

Unmixing spettrale in imaging fotoacustico con LSTM: robustezza alla melanina e riduzione spettrale

Abstract

L'imaging fotoacustico multispettrale rappresenta una tecnologia emergente nel campo della diagnostica per immagini, con il potenziale di fornire stime non invasive e localizzate della saturazione di ossigeno (sO_2) nei tessuti biologici. Questa informazione, ottenibile a partire dalla risposta spettrale dei cromofori ematici, potrebbe contribuire significativamente all'identificazione precoce di condizioni patologiche come tumori, ischemie o stati infiammatori.

Tuttavia, le metodologie attualmente disponibili presentano importanti limitazioni, in particolare per quanto riguarda la dipendenza dal numero di lunghezze d'onda acquisite e la presenza di interferenze ottiche dovute a cromofori dominanti come la melanina. Tali fattori compromettono l'accuratezza delle stime e ostacolano la generalizzazione dei modelli a soggetti con caratteristiche fisiologiche eterogenee.

Alla luce di queste criticità, gli obiettivi principali del presente lavoro sono stati due: ridurre la dipendenza dal numero di lunghezze d'onda disponibili e migliorare l'affidabilità della stima della saturazione in presenza di elevate concentrazioni di melanina, incrementando così la generalizzabilità del metodo.

A tal fine, si propone un approccio alternativo basato su reti neurali ricorrenti di tipo Long Short-Term Memory (LSTM), progettato per effettuare l'unmixing spettrale in modo adattivo e non lineare. Il modello riceve in input sequenze spettrali estratte da singoli pixel delle immagini multispettrali, ciascuna rappresentata da una serie di 21 valori corrispondenti alle lunghezze d'onda utilizzate.

Pur mantenendo invariata l'architettura della rete, il modello è stato addestrato su diversi dataset simulati mediante il framework SIMPA, variando la concentrazione di melanina nei

tessuti simulati. A tal fine, è stato utilizzato il parametro frazione volumetrica di melanina (MVF), che rappresenta la frazione volumetrica di tessuto occupata dalla melanina, con valori indicativamente compresi tra 0.01 e 0.4. Contestualmente, sono state simulate condizioni di qualità del segnale variabile, introducendo degradazioni spettrali mirate per riflettere l'effetto del rumore sperimentale. In particolare, è stato modellato un peggioramento della rappresentazione spettrale nella regione del vicino infrarosso inferiore, per simulare l'assorbimento prevalente della melanina e la ridotta penetrazione della luce.

Il modello è stato testato sia su dati simulati che su acquisizioni in vivo, e confrontato con il metodo tradizionale di Linear Unmixing. Su dati simulati con 21 lunghezze d'onda e bassa concentrazione di melanina, il modello LSTM ha ottenuto un errore assoluto mediano (MAE) di circa 7.7%, rispetto al 12% del Linear Unmixing. Tale differenza si amplifica in scenari con alta frazione volumetrica di melanina (MVF compresa tra 0.1 e 0.4), dove il metodo lineare mostra un degrado delle prestazioni con MAE fino a 43%, mentre l'approccio LSTM mantiene errori più contenuti, attorno al 13%. Questi risultati dimostrano il potenziale dell'approccio LSTM nel migliorare l'affidabilità dell'unmixing spettrale, rendendolo più adatto ad applicazioni cliniche su popolazioni eterogenee.

Capitolo 1 – Introduzione

1.1 Contesto e motivazioni

L'imaging fotoacustico è una tecnica emergente nell'ambito della diagnostica biomedica, in grado di combinare il contrasto ottico con la risoluzione spaziale tipica dell'imaging ultrasonico. Questa metodologia si basa sull'effetto fotoacustico, un fenomeno fisico che si manifesta quando un materiale assorbe radiazione elettromagnetica—tipicamente nel vicino infrarosso (NIR)—e converte parte di tale energia in calore. L'aumento localizzato della temperatura provoca un'espansione termica che, a sua volta, genera onde acustiche rilevabili mediante trasduttori a ultrasuoni [1].

In ambito biomedico, questa tecnologia consente di acquisire immagini ad alto contrasto funzionale, sfruttando le proprietà di assorbimento dei cromofori endogeni, quali l'emoglobina (Hb), l'emoglobina ossigenata (HbO₂) e la melanina. Questi cromofori

mostrano spettri di assorbimento caratteristici in funzione della lunghezza d'onda, generalmente compresi tra 700 e 900 nm [2]. Durante un'acquisizione multispettrale, il tessuto viene irradiato a diverse lunghezze d'onda, e le onde acustiche generate vengono raccolte nel dominio temporale da una schiera di sensori. I segnali grezzi vengono poi elaborati con algoritmi di ricostruzione—tra cui il Delay-and-Sum (DAS) è uno dei più diffusi—per produrre immagini fotoacustiche [3].

