

# POLITECNICO DI TORINO

**Corso di Laurea Magistrale  
in Ingegneria Biomedica**

**Tesi di Laurea Magistrale**

**Simulazione di immagini ad ultrasuoni multi-  
tessuto: confronto tra immagini cliniche e  
simulate a diversi stadi patologici**



**Relatore**

Prof. Filippo Molinari

**Correlatore**

Ing. Kristen Meiburger

**Candidato**

Alberto Campo

A.A. 2018/2019



# INDICE

<b>Introduzione</b> .....	9
<b>1 Principi di funzionamento dell'ecografia</b> .....	11
1.1 Fisica degli ultrasuoni .....	11
1.1.1 Generalità .....	11
1.1.2 Interazione degli ultrasuoni con i tessuti.....	14
1.2 Ecografi .....	16
1.2.1 Sonde e trasduttori .....	18
1.2.2 Geometria e risoluzione del fascio .....	21
1.2.3 Caratteristiche dell'impulso a ultrasuoni.....	24
1.2.4 Tecniche di scansione .....	24
1.2.4.1 A-Mode .....	24
1.2.4.2 B-Mode .....	25
1.2.4.3 M-Mode .....	26
1.2.4.4 Flussimetria Doppler.....	27
1.2.5 Formazione dell'immagine .....	27
1.2.6 Artefatti in ecografia .....	28
<b>2 La tiroide</b> .....	31
2.1 Morfologia in adulti sani.....	31
2.2 Fisiologia e funzione .....	32
2.3 Stati patologici .....	33
2.3.1 Noduli.....	33
2.3.2 Gozzo o struma .....	33
2.3.3 Tiroidite.....	33
2.3.4 Neoplasie .....	34
<b>3 Il fegato</b> .....	36
3.1 Morfologia e funzioni.....	36
3.2 Stati patologici .....	38
3.2.1 Cirrosi epatica .....	38
3.2.2 Steatosi epatica.....	39
<b>4 Realizzazione delle immagini simulate</b> .....	40
4.1 Creazione dei fantocci .....	41
4.1.1 Fantocci di tiroide .....	41
4.1.2 Fantocci di fegato.....	47

4.1.3	Algoritmo ISODATA.....	54
4.2	Simulazione delle immagini tramite software FAMUS II .....	56
4.2.1	FAMUS II.....	56
4.2.1.1	Teoria .....	57
4.2.2	Parametri di simulazione utilizzati.....	60
4.3	Ricostruzione dell'immagine a partire dai segnali RF .....	63
<b>5</b>	<b>Confronto tra immagini cliniche ed immagini simulate .....</b>	<b>70</b>
5.1	Parametri tissutali.....	70
5.1.1	Grey-Level Co-Occurence Matrix (GLCM).....	71
5.1.2	Gray-Level Run-Length Matrix (GLRLM) .....	76
5.2	MANOVA (Multivariate Analysis of Variance) .....	79
5.3	Risultati ottenuti dalla MANOVA .....	81
5.4	ANN (Artificial Neural Network) .....	86
5.5	Reti neurali implementate .....	90
<b>6</b>	<b>Conclusioni .....</b>	<b>97</b>
	Bibliografia.....	100
	Ringraziamenti.....	104



## INDICE DELLE FIGURE

Figura 1.1 - Rarefazione e compressione di onde sonore .....	11
Figura 1.2 - Grandezze caratteristiche di un'onda acustica .....	14
Figura 1.3 - Riflessione e rifrazione di un'onda acustica.....	15
Figura 1.4 - Schema a blocchi di un ecografo .....	18
Figura 1.5 - Elementi costitutivi di una sonda ecografica [Fonte: <a href="https://www.slideshare.net/">https://www.slideshare.net/</a> ]...	19
Figura 1.6 - Schema di scansione di una sonda non Phased-Array .....	20
Figura 1.7 - Schema di scansione di una sonda Phased-Array.....	20
Figura 1.8 - Sonda lineare [Fonte: <a href="http://www.gimaitaly.com">http://www.gimaitaly.com</a> ] .....	21
Figura 1.9 - Sonda convex [Fonte: <a href="http://www.gimaitaly.com">http://www.gimaitaly.com</a> ] .....	21
Figura 1.10 - Sonda microconvex [Fonte: <a href="http://www.gimaitaly.com">http://www.gimaitaly.com</a> ].....	21
Figura 1.11 - Zone di un fascio ad ultrasuoni.....	22
Figura 1.12 - Geometria di un fascio ad ultrasuoni .....	22
Figura 1.13 - Esempio dell'andamento temporale di un impulso ad ultrasuoni .....	24
Figura 1.14 - Modalità di scansione A-Mode .....	25
Figura 1.15 - Modalità di scansione B-Mode .....	26
Figura 1.16 - Modalità di scansione M-Mode.....	26
Figura 1.17 - Formazione dell'immagine ecografica .....	28
Figura 2.1 - Morfologia della tiroide [Fonte: <a href="https://www.chirurgia-endocrina.it/">https://www.chirurgia-endocrina.it/</a> ].....	31
Figura 2.2 - L'immagine di sinistra mostra l'esempio di un'immagine ecografica di tiroide sana, mentre l'immagine di destra mostra l'esempio di un'immagine di tiroide patologica .....	33
Figura 3.1 - Morfologia fegato [Fonte: <a href="https://detoxkitshop.com/">https://detoxkitshop.com/</a> ] .....	36
Figura 3.2 - Esempio di immagine ecografica di fegato sano .....	37
Figura 3.3 - Esempio di immagine ecografica di fegato affetto da cirrosi epatica .....	38
Figura 3.4 - Esempio di immagine ecografica di fegato affetto da steatosi epatica.....	39
Figura 4.1 - Workflow del processo di realizzazione delle immagini simulate .....	40
Figura 4.2 - GUI per la realizzazione dei fantocci di tiroide .....	41
Figura 4.3 - Selezione dell'interfaccia pelle/altri tessuti per immagine di tiroide.....	42
Figura 4.4 - Selezione del contorno della tiroide.....	42
Figura 4.5 - Selezione dei punti per l'ottenimento delle dimensioni fisiche dei pixel.....	44
Figura 4.6 - Esempio di fantoccio di tiroide .....	45
Figura 4.7 - Workflow del processo di generazione dei fantocci di tiroide .....	46
Figura 4.8 - GUI per la realizzazione di fantocci di fegato .....	47
Figura 4.9 - Immagine ecografica clinica di fegato .....	48
Figura 4.10 - Maschera binaria .....	48

