



**Politecnico
di Torino**

Politecnico di Torino

Corso di Laurea Magistrale in Ingegneria Biomedica

Anno accademico 2023/2024

Sessione Luglio 2024

**Ottimizzazione del metodo Demons multimmagine
bilanciato su immagini di risonanza magnetica di pazienti
Chiari-I**

Relatore

Mesin Luca

Candidata

Fontanarosa Matilda

Abstract

La malformazione di Arnold-Chiari è una patologia rara che interessa la giunzione cranio-cervicale. La sua rarità e la sua varietà clinica hanno da sempre determinato una difficoltà nella scelta del trattamento terapeutico. Strumenti automatici di supporto alla diagnosi e alla definizione del trattamento potrebbero essere una risorsa ulteriore.

Il presente studio propone l'ottimizzazione, su risonanze magnetiche di pazienti Chiari-I, di un metodo di registrazione automatica, il Demons. Tale algoritmo trova applicazione nel campo della segmentazione cerebrale e il suo miglioramento potrebbe essere di interesse e fonte di sostegno per ridurre i bias inter e intra operatore.

Su un dataset di 11 risonanze magnetiche di pazienti Chiari-I è massimizzata l'accuratezza della stima della deformazione, ottenuta mediante Demons bilanciato in condizioni simulate. Oggetto del perfezionamento sono i parametri di un filtro da applicare alla risonanza, prima in un contesto bi-immagine (immagine filtrata e immagine originale) e poi in un contesto multimmagine (immagine filtrata, immagine originale, immagine di entropia locale, immagine di simmetria di fase e immagine con contrasto). L'integrazione di multiple versioni della medesima risonanza fornisce, pixel per pixel, un incremento delle informazioni locali e questo risulta in una migliore registrazione. L'ottimizzazione è svolta applicando in cascata due algoritmi (Whale Optimization Algorithm e interior-point algorithm). Questi filtri sono poi applicati ad altre 31 MRI sulle quali essi non sono stati perfezionati, per valutarne l'efficacia.

È risultata complessivamente una forte diminuzione dell'errore di stima della deformazione tra il Demons bilanciato con la sola immagine originale e il Demons bilanciato multimmagine con il kernel ottimizzato (~70% di decremento relativo).

Si è valutato anche l'apporto di tali migliorie sulle segmentazioni di cervello, cervelletto e fossa posteriore confrontandole con quelle manuali delineate da un medico. L'overlapping error medio è diminuito, considerando le 3 zone cerebrali, circa del 15% relativo con il Demons bilanciato multimmagine ottimizzato, rispetto al Demons bilanciato con la sola immagine originale.

A latere è riportato uno studio parallelo condotto durante il periodo di tesi svolto in collaborazione con l'Ospedale Meyer di Firenze, che ha coinvolto alcuni pazienti pediatrici

presentanti Chiari-I in comorbilità con autismo. Tale studio è volto a individuare, mediante l'ausilio di metodi di machine-learning, alcuni parametri morfometrici che siano indicatori predittivi di un miglioramento nel quadro sintomatologico dello spettro autistico post-intervento di decompressione. Seppur disponibile un dataset limitato, l'angolo del tentorio è risultato una feature robusta nel contesto predittivo.

SOMMARIO

Introduzione	5
La malformazione di Arnold-Chiari.....	5
Sintomatologia	7
Trattamento	8
Registrazione di immagini	9
Metodo	11
2.1 Descrizione generale	11
2.2 Pre-processing	12
2.3 Metodo Demons.....	12
2.3.1 Demons classico	13
2.3.2 Demons multimmagine	15
2.3.3 Demons bilanciato	16
2.4 Stima della deformazione.....	18
2.5 Ottimizzazione dei parametri di un filtro al fine di minimizzare l'errore di stima della deformazione	19
2.5.1 Whale optimization algorithm.....	19
2.5.2 Interior-point algorithm	23
2.5.3 Vincoli	26
2.6 Confronto segmentazioni e overlapping error.....	26
3. Risultati e discussione	28
3.1 Ottimizzazione bi-immagine.....	29
3.1.1 Descrizione filtro.....	29
3.1.2 Errore di stima della deformazione e Overlapping error calcolati sulle immagini utilizzate nel processo di ottimizzazione.....	31
3.1.3 Errore di stima della deformazione e Overlapping error su immagini non partecipanti al processo di ottimizzazione	32
3.2 Ottimizzazione multimmagine	34
3.2.1 Descrizione filtro.....	34
3.2.2 Errore di stima della deformazione e Overlapping error calcolati sulle immagini utilizzate nel processo di ottimizzazione.....	36
3.2.3 Errore di stima della deformazione e Overlapping error calcolati sulle immagini non utilizzate nel processo di ottimizzazione.....	37
3.3 Confronto tra l'ottimizzazione bi-immagine e multimmagine	38

3.3.1	Errore di stima della deformazione	39
3.3.2	Overlapping error	43
3.4	Segmentazioni Demons bilanciato multimmagine ottimizzato	50
Conclusioni	53
Appendice	55
	Rilevanza dei parametri morfometrici in pazienti presentanti Chiari-I in comorbilità con ASD	55
Bibliografia	64

Introduzione

La malformazione di Arnold-Chiari

La malformazione di Arnold-Chiari è una patologia rara a carico del sistema nervoso che interessa la giunzione cranio-cervicale e include un gruppo eterogeneo di anomalie congenite contraddistinte dalla discesa del cervelletto attraverso il foro occipitale, il forame magno (vedi *Figura 1*). L'erniazione delle tonsille cerebellari, la parte inferiore del cervelletto, che penetrano nel canale spinale, può provocare variazioni del flusso del liquido cerebrospinale (CSF). Questa discesa è da imputarsi principalmente a un iposviluppo (ipoplasia) del mesoderma della fossa cranica posteriore, causate prevalentemente da deformità ossee (crescita insufficiente della struttura ossea nella fase fetale) o da anomalie nei tessuti connettivi [1], [2].

Altresì tale malformazione può essere associata a forme tumorali o a difetti del tubo neurale [3], [4].

La varietà clinica che la malformazione può provocare ha portato nel corso degli anni a proporre numerose classificazioni, tra cui CM-I, CM-II, CM-III, CM-IV, a cui si sono poi aggiunti la CM-0 e la CM-1.5.

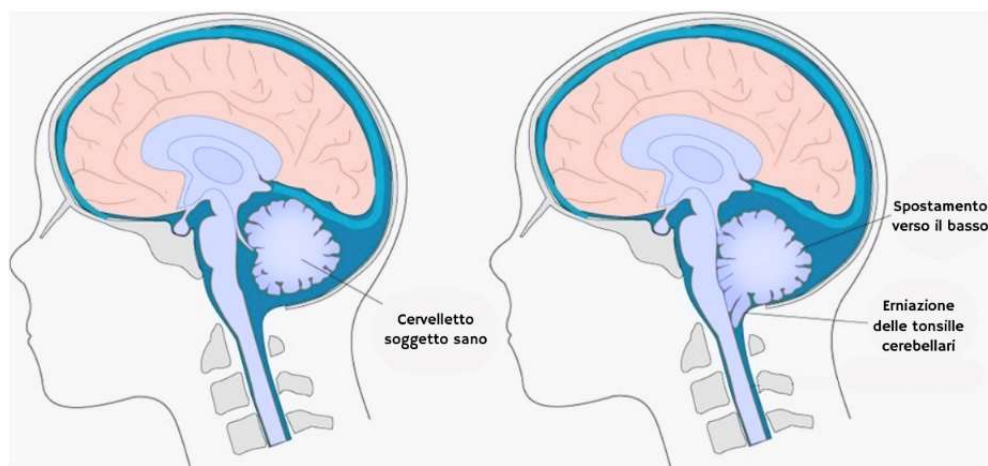


Figura 1. Paziente senza CM-I (sinistra) e paziente con CM-I (destra). Nella CM-I le tonsille erniano e scendono nel canale cervicale attraverso il forame magno. Immagine ispirata da [5].

Tuttavia, il documento di consenso internazionale sulla diagnosi e il trattamento di Chiari e Siringomielia negli adulti, pubblicato dalla rivista *Neurological Sciences* nel giugno 2021, prende in considerazione solo le forme CM-I e CM-II, escludendo CM-III e CM-IV a causa della loro rarità e severità [6].

La seguente trattazione si concentrerà sulla CM-I, patologia con la maggiore incidenza tra quelle elencate.

La CM-1 è principalmente causata dall'alterato sviluppo della fossa cranica posteriore, ossia l'area del cranio sede del cervelletto e del tronco encefalico.

L'ectopia tonsillare che caratterizza la CM-I non è da ritenersi sempre patologica poiché è presente una certa soglia che indica quando questa può risultare problematica e quindi portare alla presenza di sintomi. Attualmente la misura di demarcazione per la diagnosi della CM-I è tra i 3 e i 5 mm sotto la linea di McRae, ovvero la linea basion-opistion che unisce la punta del clivus e il bordo posteriore del forame magno [7].

Secondo il documento di Consenso internazionale, un'ernia sottostante i 3 mm è fisiologica mentre un'erniazione compresa tra 3-5 mm, per soggetti sintomatici o con siringomielia/idrocefalo, è invece da monitorare con follow up radiologico [6].

La risonanza magnetica (MRI) sagittale è la principale metodologia diagnostica della malformazione di Chiari e la sua diffusione ha portato un aumento delle diagnosi.

Sono sorti però dubbi riguardo l'adozione e l'utilità prognostica di un unico parametro morfologico e di un solo valore di cut-off nel fornire indicazioni circa la presenza e severità della patologia, poiché esiste un sottogruppo di pazienti con quadro clinico compatibile con la sindrome di Chiari che elude la classificazione secondo erniazione [8].

Di conseguenza è incentivato lo studio e l'analisi della patologia mediante anche altri dati clinici e morfometrici, che potrebbero correlare con CM-I ed essere utili al neurochirurgo per prescrivere il miglior trattamento [9].

Questi parametri possono essere estratti dalle delineazioni manuali di zone di interesse all'interno di MRI ma sono soggetti a possibili bias inter e intra operatori. La segmentazione automatica delle aree cerebrali e la conseguente estrazione da queste dei parametri di interesse può essere uno strumento per eludere tali soggettività [10], [11].

Sintomatologia

La CM-I può portare ad una larga varietà di sintomi, solitamente vaghi e non specifici, come [12]:

- cefalee e cervicalgie;
- paresi e dolore agli arti;
- stanchezza;
- disturbi visivi (quali visione sdoppiata, dolore retrooculare, fotofobia etc.) e disturbi otoneurologici (vertigini, tinnito);
- apnee notturne;
- atassia cerebellare;

I sintomi lievi tendono a peggiorare quando il soggetto svolge sforzi fisici.

Queste manifestazioni cliniche definiscono la Sindrome di Arnold-Chiari (CS).

A causa dello spazio limitato nella fossa cranica posteriore, si formano ernie del tessuto cerebrale che si estendono nel canale spinale. Questo provoca un'alterazione del flusso del liquido cerebrospinale (CSF), che può accumularsi [13]:

- nel cervello, causando Idrocefalo;
- nel midollo spinale, provocando Siringomielia;
- nel tronco encefalico, dando origine a una condizione di Siringobulbia.

La Siringomielia si riferisce alla formazione di cavità piene di CSF all'interno del parenchima o del canale centrale del midollo spinale [7], [14]. Queste siringhe possono provocare compressioni e lesioni alle fibre motorie e sensoriali, causando una sintomatologia a lento decorso ma che può anche scatenarsi improvvisamente a seguito di un colpo di tosse, di uno sforzo o di un trauma. La morfologia e il posizionamento della cavità sono correlati con durata e gravità dei sintomi [2].

La sintomatologia associata alla sola Siringomielia comprende disturbi sensoriali quali la perdita di termocezione, di nocicezione e di propiocezione, alterate funzioni motorie (spasticità muscolare), scoliosi progressiva, ansia o altri disturbi psichici [12].

Trattamento

Il trattamento della CM-I è argomento dibattuto all'interno della comunità medico-scientifica [15], [16].

Non esistono ad oggi cure farmacologiche risolutive ma solo terapie per trattare il dolore mediante antiepilettici-anticonvulsivanti. L'intervento di elezione della CM-I è quindi di tipo chirurgico ma alcuni studi riportano che potrebbero avere benefici dopo un intervento chirurgico solo i pazienti che presentano i sintomi e/o presentano Siringomielia [13].

Se i sintomi sono lievi o di entità sostenibile dal paziente, i medici in genere suggeriscono di non intervenire chirurgicamente ma di monitorare la situazione periodicamente con visite neurologiche e risonanze magnetiche. In presenza di sintomatologia invalidante e in progressivo peggioramento, l'intervento chirurgico può essere preso in considerazione [2].

Il documento di consenso internazionale sulla diagnosi e il trattamento di Chiari e Siringomielia nei bambini consiglia il ricorso alla chirurgia a [17]:

- pazienti sintomatici;
- pazienti asintomatici con comorbilità con Siringomielia, aventi siringhe più spesse di 5-8 mm e in progressivo ingrandimento.

Come nel caso dell'estensione dell'ernia, anche questo parametro è discusso come unico indice di necessità di intervento.

Il trattamento d'elezione è la decompressione cranio-cervicale della fossa posteriore (PFD), che ha l'obiettivo di allargare la fossa posteriore e il forame magno, ripristinando il regolare flusso del CSF. Tra le varianti si distingue tra decompressione "con apertura della dura madre" o "senza apertura della dura madre". L'intervento consta in un'apertura della teca cranica posteriore (craniectomia suboccipitale) con un'apertura delle prime vertebre cervicali (laminectomia cervicale). A queste procedure possono seguire l'apertura della dura madre, per allargare ulteriormente lo spazio, e la correlata duraplastica, con o senza eliminazione (coartazione) delle tonsille cerebellari [15], [18].

L'intervento ha la durata di alcune ore e comporta spesso una degenza in terapia intensiva.

La PFD è la procedura più diffusa e perciò esiste una casistica numerosa sulla quale è stato possibile valutare l'outcome post-operatorio anche a distanza di anni.

La PFD senza apertura della dura madre ha un tasso di complicanze inferiori ma è meno efficace nella riduzione della siringomielia; invece, l'intervento con duraplastica comporta un maggiore rischio di complicazioni post-operatorie ma offre un trattamento della siringomielia migliore ed è per questo più adeguato a trattare la casistica di pazienti pediatrici con sintomi evidenti e siringomielia [19].

Le procedure possono comportare conseguenze post-operatorie quali pseudomeningocele (accumulo di liquido spinale sotto-muscolare o sottocutaneo), recidività della sintomatologia, insorgenza di idrocefalo o siringomielia. Il tasso di ricorrenza dei sintomi si assesta intorno al 35% a seguito di un primo intervento, per cui risulta importante ponderare la scelta dell'intervento [20].

Sono stati proposti diversi metodi basati sul machine learning, investiganti la rilevanza di diversi parametri morfometrici cerebrali, per guidare la scelta dell'intervento da parte del personale medico [7], [13].

Registrazione di immagini

Il rapido sviluppo di dispositivi hardware ha portato all'esigenza di sviluppare software opportuni per supportare il personale medico abilitato nell'interpretazione e fusione del grande numero di dati derivante dalle innovazioni nel campo della diagnostica. La combinazione di informazioni derivanti da diversi dispositivi e da diversi istanti temporali può portare a progressi nell'analisi di immagini mediche.

Rendere confrontabili immagini biomedicali derivanti da uno stesso distretto anatomico, che questo appartenga al medesimo soggetto, analizzato in istanti di tempo successivi [21] o da sensori differenti [22], o a soggetti diversi, è una sfida aperta.

La registrazione di immagini è proprio la procedura che consente la sovrapposizione di più immagini usandone una come riferimento. Stimare la trasformazione spaziale ottimale che permette di fare un match tra i pixel di un'immagine nei corrispondenti dell'altra immagine è l'obiettivo di un generico algoritmo di registrazione. La deformazione può essere rigida,

ottenuta quindi mediante traslazioni, rotazioni o trasformazioni affini [23], oppure non rigida [24], [25].

Questa ha trovato ampio campo applicativo nella segmentazione del cervello umano [26], [27]. Vista la difficoltà del task, la registrazione di una risonanza magnetica cerebrale su un'altra richiede di ricorrere a trasformazioni di tipo non lineare.

In [28] è fornita una classificazione dei metodi di registrazione sulla base di:

- dimensionalità delle immagini (2D o 3D);
- natura della base di registrazione (intrinseco, estrinseco);
- natura della trasformazione (rigida, affine, proiettiva, curva/elastica), vedi *Figura 2*;
- dominio di trasformazione (locale, globale), vedi *Figura 2*;
- interazione (interattiva, automatica, semiautomatica);
- procedura di ottimizzazione;
- modalità (monomodale, multimodale);
- soggetto (intrasoggetto, intersoggetto, atlas-based);
- oggetto (distretto anatomico di interesse).

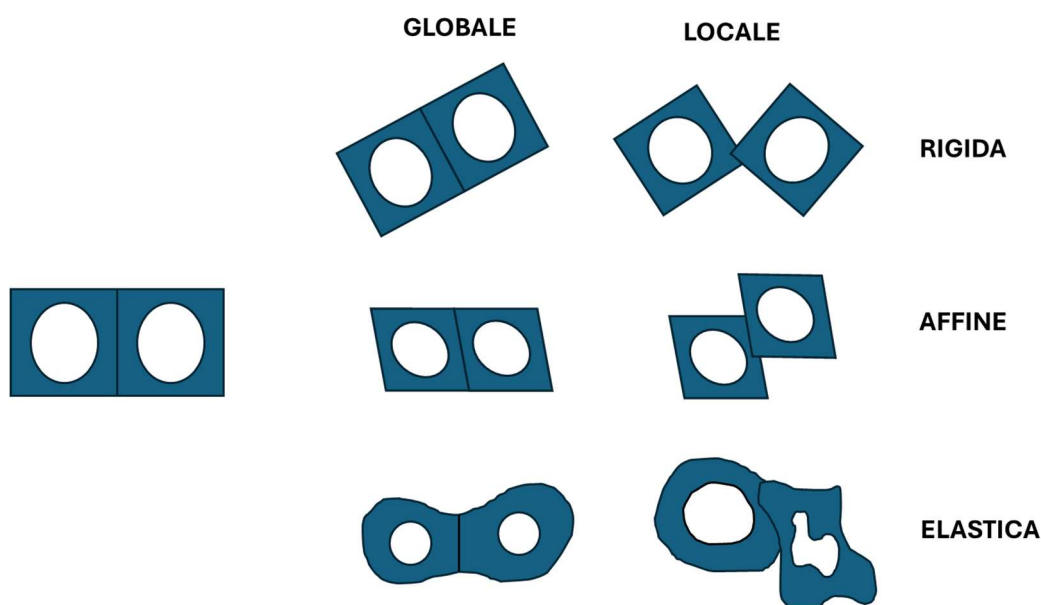


Figura 2. Natura della base della trasformazione e dominio di trasformazione. Ispirata da [28].

Cruciali per definire il metodo sono il modello di deformazione e la base di registrazione. Il primo indica la struttura matematica della trasformazione mentre la seconda evidenzia gli elementi guida del processo di deformazione, che possono essere elementi interni all'immagine o non appartenenti a essa ma aggiuntivi.

Il presente studio si focalizzerà sull'ottimizzazione di uno specifico algoritmo di registrazione, il metodo Demons, non rigido e non parametrico che utilizza caratteristiche intrinseche dell'immagine [29].