Oltre alla morfologia tissutale, l'imaging fotoacustico consente di stimare parametri funzionali, come la saturazione di ossigeno (sO_2), grazie all'analisi spettrale dei segnali fotoacustici legati all'assorbimento differenziale di Hb e HbO₂. La possibilità di ottenere mappe quantitative di ossigenazione a livello locale rappresenta un importante progresso nella medicina diagnostica non invasiva, con potenziali applicazioni nel monitoraggio di tumori, ischemie, infiammazioni e altre condizioni patologiche [4].

1.2 Problematiche attuali

Nonostante il grande potenziale, la stima quantitativa dell'ossigenazione mediante imaging fotoacustico presenta ancora importanti limitazioni pratiche e teoriche. Tra le principali criticità si annoverano l'eterogeneità ottica dei tessuti, la diffusione e assorbimento non uniforme della luce, e la presenza di artefatti acustici dovuti a riflessioni e geometrie anatomiche complesse [5].

In particolare, la concentrazione di melanina nella pelle rappresenta una sfida significativa: l'elevato assorbimento superficiale può alterare la distribuzione della luce nel tessuto e causare errori nella stima della sO_2 , generando una sovrastima nei soggetti con elevata pigmentazione cutanea [6]. Inoltre, molti metodi di unmixing tradizionali richiedono un numero elevato di lunghezze d'onda per funzionare correttamente, il che limita l'adozione di dispositivi a bassa risoluzione spettrale, ad esempio quelli portatili o clinicamente accessibili.

1.3 Approccio proposto

Al fine di superare queste limitazioni, negli ultimi anni si è assistito a una crescente attenzione verso metodi data-driven, in particolare quelli basati su reti neurali profonde. Questi approcci offrono la possibilità di modellare in modo flessibile le relazioni non lineari tra spettro e concentrazione cromoforica, senza necessità di assumere modelli fisici

espliciti, e si sono dimostrati efficaci in condizioni di rumore, distorsioni spettrali e limitate bande disponibili [7, 8].

In questa tesi si propone un modello basato su reti neurali ricorrenti (LSTM), progettato per effettuare l'unmixing spettrale su dati fotoacustici acquisiti con un numero variabile di lunghezze d'onda. Il modello è stato addestrato e testato sia su dati simulati che su acquisizioni in vivo, con l'obiettivo di migliorare l'accuratezza della stima dell'ossigenazione ematica in presenza di melanina e con risoluzione spettrale limitata. Le performance del modello sono state confrontate con quelle ottenute mediante Linear Unmixing, metodo standard largamente utilizzato in letteratura.

1.4 Obiettivi della tesi

Questa tesi mira a contribuire al miglioramento dell'unmixing spettrale nei segnali fotoacustici attraverso l'utilizzo di tecniche di deep learning. Gli obiettivi principali sono:

- Ridurre la dipendenza dell'unmixing dalla concentrazione di melanina, al fine di minimizzare l'effetto dell'assorbanza superficiale e garantire stime robuste e coerenti della sO_2 anche in soggetti con diversa pigmentazione cutanea.
- Ridurre la dipendenza dal numero di lunghezze d'onda, sviluppando un modello in grado di operare anche con acquisizioni multispettrali limitate (3–5 bande), migliorando così la compatibilità con dispositivi a bassa risoluzione e l'applicabilità clinica.

1.5 Struttura della tesi

La tesi è articolata come segue:

- Il Capitolo 1 introduce al contesto alle motivazioni e agli obiettivi della tesi.
- Il Capitolo 2 storia e principi fisici dell'effetto fotoacustico.
- Il Capitolo 3 discute il funzionamento dell'imaging fotoacustico in ambito biomedico, con attenzione alla ricostruzione e ai parametri funzionali.
- Il Capitolo 4 descrive i metodi di unmixing spettrale basati su modelli fisici, tra cui il Linear Unmixing.
- Il Capitolo 5 presenta l'architettura LSTM proposta e il workflow sperimentale.
- Il Capitolo 6 riporta i risultati sperimentali e le analisi comparative.
- Il Capitolo 7 conclude il lavoro e discute gli sviluppi futuri.

Capitolo 2 – Storia dell'effetto fotoacustico e principi fisici

2.1 Prime applicazioni medicali dell'effetto fotoacustico

Le prime indagini sull'applicazione biomedica dell'effetto fotoacustico risalgono al 1964, quando Amar et al. condussero esperimenti in vivo sugli occhi di coniglio, utilizzando un laser a rubino [13]. I risultati dimostrarono che l'irradiazione non provocava danni alla retina e che, in corrispondenza di ciascun impulso, il rilevatore registrava una sequenza di transitori acustici. Gli autori eseguirono inoltre test su campioni umani ex vivo, confermando la capacità della tecnica di generare onde elastiche in risposta a impulsi ottici brevi.