Figura 4.11 - Porzione di immagine ecografica selezionata mediante maschera binaria .....	49
Figura 4.12 - Immagine originale all'i-esima iterazione.....	49
Figura 4.13 - Immagine 'appiattita' all'i-esima iterazione .....	50
Figura 4.14 - Immagine rettificata .....	50
Figura 4.15 - Selezione dell'interfaccia pelle/altri tessuti per immagine di fegato .....	51
Figura 4.16 - Selezione del contorno del fegato .....	51
Figura 4.17 - Esempio di fantoccio di fegato .....	52
Figura 4.18 - Workflow del processo di generazione dei fantocci di fegato .....	53
Figura 4.19- Workflow algoritmo ISODATA .....	55
Figura 4.20 - Illustrazione semplificata del metodo di risposta all'impulso per predire la risposta di trasmissione/ricezione di un array di elementi usando l'approssimazione sorgente/ricevitore puntuale.....	56
Figura 4.21 - Relazioni geometriche di un array di sorgenti puntiformi:.....	57
Figura 4.22 - Vettori che definiscono le posizioni di una fonte e la posizione di uno scatterer arbitrario .....	58
Figura 4.23 - Workflow degli step per la ricostruzione dell'immagine a partire dai segnali RF .....	64
Figura 4.24 - Confronto tra immagine clinica e simulata di tiroide sana.....	65
Figura 4.25 - Confronto tra immagine clinica e simulata di tiroide con lesione maligna .....	66
Figura 4.26 - Confronto tra immagine clinica e simulata di fegato sano.....	67
Figura 4.27 - Confronto tra immagine clinica e simulata di fegato affetto da cirrosi epatica.....	68
Figura 5.1 - Direzioni di generazione delle GLCM.....	71
Figura 5.2 - Direzioni di generazione delle GLRLM .....	78
Figura 5.3 - Esempio della logica del test di ipotesi univariata.....	79
Figura 5.4 - Esempio della logica del test di ipotesi multivariata .....	80
Figura 5.5 - Plot delle variabili canoniche per immagini cliniche di tiroide .....	83
Figura 5.6 - Plot delle variabili canoniche per immagini simulate di tiroide .....	83
Figura 5.7 - Plot delle variabili canoniche per immagini cliniche + simulate di tiroide .....	84
Figura 5.8 - Plot delle variabili canoniche per immagini cliniche di fegato .....	84
Figura 5.9 - Plot delle variabili canoniche per immagini simulate di fegato.....	85
Figura 5.10 - Plot delle variabili canoniche per immagini cliniche + simulate di fegato.....	85
Figura 5.11 - Neurone biologico .....	86
Figura 5.12 - Neurone artificiale .....	86
Figura 5.13 - Esempio di rete neurale multilayer .....	87
Figura 5.14 - Andamento dell'errore di validazione e di training al variare del numero di iterazioni .....	89
Figura 5.15 - Schematizzazione del metodo leave-one-out .....	90

Figura 5.16 - Schematizzazione del metodo k-fold.....	90
Figura 5.17 - Architettura rete neurale per immagini cliniche di tiroide.....	91
Figura 5.18 - Architettura rete neurale per immagini simulate di tiroide .....	92
Figura 5.19 - Architettura rete neurale per immagini cliniche + simulate di tiroide .....	92
Figura 5.20 - Architettura rete neurale per immagini cliniche di fegato .....	93
Figura 5.21 - Architettura rete neurale per immagini simulate di fegato .....	94
Figura 5.22 - Architettura rete neurale per immagini cliniche + simulate di fegato .....	94