Metodo

2.1 Descrizione generale

L'obiettivo del progetto di tesi è quello di individuare un filtro (un kernel) attraverso un processo di ottimizzazione, che risulti appropriato alla registrazione di MRI mediante l'algoritmo Demons multimmagine bilanciato.

Il dataset oggetto di studio è composto da 42 MRI sagittali di pazienti pediatrici affetti dalla Sindrome di Arnold-Chiari I: 11 risonanze sono state protagoniste dell'ottimizzazione mentre le restanti 31 sono state usate come test. Tale campione di risonanze è sottoinsieme di quello utilizzato in [7].

Le MRI sono state registrate su un Atlas di riferimento (*Figura 7*) con il Demons classico; la deformazione ottenuta, aumentata del 50%, applicata alle MRI è stata poi stimata con il Demons bilanciato multimmagine applicato tra le immagini e la loro versione deformata. È stato calcolato l'errore quadratico medio tra la deformazione reale e quella stimata. L'algoritmo di ottimizzazione è stato applicato al fine di minimizzare questo errore, avvalendosi di un filtro aggiuntivo, e quindi di migliorare il metodo di registrazione stesso.

Uno studio ha dimostrato che l'utilizzo di un approccio bilanciato e multimmagine risulta più funzionale nella stima di una deformazione simulata. Processando le immagini con diversi operatori, si ottengono informazioni aggiuntive sull'immagine, capaci di guidare meglio la registrazione delle MRI [30].

Identificato il kernel che consente tale minimizzazione in condizioni simulate, l'algoritmo di registrazione è stato provato in un contesto sperimentale ed è stato utilizzato per segmentare

automaticamente le zone cerebrali di interesse a partire dalla segmentazione manuale di un'immagine di riferimento, l'Atlante. Le migliorie apportate al Demons dall'ottimizzazione sono state poi valutate confrontando le maschere derivanti dal Demons con quelle realizzate da medici esperti.

In *Appendice* è riportato un ulteriore studio, svolto nel periodo di redazione della Tesi, su pazienti presentanti Chiari-I in comorbilità con autismo, in collaborazione con l'Ospedale pediatrico Meyer di Firenze, per cui il Demons e la sua ottimizzazione potrebbero in futuro essere di interesse per la segmentazione delle aree cerebrali.

2.2 Pre-processing

Le MRI sagittali, in scala di grigi, sono state ridimensionate a una matrice di 256x256 pixels.

È stato ricavato il contorno della testa e i pixel non appartenenti alla zona del cranio sono stati posti a 0 per ridurre il rumore di background.

Al fine di semplificare la registrazione successiva mediante Demons, le immagini erano state precedentemente processate con una trasformazione affine affinché avessero tutte la medesima direzione e lunghezza del segmento nasion-inion.

2.3 Metodo Demons

Il metodo Demons è una tecnica di trasformazione delle immagini che permette deformazioni non rigide e non parametriche, basata sul concetto di diffusione e nota per la sua efficienza e il basso costo computazionale [30]. Questo metodo, introdotto da Thirion nel 1998 [29], descrive i "demons" come forze situate in corrispondenza dei punti di un'immagine che si muovono in direzioni diverse a seconda delle caratteristiche locali. Queste forze sono ispirate dalle equazioni del flusso ottico [31].

Quando due immagini vengono confrontate, i bordi degli oggetti in una delle immagini (immagine fissa) sono considerati come membrane semipermeabili attraverso cui l'altra immagine si diffonde. La diffusione di un'immagine attraverso l'altra è guidata dalle forze locali esercitate dai "demons", situati al loro interno. Il gradiente dell'intensità dell'immagine fissa viene sfruttato per allineare le due immagini e determinare la posizione dei punti (se un

punto è dentro o fuori), indicando la direzione normale ai bordi e il movimento del modello deformabile [30].

Luca Mesin, nel 2020, ha descritto dettagliatamente tre varianti del metodo Demons, spiegando come queste possano essere applicate alla registrazione di immagini non rigide, fornendo così una guida pratica su come implementare queste tecniche in diversi contesti [13].

2.3.1 Demons classico

Il gradiente di intensità dell'MRI fissa serve da guida per il modello deformabile, permettendogli di muoversi perpendicolarmente ai bordi e allineare così le due immagini [30].

Detta $F(p)$ l'immagine target fissa e $M(p)$ l'immagine mobile, la registrazione consiste nell'identificazione della deformazione s tale per cui $M \circ s(p)$ si allinei, nel miglior modo possibile, con $F(p)$ minimizzando l'errore quadratico medio.

$$\|F(p) - M \circ s(p)\|^2 \quad (1)$$

Questo problema di ottimizzazione è arricchito con alcune informazioni a priori:

- un termine di regolarizzazione, σ_T ;
- un termine di penalizzazione, ∇s ;
- un termine per il rumore dell'immagine, σ_i ;
- una variabile di corrispondenza per migliorare l'efficienza computazionale, c , la quale risulti un'approssimazione di s ;
- un termine che pesi le incertezze spaziali, σ_x ;

Ne risulta un problema definito dal seguente funzionale da minimizzare rispetto a s e c :

$$\frac{\|F(p) - M \circ c(p)\|^2}{\sigma_i^2} + \frac{\|c(p) - s(p)\|^2}{\sigma_x^2} + \frac{\|\nabla s(p)\|^2}{\sigma_T^2} \quad (2)$$

La minimizzazione della somma dei primi due termini del funzionale rispetto a c con s fisso viene svolta iterativamente risolvendo un problema di linearizzazione locale mentre la

minimizzazione della somma degli ultimi due termini rispetto a s mantenendo c fisso è svolta analiticamente calcolando s dallo smoothing gaussiano di c :

$$s(p) = K_G c(p) \quad (3)$$

Dove K_G è un kernel gaussiano.

Se si definisce $c = s \circ (J + u)$, detta J la mappa d'identità e u una piccola deformazione, si può approssimare linearmente il problema e ottenere l'aggiornamento della trasformazione:

$$u = \frac{(F - M \circ s)J_P^T}{\|J_P\|^2 + \frac{\sigma_i^2}{\sigma_x^2}} \quad (4)$$

dove J_P è l'operatore Jacobiano di $M \circ s$ nel punto p e J_P^T il suo trasposto.

Dalle similarità con il metodo del flusso ottico è possibile approssimare il secondo termine a denominatore con l'errore quadratico medio come segue:

$$\frac{\sigma_i^2}{\sigma_x^2} = |F - M \circ s|^2 \quad (5)$$

Ne risulta quindi tale aggiornamento di Eq.(4), chiamando $|F - M \circ s|^2 = \Sigma^2$:

$$u = \frac{(F - M \circ s)J_P^T}{\|J_P\|^2 + \Sigma^2} \quad (6)$$

Questa variazione è attuata al fine di effettuare una regolarizzazione punto per punto che dipende dall'errore di approssimazione della deformazione.

Al fine di evitare distorsioni, si ricerca una deformazione nello spazio dei diffeomorfismi, uniforme e invertibile. Questa è ottenuto calcolando c da u attraverso la mappa esponenziale:

$$c = s \circ e^u \quad (7)$$

2.3.2 Demons multimmagine

La variante multimmagine del Demons si ottiene pre-processando l'immagine di target e l'immagine sorgente con le medesime N tecniche. In *Figura 3* sono illustrate e dettagliate le tecniche di pre-processing utilizzate in questo studio.

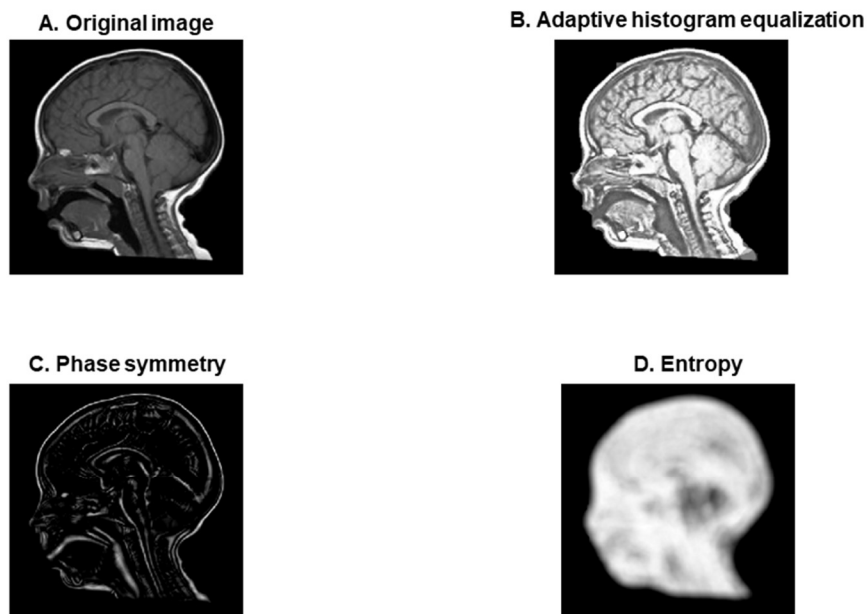


Figura 3. Immagini utilizzate nel Demons multimmagine ivi implementato. L'immagine B è con contrasto, ottenuta dall'equalizzazione adattiva dell'istogramma con un diametro posto pari a 32. L'immagine C è l'immagine di simmetria di fase mentre l'immagine D è l'immagine di entropia locale con un raggio del vicinato circolare pari a 15 pixels [30].

Si ottengono quindi i seguenti set, $\{F_k\} = F_1, \dots, F_N$ e $\{M_k\} = M_1, \dots, M_N$, e si cerca di stimare s , la deformazione che si assume possa allineare le coppie corrispondenti nei due set di immagini.

Il funzionale da minimizzare risulta essere in questo caso:

$$\frac{\sum_{k=1}^N \|F_k(p) - M_k \circ c(p)\|^2}{\sigma_i^2} + \frac{\|c(p) - s(p)\|^2}{\sigma_x^2} + \frac{\|\nabla s(p)\|^2}{\sigma_T^2} \quad (8)$$

Il campo di spostamento locale è calcolato, tenendo conto delle approssimazioni prima citate, in tale modo, a partire da questo sistema:

$$u = \sum_{k=1}^N \frac{(F_k - M_k \circ s) J_k^T}{\|J_k\|^2 + \Sigma_k^2} \quad (9)$$

Dato u , questo è convertito mediante la mappa esponenziale nella sua forma diffeomorfica e poi usato per calcolare c mediante Eq.(7).

Da Eq.(7) si ottiene s mediante smoothing gaussiano.

L'applicazione iterativa di Eq.(9) e i successivi passaggi di conversione permettono di calcolare il campo di deformazione s .

In *Figura 4* è descritto il processo iterativo di aggiornamento e regolarizzazione che è implementato attraverso funzioni specifiche che calcolano gli aggiornamenti, eseguono l'esponenziale di questi campi per garantire diffeomorfismi, e applicano operazioni di smoothing per mantenere la regolarità delle trasformazioni.

2.3.3 Demons bilanciato

Quando si adopera un approccio bilanciato, nel contesto del metodo Demons, si applica la deformazione alternativamente ad entrambe le immagini, invece che alla sola immagine atlante.

Gli aggiornamenti delle deformazioni sono quindi in questo caso due, u_F e u_M (aggiornamenti della deformazione di F e M), e sono due anche i campi di deformazione s e \hat{s} , da applicare rispettivamente all'immagine atlante e all'immagine di test, e al loro set nel caso di metodo multimmagine. Gli update sono così calcolati:

$$u_F = \sum_{k=1}^N \frac{(F_k \circ \hat{s} - M_k \circ s) J_k^T}{\|J_k\|^2 + \Sigma_k^2} \quad u_M = \sum_{k=1}^N \frac{(M_k \circ s - F_k \circ \hat{s}) \hat{J}_k^T}{\|\hat{J}_k\|^2 + \hat{\Sigma}_k^2} \quad (10)$$

Dove \widehat{J}_k è l'operatore Jacobiano di $F_k \circ \widehat{s}$ nel punto p e $\widehat{\Sigma}_k$ è il termine di regolarizzazione $|F_k \circ \widehat{s} - M_k|$.

La deformazione finale è quella ottenuta combinando s , deformazione diretta dell'immagine sorgente, e \widehat{s}^{-1} , inversa della deformazione dell'immagine target:

$$M \circ (s \circ \widehat{s}^{-1}) \tag{11}$$

È importante notare che tale inversione è resa possibile dalla natura diffeomorfica delle trasformazioni. Ne risulta così un campo capace di trasformare l'immagine sorgente nell'immagine target.

In questa trattazione viene impiegato il metodo Demons multimmagine bilanciato. Per semplicità di notazione, se non specificato, d'ora in poi si parlerà di Demons facendo riferimento al Demons bilanciato.

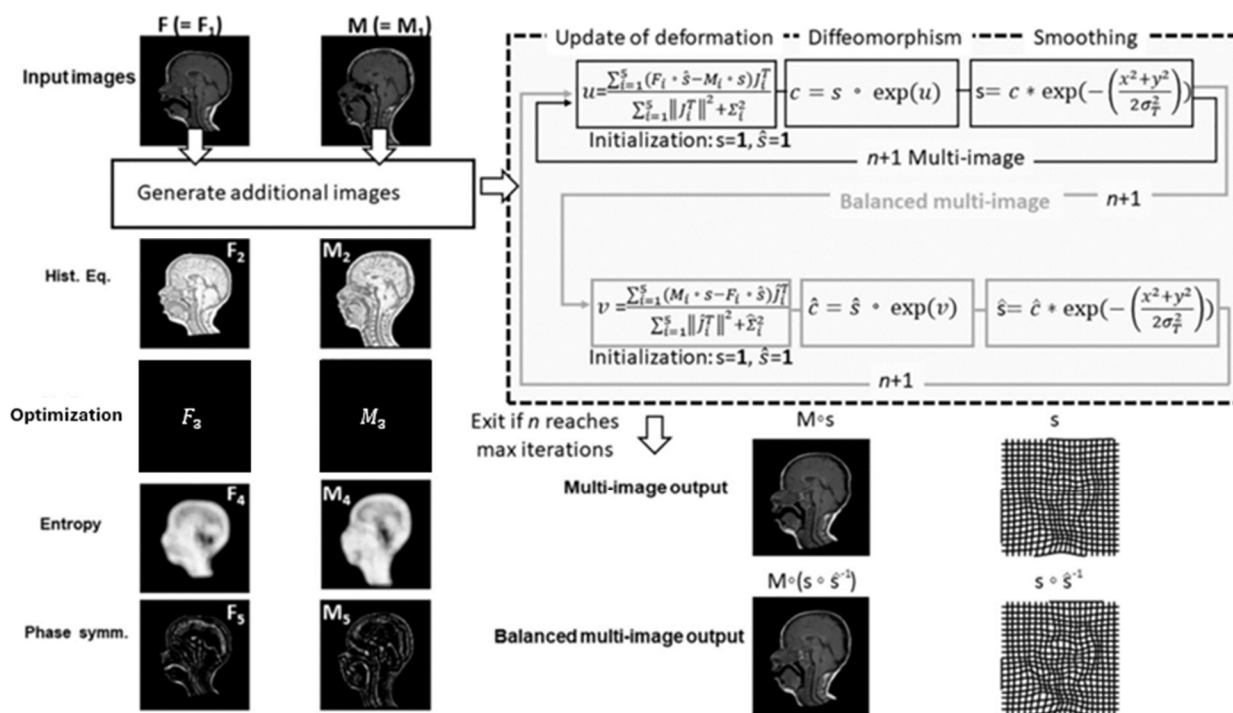


Figura 4. Processo iterativo del Demons multimmagine e bilanciato, ispirato da [30].

2.4 Stima della deformazione

Ogni risonanza magnetica è stata interpolata con una deformazione nota, ottenuta dall'amplificazione per un fattore 1,5 di quella conseguita dalla registrazione mediante il metodo Demons classico della stessa MRI con un'immagine di riferimento (la stessa per tutti questi test, vedi *Figura 7*). È stato quindi applicato il Demons bilanciato tra ogni MRI e la sua versione deformata (immagine target in *Figura 5*) al fine di stimare tale deformazione. La bontà dell'algoritmo è stata quantificata dall'errore quadratico medio tra la deformazione reale e quella stimata.

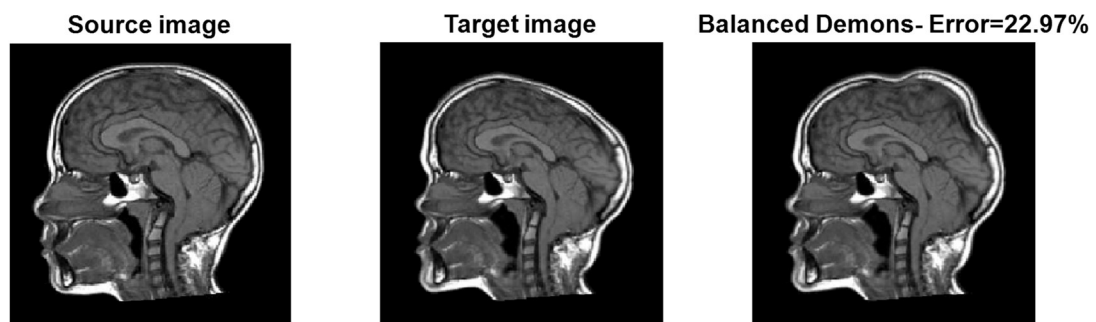


Figura 5. A ogni MRI è applicata una deformazione nota, ottenendo così l'immagine target. La trasformazione tra l'immagine sorgente e la sua versione deformata è stimata con il Demons e la sua discrepanza dalla deformazione reale è calcolata mediante errore quadratico medio.

Tra le 41 immagini disponibili sono state reclutate le 11 aventi con il Demons bilanciato con la sola immagine originale un errore di stima superiore al 20%, come quella illustrata in *Figura 5*.

Sul subset composto da queste immagini è svolto il task di ottimizzazione, con l'obiettivo di abbattere l'errore di stima della deformazione, avvalendosi di un filtro i cui parametri sono i gradi di libertà del problema. Al fine di non eseguire un'ottimizzazione "single image-based" il funzionale da minimizzare è l'errore medio di deformazione calcolato sulle 11 immagini reclutate.

2.5 Ottimizzazione dei parametri di un filtro al fine di minimizzare l'errore di stima della deformazione

Obiettivo dell'ottimizzazione è quello di affinare il metodo Demons multimmaginario bilanciato individuando un filtro che convoluto con l'immagine abbassi l'errore di stima della deformazione precedentemente definito.

Si sono svolte due differenti ottimizzazioni che in seguito verranno definite da qui in avanti come ottimizzazione bi-immagine e ottimizzazione multimmaginario. A distinguere i due procedimenti è il differente numero di immagini coinvolte nel Demons bilanciato.

Nel primo caso il set di immagini impiegate dall'algoritmo di registrazione è composto dall'immagine originale e da un'immagine filtrata con il kernel da perfezionare.

Nella seconda implementazione invece oltre alle immagini precedentemente citate sono state considerate altre 3 immagini: l'immagine originale con contrasto, ottenuto tramite equalizzazione adattiva dell'istogramma, l'immagine di entropia locale e infine l'immagine di simmetria di fase.

Entrambe le implementazioni hanno visto l'applicazione di due algoritmi in cascata che verranno qui di seguito descritti.

2.5.1 Whale optimization algorithm

Il Whale Optimization Algorithm (WOA) è un algoritmo di ottimizzazione meta-euristico di ispirazione naturale, proposto per la prima volta da Mirjalili e Lewis [32]. Il suo funzionamento mira a imitare l'attività di caccia, di ricerca delle balene. La loro capacità esplorativa nell'individuare le prede è usata per analizzare lo spazio delle soluzioni.