Un contributo fondamentale fu fornito nel 1981 da Bowen, considerato uno dei pionieri nell'impiego dell'effetto termoacustico per l'imaging dei tessuti molli. Egli ipotizzò l'utilizzo di diverse forme di radiazione, inclusa la corrente elettrica, per generare onde acustiche con l'obiettivo di rivelare caratteristiche interne dei tessuti altrimenti non osservabili. In collaborazione con il suo gruppo di ricerca, Bowen dimostrò sperimentalmente la generazione di segnali termoacustici in materiali biologici equivalenti e presentò i primi segnali acquisiti in vivo da un braccio umano [14].

Successivamente, Olsen e Lin realizzarono le prime immagini bidimensionali attraverso l'uso di microonde, irradiando un modello anatomico di mano, mentre Cross et al. studiarono la risposta acustica dell'aorta umana post-mortem esposta a impulsi laser nel visibile e nell'ultravioletto.

Negli anni '90, il settore subì una forte espansione grazie a una serie di studi sperimentali in vivo. In particolare, Chen et al. svilupparono una sonda fotoacustica dotata di un laser Nd:YAG integrato in una sonda ad ultrasuoni, ottenendo immagini da un dito umano [15]. Questo decennio segnò una svolta significativa nell'evoluzione della tecnologia, che culminò nel 1994 con l'acquisizione di immagini fotoacustiche da una soluzione lipidica marcata internamente mediante mezzo di contrasto ottico.

2.2 Dalla scoperta dell'effetto fotoacustico alla stima della saturazione locale

Dopo le prime osservazioni sperimentali dell'effetto fotoacustico in ambito biomedico negli anni '60 e '70 [13], la tecnologia ha conosciuto uno sviluppo costante, che ha condotto a una progressiva estensione delle sue applicazioni. Inizialmente impiegata per visualizzare strutture anatomiche e ottenere immagini ad alto contrasto, la tecnica ha gradualmente assunto un ruolo sempre più orientato alla quantificazione di informazioni funzionali.

A partire dagli anni '90, grazie al miglioramento delle sorgenti laser, dei trasduttori a ultrasuoni e dei sistemi di acquisizione dati, si è iniziato a esplorare la possibilità di stimare parametri fisiologici nei tessuti, tra cui la saturazione di ossigeno (sO_2) [14], [15]. Questa ambizione ha rappresentato una svolta significativa: se da un lato la visualizzazione della morfologia era già consolidata, dall'altro la misurazione della saturazione locale apriva scenari diagnostici completamente nuovi.

L'idea che fosse possibile ottenere mappe non invasive e localizzate dello stato di ossigenazione ematica ha catalizzato l'interesse della comunità scientifica. Nel corso degli anni 2000, i progressi nelle tecniche multispettrali e di modellazione dell'assorbimento ottico hanno permesso di iniziare a stimare quantitativamente la distribuzione dei principali cromofori endogeni [4], [5].

Con la crescente maturità del settore, la stima della saturazione locale è diventata uno degli obiettivi centrali della ricerca in fotoacustica, come testimoniato da numerosi studi

sperimentali e teorici pubblicati nell'ultimo decennio [6], [7]. Oggi, la capacità di ottenere informazioni funzionali con risoluzione spaziale rappresenta una delle frontiere più promettenti dell'imaging biomedico.

Riferimenti bibliografici

- [1] M. Xu and L. V. Wang, "Photoacoustic imaging in biomedicine," *Review of Scientific Instruments*, vol. 77, no. 4, p. 041101, 2006. DOI: [10.1063/1.2195024](https://doi.org/10.1063/1.2195024)
- [2] Jacques, S. L. (2013). Optical properties of biological tissues: a review. *Physics in Medicine & Biology*, 58(11), R37–R61.
- [3] Xu, M., & Wang, L. V. (2006). Photoacoustic imaging in biomedicine. *Review of Scientific Instruments*, 77(4), 041101.
- [4] Wang, L. V., & Yao, J. (2016). A practical guide to photoacoustic tomography in the life sciences. *Nature Methods*, 13(8), 627–638.
- [5] Cox, B., Laufer, J. G., Arridge, S. R., & Beard, P. C. (2012). Quantitative spectroscopic photoacoustic imaging: a review. *Journal of Biomedical Optics*, 17(6), 061202.
- [6] Gröhl, J., Schellenberg, M., Dreher, K., & Maier-Hein, L. (2021). Learned spectral decoloring enables photoacoustic oximetry. *Scientific Reports*, 11(1), 1–11.
- [7] Olefir, I., Hohmann, M., et al. (2020). Deep Learning-Based Spectral Unmixing for Photoacoustic Imaging of Tissue Oxygen Saturation. *Photoacoustics*, 20, 100197.

[8] Gröhl, J., et al. (2021). Deep learning for biomedical photoacoustic imaging: a review. *Journal of Biomedical Optics*, 26(4), 040901.