## Indice delle tabelle

Tabella 1.1 - Densità, velocità di propagazione delle onde acustiche e impedenza acustica dei principali tessuti [5] .....	13
Tabella 1.2 - Valori di $\alpha$ per alcuni tessuti biologici .....	15
Tabella 1.3 - Coefficienti di riflessione al passaggio tra alcuni tessuti biologici .....	16
Tabella 1.4 - Coefficienti di riflessione al passaggio tra alcuni tessuti biologici .....	16
Tabella 4.1 - Corrispondenza indice/tessuto per fantocci di tiroide .....	43
Tabella 4.2 - Corrispondenza indice/tessuto per fantocci di fegato.....	51
Tabella 4.3 - Coefficienti di backscatterer, impedenza acustica e attenuazione lineare utilizzati per la simulazione di immagini di tiroide .....	60
Tabella 4.4 - Coefficienti di backscatterer, impedenza acustica e attenuazione lineare utilizzati per la simulazione di immagini di fegato .....	60
Tabella 4.5 - Parametri generali impostati per la simulazione .....	61
Tabella 4.6 – Proprietà dei trasduttori impostate per la simulazione.....	61
Tabella 4.7 - Proprietà di scansione impostate per la simulazione .....	62
Tabella 4.8 - Impostazioni immagine utilizzate per la simulazione .....	62
Tabella 5.1 - Matrice di co-occorrenza in forma generale.....	72
Tabella 5.2 - Esempio di immagine a toni di grigio.....	73
Tabella 5.3 - Esempio di matrici di co-occorrenza per 0°,45°,90° e 135°.....	73
Tabella 5.4 - Esempio di immagine a toni di grigio.....	76
Tabella 5.5 - GLRLM per un angolo di 0°.....	77
Tabella 5.6 - Valore del parametro d per i diversi set di immagini.....	82
Tabella 5.7 - 5 variabili maggiormente discriminanti per immagini di tiroide.....	82
Tabella 5.8 - 5 variabili maggiormente discriminanti per immagini di fegato.....	82
Tabella 5.9 - Confusion-matrix ottenuta dalla classificazione di immagini cliniche di tiroide.....	91
Tabella 5.10 - Confusion-matrix ottenuta dalla classificazione di immagini simulate di tiroide .....	92
Tabella 5.11 - Confusion-matrix ottenuta dalla classificazione di immagini cliniche + simulate di tiroide.....	93
Tabella 5.12 - Confusion-matrix ottenuta dalla classificazione di immagini cliniche di fegato.....	93
Tabella 5.13 - Confusion-matrix ottenuta dalla classificazione di immagini simulate di fegato .....	94
Tabella 5.14 - Confusion-matrix ottenuta dalla classificazione di immagini cliniche + simulate di fegato.....	95



## Introduzione

Le simulazioni di immagini ecografiche assumono un ruolo importante in quanto possono essere utili nella convalida di nuove tecniche di acquisizione ed elaborazione, nello studio di numerose patologie e lesioni non visibili ad occhio nudo mediante l'utilizzo di parametri tissutali e nell'ampliamento di database di immagini sulla base dei quali sviluppare algoritmi di apprendimento automatico, oltre che nella formazione di medici, clinici e tecnologi.

I vantaggi più significativi derivanti dall'utilizzo di simulatori includono costi di formazione molto ridotti e la possibilità di presentare un ampio assortimento di condizioni cliniche, incluse quelle raramente osservabili nella pratica clinica; pertanto uno degli attributi più importanti di un sistema di simulazione riguarda la capacità di rappresentare la realtà fisica in modo più realistico possibile.

L'obiettivo del presente lavoro di tesi è quello di verificare che l'informazione contenuta all'interno delle immagini realizzate mediante l'utilizzo del simulatore di immagini ecografiche FAMUS II (Fast and Mechanistic Ultrasound Simulator), ed estratta attraverso una serie di parametri di tessitura, sia la medesima di quella contenuta all'interno delle immagini cliniche dalle quali sono state ottenute.

Il primo passo per la realizzazione delle immagini simulate è stato quello di realizzare, mediante software Matlab R2018a, dei fantocci, ovvero una ricostruzione 3D delle varie tipologie di tessuti presenti all'interno delle immagini ecografiche a disposizione nel database, il quale contiene immagini ecografiche benigne e patologiche relative ad esami di tiroide e fegato

Una volta ottenuti i fantocci si è proceduto con la simulazione vera e propria delle immagini tramite l'utilizzo del software FAMUS II.

Dalla totalità di immagini simulate e cliniche sono poi stati estratti diversi parametri di tessitura utilizzando i metodi della Grey-Level Co-Occurrence Matrix (GLCM) e della Gray-Level Run-Length Matrix (GLRLM) per un totale di 45 features per ogni immagine.

È stata poi effettuata un'analisi multivariata della varianza (MANOVA) con il duplice scopo di valutare se le immagini relative a diversi stati patologici possano essere considerate come popolazioni nettamente separate tra loro o meno e per risalire a quali delle features estratte avessero il maggior potere discriminante.

Infine, sono state realizzate delle reti neurali artificiali (ANNs) con le quali sono state classificate prima le immagini cliniche e le immagini simulate separatamente e poi l'insieme di entrambe; si è poi valutata la classificazione risultante allo scopo di verificare se l'informazione contenuta all'interno delle immagini simulate fosse coerente con quella contenuta all'interno delle immagini cliniche.



# 1 Principi di funzionamento dell'ecografia

Sin dalla sua nascita, l'ecografia applicata alla diagnostica medica, ha ottenuto un grande successo sia tra gli operatori che tra i pazienti; questo è dovuto al grande numero di vantaggi che questa tecnica ha in confronto alle altre tecniche di imaging diagnostico maggiormente utilizzate come risonanza magnetica, radiografia o TC.

Le immagini ecografiche sono ottenute mediante dispositivi che non fanno uso di radiazioni ionizzanti, gli ultrasuoni, per questo motivo questi dispositivi sono i più utilizzati per quanto riguarda esami di monitoraggio e sono gli unici a poter essere utilizzati anche su donne in gravidanza; un ulteriore vantaggio è l'elevata risoluzione temporale che consente, ad esempio nel caso dell'ecocardiografia, la visione in real-time del muscolo cardiaco.