Il loro metodo di caccia detto "bubble-net feeding" comporta che le balene creino spirali di bolle per intrappolare la preda e si compone di due procedure, chiamate "upward-spirals" e "double-loops". Le balene si immergono a circa 12 metri dal target e formano delle bolle attorcigliate attorno alla preda, quindi, raggiungono la superficie dell'acqua per catturare la preda [32], [33].

Il “bubble-net feeding” è modellato matematicamente al fine di costruire un algoritmo di ottimizzazione.

L’algoritmo si compone di diverse fasi, ciascuna modellante uno specifico comportamento della specie:

- Fase di circondamento;
- Fase di sfruttamento;
- Fase esplorativa.

Fase di circondamento

La fase di circondamento è il punto di partenza della caccia delle balene. In questa fase, le balene identificano la posizione della preda migliore e si avvicinano. Si considera la migliore soluzione corrente come target o come prossima al target e le altre megattere aggiornano la loro posizione sulla base della soluzione corrente.

Matematicamente, si descrive come:

$$\vec{D} = |\vec{C} \cdot \vec{X}^*(t) - \vec{X}(t)| \quad (12)$$

$$\vec{X}(t + 1) = \vec{X}^*(t) - \vec{A} \cdot \vec{D} \quad (13)$$

Dove:

- t è l’iterazione corrente;
- $X(t)$ è la posizione della balena;
- $X^*(t)$ è la posizione della miglior soluzione trovata (preda);
- D è la distanza tra preda e balena;
- A e C sono parametri di controllo del comportamento delle balene.

I parametri di controllo sono calcolati secondo le seguenti equazioni:

$$\vec{A} = 2\vec{a} \cdot \vec{r} - \vec{a} \quad (14)$$

$$\vec{C} = 2 \cdot \vec{r} \quad (15)$$

Dove \vec{a} è un vettore che viene decrementato nel corso delle iterazioni, come si vedrà nelle fasi successive e $\vec{r} \in [0,1]$.

Fase di sfruttamento (metodo di attacco “bubble-net”)

In questa fase, le balene usano due meccanismi per avvicinarsi alla preda:

- Il meccanismo detto “Shrinking Encircling” riguarda la riduzione del coefficiente \vec{a} durante le iterazioni ed è caratterizzato dal modello descritto dall’Eq.(13). Questo comportamento determina un graduale avvicinamento delle balene alla preda lungo la linea che collega la sua posizione con quella della presa;
- Il movimento a spirale, anche detto “spiral updating”, delle balene è modellato da:

$$\vec{X}(t + 1) = \vec{D}' \cdot e^{bl} \cdot \cos 2\pi l + \vec{X}^*(t) \quad (16)$$

dove \vec{D}' è pari a $|\vec{X}^*(t) - \vec{X}(t)|$, b è una costante per definire la forma della spirale e $l \in [-1, +1]$.

In questa fase l’algoritmo ha il 50% di probabilità di scelta tra il movimento a spirale e la contrazione per migliorare la soluzione attuale:

$$\vec{X}(t + 1) = \begin{cases} \vec{X}^*(t) - \vec{A} \cdot \vec{D} & \text{se } p < 0.5 \\ \vec{D}' \cdot e^{bl} \cdot \cos 2\pi l + \vec{X}^*(t) & \text{se } p \geq 0.5 \end{cases} \quad (17)$$

Fase di esplorazione

L’esplorazione è il processo mediante il quale le balene cercano nuove aree nel dominio di ricerca per trovare soluzioni migliori. Questo aiuta a prevenire che l’algoritmo rimanga bloccato in minimi locali. Quando una balena esplora, si muove verso una posizione casuale nel dominio di ricerca secondo tale modello:

$$\vec{D} = |\vec{C} \cdot \overrightarrow{X_{rand}}(t) - \vec{X}(t)| \quad (18)$$

$$\vec{X}(t + 1) = \overrightarrow{X_{rand}}(t) - \vec{A} \cdot \vec{D} \quad (19)$$

Dove $\overrightarrow{X_{rand}}$ è una posizione casuale e non più la posizione del miglior agente.

Questo meccanismo è attivato quando $|\vec{A}| \geq 1$. L’esplorazione prevede l’aggiornamento della posizione in base a un agente random piuttosto che in riferimento alla posizione della migliore soluzione.

In *Figura 6* è mostrato uno pseudo-code dell'algoritmo. Partendo da un set di soluzioni casuali le balene esplorano lo spazio e aggiornano la loro posizione rispetto a un agente random o alla migliore soluzione trovata fino a quel momento. Inoltre, l'aggiornamento rispetto alla miglior soluzione può seguire una traiettoria spirale o può avvenire riducendo il cerchio che le balene formano intorno alla preda, sulla base di $p \in [0,1]$

L'algoritmo continua iterativamente finché non soddisfa i criteri di arresto, che possono essere fissati da un numero massimo di iterazioni (come in *Figura 6*) o dal soddisfacimento di un'altra condizione, garantendo che le balene esplorino e sfruttino l'ambiente di ricerca in modo efficace per trovare la soluzione ottimale.

```

Definire lo spazio di ricerca
Inizializzare la popolazione delle balene ( $X_i$ ) ( $i = 1, 2, \dots, n$ )
Calcolare la funzione obiettivo (l'idoneità) per ogni agente di ricerca
Sia  $X^*$  il miglior agente di ricerca
while ( $t <$  numero massimo di iterazioni)
  for ogni agente di ricerca
    Aggiornare  $a, A, C, l, p$ 
    if ( $p < 0.5$ )
      if ( $|A| < 1$ )
        Aggiornare la posizione dell'attuale agente di ricerca tramite l'Eq.(13) (shrinking encircling)
      else if ( $|A| \geq 1$ )
        Selezionare un agente di ricerca casuale ( $X_{rand}$ )
        Aggiornare la posizione dell'attuale agente di ricerca tramite l'Eq.(19) (esplorazione)
      end if
    else if ( $p \geq 0.5$ )
      Aggiornare la posizione dell'attuale agente di ricerca tramite l'Eq.(16) (spiral updating)
    end if
  end for
  Verificare se qualche agente di ricerca va oltre lo spazio di ricerca e correggerlo
  Calcolare l'idoneità di ogni balena
  Aggiornare  $X^*$  se c'è una soluzione migliore
   $t = t + 1$ 
end while
return  $X^*$ 

```

Figura 6. Pseudocode del WOA.

Nel presente studio il WOA è lo step iniziale dell'ottimizzazione: viene sfruttato per identificare i valori di partenza dei parametri che verranno in cascata modificati da un altro algoritmo.

2.5.2 Interior-point algorithm

Tra i vari approcci possibili per risolvere problemi di ottimizzazione, si è qui impiegato l'interior-point algorithm, tra i diversi testati, implementato all'interno di una funzione MATLAB [34].

L'algoritmo dei punti interni è stato introdotto negli anni '80 e la sua popolarità è cresciuta notevolmente nel corso degli anni grazie alla sua capacità di gestire con successo problemi di grandi dimensioni e complessità.

L'algoritmo risolve problemi non lineari soggetti a vincoli di uguaglianza e/o disuguaglianza.

Utilizzando tecniche avanzate di ottimizzazione non lineare e di analisi convessa, l'algoritmo dei punti interni si è dimostrato estremamente efficace nella risoluzione di problemi complessi con vincoli lineari e non lineari.

Il cuore dell'algoritmo dei punti interni risiede nella sua capacità di navigare attraverso la regione ammissibile del problema di ottimizzazione, avvicinandosi gradualmente alla soluzione ottima senza mai uscirne. Questo approccio si basa sull'idea di utilizzare una serie di punti interni alla regione ammissibile, che soddisfano i vincoli lineari e non del problema, e di muoversi verso la soluzione ottima attraverso iterazioni successive.

Una delle caratteristiche distintive di questo algoritmo è la presenza di una "funzione barriera", $\phi(x)$, che penalizza la deviazione dai vincoli del problema. Questa funzione consente all'algoritmo di esplorare l'interno della regione ammissibile senza violare i vincoli stessi. Nel corso delle iterazioni, la penalizzazione associata alla funzione barriera diminuisce gradualmente, consentendo all'algoritmo di avvicinarsi alla soluzione ottima. L'algoritmo lavora iterativamente per ridurre la penalizzazione e avvicinarsi alla soluzione ottima.

Detta $f(x)$ la funzione obiettivo da minimizzare, sottoposta a tali vincoli:

$$\begin{cases} g_i(x) \leq 0 \\ h_i(x) = 0 \end{cases} \quad (20)$$

Dove $g_i(x)$ e $h_i(x)$ riassumono rispettivamente i vincoli di disuguaglianza e di uguaglianza.

La “barriera” $\phi(x)$ è definita da una funzione logaritmica inversa e dai vincoli di disuguaglianza:

$$\phi(x) = -\mu \sum_i \ln(-g_i) \quad (21)$$

Dove μ è un parametro di penalizzazione oggetto di riduzione/aggiornamento a ogni iterazione.

La funzione barriera penalizza valori di x che violano i vincoli, crescendo molto rapidamente in prossimità dei bordi $g_i = 0$, avvicinando l'algoritmo ai punti ammissibili.

Definendo le funzioni slack s_i è possibile trasformare i vincoli di disuguaglianza in vincoli di uguaglianza, tali per cui $g_i(x) + s_i = 0$, imponendo $s_i \geq 0$.

Il problema di ottimizzazione (f_μ), approssimato inglobando la barriera, con soli vincoli di uguaglianza risulta quindi:

$$\min_{x,s} f_\mu(x, s) = \min_{x,s} f(x) - \mu \sum_i \ln(s_i) \quad (22)$$

La direzione di discesa viene determinata dall'algoritmo mediante due tipo di step:

- Step diretto o Newton step, che si ottiene risolvendo un sistema di equazioni derivato dalla linearizzazione delle condizioni di Karush-Kuhn-Tucker (KKT);
- Conjugate gradient step (CG), quando non praticabile la prima opzione.

Nel primo caso durante ogni iterazione viene risolto un sistema di equazioni di KKT approssimato per trovare la direzione di discesa Δx e gli altri aggiornamenti.

Le condizioni di KKT utilizzano il Lagrangiano:

$$L(x, \lambda, y) = f(x) + \sum_i \lambda_i g_i(x) + \sum_j y_j h_j(x) \quad (23)$$

Dove λ_i e y_j sono i moltiplicatori di Lagrange dei vincoli di disuguaglianza e uguaglianza rispettivamente.

Le condizioni di KKT sono:

$$\nabla_x L(x, \lambda, y) = 0 \quad (24)$$

$$\lambda_i g_i = 0 \quad (25)$$

$$\begin{cases} g_i(x) \leq 0 \\ h_i(x) = 0 \\ \lambda_i \geq 0 \end{cases} \quad (26)$$

Questo sistema è espresso in forma matriciale come:

$$\begin{bmatrix} H & 0 & J_h^T & J_g^T \\ 0 & \Lambda & 0 & S \\ J_h & 0 & 0 & 0 \\ J_g & I & 0 & 0 \end{bmatrix} \begin{bmatrix} \Delta x \\ \Delta s \\ \Delta y \\ \Delta \lambda \end{bmatrix} = - \begin{bmatrix} \nabla f + J_h^T y + J_g^T \lambda \\ S\lambda - \mu e \\ h \\ g + s \end{bmatrix} \quad (27)$$

dove H è l'Hessiana del Lagrangiano di f_μ (Eq.(28)), J_h e J_g sono le Jacobiane dei vincoli di uguaglianza e disuguaglianza, S è la matrice diagonale di s , Λ è la matrice diagonale di λ , e è un vettore di 1 con la stessa dimensione di s .

$$H = \nabla^2 f_\mu(x) + \sum_i \lambda_i \nabla^2 g_i(x) + \sum_j y_j \nabla^2 h_j(x) \quad (28)$$

Il sistema di equazioni KKT approssimato serve a garantire che ogni iterazione muova le variabili di decisione, le variabili di slack e i moltiplicatori di Lagrange in una direzione che riduce la funzione obiettivo rispettando i vincoli imposti dal problema di ottimizzazione.

Nel caso in cui il problema risulti, nell'iterazione corrente, non convesso si calcolano gli step di aggiornamento mediante il gradiente coniugato.

L'algoritmo risolve approssimativamente le equazioni di Karush-Kuhn-Tucker (KKT) per trovare i moltiplicatori di Lagrange. L'obiettivo è quello di minimizzare una funzione quadratica, soggetta a vincoli linearizzati, senza calcolare l'inversa dell'Hessiana.

L'algoritmo cerca di trovare $(\Delta x, \Delta s)$ in modo che i vincoli linearizzati siano soddisfatti nel miglior modo possibile, riducendo il residuo di tali limiti. Questa minimizzazione riguarda la norma dei vincoli e avviene all'interno di una regione di fiducia definita dal raggio R .

Durante ogni iterazione, viene determinato lo step e i parametri vengono aggiornati fino al soddisfacimento di una condizione di stop.

2.5.3 Vincoli

Nel caso dell'ottimizzazione ivi proposta (WOA e interior-point algorithm in cascata), i vincoli adottati sono stati:

- Somma dei parametri del kernel pari a 1, $\sum_{i=1}^N x_i = 1$;
- Parametri del kernel compresi tra -1 e +1, $-1 \leq x_i \leq +1$.

Si è testata anche la circostanza in cui la somma fosse vincolata a 0 ma questo test non ha dato risultati sperati e quindi non è stata portata avanti tale implementazione.

Il vincolo sulla somma è stato scelto al fine di garantire che il segnale non fosse amplificato o attenuato nel complesso, che non fosse alterata la somma totale delle intensità, preservando così la distribuzione originale delle intensità e senza introdurre distorsioni.

Il filtro dovrebbe così stabilizzare il metodo Demons, riducendo il rischio di oscillazioni causate da piccole variazioni locali.

È stato imposto un kernel [5,5] dopo aver appurato che tali dimensioni, rispetto ad altre, restituivano un buon trade-off tra prestazioni e tempi computazionali.

2.6 Confronto segmentazioni e overlapping error

L'ottimizzazione ha portato ad individuare l'alcuni filtri capaci di massimizzare l'accuratezza della stima della deformazione fatta dal Demons.

Tali miglioramenti sono stati valutati sperimentalmente andando a registrare ogni MRI con un Atlas e ottenendo le segmentazioni delle immagini. L'immagine riportata in *Figura 7* è stata scelta come Atlante di riferimento per la registrazione delle MRI. Utilizzando lo stesso atlante (ID144) e applicando tali filtri alle immagini di test, si sono ottenute le griglie di trasformazione con le quali sono state deformate le aree cerebrali di interesse (cervello, cervelletto e fossa posteriore) delineate manualmente da un medico sull'atlante (vedi *Figura 8*). Si sono così ottenute le maschere binarie delle immagini di target.

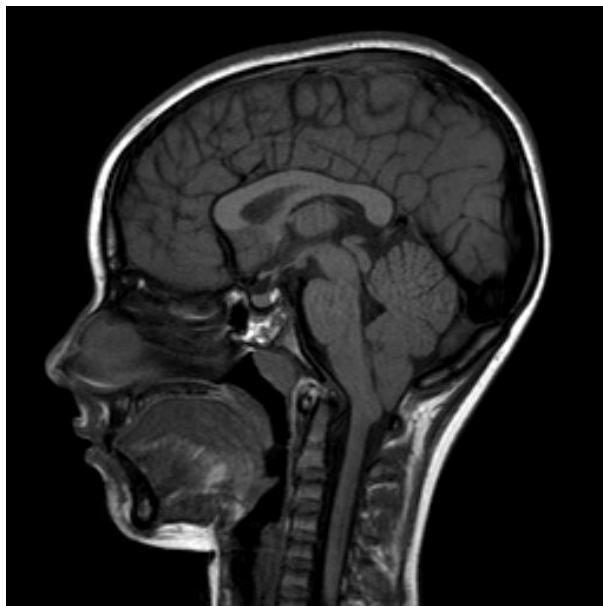


Figura 7. Atlante di riferimento per la registrazione delle MRI.

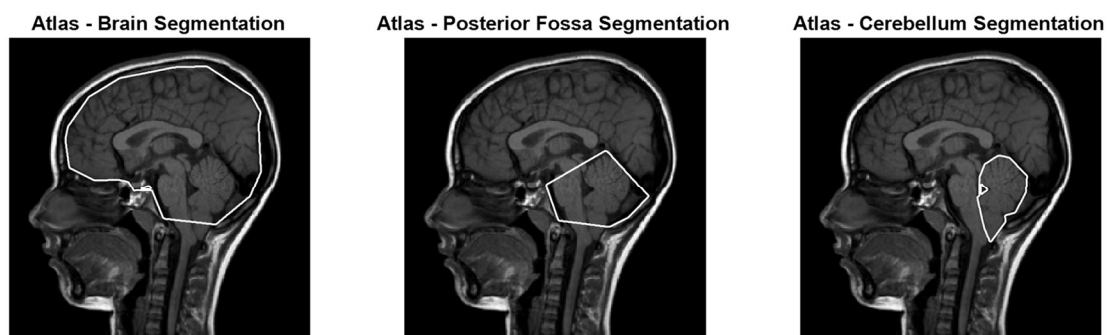


Figura 8. Segmentazione manuale di cervello, cervelletto e fossa posteriore dell'Atlante.

Queste sono state confrontate con le segmentazioni manuali effettuate da un operatore esperto attraverso la metrica dell'overlapping error (vedi Figura 9) così definito [30]:

$$E_{OVL}(M_M, M_S) = 2 \frac{|M_M \setminus M_S| + |M_S \setminus M_M|}{|M_S| + |M_M|} \quad (29)$$

dove M_S e M_M sono rispettivamente le maschere stimate dall'algoritmo e quelle manuali disegnate dai medici, \setminus indica l'operazione di differenza tra insiemi tale per cui $x \in M \setminus S \Leftrightarrow x \in M \wedge x \notin S$ e $|\cdot|$ indica il numero di elementi dell'insieme.

È inoltre riportato nella sezione dei risultati anche il coefficiente DICE: tale valore non aggiunge informazioni rispetto all'errore di sovrapposizione ma risulta anzi a questo complementare. Si è scelto comunque di riportarlo per confronto, in quanto metrica maggiormente utilizzata per paragonare maschere di segmentazione.

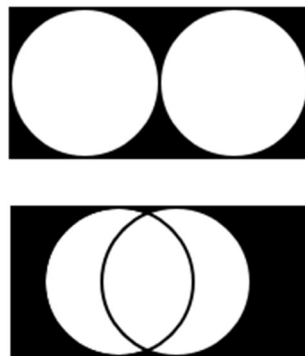


Figura 9. Overlapping error. Nella figura in alto è illustrato un esempio di due maschere non sovrapponibili, la metrica di overlapping error è qui pari al 200%. Nell'immagine in basso invece le due maschere si intersecano per metà circa della loro estensione e presentano quindi un errore pari al 100%.

3. Risultati e discussione

Partendo dalla consapevolezza dimostrata in altri studi, che il Demons non riesca a prescindere dalla morfologia dell'immagine atlante e che l'applicazione di uno Snake possa migliorare la segmentazione, si è comunque scelto di non introdurre passaggi successivi alla delineazione delle aree cerebrali mediante registrazione per esaminare in "purezza" i benefici apportati da un filtro ottimizzato.

Di seguito sono riportati i risultati ottenuti dall'ottimizzazione bi-immagine e dalla più promettente ottimizzazione multimmagine.

