh, "Perfusion magnetic resonance imaging of the liver", *World J Gastroenterol*, vol. 13, n. 16, pag. 1598-1609, 2010.
- [11] M. Wintermark, P. Maeder, J. P. Thiran, P. Schnyder, R. Meuli, "Quantitative assessment of regional cerebral blood flows by perfusion CT studies at low injection rates: a critical review of the underlying theoretical models", *Eur. Radiol*, vol. 11, pag. 1220-1230, 2001.
- [12] K. A. Miles, T. Y. Lee, V. Goh, E. Klotz, C. Cuenod, S. Bisdas, A. M. Groves, M. P. Hayball, R. Alonzi, T. Brunner, "Current status and guidelines for the assessment of tumour vascular support with dynamic contrast-enhanced computed tomography", *Eur. Radiol*, published online, 2012.
- [13] F. Kiessling, J. Boese, C. Corvinus, "Perfusion CT in patients with advanced bronchial carcinomas: a novel chance for characterization and treatment monitoring?", *Eur Radiol*, vol. 14, pag. 1226-1233, 2004.
- [14] T. S. Koh, C. H. Thng, S. Hartono, P. S. Lee, S. P. Choo, D. Y. H. Poon, H. C. Toh, S. Bisdas, "Dynamic contrast-enhanced CT imaging of hepatocellular carcinoma in cirrhosis: feasibility of a prolonged dual-phase imaging protocol with tracer kinetics modeling", *Eur Radiol*, vol.19, pag. 1184-1196, 2009.

- [15] T. S. Koh, C. H. Thng, P. S. Lee, S. Hartono, H. Rumpel, P. C. Goh, S. Bisdas, "Hepatic metastases: in vivo assessment of perfusion parameters at dynamic contrast-enhanced MR Imaging with dual-input two-compartment tracer kinetics model", *Radiology*, vol. 249, n. 1, 2008.
- [16] A. Fieselmann, M. Kowarschik, A. Ganguly, J. Hornegger, R. Fahrig, "Deconvolution-Based CT and MR Brain Perfusion Measurement: Theoretical Model Revisited and Practical Implementation Details", *International Journal of Biomedical Imaging*, vol. 2011, Article ID 467563, 20 pages, 2011.
- [17] M. Kishimoto, Y. Tsuji, N. Katabami, J. Shimizu, K. J. Lee, T. Iwasaki, Y. I. Miyake, S. Yazumi, T. Chiba, K. Yamada, "Measurement of canine pancreatic perfusion using dynamic computed tomography: influence of input-output vessels on deconvolution and maximum slope methods", *European Journal of Radiology*, vol. 77, pag. 175-181, 2011.
- [18] M. J. K. Blomley, R. Coulden, P. Dawson, M. Kormano, P. Donlan, C. Bufkin, M. J. Lipton, "Liver Perfusion studied with ultrafast CT", *Journal of computer assisted tomography*, vol. 19, n. 3, pag. 424-433, 1995.
- [19] P. E. Dugdale, K. A. Miles, "Hepatic metastases: the value of quantitative assessment of contrast enhancement on computed tomography", *European Journal of Radiology*, vol. 30, pag. 206-213, 1999.
- [20] J. D. Hazle, E. F. Jackson, D. F. Schorner, N. E. Leeds, "Dynamic Imaging of Intracranial Lesions Using Fast Spin-Echo

Imaging: Differentiation of Brain Tumors and Treatment Effects”, JMRI, vol. 7, pag. 1084-1093, 1997.

[21] S. Goutelle, M. Maurin, F. Rougier, X. Barbaut, L. Bourguignon, M. Ducher, P. Maire, “The Hill equation: a review of its capabilities in pharmacological modelling”, *Fundamental & Clinical Pharmacology*, vol. 22, pag. 633–648, 2008.

[22] S. Chaan, A. G. Chandler, W. Wei, D. H. Herron, E. F. Anderson, R. Kurzrock, C. Charnsangavej, “Reproducibility of TC perfusion Parameters in liver tumors and normal liver”, *Radiology*, vol. 260, n. 3, 2011.

[23] Lili He, Burkay Orten, Synho Do, W. Clem Karl, Avinish Kambadakone, Dushyant V. Sahani e Homer Pien, “A spatio-temporal deconvolution method to improve perfusion CT quantification”, *IEEE TRANSACTIONS ON MEDICAL IMAGING*, vol. 29, n. 5, maggio 2010.

[24] G. Petralia, L. Preda, G. D’Andrea, S. Viotti, L. Bonello, R. DE Filippi e M. Belloni, “La TC perfusionale nei tumori solidi del corpo. Parte I: aspetti tecnici” *Radiol Med*, febbraio 2010.

[25] M. Wintermark, P. Maeder, J. –P. Thiran, P. Schnyder e R. Meuli, “Quantitative Assessment of regional blood flows by perfusion CT studies at low injection rates: a critical review of the underlying theoretical models” *Eur. Radiol*, febbraio 2001.

[26] K. A. Miles e M. R. Griffiths, “Perfusion CT: a worthwhile enhancement?” *The British Journal of Radiology*, 2003.