In oltre lo svolgimento di un esame ecografico risulta molto veloce e non richiede una lunga e complessa preparazione del paziente come del caso di altre tecniche di imaging medicale.

Per contro, le immagini ecografiche possiedono una minore risoluzione spaziale ed un elevato grado di rumorosità.

## 1.1 Fisica degli ultrasuoni

### 1.1.1 Generalità

Gli ultrasuoni sono delle onde meccaniche sonore di compressione e rarefazione che hanno bisogno di un mezzo fisico di supporto, come l'aria o i tessuti del corpo umano, per propagarsi.

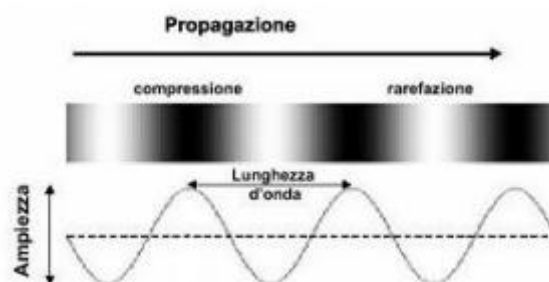


Figura 1.1 - Rarefazione e compressione di onde sonore [3]

Trasferiscono al mezzo ai quali vengono applicate solamente energia meccanica eccitando le molecole del mezzo stesso; tali onde sono caratterizzate da frequenze superiori e quelle udibili dagli esseri umani, tipicamente maggiori a 20 KHz.

La generazione dell'onda avviene tramite un elemento vibrante che trasferisce il suo movimento alle particelle del mezzo le quali iniziano ad oscillare e, a loro volta, a causa dell'interazione elastica, trasmettono il loro moto vibratorio in direzione trasversale e longitudinale alle particelle vicine, senza trasporto di energia.

I suoni, e di conseguenza anche gli ultrasuoni, sono fisicamente descritti da diversi parametri e grandezze.

La frequenza  $f$  rappresenta il numero di oscillazioni compiute in un secondo durante la propagazione nel mezzo e corrisponde all'inverso del periodo  $T$ :

$$f = \frac{1}{T}$$

Un'onda sonora viene classificata come ultrasuono se possiede una frequenza compresa tra 20 KHz e alcune centinaia di MHz.

La lunghezza d'onda  $\lambda$  rappresenta la distanza percorsa dall'onda nel tempo di un periodo; la lunghezza d'onda risulta essere direttamente proporzionale alla velocità di propagazione  $c$  ed inversamente proporzionale alla frequenza:

$$\lambda = \frac{c}{f} = cT$$

La velocità di propagazione degli ultrasuoni dipende dal mezzo in cui essi si propagano e varia sulla base della comprimibilità e della densità del mezzo di propagazione stesso, secondo la seguente legge:

$$c = \lambda f$$

dove  $v$  è la velocità di propagazione dell'onda nel mezzo,  $f$  è la frequenza d'onda e  $\lambda$  è la lunghezza d'onda, per quando riguarda i tessuti umani la velocità di propagazione si considera costante e pari a circa:

- 300 m/s per l'aria e quasi tutti i gas;
- 1540 m/s per i tessuti ad alto contenuto di H<sub>2</sub>O (tessuti molli);
- 4000 m/s per l'osso.

Il trasferimento di energia è strettamente legato alle caratteristiche fisiche del mezzo che si vuole esaminare ed in particolare dalla sua impedenza acustica  $Z$  che fornisce una misura delle forze che si oppongono alla trasmissione di un flusso acustico

$$Z = \rho c$$

Dove  $\rho$  è la densità del mezzo attraversato dagli ultrasuoni.

I mezzi caratterizzati da un alto contenuto d'aria presentano un'impedenza acustica molto bassa, tutti gli altri tessuti biologici, fatta eccezione per l'osso che è caratterizzato da un'impedenza acustica molto più alta, possiedono un range ristretto di valori di impedenza.

Questa grandezza è di fondamentale importanza per la formazione di immagini ecografiche, in quanto influenza fortemente i fenomeni fisici di scattering e riflessione.

<b>Materiale</b>	<b><math>\rho</math> (25°C) [Kg/m<sup>3</sup>]</b>	<b>c [m/s]</b>	<b>Z [10<sup>6</sup>kgs/m<sup>2</sup>]</b>
Aria	1.2	331	0.0004
Acqua	997	1497	1.493
Sangue	1050	1560	1.638
Muscolo	1060	1570	1.642
Osso	1850	3360	6.216
Fegato	1060	1595	1.64
Grasso	920	1478	1.36
Pelle	1090	1519	1.58
Vaso sanguigno	1080	1560	1.65

*Tabella 1.1 - Densità, velocità di propagazione delle onde acustiche e impedenza acustica dei principali tessuti [5]*

Esistono diverse grandezze che definiscono l'energia meccanica trasportata da un'onda sonora, cioè i valori di rarefazione e compressione ai quali le molecole del mezzo sono sottoposte nel tempo; queste grandezze sono principalmente la potenza acustica, l'intensità, l'ampiezza e la pressione acustica.

La potenza acustica esprime la quantità di energia sonora trasportata nell'unità di tempo [3].

L'intensità  $I$  da una dimensione della potenza acustica per unità di superficie ed esprime il tasso con cui l'energia è depositata localmente nel mezzo attraversato [3].

L'ampiezza  $A$  indica lo spostamento massimo a cui le molecole del mezzo sono soggette rispetto alla loro posizione di equilibrio, cioè indica, in valore assoluto, la massima compressione/rarefazione. All'aumentare dell'ampiezza aumenta proporzionalmente l'intensità del suono.