3.1 Ottimizzazione bi-immagine

L'ottimizzazione bi-immagine ha previsto l'applicazione del Demons bilanciato con un set composto dall'immagine originale e da un'immagine filtrata con un kernel oggetto dell'ottimizzazione.

3.1.1 Descrizione filtro

Del filtro ottenuto dall'ottimizzazione imponendo la somma dei suoi parametri pari a 1 è riportata in *Figura 10* la risposta in frequenza.

La risposta in frequenza mostrata nel grafico ha una struttura complessa con multiple bande passanti e di attenuazione.

La continua è mantenuta ma non amplificata, il filtro non altera le componenti DC del segnale. Ciò era prevedibile imponendo che la somma dei parametri del kernel fosse pari a 1, poiché un tale vincolo impone che sia mantenuta l'intensità media dell'immagine. In *Figura 11* è illustrato l'effetto di tale kernel su una MRI del dataset.

Allontanandosi dal centro si susseguono picchi e valli, indicando un comportamento del filtro non uniforme con le frequenze maggiori.

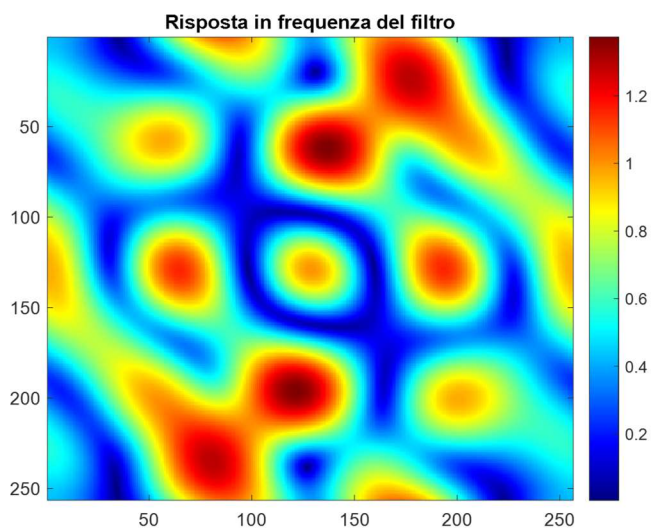
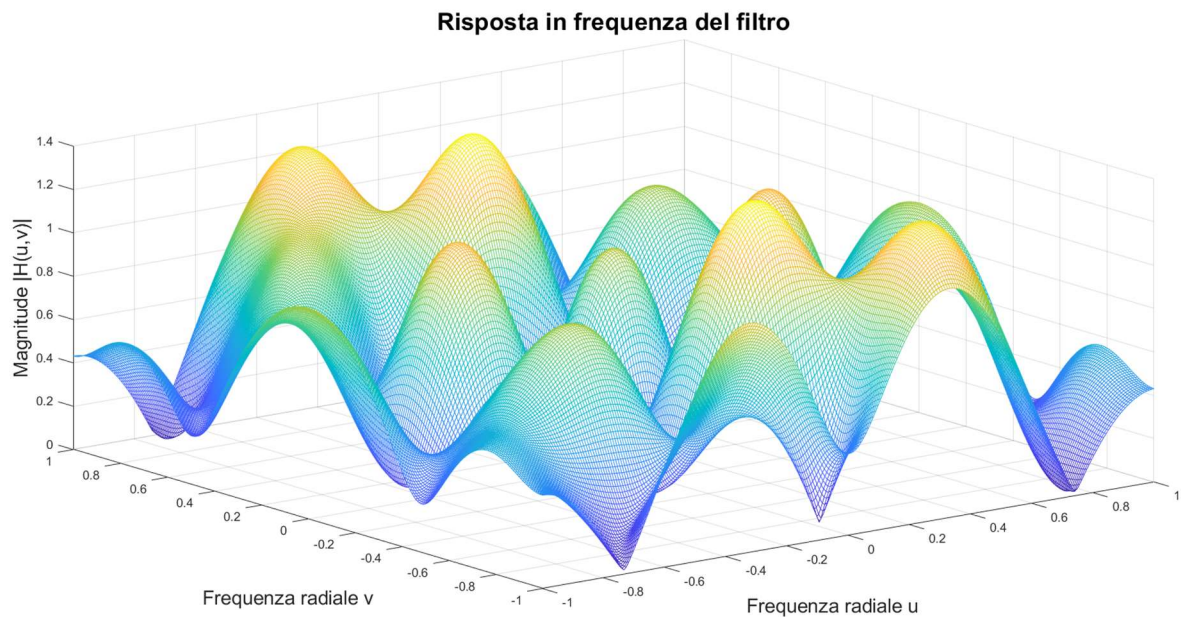


Figura 10. Risposta in frequenza del filtro ottenuto dall'ottimizzazione bi-immagine.

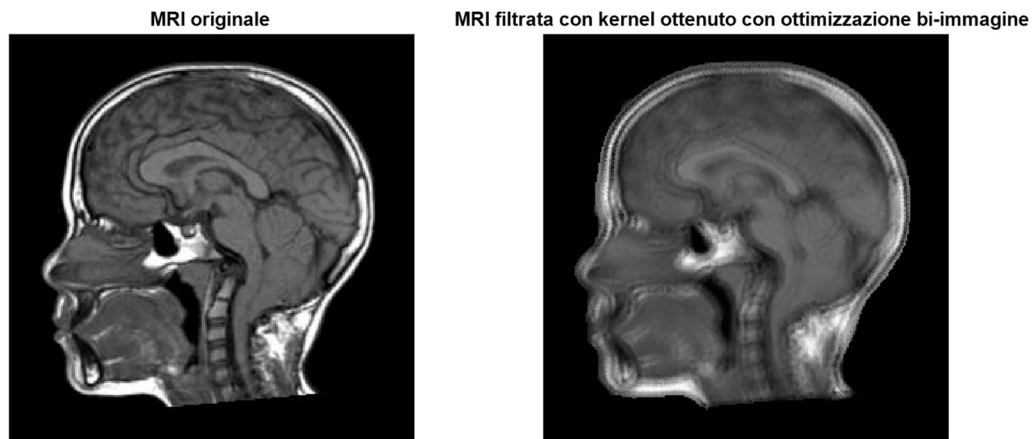


Figura 11. Confronto tra un'immagine nella sua versione originale e quella risultante dalla convoluzione con il kernel ottimizzato.

3.1.2 Errore di stima della deformazione e Overlapping error calcolati sulle immagini utilizzate nel processo di ottimizzazione

Sono a seguire riportati i risultati ottenuti dall'applicazione del filtro discusso precedentemente sulle immagini partecipanti alla fase di ottimizzazione.

Gli errori sono confrontati con i valori degli stessi ottenuti dall'applicazione del Demons bilanciato con la sola immagine originale: l'errore di stima della deformazione medio, calcolato sulle 11 immagini di test, era pari al $(26,15 \pm 4,83)\%$.

Questo valore si è ridotto del circa 30% accompagnando, in un approccio bilanciato, l'immagine originale all'immagine filtrata con il kernel ottimizzato, ed è risultato quindi pari a $(17,90 \pm 4,89)\%$.

L'ottimizzazione è stata effettuata al fine di migliorare la media dell'errore di stima della deformazione ma si è valutato l'effetto di tali modifiche anche in termini di errori di segmentazione, avvalendosi dell'overlapping error come metrica di confronto tra le delineazioni manuali e quelle automatiche. In *Tabella 1* sono riportati tali valori, confrontando le prestazioni dell'algoritmo ottimizzato e no, in termini di bontà della definizione di cervello, cervelletto e fossa posteriore. Il miglioramento più marcato è a carico del cervelletto ($\sim 17\%$).

In

Tabella 2 è mostrato l'andamento del DICE, tale parametro è aggiunto solo per confronto ma è ridondante rispetto all'overlapping error.

Tabella 1. Media dell'overlapping error calcolato sulle 3 zone cerebrali. La registrazione che ha portato alla segmentazione è stata svolta sul campione di 11 pazienti ed è in un primo caso ottenuta con il Demons bilanciato (solo immagine originale) mentre nel secondo caso la delineazione è opera del Demons bilanciato bi-immagine ottimizzato. Sul cervello si denota un decremento relativo del circa 5%, per il cervelletto questo abbassamento è circa pari al 17% mentre nel caso della PF siamo intorno a poco più del 10%.

	Overlapping error		
	Cervello	Cervelletto	Fossa posteriore
Demons non ottimizzato	13,18% ± 5,14%	42,10% ± 18,14%	30,65% ± 9,13%
Demons bi-immagine ottimizzato	12,47% ± 5,49%	34,90% ± 16,63%	27,12% ± 8,24%

Tabella 2. Media del DICE calcolato sulle 3 zone cerebrali.

	DICE		
	Cervello	Cervelletto	Fossa posteriore
Demons non ottimizzato	93,41% ± 2,57%	78,95% ± 9,07%	84,67% ± 4,57%
Demons bi-immagine ottimizzato	93,76% ± 2,75%	82,55% ± 8,32%	86,44% ± 4,12%

3.1.3 Errore di stima della deformazione e Overlapping error su immagini non partecipanti al processo di ottimizzazione

Il processo di ottimizzazione ha visto la partecipazione di solo 11 immagini. Si è cercato un criterio di inclusione delle MRI al fine di non appesantire eccessivamente il calcolo del filtro ottimo e coinvolgere nel procedimento di minimizzazione solo le immagini che mostravano una risposta peggiore in termine di stima della deformazione del Demons con la sola immagine originale.

Il risultato dell'ottimizzazione è stato però applicato anche alle restanti risonanze (31 MRI), al fine di sperimentare se tale soluzione portasse beneficio a immagini non incluse nella fase di ottimizzazione.

L'errore medio di stima della deformazione, ottenuta mediante Demons bilanciato con la sola immagine originale, calcolato sulle 31 immagini, era pari al $(13,56 \pm 5,00)\%$. L'associazione tra l'immagine originale e l'immagine filtrata con il kernel ottimizzato ha portato a una diminuzione relativa dell'errore medio pari al 40%, che infatti risulta $(7,76 \pm 5,00)\%$. Tale filtro sembra quindi essere funzionale anche per immagini sulle quali non è stato progettato.

In *Tabella 3* e *Tabella 4* sono riportati i valori dell'errore di sovrapposizione e del DICE, calcolati confrontando le maschere ottenute mediante Demons con quelle manuali. I miglioramenti in questo caso risultano meno marcati, soprattutto per la delineazione del cervelletto, ma mediamente il risultato dell'applicazione del filtro comporta un leggero perfezionamento anche per queste immagini.

Tabella 3. Media dell'overlapping error calcolato sulle 3 zone cerebrali. La registrazione che ha portato alla segmentazione è stata svolta sul campione di 31 pazienti ed è in un primo caso ottenuta con il Demons bilanciato (solo immagine originale) mentre nel secondo caso la delineazione è opera del Demons bilanciato bi-immagine ottimizzato. Sul cervello si denota un decremento relativo del circa 4%, per il cervelletto questo abbassamento è inferiore all'1% mentre nel caso della PF siamo intorno a poco più del 2%.

	Overlapping error		
	Cervello	Cervelletto	Fossa posteriore
Demons non ottimizzato	11,83% \pm 6,99%	34,28% \pm 18,10%	26,65% \pm 15,05%
Demons bi-immagine ottimizzato	11,36% \pm 6,70%	34,23% \pm 17,44%	25,95% \pm 14,60%

Tabella 4. Media del DICE calcolato sulle 3 zone cerebrali.

	DICE		
	Cervello	Cervelletto	Fossa posteriore
Demons non ottimizzato	94,08% \pm 3,50%	82,86% \pm 9,05%	86,68% \pm 7,53%
Demons bi-immagine ottimizzato	94,32% \pm 3,35%	82,89% \pm 8,72%	87,03% \pm 7,30%

3.2 Ottimizzazione multimmagine

L'ottimizzazione multimmagine ha previsto l'applicazione del Demons bilanciato con un set composto da: l'immagine originale, l'immagine filtrata con un kernel, oggetto dell'ottimizzazione, l'immagine originale con contrasto, ottenuto tramite equalizzazione adattiva dell'istogramma, l'immagine di entropia locale e l'immagine di simmetria di fase.

In questo contesto l'effetto della convoluzione con il filtro ottimizzato è unito a quello delle 4 immagini citate: la loro applicazione abbatta già molto la media dell'errore di stima, che risulta essere per le 11 immagini pari all'8,50%. L'applicazione di un filtro ottimizzato tenta di ridurre ulteriormente questo valore, prevedendo però un costo computazionale maggiore.

3.2.1 Descrizione filtro

Il filtro ottenuto dall'ottimizzazione multimmagine ha mantenuto meno fede al vincolo imposto in fase di implementazione ed è quindi risultato avere una somma dei parametri inferiore a 1. In *Figura 12* è riportata la sua risposta in frequenza che risulta molto complessa da analizzare poiché risulta molto elevato il numero di valli e di picchi in successione, mentre in *Figura 13* è mostrato il suo effetto su una MRI.

La continua è in tale circostanza leggermente attenuata mentre paiono amplificate, più rispetto a prima, le alte frequenze. Il range di ampiezza della risposta in frequenza è maggiore rispetto a quello del filtro ottenuto nell'ottimizzazione bi-immagine.

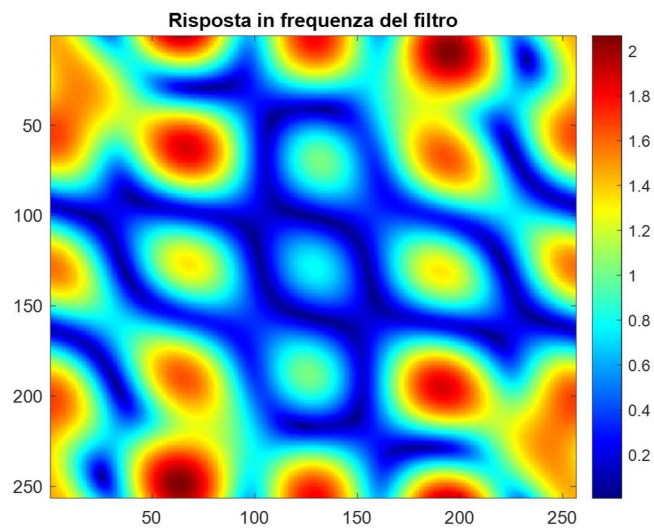
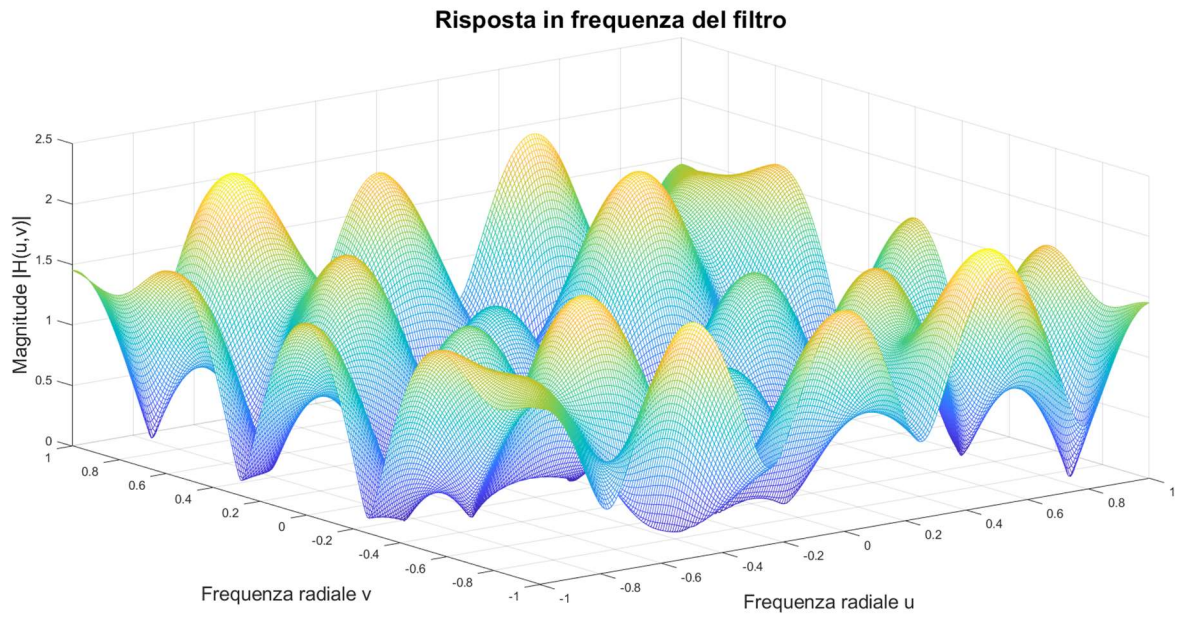


Figura 12. Risposta in frequenza del filtro ottenuto all'ottimizzazione multimagine.

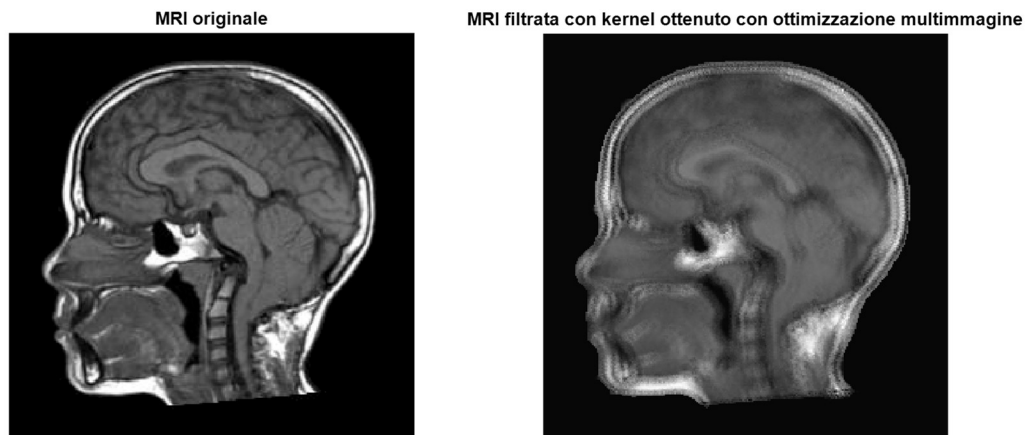


Figura 13. Confronto tra un'immagine nella sua versione originale e quella risultante dalla convoluzione con il kernel ottimizzato.

3.2.2 Errore di stima della deformazione e Overlapping error calcolati sulle immagini utilizzate nel processo di ottimizzazione

Sono a seguire riportati i risultati ottenuti dall'applicazione del filtro discusso precedentemente, unitamente agli operatori per immagini trattati in precedenza, sulle 11 MRI predefinite parte alla fase di ottimizzazione.

L'errore di stima della deformazione calcolato con il metodo multimagine bilanciato ottimizzato si è ridotto del circa 9% rispetto all'errore ottenuto con il Demons multimagine bilanciato, ed è risultato quindi pari a $(7,74 \pm 3,74)\%$.

Il miglioramento risulta più contenuto in questo caso rispetto all'ottimizzazione bi-immagine, questo perché probabilmente l'efficacia del filtro è limitata dalla presenza di diversi operatori e la possibilità di apportare ulteriori migliorie, agendo sulla sola ottimizzazione di un filtro che però non lavora in solitudine, è circoscritta.