- [27] L. Ostergaard, R. M. Weisskoff, D. A. Chesler, C. Gyldensted e B. R. Rosen, “High resolution measurement of cerebral blood flow using intravascular tracer bolus passages. Part I: Mathematical approach and statistical analysis” , *MRM* 36, p.715-725, 1996.
- [28] O. Wu, L. Ostergaard, R. M. Weisskoff, T. Benner, B. R. Rosen e A. G. Soresen, “Tracer arrival timing-insensitive technique for estimating flow in MR perfusion-weighted imaging using singular value decomposition with a block-circulant deconvolution matrix” *Magn. Reson Med*, luglio 2003.
- [29] H.-J. Wittsacka, A.M. Wohlschlägerc, E.K. Ritzld, R. Kleisere, M. Cohnena, R.J. Seitzb, U. Möddera, “CT-perfusion imaging of the human brain: Advanced deconvolution analysis using circulant singular value decomposition”, ottobre 2007.
- [30] P. C. Hansen, “Deconvolution and regularization with Toeplitz matrices,” *Numerical Algorithms*, vol. 29, n. 4, pag. 323–378, 2002.
- [31] P. C. Hansen, “ The L-curve and its use in the numerical treatment of inverse problems.” JohnstonP, editor, *Computational inverse problems in electrocardiology*. Southampton: WIT Press, pag. 119–142, 2001.
- [32] T. S. Koh, C. H. Thng, P. S. Lee, S. Hartono, H. Rumpel, B. C. Goh, S. Bisdas, “Hepatic Metastases: In Vivo Assessment of Perfusion Parameters at Dynamic Contrast-enhanced MR Imaging with Dual-Input Two- Compartment Tracer Kinetics Model”, *Radiology*, vol. 249, n. 1, 2008.
- [33] T. S. Koh, C. H. Thng, S. Hartono, P. S. Lee, S. P. Choo, D. Y. H. Poon, H. C. Toh, S. Bisdas, “Dynamic contrast-enhanced CT

imaging of hepatocellular carcinoma in cirrhosis: feasibility of a prolonged dual-phase imaging protocol with tracer kinetics modeling”, *Eur Radiol*, vol. 19, pag. 1184-1196, 2009.

[34] L. Ostergaard, R. M. Weisskoff, D. A. Chesler, C. Gyldensted, B. R. Rosen, “High resolution measurement of cerebral blood flow using intravascular tracer passages. Part I: mathematical approach and statistical analysis”, *MRM*, vol. 36, pag. 715-725, 1996.

RINGRAZIAMENTI

Ringrazio di cuore il Prof. Alessandro Bevilacqua, che fin dal primo giorno di lavoro ha creduto in me e nelle mie capacità e mi ha spronata ad andare avanti senza abbattermi di fronte alle difficoltà.

Un grande grazie all'Ing. Ludovico Carozza che nell'arco di questi mesi mi ha seguita settimana dopo settimana con infinita pazienza e passione.

Un grazie al Dott. Domenico Barone, al Prof. Giampaolo Gavelli e a tutto il team dell'U. O. di Radiologia dell'IRST di Meldola, che con la loro professionalità e disponibilità ci hanno consentito di realizzare questo progetto.

Grazie anche a tutti i ragazzi del Computer Vision Group di Bologna che con gentilezza si sono sempre resi disponibili a dare una mano consentendo lo svolgimento dei lavori in un clima sereno.

Ultimi, ma non ultimi, ringrazio calorosamente Marco Praticizzo, Josè Falla e Mattia Gardini, che svolgendo la tesi con il Prof. Bevilacqua hanno condiviso con me le gioie e i dolori di questo periodo formativo.



RINGRAZIAMENTI INFORMALI...

Ciao ragazzi, lo so che siete tutti curiosi di sbirciare in queste pagine della tesi per vedere se mi sono ricordata di voi...beh, in realtà vorrei non fare nomi per non correre il rischio di dimenticare qualcuno ma, è impossibile non farli.

Partiamo quindi dalla cosa più semplice e allo stesso tempo più complessa: non basterebbero 10 tesi per esprimere ai miei genitori la mia immensa gratitudine per avermi dato la possibilità di proseguire gli studi, e addirittura di farli da fuorisede! E' stata una scelta saggia, negli ultimi anni sono cambiata molto, maturata non lo so, ma chi mi conosce lo sa bene!

Intanto che siamo in tema di parenti ne approfitto per ringraziare tutti i miei zii e cugini: Selvino, Valeria, Gabriele, Adele, Luigi, Imerio, Anna, Claudio, Elen e Cristian che hanno sempre fatto il tifo da casa!

Ringrazio le mie "Amiche della Romagna", Chiara Bartolini, Laura Visintainer e Simona Cappelli che hanno condiviso con me buona parte di un lungo e faticoso percorso di studi...ragazze, senza di voi sarebbe stato insopportabile!

Grazie a Maria e Silvia DeMeis, le coinquiline che ogni ragazza desidererebbe avere...gli anni passati con voi sono volati perché mi avete fatta sentire a casa, cosa non facile per una nostalgica come me! In particolare tu Silvia, che con me hai condiviso gioie, ansie, divertimento e aule studio, sei stata per me come una sorella!

Grazie alle ragazze compaesane, Elisa Moretti, Silvia Gandini, Sarah Marchetti, Giulia Sacchetti, Sara Pignatti, Francesca Diazzi e Alice Berni che nonostante la distanza, non si sono mai dimenticate della

loro amica “in trasferta a Cesena”. Punti di riferimento costanti nella mia vita, amiche fidate su cui poter sempre contare.

Grazie ai ragazzi del karate, che in questi anni mi hanno sempre aiutata, seguita e spronata sia dentro che fuori dal tatami. In particolare mi riferisco a Marco Leoni, a Manuela Mossini, a Giorgio Barchiesi, al mitico RAGA e a Mario Greco. Mi avete dato tanto ragazzi, grazie davvero!

Naturalmente non posso non ringraziare Giuliana e Maurizio, Evandro e Daniela, Ines ed Egidio per l’amicizia dimostrata e l’amore quasi genitoriale provato nei miei confronti.

Beh dai, spero di non aver deluso nessuno, anche se so benissimo che qualcuno l’ho dimenticato, sicuro...però dai, sono le tre di mattina, concedetemelo no?! Quindi...un abbraccio a tutti, anche a quelli che non ho nominato!