La pressione acustica  $P$  esprime invece la forza dell'onda, il picco massimo della pressione acustica è comunemente definito ampiezza di pressione.

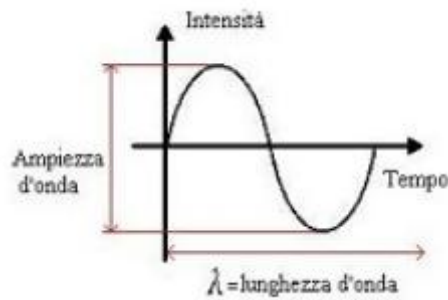


Figura 1.2 - Grandezze caratteristiche di un'onda acustica [3]

### 1.1.2 Interazione degli ultrasuoni con i tessuti

Di fondamentale importanza nella definizione del comportamento degli ultrasuoni che attraversano un tessuto sono i diversi fenomeni di attenuazione dell'onda acustica: riflessione, trasmissione e attenuazione.

Il fenomeno più evidente è l'attenuazione acustica, la quale causa una perdita di intensità durante la propagazione dovuta a due cause principali: scattering e assorbimento. Lo scattering è causato dall'interazione dell'onda con eventuali discontinuità e disomogeneità presenti nel mezzo che provoca una parziale diffusione di energia in direzioni diverse dalla direzione principale in cui l'onda si propaga; l'assorbimento invece è dovuto al fatto che una parte dell'energia dell'onda viene trasferita al mezzo sotto forma di calore, tale contributo è tanto più elevato quanto più è elevata la frequenza.

La diminuzione di intensità dovuta all'attenuazione è espressa dalla *legge di Lambert-Beer* secondo la seguente relazione:

$$I(z) = I_0 e^{-\alpha z}$$

Dove  $z$  è lo spessore di materiale attraversato dal fascio e  $I_0$  è l'intensità del fascio incidente, cioè per  $z=0$ .

$\alpha$  è detto coefficiente di attenuazione lineare, la sua unità di misura è  $\text{cm}^{-1}$  e dipende dal mezzo attraversato; il coefficiente di attenuazione lineare dipende anche dalla frequenza  $f$  del fascio secondo una legge di proporzionalità diretta, pertanto nel caso di ultrasuoni questa dipendenza può essere inclusa nella legge di Lambert-Beer:

$$I(z) = I_0 e^{-\alpha^* z}$$

Con  $\alpha^*$  misurato in  $\text{cm}^{-1}\text{MHz}^{-1}$ .

In tabella sono riportati i valori di  $\alpha$  quando la frequenza è pari a  $f=1\text{MHz}$ , in questo caso i valori numerici coincidono con  $\alpha^*$ .



Materiale	$\alpha$ [cm <sup>-1</sup> ] a 1 MHz $\rightarrow \alpha^*$ [cm <sup>-1</sup> MHZ <sup>-1</sup> ]
Acqua	0.0006
Plasma	0.014
Sangue intero	0.04
Muscolo	0.4
Fegato	0.34
Rene	0.44
Tessuto adiposo	0.26

Tabella 1.2 - Valori di  $\alpha$  per alcuni tessuti biologici

Gli altri due fenomeni di attenuazione dell'onda acustica, cioè riflessione e rifrazione possono essere quantificati attraverso la *legge di Snell*; quando un'onda arriva su una discontinuità viene in parte riflessa e in parte trasmessa, la legge di Snell descrive il modo in cui l'onda viene deviata quando passa da un mezzo ad un altro.

Se l'onda proviene da un mezzo con indice di rifrazione pari a  $n_1$  ed entra in una regione con indice di rifrazione  $n_2$ , come mostrato in figura:

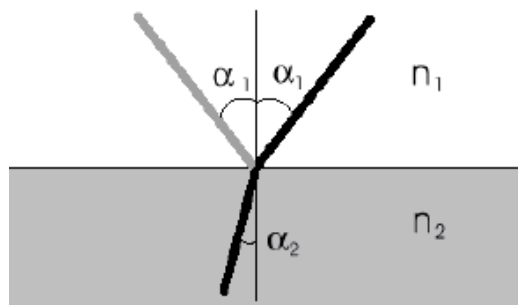


Figura 1.3 - Riflessione e rifrazione di un'onda acustica

Gli angoli  $\alpha_1$  (angolo di incidenza) e  $\alpha_2$  (angolo di rifrazione) sono legati dalla seguente relazione:

$$\frac{\sin \alpha_1}{\sin \alpha_2} = \frac{v_1}{v_2} = \frac{n_2}{n_1}$$

Dove  $v_1$  e  $v_2$  sono le velocità di propagazione dell'onda nei due mezzi.