Il confronto tra il Demons multimagine e la sua versione ottimizzata, in termini di capacità di delineazione delle aree cerebrali, è riportato in *Tabella 5* e in

Tabella 6, rispettivamente attraverso overlapping error e DICE. Anche in questo caso il filtro ottimizzato apporta delle miglie che però sono contenute rispetto a prima (~1,5%), evidenziando la stessa tendenza che si riscontra nel caso della stima della deformazione.

Tabella 5. Media dell'overlapping error calcolato sulle 3 zone cerebrali. La registrazione che ha portato alla segmentazione è stata svolta sul campione di 11 pazienti ed è in un primo caso ottenuta con il Demons multimmagine bilanciato ma sprovvisto del kernel ottimizzato mentre nel secondo caso la delineazione è opera del Demons bilanciato multimmagine ottimizzato. Sul cervello e sulla PF si denota un decremento relativo del circa 1.5% mentre nel caso del cervelletto siamo intorno a poco meno dell'1%.

	Overlapping error		
	Cervello	Cervelletto	Fossa posteriore
Demons multimmagine non ottimizzato	11,36% ± 5,27%	28,24% ± 14,36%	27,39% ± 9,97%
Demons multimmagine ottimizzato	11,20% ± 5,33%	28,00% ± 13,86%	26,90% ± 9,83%

Tabella 6. Media del DICE calcolato sulle 3 zone cerebrali.

	DICE		
	Cervello	Cervelletto	Fossa posteriore
Demons multimmagine non ottimizzato	94,32% ± 2,63%	85,88% ± 7,18%	86,30% ± 4,99%
Demons multimmagine ottimizzato	94,40% ± 2,67%	86,00% ± 6,93%	86,55% ± 4,92%

3.2.3 Errore di stima della deformazione e Overlapping error calcolati sulle immagini non utilizzate nel processo di ottimizzazione

Anche per quanto concerne l'ottimizzazione multimmagine, il filtro ottenuto è stato valutato anche sulle 31 MRI non coinvolte nel perfezionamento.

L'errore medio di stima della deformazione, ottenuta mediante Demons bilanciato multimmagine, senza il kernel ottimizzato, calcolato sulle 31 immagini, era pari al $(3,28 \pm$

1,79)%. Questo valore medio, avvalendosi della versione ottimizzata del Demons multimagine è diminuito relativamente del 3% e infatti risulta pari al $(3,17 \pm 1,72)\%$. La modifica apportata da tale filtro è, su queste immagini, leggera.

In *Tabella 7* e *Tabella 8* sono riportati i valori dell'errore di sovrapposizione e del DICE, calcolati confrontando le maschere ottenute mediante Demons con quelle manuali. Il decremento per le 3 zone cerebrali è circa dell'1%.

Tabella 7. Media dell'overlapping error calcolato sulle 3 zone cerebrali. La registrazione che ha portato alla segmentazione è stata svolta sul campione di 31 pazienti ed è in un primo caso ottenuta con il Demons multimagine bilanciato ma sprovvisto del kernel ottimizzato mentre nel secondo caso la delineazione è opera del Demons bilanciato multimagine ottimizzato. Il decremento è circa pari all'1% per tutte e tre le zone.

	Overlapping error		
	Cervello	Cervelletto	Fossa posteriore
Demons multimagine non ottimizzato	10,33% ± 5,51%	28,75% ± 13,79%	24,37% ± 12,35%
Demons multimagine ottimizzato	10,21% ± 5,33%	28,40% ± 13,12%	24,05% ± 12,15%

Tabella 8. Media del DICE calcolato sulle 3 zone cerebrali.

	DICE		
	Cervello	Cervelletto	Fossa posteriore
Demons multimagine non ottimizzato	94,84% ± 2,76%	85,64% ± 6,89%	87,81% ± 6,17%
Demons multimagine ottimizzato	94,90% ± 2,66%	85,80% ± 6,56%	87,97% ± 6,08%

3.3 Confronto tra l'ottimizzazione bi-immagine e multimagine

3.3.1 Errore di stima della deformazione

Il confronto tra i risultati ottenuti dalle due ottimizzazioni e quindi tra le 4 diverse variazioni di Demons è stato fatto tenendo separati le MRI partecipanti al processo di ottimizzazione da quelle subentrate solo in fase di verifica. Questo poiché i kernel sono stati individuati al fine di abbattere l'errore medio di stima della deformazione calcolato sulle prime 11 immagini. In *Figura 15* è riportato un esempio di tale miglioramento su una delle 11 MRI.

La distribuzione di tali errori, calcolati sul primo campione, è illustrata in *Figura 14* e mostra un decremento continuo, seppur questo sia poco accentuato nel passaggio dal Demons multimmagine bilanciato alla sua versione con l'aggiunta del kernel ottimizzato. Miglioramenti, tra coppie successive di metodi, sono stati riscontrati per tutte le 11 immagini.

Risulta evidente che l'aggiunta di un solo filtro ottimizzato al Demons bilanciato è capace da sola di apportare buone migliorie del metodo di registrazione, misurate in termini di accuratezza di valutazione della stima.

Le già ottime prestazioni del Demons multimmagine e la presenza di tante informazioni, fanno sì che i risultati della sua ulteriore ottimizzazione non siano particolarmente impattanti seppur l'errore risulti comunque diminuito.

Nel contesto del Demons multimmagine, è stato inoltre eseguito un raffronto tra l'utilizzo del filtro ottenuto durante la seconda ottimizzazione e altri due operatori: un filtro mediano e un filtro bilaterale (filtraggio con un primo filtro bilaterale, scomposizione tramite Wavelet dell'immagine, filtraggio della componente in bassa frequenza con un secondo filtro bilaterale e successiva ricomposizione dell'immagine [7]).

Rispetto al filtro mediano implementato in [30], il kernel ottimizzato è più funzionale poiché l'applicazione del primo, sul dataset ivi considerato, non comporta quasi alcuna variazione (diminuzione assoluta di circa 0,1%) della media dell'errore.

Per quanto concerne il filtro bilaterale [7] invece la sua applicazione risulta peggiorativa per la valutazione della deformazione (aumento assoluto circa dell'1%).

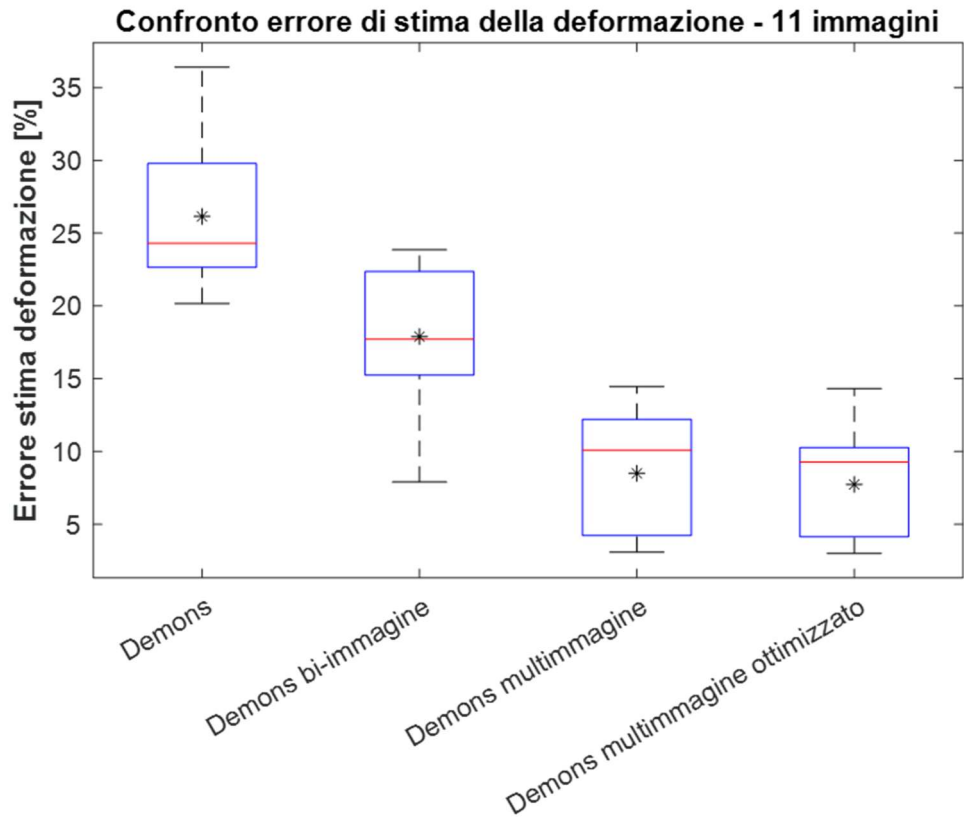


Figura 14. Distribuzione dell'errore di stima della deformazione ottenuto applicando alle 11 MRI oggetto di ottimizzazione il Demons bilanciato con sola immagine originale, il Demons bi-immagine bilanciato, il Demons multimmagine bilanciato e il Demons multimmagine bilanciato ottimizzato.

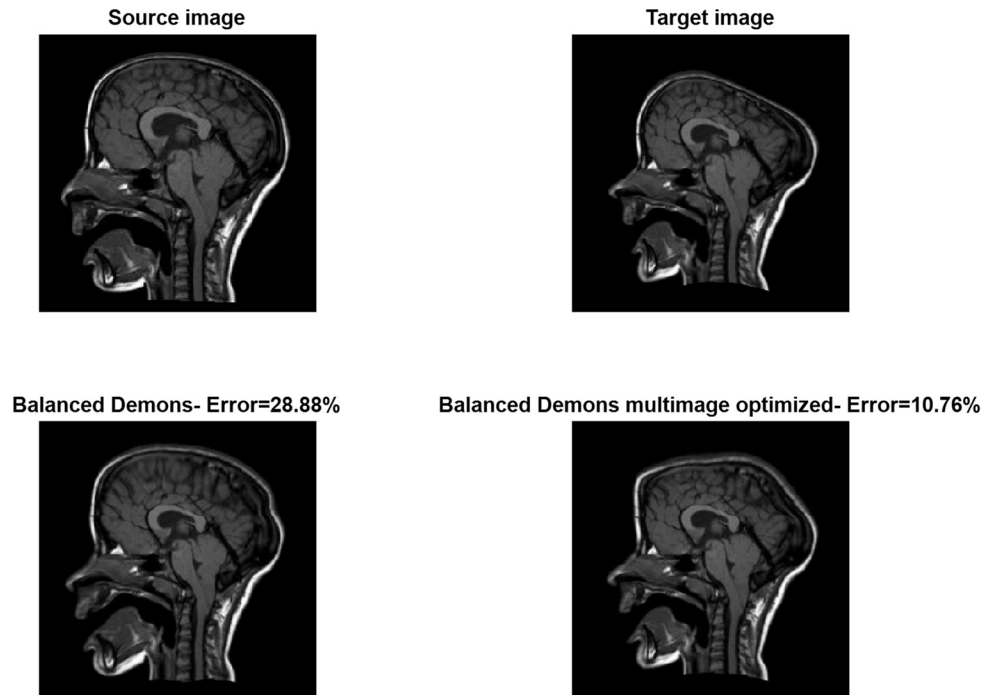


Figura 15. L'immagine sorgente è deformata con una deformazione nota e da tale interpolazione si ottiene l'immagine target. Il Demons bilanciato con la sola immagine originale registra l'immagine sorgente sull'immagine target e la deformazione ottenuta presenta un errore quadratico medio pari al 28,88%. La stessa registrazione effettuata mediante Demons bilanciato multimmagine ottimizzato porta tale errore ad abbassarsi al 10,76%.

In *Figura 16* sono riportati gli errori di stima della deformazione, riferiti alle 4 varianti Demons, per le restanti 31 MRI.

Le divergenze tra la deformazione stimata dal Demons originale e la deformazione reale applicata all'immagine erano già più contenute, per una scelta di suddivisione del dataset.

È possibile appurare anche in questo caso una diminuzione dell'errore per tutti i campioni all'aumentare del numero di immagini prelevate alla registrazione. Questo indica un buon funzionamento dei filtri anche se questi non sono stati progettati per rispondere alle esigenze di queste immagini. Anche qui è manifesto un netto miglioramento con la sola aggiunta, all'immagine originale, dell'immagine filtrata con il kernel bi-immagine, che risulta quindi aggiungere informazioni utili alla stima della deformazione.

Tale variazione risulta invece molto contenuta nel passaggio dal Demons multimmagine al Demons multimmagine ottimizzato, suggerendo una scarsa efficacia del kernel, probabilmente a causa del rumore generato dalle tante informazioni derivanti dalle altre immagini e rispetto alle quali non riesce ad aggiungere molto.

Su questo secondo campione è possibile notare, circa il confronto con il filtro mediano e quello bi-immagine, le medesime cose valutate precedentemente, ovvero una costanza delle performance con l'applicazione del mediano e un peggioramento nel caso dell'utilizzo del bilaterale.

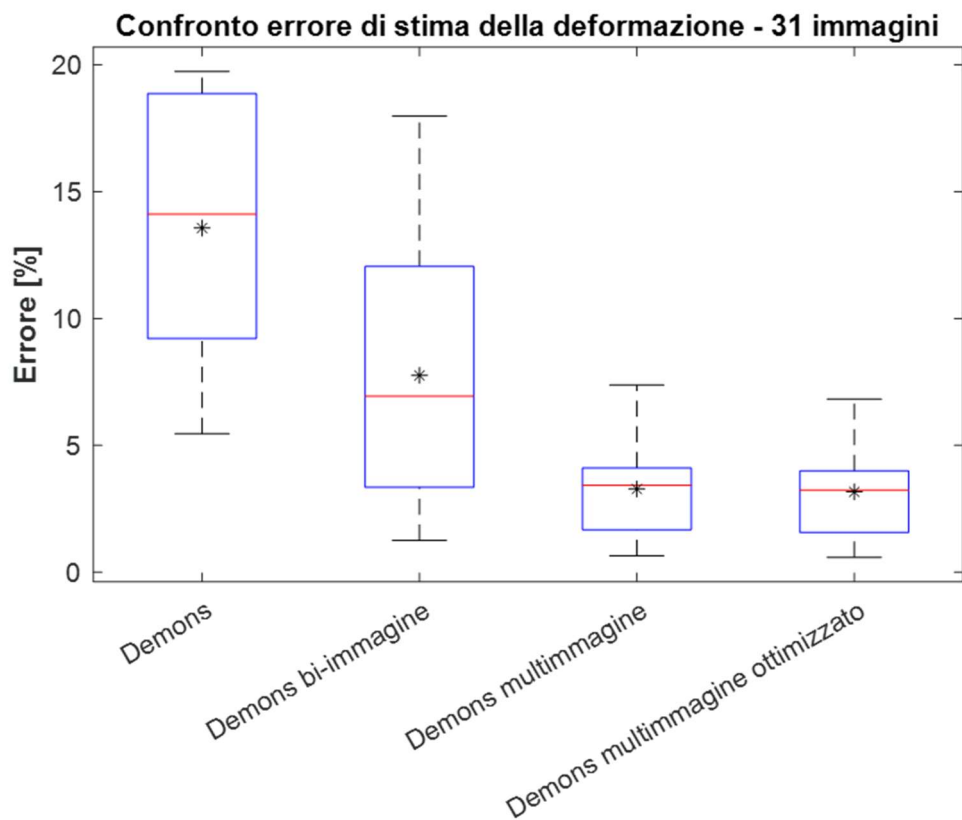


Figura 16. Distribuzione dell'errore di stima della deformazione ottenuto applicando alle 31 MRI non oggetto di ottimizzazione il Demons bilanciato con sola immagine originale, il Demons bi-immagine bilanciato, il Demons multimmagine bilanciato e il Demons multimmagine bilanciato ottimizzato.

3.3.2 Overlapping error

Il confronto tra le due ottimizzazioni, per quanto concerne la delineazione delle aree cerebrali, è stato fatto in termini di errore di sovrapposizione.

Nelle figure sono riportate le distribuzioni dell'errore di sovrapposizione, calcolato dal raffronto delle maschere ottenute dalle 4 varianti Demons con le maschere manuali di cervello, cervelletto e fossa posteriore. I campioni rappresentati in *Figura 17*, *Figura 18* e *Figura 19* sono quelli relativi alle prime 11 immagini.

Mediante il “paired Wilcoxon signed rank test” sono state valutate differenze statisticamente significative ($p < 0,05$) tra il Demons con la sola immagine originale e il Demons multimmagine ottimizzato sia nel caso della segmentazione del cervello che in quella del cervelletto. Per la delineazione del cervelletto e della fossa posteriore risultano statisticamente differenti l'applicazione del Demons e quella del Demons bi-immagine. Nel caso della sola fossa posteriore è stata stimata come divergente statisticamente la coppia Demons multimmagine-Demons multimmagine bilanciato.

Per quanto concerne il solo valore della media dell'overlapping error, questo è risultato in progressivo miglioramento sempre, tranne nel caso della segmentazione della PF ove tra il Demons bilanciato bi-immagine e il multimmagine risulta un piccolo incremento dell'errore.

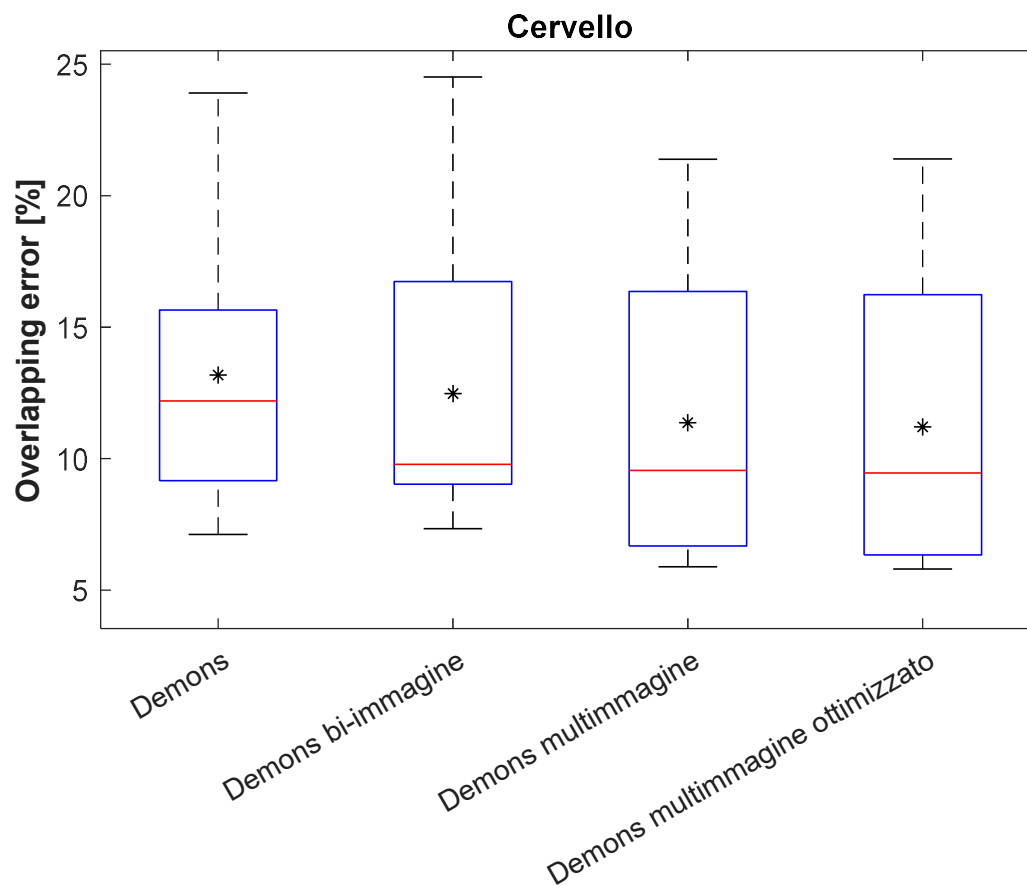


Figura 17. Distribuzione dell'overlapping error calcolato sulle maschere del cervello con confronto dei 4 differenti algoritmi di registrazione testati applicati alle 11 immagini usate nella fase di ottimizzazione: Demons bilanciato con sola immagine originale, Demons bi-immagine bilanciato, Demons multimmagine bilanciato e Demons multimmagine bilanciato ottimizzato. Nel caso dell'ultimo metodo la media risulta pari all'11,2% e la mediana pari al 9,45%.