Gli ultrasuoni non presentano alcuna perdita di energia all'interfaccia ed è possibile conoscere a priori la frazione di energia riflessa e trasmessa attraverso il coefficiente di riflessione R e il coefficiente di trasmissione T rispettivamente.

$$R = \left( \frac{z_1 \cos \alpha_2 - z_2 \cos \alpha_1}{z_1 \cos \alpha_2 + z_2 \cos \alpha_1} \right)^2 \quad T = 1 - R$$

In ultrasonografia si lavora solitamente con angoli di 0° quindi l'espressione del coefficiente di riflessione può essere semplificata come segue:

$$R = \left( \frac{z_1 - z_2}{z_1 + z_2} \right)^2 ; \quad T = \frac{4z_1 z_2}{(z_1 + z_2)^2}$$

In Tabella 1.3 e 1.4 vengono riportati alcuni valori dei coefficienti di riflessione e rifrazione che si ottengono ai passaggi tra diversi tessuti biologici:

Materiale	Aria	Sangue	Grasso	Muscolo	Osso
Aria	0.000	0.999	0.999	0.999	1.000
Sangue	0.999	0.000	0.005	0.001	0.333
Grasso	0.999	0.005	0.000	0.009	0.386
Muscolo	0.999	0.001	0.009	0.000	0.312
Osso	1.000	0.333	0.386	0.312	0.000

Tabella 1.3 - Coefficienti di riflessione al passaggio tra alcuni tessuti biologici

Materiale	Aria	Sangue	Grasso	Muscolo	Osso
Aria	1.000	0.001	0.001	0.001	0.000
Sangue	0.001	1.000	0.995	0.999	0.667
Grasso	0.001	0.995	1.000	0.991	0.614
Muscolo	0.001	0.999	0.991	1.000	0.688
Osso	0.000	0.667	0.614	0.688	1.000

Tabella 1.4 - Coefficienti di riflessione al passaggio tra alcuni tessuti biologici

## 1.2 Ecografi

Gli ecografi sono apparecchiature di imaging medicale che si basano sull'emissione di una serie di impulsi ad ultrasuoni e sulla conseguente rilevazione degli echi di ritorno dovuti al principio della riflessione.

Concettualmente sono costituiti da una sonda, un generatore a ultrasuoni che pilota i piezoelettrici e che deve essere in grado di generare la frequenza e l'ampiezza della sinusoide di cui abbiamo bisogno e infine un circuito di ricezione costituito da un

demodulatore acustico che va a ricercare un impulso di frequenza nota all'interno del rumore; tipicamente la sonda svolge un doppio ruolo, non solo l'emissione degli impulsi ma anche la ricezione degli echi.

Come noto, per ottenere l'immagine, si sfrutta il fenomeno della riflessione, in pratica l'impulso emesso dalla sonda si propaga lungo il tessuto sino ad incontrare una discontinuità, a questo punto una parte dell'impulso viene riflesso e viene ricevuto dalla sonda che ne calcola l'ampiezza.

L'ampiezza dell'eco che torna alla sonda è minore dell'ampiezza dell'impulso inizialmente emesso, a causa dei fenomeni di attenuazione visti in precedenza. Per questo motivo viene inserito un filtro TGC (time gain compensation) che compensa l'ampiezza del segnale ricevuto con un guadagno proporzionale al tempo tra l'emissione dell'impulso e la ricezione dell'eco di ritorno.

Il blocco TGC ha il compito di separare i due fenomeni che causano la diminuzione d'ampiezza dell'eco: attenuazione dei tessuti e coefficiente di riflessione; in quanto al fine della formazione dell'immagine l'unica informazione utile è il coefficiente di riflessione.

In questo modo, conoscendo la velocità con la quale gli ultrasuoni si propagano (circa 1540m/s per tessuti con alta concentrazione di  $H_2O$ , come i tessuti molli) e il tempo trascorso tra l'emissione dell'impulso e la ricezione dell'eco l'ecografo è in grado di conoscere la distanza dalla discontinuità che ha provocato l'eco di ritorno.