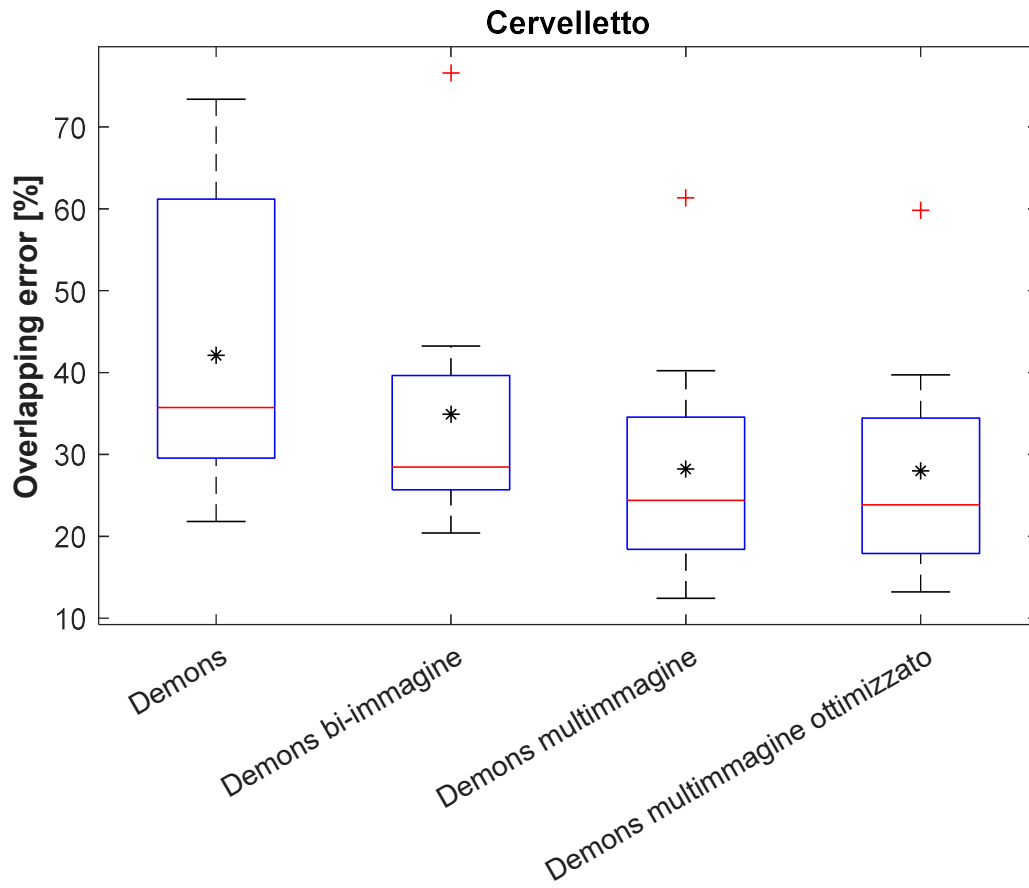


Figura 18. Distribuzione dell'overlapping error calcolato sulle maschere del cervelletto con confronto dei 4 differenti algoritmi di registrazione testati applicati alle 11 immagini usate nella fase di ottimizzazione: Demons bilanciato con sola immagine originale, Demons bi-immagine bilanciato, Demons multimmagine bilanciato e Demons multimmagine bilanciato ottimizzato. Nel caso dell'ultimo metodo la media risulta pari al 28% e la mediana pari al 23,84%.

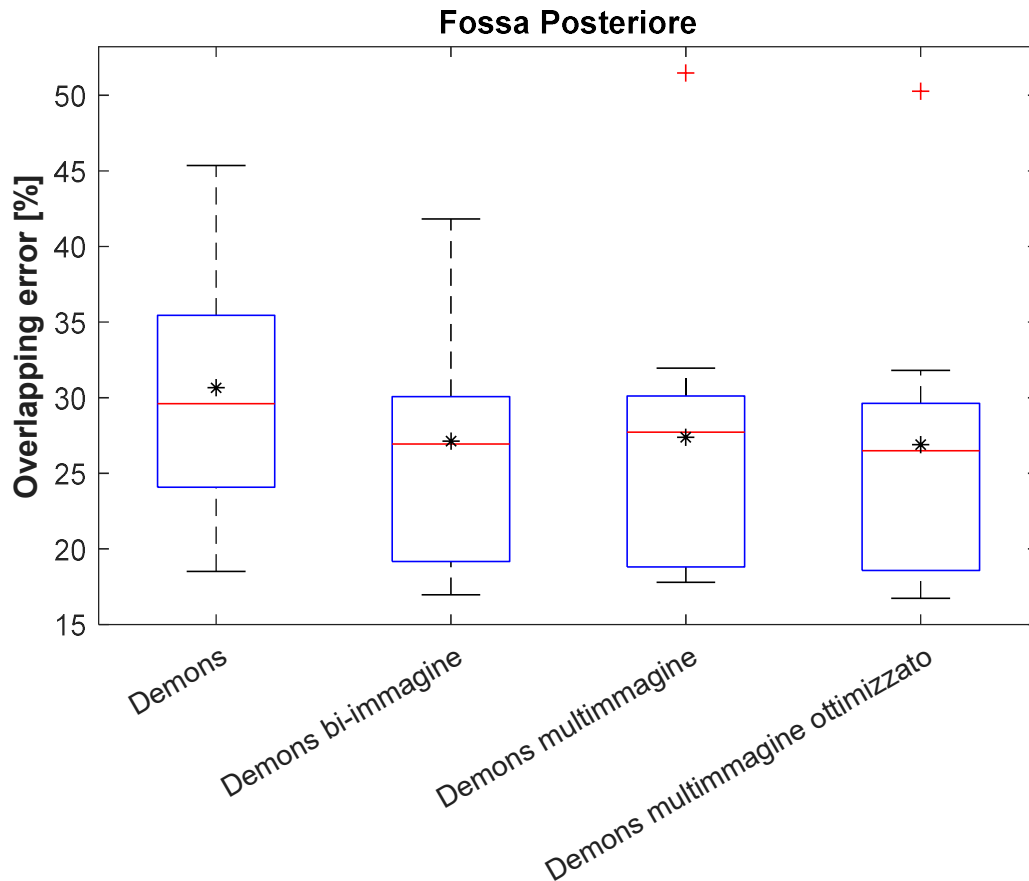


Figura 19. Distribuzione dell'overlapping error calcolato sulle maschere del cervelletto con confronto dei 4 differenti algoritmi di registrazione testati applicati alle 11 immagini usate nella fase di ottimizzazione: Demons bilanciato con sola immagine originale, Demons bi-immagine bilanciato, Demons multimmagine bilanciato e Demons multimmagine bilanciato ottimizzato. Nel caso dell'ultimo metodo la media e la mediana risultano circa pari al 26,90% e al 26,40% rispettivamente.

Si è poi scelto di confrontare le 4 varianti Demons su tutto il dataset (11 immagini presenti anche in fase di ottimizzazione e le 31 restanti) e nelle figure seguenti sono riportate le distribuzioni dell'errore per cervello (Figura 20), cervelletto (Figura 21) e fossa posteriore (Figura 22).

Anche in questo caso sono state valutate differenze statisticamente significative mediante il “paired Wilcoxon signed rank test”. Il gruppo Demons e quello Demons bi-immagine sono risultati differenti in tutte e 3 le segmentazioni e lo stesso si è riscontrato nel confronto tra il primo campione e il Demons multimmagine bilanciato ottimizzato. Il Demons multimmagine

è risultato statisticamente divergente dalla sua versione ottimizzata solo nel caso della fossa posteriore.

La media e la mediana dell'errore di sovrapposizione sono decrementate al crescere del numero delle immagini utilizzate dal Demons, per tutte e 3 le segmentazioni.

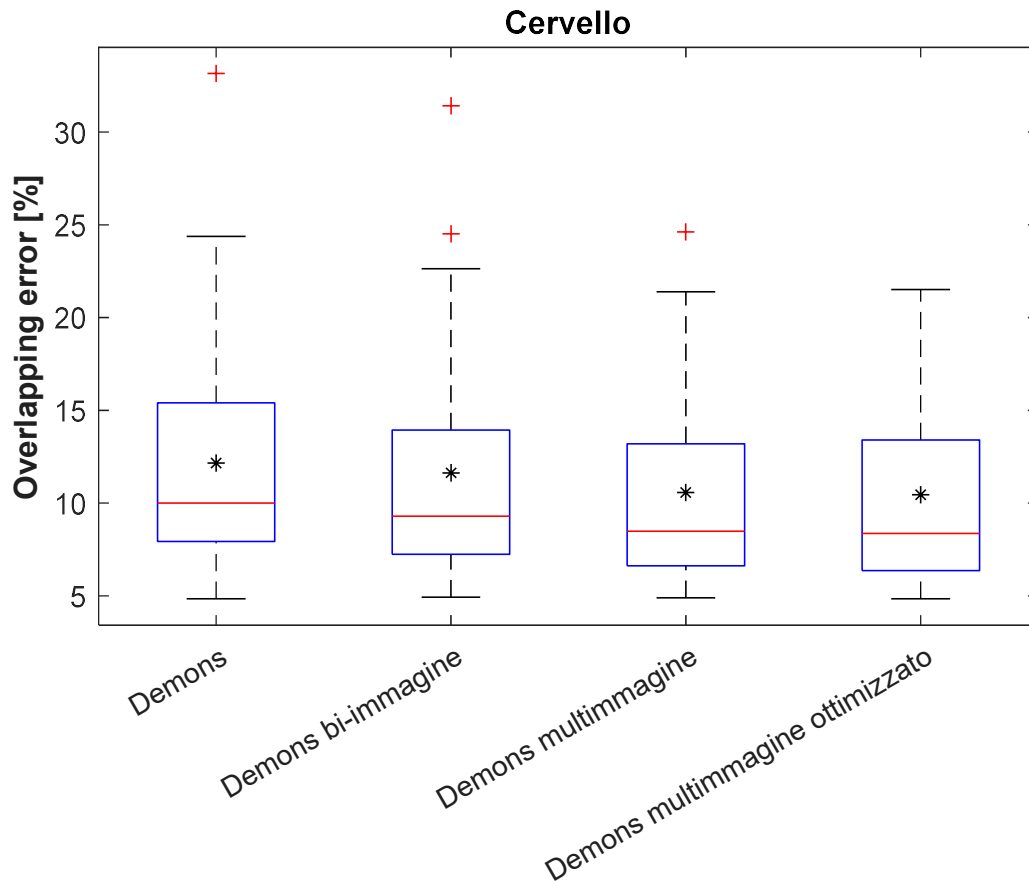


Figura 20. Distribuzione dell'overlapping error calcolato sulle maschere del cervello con confronto dei 4 differenti algoritmi di registrazione testati applicati al campione totale di 42 MRI: Demons bilanciato con sola immagine originale, Demons bi-immagine bilanciato, Demons multimmagine bilanciato e Demons multimmagine bilanciato ottimizzato. Nel caso dell'ultimo metodo la media e la mediana risultano circa pari al 10,45% e all'8,37% rispettivamente.

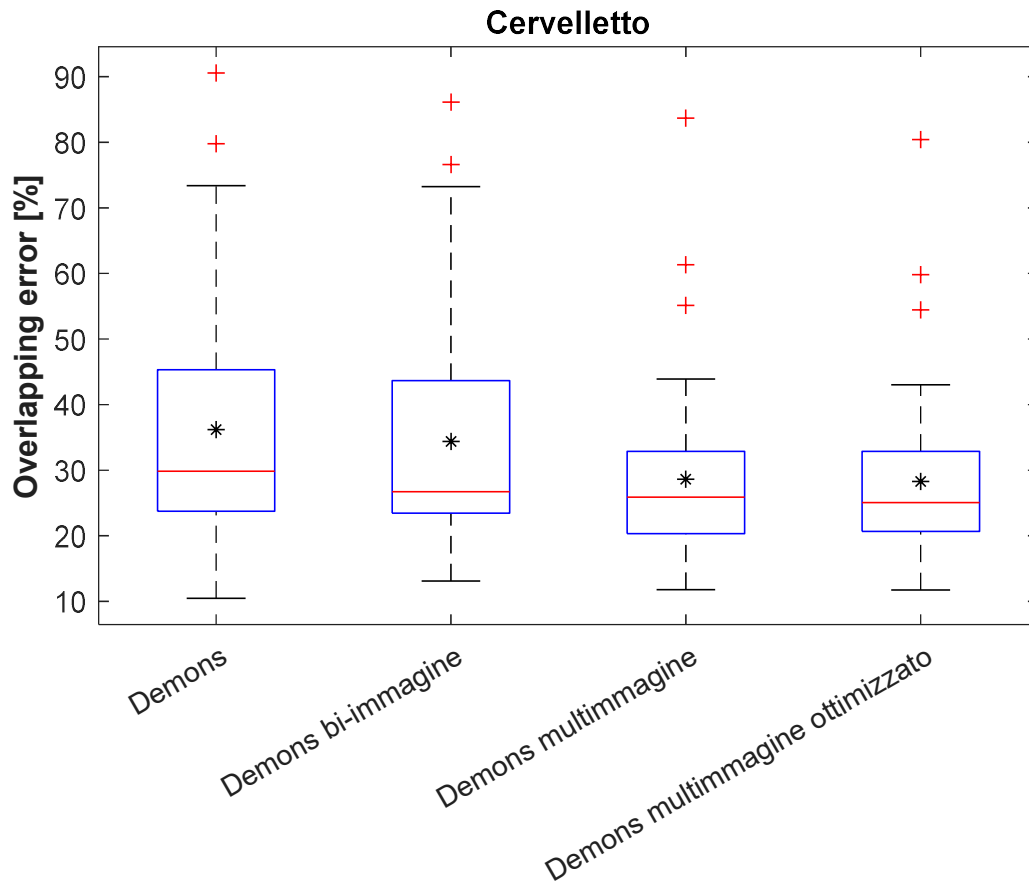


Figura 21. Distribuzione dell'overlapping error calcolato sulle maschere del cervelletto con confronto dei 4 differenti algoritmi di registrazione testati applicati al campione totale di 42 MRI: Demons bilanciato con sola immagine originale, Demons bi-immagine bilanciato, Demons multimmagine bilanciato e Demons multimmagine bilanciato ottimizzato. Nel caso dell'ultimo metodo la media e la mediana risultano circa pari al 28,30% e al 25% rispettivamente.

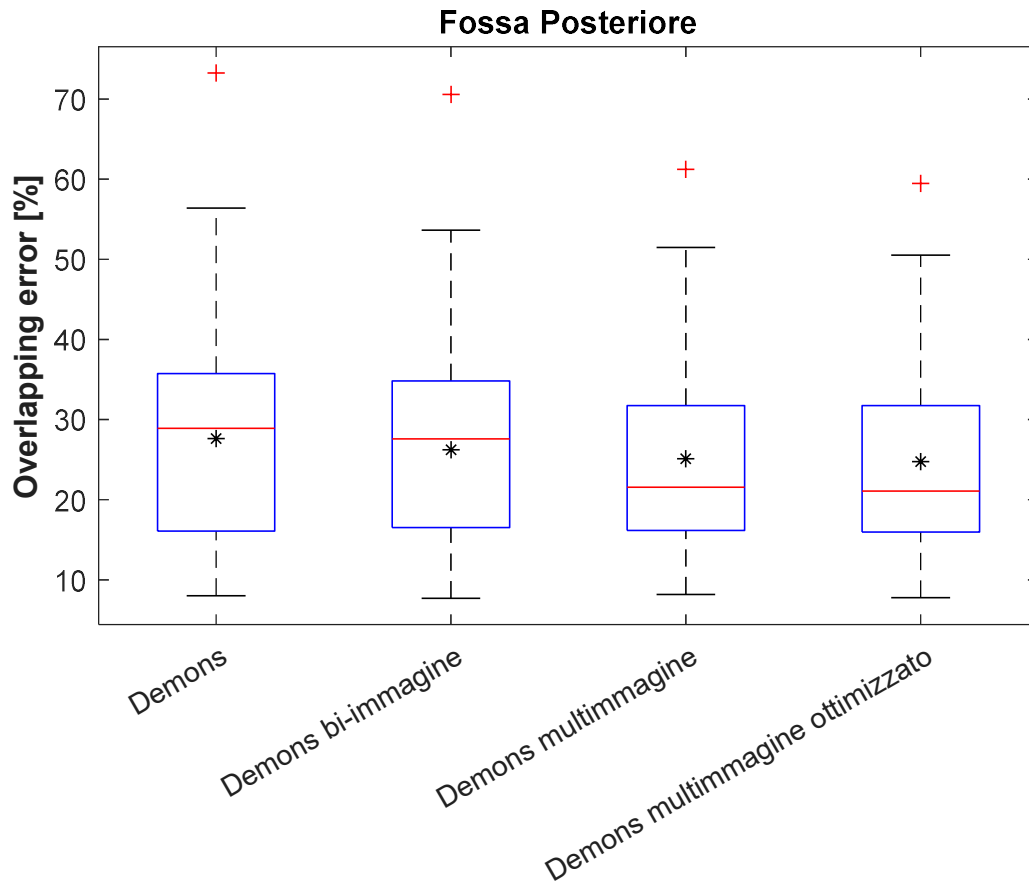


Figura 22. Distribuzione dell'overlapping error calcolato sulle maschere della PF con confronto dei 4 differenti algoritmi di registrazione testati applicati al campione totale di 42 MRI: Demons bilanciato con sola immagine originale, Demons bi-immagine bilanciato, Demons multimmagine bilanciato e Demons multimmagine bilanciato ottimizzato. Nel caso dell'ultimo metodo la media e la mediana risultano circa pari al 24,74% e al 21,1% rispettivamente.

Complessivamente sulle 3 zone cerebrali, tenendo conto di tutti i 42 campioni, tra il Demons bilanciato con la sola immagine originale e il Demons bilanciato multimmagine ottimizzato risulta un decremento relativo pari a circa il 15%.

Tra il Demons multimmagine e la sua versione ottimizzata il decremento dell'errore di sovrapposizione medio invece risulta essere di poco superiore all'1%, poiché l'effetto del kernel ottimizzato fatica a essere impattante tra la moltitudine di informazioni fornite dall'immagine con contrasto, dall'immagine di entropia locale e dall'immagine di simmetria di fase.

3.4 Segmentazioni Demons bilanciato multimmagine ottimizzato

Le segmentazioni conseguite con il Demons bilanciato multimmagine ottimizzato sono risultate essere le migliori tra quelle ottenute con le metodologie esaminate.

Il DICE, calcolato su tutte le 42 immagini, è pari al 94,77% per il cervello, 85,85% per il cervelletto e all'87,63% per la fossa posteriore. Tali valori suggeriscono una buona riuscita di tale metodo nelle applicazioni inerenti alla segmentazione cerebrale.

Anche questa tecnica però non può prescindere dal fatto che alcune delineazioni automatiche si discostino ancora troppo da quelle manuali.

La presenza di outliers è dovuta soprattutto a cattive segmentazioni di cervelletto e fossa posteriore e si riscontrano errori più grossolani in immagini in cui le regioni cerebrali sono poco definite nei contorni. Per tali immagini risulta necessario ricorrere ad altri algoritmi per migliorare la segmentazione, quali il modello deformabile Snake.

In *Figura 23* e *Figura 24* e figura sono illustrati esempi di tali problematiche riscontrate su due MRI diverse le cui segmentazioni sono risultate le peggiori.

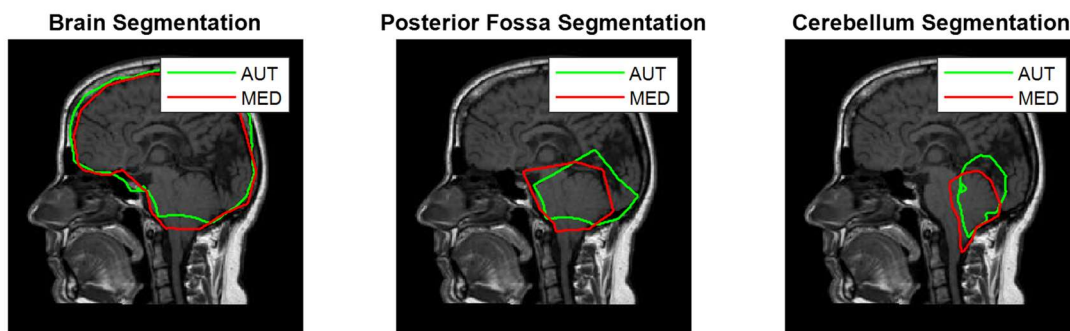


Figura 23. Confronto tra segmentazione automatica ottenuta mediante Demons bilanciato multimmagine ottimizzato e segmentazione manuale della stessa MRI (ID015).

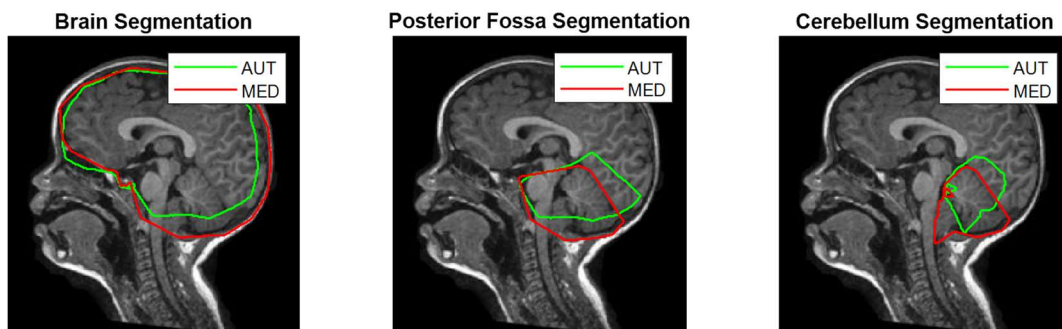


Figura 24. Confronto tra segmentazione automatica ottenuta mediante Demons bilanciato multimmagine ottimizzato e segmentazione manuale della stessa MRI (ID144).

Inoltre, il Demons introduce ernie marcate ove molto meno visibili poiché, a causa della natura continua della sua trasformazione, fatica a prescindere dalla morfologia dell'atlante, come illustrato in *Figura 25*. Un approccio multi-atlante potrebbe aiutare a sopperire queste difficoltà, fornendo diverse morfologie cerebrali come riferimento, oppure potrebbe essere considerata l'applicazione del modello Snake citato precedentemente.

Cerebellum Segmentation

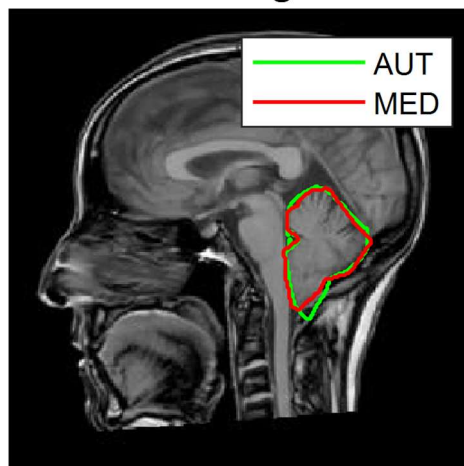


Figura 25. Confronto tra segmentazione automatica del cervelletto ottenuta mediante Demons bilanciato multimmagine ottimizzato e quella manuale della stessa MRI (ID034). L'overlapping error sul cervelletto è per tale MRI del 15%.

Su altre immagini invece il Demons performa molto bene e compie errori decisamente minori, come illustrato in *Figura 26* e *Figura 27*.

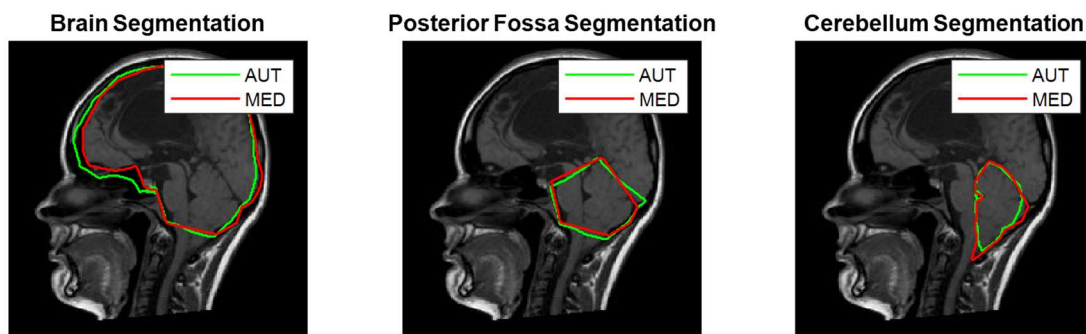


Figura 26. Confronto tra segmentazione automatica ottenuta mediante Demons bilanciato multimmagine ottimizzato e segmentazione manuale della stessa MRI (ID069).

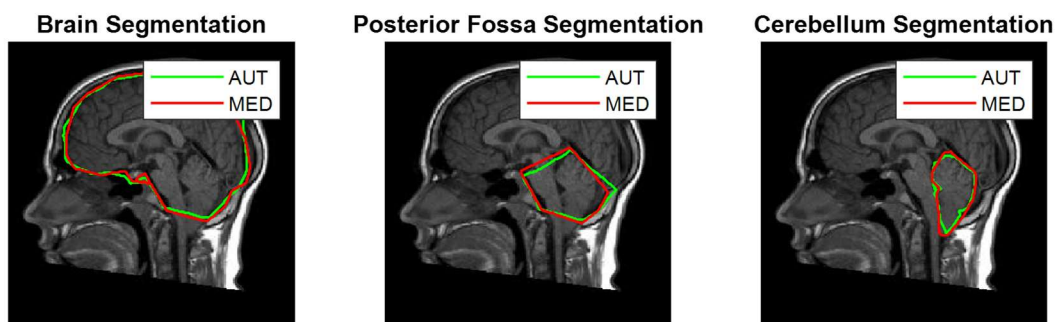


Figura 27. Confronto tra segmentazione automatica ottenuta mediante Demons bilanciato multimmagine ottimizzato e segmentazione manuale della stessa MRI (ID133).

Conclusioni

La trattazione ivi proposta è rivolta all'ottimizzazione del Demons, nella sua versione bilanciata e multimmagine, su MRI di pazienti Chiari-I. Il Demons, metodo di registrazione non-rigido e non-parametrico, è impiegato, tra le altre cose, nella segmentazione cerebrale automatica di immagini di risonanza magnetica. La delineazione operata dall'algoritmo delle zone cerebrali può essere la base per la costruzione di alcuni strumenti di assistenza alla diagnosi e alla scelta dell'intervento, poiché questioni molto discusse nel contesto della Chiari-I.

Nello specifico l'ottimizzazione si è concentrata sulla ricerca di un filtro ottimo capace di migliorare l'accuratezza della stima della deformazione operata dal Demons. Essa si è svolta in condizioni simulate e controllate poiché il perfezionamento del metodo in condizioni sperimentali, al fine di abbattere l'errore di sovrapposizione tra le maschere manuali e quelle automatiche, sarebbe stato influenzato dalle soggettività intrinseca delle segmentazioni manuali.

L'ottimizzazione, eseguita con il WOA e l'interior-point algorithm, ha dato luogo ad alcuni kernel, il cui effetto è stato provato sia in termini di riduzione dell'errore di stima della deformazione, in condizioni simulate, sia in termini di riduzione dell'errore di sovrapposizione tra le maschere automatiche generate e le delineazioni manuali operate da un medico. Un kernel è stato originato dall'ottimizzazione del Demons bilanciato in un contesto bi-immagine (immagine originale e immagine filtrata con la matrice generata dal perfezionamento), mentre l'altro è stato ricavato cercando il miglioramento del Demons multimmagine già presentante un set di 4 immagini (immagine originale, immagine con contrasto, immagine di simmetria di fase e immagine di entropia locale). Le prestazioni del Demons multimmagine sono risultate migliori rispetto a quelle del Demons bi-immagine.

Il Demons bilanciato multimmagine nella sua versione ottimizzata ha apportato un decremento dell'errore di stima della deformazione del circa 70% rispetto al Demons bilanciato con la sola immagine originale e del circa 6% rispetto al Demons bilanciato multimmagine. Il minor abbattimento dell'errore nel secondo caso è probabilmente dovuto a diversi fattori, tra cui il valore già ridotto di partenza da ottimizzare e la moltitudine di informazioni già fornita dagli altri operatori rispetto a cui il kernel supplementare aggiunge sì qualcosa ma non stravolge le performance del metodo.

In termini di overlapping error rispetto alle maschere manuali, il Demons multimmagine bilanciato e ottimizzato ha generato delle maschere capaci di diminuire tale errore del 15% rispetto al Demons bilanciato con la sola immagine originale. Questa diminuzione invece è pari al circa 1% se si confronta il metodo migliore con il Demons bilanciato multimmagine. Anche per questo secondo confronto i motivi circa le maggiori difficoltà nel decrementare l'errore sono gli stessi citati prima per il test in condizioni simulate. Inoltre, l'ottimizzazione del Demons si è svolta in condizioni di controllo e non in condizioni sperimentali.

Le prestazioni del metodo migliore garantiscono un DICE medio calcolato sulle 3 zone cerebrali pari all'89% e un overlapping error medio pari al 21%. Tale registrazione mediante Demons presenta quindi buone prestazioni ma, allo stato attuale, ha ancora delle difficoltà di fronte a immagini rumorose e con confini poco delineati. Inoltre, il Demons atlas-based fatica a prescindere dalla morfologia dell'atlante. Queste problematiche possono essere contrastate rifinando la segmentazione con modelli deformabili quali lo Snake o utilizzando un approccio multi-atlante.

Immagini differenti necessitano di pre-processing diversi e l'implementazione di filtri che possano rispondere alle esigenze specifiche del campione di analisi potrebbe essere utile allo scopo di migliorare le segmentazioni. La selezione automatica dei processing, al fine di generare le immagini aggiuntive nell'ambito del Demons multimmagine, potrebbe essere una sfida futura da implementare su diversi dataset, con diverse tecniche di ottimizzazione o con diversi vincoli.

Appendice

Rilevanza dei parametri morfometrici in pazienti presentanti Chiari-I in comorbilità con ASD

Nel periodo di svolgimento del progetto di tesi qui discusso è sorta la possibilità di collaborare con l'Ospedale Pediatrico Meyer di Firenze, fornendo loro supporto nell'analizzare MRI di pazienti pediatriche presentanti Chiari-I in comorbilità con un disturbo dello spettro autistico (ASD). Il fine dell'elaborazione è quello di estrarre informazioni circa la presenza di alcuni indicatori, tra i parametri morfologici cerebrali, atti a prevedere un miglioramento della sintomatologia autistica in pazienti sottoposti a intervento di decompressione.

La necessità di sottoporre pazienti con CM-I a intervento chirurgico è discussa e richiede attente valutazioni da parte del neurochirurgo volta per volta. La varietà del quadro patologico per i pazienti affetti da CM-I ha generato negli anni molte controversie riguardo alla scelta del trattamento chirurgico corretto.

Quando la CM-I è associata all'ASD questa considerazione assume particolare rilevanza, poiché in tali casi, nella gestione del paziente pediatrico, è essenziale valutare se ci sono le condizioni per prevedere un miglioramento dei sintomi della comorbilità dopo l'intervento.

Il presente studio sperimentale è stato progettato per verificare se esistano variazioni morfometriche nelle strutture craniche dei pazienti pediatriche con comorbilità CM-I e ASD che possano servire come indicatori predittivi del quadro sintomatologico dell'autismo post-intervento. Nella gestione di pazienti affetti sia da CM-I che da ASD è cruciale stimare se l'intervento possa portare a un miglioramento significativo dei sintomi autistici, il che renderebbe l'approccio chirurgico estremamente vantaggioso.

Lo studio è stato condotto su 10 pazienti con diagnosi di MC-I e ASD. Essi, nel periodo intercorso tra il 2016 e il 2022, sono stati sottoposti a intervento di PFD dall'equipe del Prof. Flavio Giordano presso l'Ospedale Meyer di Firenze. Di tali pazienti sono disponibili MRI encefaliche sagittali pre-intervento T1-pesate a 1,5 Tesla.

I medici del Meyer, mediante un questionario da loro formulato e composto da 21 domande, hanno indagato un eventuale miglioramento nei 12 mesi successivi all'intervento. I cambiamenti cercati mediante tali domande sono stati nell'ambito del linguaggio, della comprensione e delle interazioni sociali.

Nel dataset in esame su 6 soggetti è stato riscontrato un miglioramento dei sintomi dell'autismo post-intervento di decompressione mentre gli altri 4 non hanno ottenuto beneficio.

Le segmentazioni manuali e le misurazioni sono state realizzate a Firenze in triplice copia mediante un codice MATLAB realizzato a Torino. Per ogni soggetto sono state rilevate le seguenti 11 features:

- angolo del tentorio;
- rapporto tra area del cervelletto e della fossa posteriore (CPF);
- altezza della fossa cranica posteriore (F);
- diametro antero-posteriore del forame magno (H);
- lunghezza del tentorio (I);
- lunghezza del clivus (J);
- ernia tonsillare (K);
- distanza fastigio-forame magno (L);
- distanza pons-forame magno (M);
- distanza corpo calloso-forame magno (N);
- rapporto tra area della fossa posteriore e del cervello (PFB).

Sono state confrontate a coppie le 3 delineazioni manuali per ogni paziente con la metrica dell'overlapping error. Sul totale dei 10 pazienti, le delineazioni delle maschere manuali hanno mostrato un errore di sovrapposizione medio intorno al 6% per il cervello e del circa 10% per cervelletto e fossa posteriore.

Nonostante alcuni parametri siano soggetti a instabilità tra un ciclo di misura e l'altro a causa della scarsa qualità di alcune immagini, si è deciso di inserire tutti i dati raccolti nel dataset per aumentare la numerosità e per addestrare il modello alla variabilità delle misure dei parametri morfometrici. Il dataset completo sul quale si è lavorato quindi consta di 30 campioni.

In *Tabella 9* sono riportate media e deviazione standard di ogni parametro, calcolate considerando tutti e 30 i campioni. Le misure riportate sono unidimensionali per i rapporti tra le aree, in mm per quanto concerne le lunghezze e in gradi per l'angolo.

Considerando le 3 ripetizioni di misure, l'ernia tonsillare è il parametro maggiormente variabile per ogni paziente. Questa considerazione è piuttosto comune nell'analisi di tale misura, vista la sua scarsa estensione, ed è acuita dalla scarsa qualità delle MRI. Questo parametro, sebbene sia

incluso nelle features di interesse, è già largamente impiegato come indice e la trattazione ivi riportata ha come obiettivo quello di ricavare altri predittori, non ci si è quindi troppo soffermati su una così estesa variabilità.

Tabella 9. Misure morfologiche manuali delle features considerate in tale studio.

Features	Misura
Angolo del tentorio	91,47 ± 5,22
CPF	0,60 ± 0,06
F	63,03 ± 6,02
H	22,67 ± 3,75
I	60,65 ± 5,71
J	43,49 ± 5,57
K	6,97 ± 5,93
L	33,40 ± 4,44
M	42,84 ± 5,95
N	64,58 ± 4,52
PFB	0,23 ± 0,03

Ogni paziente è contraddistinto da una classe:

- Classe 1: pazienti che hanno ottenuto un beneficio dei sintomi dell'autismo dopo l'intervento di decompressione della fossa cranica posteriore;
- Classe 0: pazienti che non hanno ottenuto un beneficio dei sintomi dell'autismo dopo l'intervento.

Si è utilizzato un classificatore SVM (Support Vector Machine) per valutare se ci siano tra le features indicatori predittivi del quadro sintomatologico dello spettro autistico post-intervento. Il modello SVM addestrato ha $C=1$, per limitare un po' la flessibilità del modello e permettere maggiore capacità di generalizzazione, e kernel rbf. L'SVM cerca un iperpiano ottimale che separi i dati di input nello spazio delle features trasformate.

Per valutare l'efficacia del modello su un dataset limitato, si è preferito non optare per una classica suddivisione del dataset in training set e test set ma si è adottata la tecnica di cross-

validazione Leave-One-Patient-Out (LOPO), che consiste nell'addestrare il modello su tutti i dati tranne quelli di un paziente e valutarlo su quel singolo paziente, iterando questo processo per tutti i 10 pazienti costituenti il dataset. Ciò ha permesso di utilizzare nella fase di training il maggior numero di campioni e di fornire stime più robuste delle prestazioni del modello, riducendo al minimo la dipendenza da una particolare divisione dei dati. Così procedendo si sono addestrati 10 modelli e, dalla valutazione di questi, sono stati ottenuti 10 score, i quali sono stati uniti nell'output finale del modello, la confusion matrix.

Sulla base della confusion matrix sono state calcolate le seguenti metriche:

- Accuratezza, percentuale di corrette classificazioni;
- Sensibilità (true positive rate o recall), rapporto tra le corrette classificazioni positive rispetto al totale dei veri positivi presenti nei dati;
- Specificità (true negative rate), rapporto tra corrette classificazioni negative rispetto al totale dei veri negativi presenti nei dati;
- Precisione, rapporto tra il numero delle previsioni corrette di un evento positivo sul totale delle volte che il modello lo prevede;
- F1 score, combina precisione e recall nella loro media armonica.

Visto il ridotto dataset e il contenuto numero di features, si è scelta una feature selection manuale per cercare una soluzione esaustiva e si sono dunque testate tutte le possibili combinazioni di parametri alla ricerca dell'insieme che fornisce le prestazioni migliori. Le prestazioni sono state valutate inizialmente solo in termini di accuratezza e il trend del valore massimo di quest'ultima al variare della numerosità della combinazione è riportato in *Figura 28*.