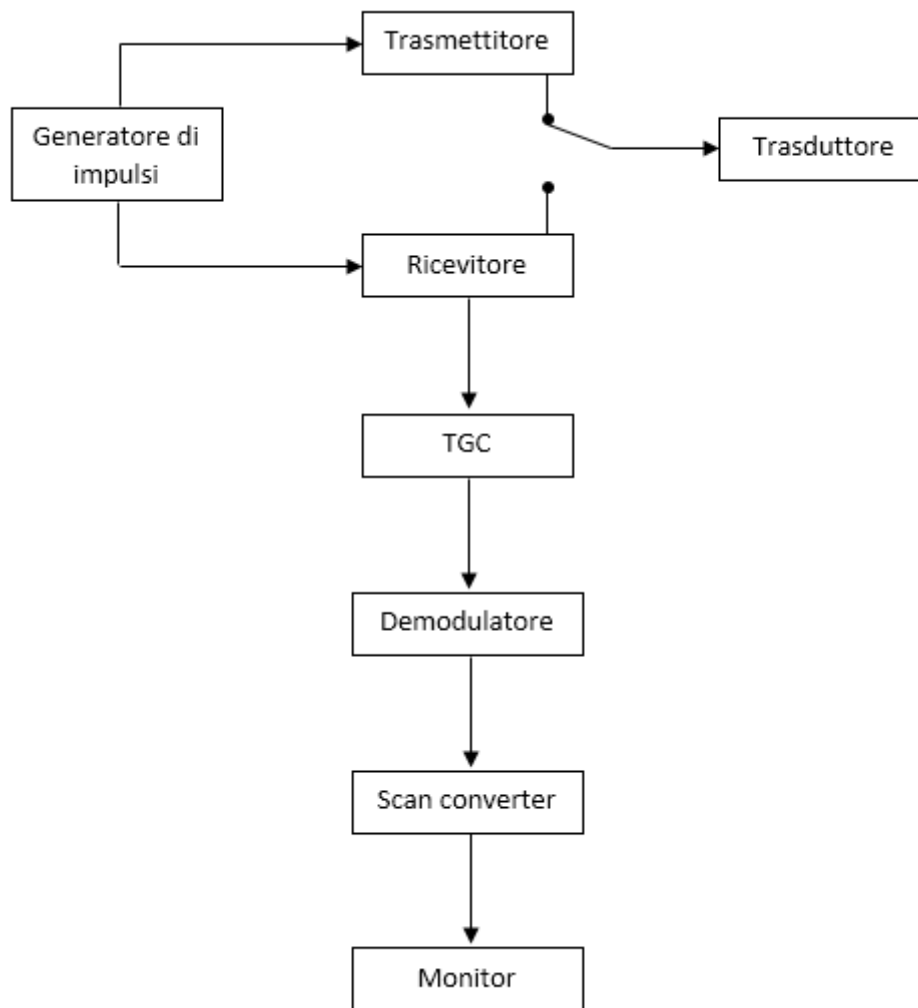


Figura 1.4 - Schema a blocchi di un ecografo

### 1.2.1 Sonde e trasduttori

In un ecografo le sonde hanno il doppio scopo di emettere l'impulso di ultrasuoni e di ricevere gli echi di ritorno.

Le sonde usate in ecografia sono sostanzialmente costituite dai cristalli, ovvero gli elementi piezoelettrici. Un cristallo piezoelettrico è un materiale costituito da un gran numero di dipoli che ha la caratteristica di riuscire a polarizzarsi, generando quindi una differenza di potenziale, se soggetto ad una deformazione meccanica e viceversa di deformarsi se sottoposto ad una tensione elettrica. Questi due effetti prendono il nome rispettivamente di effetto piezoelettrico diretto ed effetto piezoelettrico inverso:

- Effetto piezoelettrico diretto: una variazione  $\Delta l$  delle dimensioni del cristallo causa una variazione di potenziale  $\Delta V$  tra le facce del cristallo stesso;

- Effetto piezoelettrico inverso: una variazione  $\Delta V$  del potenziale tra le facce del cristallo causa una variazione  $\Delta l$  delle dimensioni del cristallo.

La produzione di ultrasuoni sfrutta l'effetto piezoelettrico inverso, mentre l'effetto piezoelettrico diretto viene utilizzato per la misurazione degli echi di ritorno.

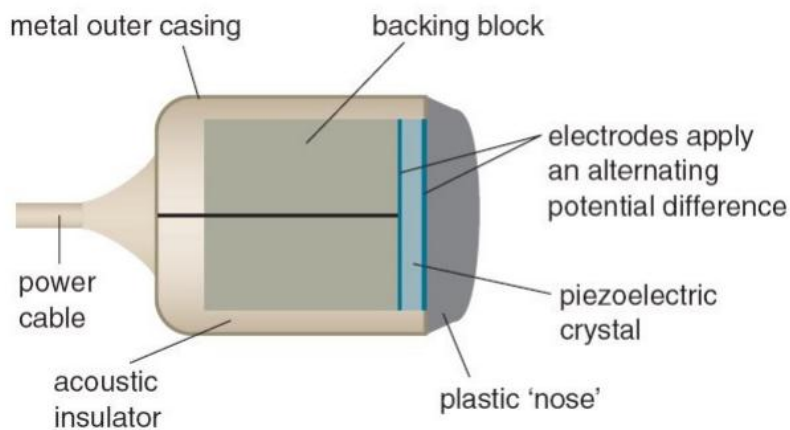
Il materiale oggi più usato per la produzione dei cristalli è il PZT (piombo zirconato di titanio).

Ogni cristallo possiede una coppia di cavi dedicati che forniscono alimentazione.

Dietro i cristalli si trova un materiale di backing che ha il doppio compito di smorzare le vibrazioni del cristallo e di assorbire energia sonora che potrebbe creare interferenza.

Tra i cristalli piezoelettrici e la faccia della sonda che si appoggia sul paziente si trovano: un adattatore di impedenza e uno strato di gomma.

L'adattatore di impedenza viene utilizzato per evitare di avere un coefficiente di riflessione troppo elevato all'interfaccia cristallo/tessuti in quanto l'impedenza acustica dei cristalli è molto maggiore rispetto all'impedenza acustica dei tessuti molli; lo strato di gomma, che costituisce la parte più esterna della sonda funge da lente acustica per focalizzare il fascio di ultrasuoni riducendo la distanza focale.



*Figura 1.5 - Elementi costitutivi di una sonda ecografica*

Sulla base del tipo di stimolazione che ricevono i cristalli possiamo distinguere due classi di sonde:

- Sonde lineari o non phased-array: costituite da un'alternanza piezoelettrico-isolante, in questo modo è possibile scansionare una linea per volta eccitando i piezoelettrici in successione;



Figura 1.6 - Schema di scansione di una sonda non Phased-Array [4]

- Sonde phased-array: sono costituite da una schiera di elementi piezoelettrici che vengono attivati in sequenza, ognuno con un opportuno ritardo. Il principale vantaggio di questo tipo di sonde risiede nel fatto di avere la possibilità di variare l'angolo di incidenza del fascio senza però modificare la posizione della sonda, per questo motivo sono le più utilizzate in ecocardiografia.