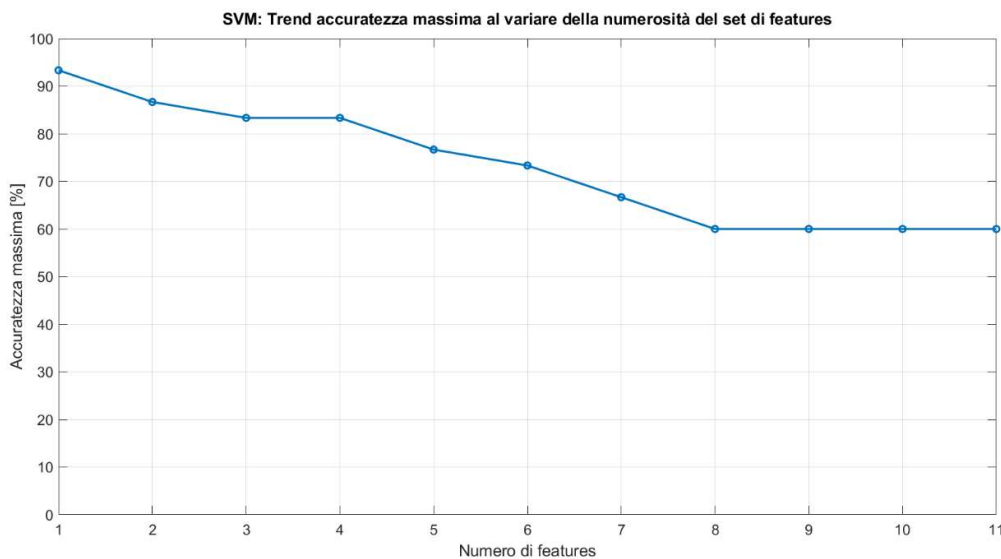


Figura 28. Classificatore SVM: massima accuratezza ottenuta combinando le 11 features in insiemi di diversa numerosità.

L'accuratezza del classificatore in caso di utilizzo di tutte le feature era del 60% e appariva un forte sbilanciamento poiché il modello risultava classificare come positivi tutti i pazienti, come riscontrabile nella confusion matrix sottostante.

0	12
0	18

Sono quindi riportate in *Tabella 10* le combinazioni di 1, 2, 3 e 4 features più promettenti e sono trascurate le combinazioni coinvolgenti un numero maggiore di misure morfometriche poiché le prestazioni risultavano decrescere stabilmente all'aumentare delle caratteristiche.

Tabella 10. Combinazioni di features più promettenti per la classificazione e accuratezza corrispondente: angolo del tentorio (f1), CPF (f2), lunghezza del clivus (f6), PFB (f11), altezza fossa cranica posteriore (f3), lunghezza del tentorio (f5), ernia tonsillare (f7).

Features	Accuratezza
f1	93,33%
f1+ f2	86,67%
f1+ f2+ f6	83,33%
f1+ f2+ f11	83,33%
f1+ f2+ f6+ f11	83,33%
f1+ f3+ f5+ f7	83,33%

Le feature che, se selezionate, garantiscono un modello con accuratezza elevata sono dunque l'angolo del tentorio (f1) solo o combinato con CPF (f2). Queste features compaiono anche nelle altre combinazioni ivi riportate ma le prestazioni risultano leggermente inferiori.

A seguire sono riportate le confusion matrix e le metriche di valutazione (Tabella 11), calcolate sulla base di questa, di un SVM che utilizza solo la feature 1 e di una che utilizza sia la feature 1 che la feature 2.

Nel caso del primo classificatore il paziente 2 (solo una delle misurazioni a esso corrispondente) viene classificato come falso positivo (FP) mentre il paziente 7 (solo uno dei dati a esso corrispondente) viene classificato come falso negativo (FN).

Quando l'angolo del tentorio è accompagnato da CPF gli errori del modello passano da 2 a 4. In questo caso permane l'errore sul paziente 2 che è accompagnato dalla medesima misclassificazione (FP) per una delle misurazioni del paziente 4 e del paziente 6, inoltre il paziente 1 (solo uno dei dati a esso corrispondente) viene classificato come FN.

Considerando che per tutti i pazienti citati le altre misurazioni hanno consentito una corretta classificazione, se si guardasse alla maggioranza di esse anche per tali campioni la definizione dell'outcome sarebbe giusta.

SVM (f1)		SVM (f1+f2)	
11	1	9	3
1	17	1	17

Tabella 11. Prestazioni a confronto tra il classificatore SVM che utilizza solo la feature dell'angolo del tentorio (f1) e quella che lo sfrutta in combinazione con CPF (f2).

Prestazioni SVM (f1)		Prestazioni SVM (f1+f2)	
Accuratezza	93,33%	Accuratezza	86,67%
Sensibilità	94,44%	Sensibilità	94,44%
Specificità	91,67%	Specificità	75,00%
Precisione	94,44%	Precisione	85,00%
F1 score	94,44%	F1 score	89,47%

In *Figura 29* è mostrato il decision boundary del classificatore SVM, quando questo dispone delle informazioni dell'angolo del tentorio e CPF, cioè la frontiera che separa le istanze di due classi diverse nello spazio delle features. Questo confine viene determinato dall'algoritmo SVM durante il processo di addestramento, e il suo obiettivo principale è massimizzare la distanza tra alcuni punti delle due classi, chiamati anche vettori di supporto, e il decision boundary stesso. In generale, il decision boundary di un classificatore SVM è una componente cruciale del modello, poiché determina come il modello in fase di predizione attribuirà a nuovi soggetti la classe di appartenenza.

Inoltre, è stato rappresentato in *Figura 30* il decision boundary del medesimo classificatore quando questo riceve in input il solo angolo del tentorio.

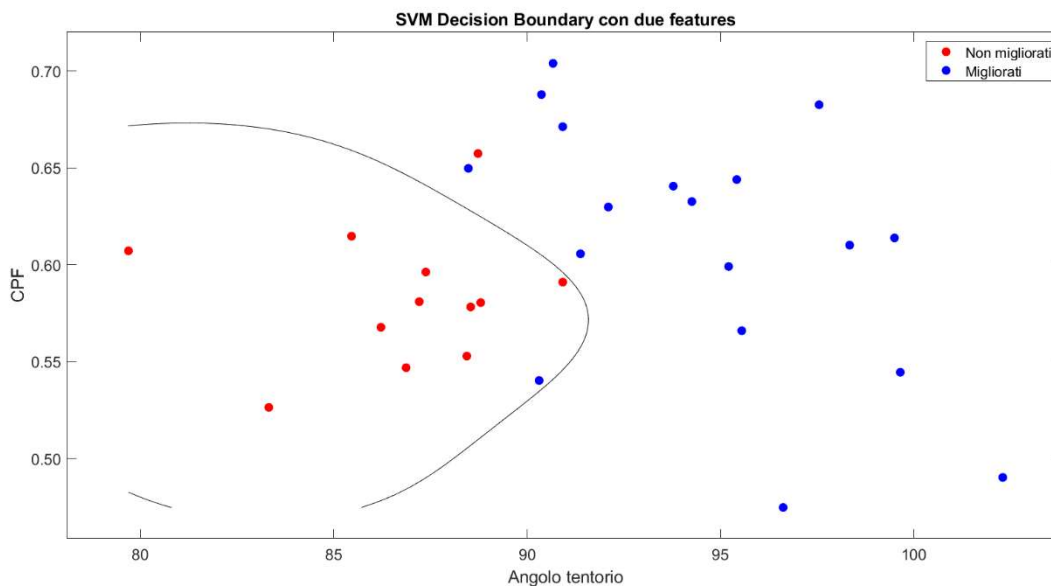


Figura 29. Decision boundary del classificatore SVM nello spazio di angolo del tentorio e CPF.

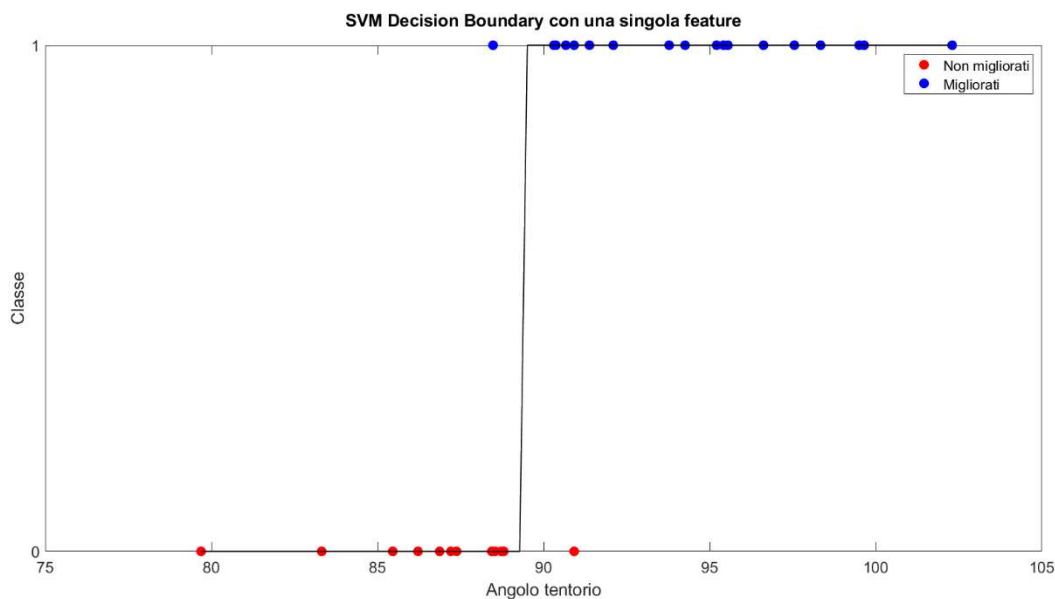


Figura 30. Decision boundary del classificatore binario SVM data la sola feature dell'angolo del tentorio.

La robustezza della feature relativa all'angolo del tentorio nel contesto predittivo è stata convalidata tramite test condotti utilizzando diversi algoritmi di machine learning.

Tra gli altri, al fine di estrarre informazioni maggiormente spendibili in ambito clinico, si è scelto di addestrare anche un classificatore di tipo Binary Tree (BT) mediante il quale è

possibile individuare soglie ottimali nei parametri morfometrici per la classificazione efficace delle istanze. L'algoritmo valuta le diverse features e le rispettive soglie utilizzando un criterio di divisione dei campioni che mira a massimizzare la purezza dei sottoinsiemi risultanti. Ricorsivamente questo procedimento viene applicato a ciascun sottoinsieme creato fino ad realizzarsi di una condizione di stop.

Valutando, come fatto in precedenza con il classificatore SVM, tutte le possibili combinazioni di features si è visto come tanti insiemi con diversa numerosità dessero un'accuratezza del 93,33%, ma si è anche determinato che in questi fosse onnipresente l'angolo del tentorio e che l'algoritmo sia in grado di ottenere queste elevate prestazioni imponendo una soglia solo su fl senza utilizzare le altre informazioni a disposizione.

I pazienti il cui angolo del tentorio misura parimenti o più di $89,55^\circ$ vengono etichettati come appartenenti alla classe 1, migliorati, altrimenti vengono classificati come non migliorati. Questa regola risulta procurare le medesime due misclassificazioni citate precedentemente.

L'angolo del tentorio è risultato quindi, sul ridotto campione considerato, un buon predittore dell'effetto dell'intervento di decompressione della fossa posteriore in termini di riduzione dei sintomi autistici. Valori più elevati di tale parametro sembrano indicare un miglioramento nel decorso post-operatorio mentre a valori ridotti è associata una non variazione della sintomatologia. Sarebbe auspicabile verificare se le prestazioni osservate e le considerazioni osservate persistono su dataset di dimensioni maggiori, al fine di mitigare il rischio di overfitting e garantire la generalizzazione del modello.

L'impiego di tecniche di segmentazione automatica e il filtraggio delle immagini di risonanza magnetica, mirato a stabilizzare le misurazioni dei parametri attraverso vari cicli di acquisizione, potrebbero facilitare una ulteriore ottimizzazione delle prestazioni del modello.

Bibliografia

- [1] T. H. Milhorat, M. Nishikawa, R. W. Kula, and Y. D. Dlugacz, "Mechanisms of cerebellar tonsil herniation in patients with Chiari malformations as guide to clinical management," *Acta Neurochir (Wien)*, vol. 152, no. 7, pp. 1117–1127, Jul. 2010, doi: 10.1007/s00701-010-0636-3.
- [2] AISMAC, "CM-1 e Siringomielia." Accessed: Jun. 19, 2024. [Online]. Available: <https://aismac.org/chiari-1-e-siringomielia/>
- [3] E. Schijman, "History, anatomic forms, and pathogenesis of Chiari I malformations," *Child's Nervous System*, vol. 20, no. 5, pp. 323–328, May 2004. doi: 10.1007/s00381-003-0878-y.
- [4] Humphrey, "Chiari malformations in adults: their surgical and nursing management," *British Journal of Neuroscience Nursing*, 2019.
- [5] Fondazione ARIEL, "Sindrome di Arnold-Chiari."
- [6] P. Ciaramitaro *et al.*, "Diagnosis and treatment of Chiari malformation and syringomyelia in adults: international consensus document," *Neurological Sciences*, vol. 43, no. 2, pp. 1327–1342, Feb. 2022, doi: 10.1007/s10072-021-05347-3.
- [7] L. Mesin *et al.*, "A Machine Learning Approach to Support Treatment Identification for Chiari I Malformation," *Applied Sciences (Switzerland)*, vol. 12, no. 18, Sep. 2022, doi: 10.3390/app12189039.
- [8] R. S. Tubbs, S. Elton, P. Grabb, S. E. Dockery, A. A. Bartolucci, and W. J. Oakes, "Analysis of the Posterior Fossa in Children with the Chiari 0 Malformation."
- [9] A. Urbizu, M. A. Poca, X. Vidal, A. Rovira, J. Sahuquillo, and A. Macaya, "MRI-based morphometric analysis of posterior cranial fossa in the diagnosis of chiari malformation type I," *Journal of Neuroimaging*, vol. 24, no. 3, pp. 250–256, 2014, doi: 10.1111/jon.12007.
- [10] I. Despotović, B. Goossens, and W. Philips, "MRI segmentation of the human brain: Challenges, methods, and applications," *Computational and Mathematical Methods in Medicine*, vol. 2015. Hindawi Limited, 2015. doi: 10.1155/2015/450341.
- [11] L. Fang *et al.*, "Automatic brain labeling via multi-atlas guided fully convolutional networks," *Med Image Anal*, vol. 51, pp. 157–168, Jan. 2019, doi: 10.1016/j.media.2018.10.012.
- [12] C. Mba and T. H. Milhorat, "Chiari I Malformation Redefined: Clinical and Radiographic Findings for 364 Symptomatic Patients [Clinical Studies]," 1999. [Online]. Available: <http://gateway2.ovid.com/ovidweb.cgi>
- [13] L. Mesin, F. Mokabberi, and C. F. Carlino, "Automated Morphological Measurements of Brain Structures and Identification of Optimal Surgical Intervention for Chiari I Malformation," *IEEE J Biomed Health Inform*, vol. 24, no. 11, pp. 3144–3153, Nov. 2020, doi: 10.1109/JBHI.2020.3016886.
- [14] K. A. Gad and D. M. Yousem, "Syringohydromyelia in patients with Chiari I malformation: A retrospective analysis," *American Journal of Neuroradiology*, vol. 38, no. 9, pp. 1833–1838, Sep. 2017, doi: 10.3174/ajnr.A5290.

- [15] J. Siasios, E. Z. Kapsalaki, and K. N. Fountas, "Surgical Management of Patients with Chiari I Malformation," *Int J Pediatr*, vol. 2012, pp. 1–10, 2012, doi: 10.1155/2012/640127.
- [16] J. Baisden, "Controversies in Chiari I malformations," *Surg Neurol Int*, vol. 3, no. 4, p. 232, 2012, doi: 10.4103/2152-7806.98580.
- [17] L. Massimi *et al.*, "Diagnosis and treatment of Chiari malformation type 1 in children: the International Consensus Document", doi: 10.1007/s10072-021-05317-9/Published.
- [18] J. Chen *et al.*, "Comparison of posterior fossa decompression with and without duraplasty for the surgical treatment of Chiari malformation type I in adult patients: A retrospective analysis of 103 patients," *Medicine (United States)*, vol. 96, no. 4, 2017, doi: 10.1097/MD.0000000000005945.
- [19] B. C. Kennedy *et al.*, "Outcomes after suboccipital decompression without dural opening in children with Chiari malformation Type I," *J Neurosurg Pediatr*, vol. 16, no. 2, pp. 150–158, Aug. 2015, doi: 10.3171/2014.12.PEDS14487.
- [20] S. Kalb, L. Perez-Orribo, M. Mahan, N. Theodore, P. Nakaji, and R. E. Bristol, "Evaluation of operative procedures for symptomatic outcome after decompression surgery for Chiari type I malformation," *Journal of Clinical Neuroscience*, vol. 19, no. 9, pp. 1268–1272, Sep. 2012, doi: 10.1016/j.jocn.2012.01.025.
- [21] Z. Yang, T. Dan, and Y. Yang, "Multi-temporal remote sensing image registration using deep convolutional features," *IEEE Access*, vol. 6, pp. 38544–38555, Jul. 2018, doi: 10.1109/ACCESS.2018.2853100.
- [22] L. Gottesfeld Brown, "A Survey of Image Registration Techniques".
- [23] M. Jenkinson and S. Smith, "A global optimisation method for robust affine registration of brain images," 2001. [Online]. Available: www.elsevier.com/locate/media
- [24] A. P. Keszei, B. Berkels, and T. M. Deserno, "Survey of Non-Rigid Registration Tools in Medicine," *Journal of Digital Imaging*, vol. 30, no. 1. Springer New York LLC, pp. 102–116, Feb. 01, 2017. doi: 10.1007/s10278-016-9915-8.
- [25] M. Holden, "A review of geometric transformations for nonrigid body registration," *IEEE Trans Med Imaging*, vol. 27, no. 1, pp. 111–128, Jan. 2008, doi: 10.1109/TMI.2007.904691.
- [26] K. O. Babalola *et al.*, "An evaluation of four automatic methods of segmenting the subcortical structures in the brain," *Neuroimage*, vol. 47, no. 4, pp. 1435–1447, Oct. 2009, doi: 10.1016/j.neuroimage.2009.05.029.
- [27] A. Klein *et al.*, "Evaluation of 14 nonlinear deformation algorithms applied to human brain MRI registration," *Neuroimage*, vol. 46, no. 3, pp. 786–802, Jul. 2009, doi: 10.1016/j.neuroimage.2008.12.037.
- [28] J. B. A. Maintz and M. A. Viergever, "A survey of medical image registration," 1998.
- [29] J.-P. Thirion, "Image matching as a diffusion process: an analogy with Maxwell's demons," 1998. [Online]. Available: <http://www.inria.fr/epidaure/personnel/thirion/thirion.html>
- [30] L. Mesin, "Balanced multi-image demons for non-rigid registration of magnetic resonance images," *Magn Reson Imaging*, vol. 74, pp. 128–138, Dec. 2020, doi: 10.1016/j.mri.2020.09.013.

- [31] T. Vercauteren, X. Pennec, A. Perchant, and N. Ayache, "Diffeomorphic demons: efficient non-parametric image registration.," *Neuroimage*, vol. 45, no. 1 Suppl, 2009, doi: 10.1016/j.neuroimage.2008.10.040.
- [32] S. Mirjalili and A. Lewis, "The Whale Optimization Algorithm," *Advances in Engineering Software*, vol. 95, pp. 51–67, May 2016, doi: 10.1016/j.advengsoft.2016.01.008.
- [33] M. Nabahat, F. Modarres Khiyabani, and N. Jafari Navmipour, "Optimization of bilateral filter parameters using a whale optimization algorithm," *Research in Mathematics*, vol. 9, no. 1, 2022, doi: 10.1080/27684830.2022.2140863.
- [34] MATLAB, "Interior Point Algorithm in fmincon."