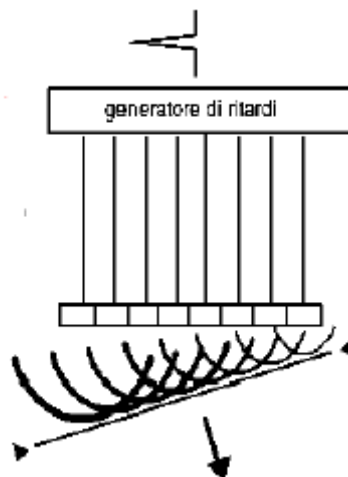


Figura 1.7 - Schema di scansione di una sonda Phased-Array [4]

Sulla base della loro geometria le sonde si possono classificare nei seguenti gruppi:

1. Sonda linear array: lavora solitamente ad alte frequenze (5-15MHz), per questo viene utilizzata quando si ha la necessità di vedere molto bene oggetti superficiali come: cute, vasi superficiali, tiroide, occhi, tendini e muscoli piccoli e superficiali;



*Figura 1.8 - Sonda lineare*

2. Sonda convex array (convessa): lavora a frequenze più basse rispetto alla precedente tipologia (2-7MHz) ed è utilizzata per vedere organi più profondi, fino a circa 15cm. Le applicazioni sono: ostetricia, ginecologia, ecografia prostatica, vescica, addome...;



*Figura 1.9 - Sonda convex*

3. Sonda microconvex: sono sonde endocavitarie che lavorano ad una frequenza tra 4-10MHz, sono utilizzate per ecografia transvaginale, prostatica e cardiaca trans-esofagea.



*Figura 1.10 - Sonda microconvex*

### 1.2.2 Geometria e risoluzione del fascio

La regione nella quale il fascio possiede una maggiore intensità e una minore larghezza è chiamata zona focale.

Assumendo la zona focale come riferimento possiamo distinguere due parti all'interno del fascio:

- la zona di campo vicino (o *zona Fresnel*), situata tra la sonda e la zona focale, nella quale il fascio ha forma cilindrica e la massima capacità di risoluzione laterale, la sua estensione è direttamente proporzionale al quadrato del raggio del trasduttore e inversamente proporzionale alla lunghezza d'onda dell'ultrasuono che si propaga nel mezzo;
- la zona di campo vicino (o *zona di Fraunhofer*), situata al di là della zona focale, che presenta una geometria divergente e nella quale la risoluzione laterale degrada in maniera importante.

Esistono inoltre dei raggi ultrasonori aventi un'intensità molto più bassa rispetto al fascio principale, detti lobi laterali, che si generano a causa dell'espansione radiale dei cristalli piezoelettrici

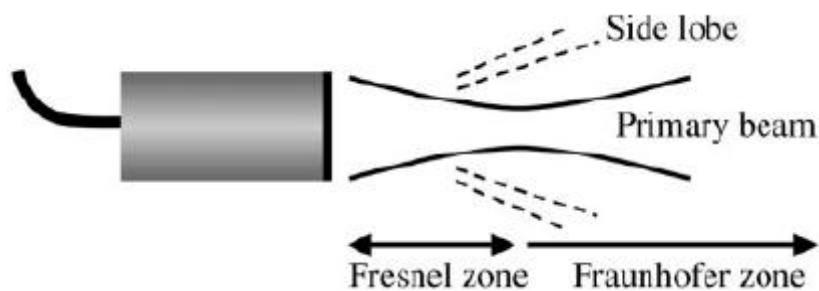


Figura 1.11 - Zone di un fascio ad ultrasuoni [4]

Il fascio emesso da una sonda ad ultrasuoni ha tre dimensioni: laterale, assiale e di elevazione.

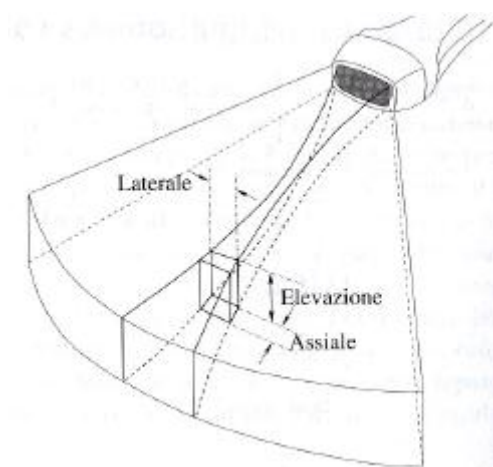


Figura 1.12 - Geometria di un fascio ad ultrasuoni



La profondità dipende dalla frequenza degli ultrasuoni mentre spessore e larghezza dalla geometria e dalle dimensioni della sonda.

In ecografia, la risoluzione è definita come la minima distanza che deve essere presente tra due strutture affinché esse siano in grado di produrre echi di ritorno separati e distinguibili.

Possiamo distinguere tra due tipi di risoluzione: risoluzione longitudinale (per strutture poste lungo la direzione di propagazione del fascio di ultrasuoni) e risoluzione azimutale (per strutture poste lungo le direzioni perpendicolari alla direzione di propagazione del fascio).

La risoluzione longitudinale ( $\Delta z$ ) è definita come la minima distanza che deve intercorrere tra interfacce consecutive in direzione  $z$  (direzione di propagazione) affinché gli echi ricevuti dal trasduttore arrivino distinti. La risoluzione longitudinale risulta essere uguale alla dimensione longitudinale  $L$  dell'impulso emesso dalla sonda:

$$\Delta z = L = N\lambda$$

Dove  $N$  rappresenta il numero di cicli contenuti nell'impulso emesso da trasmettitore e  $\lambda$  la sua lunghezza d'onda.

La risoluzione azimutale ( $\Delta r$ ) è la minima distanza, misurata trasversalmente rispetto alla direzione di propagazione del fascio, che deve esistere tra due punti per fornire echi separati. La risoluzione azimutale è pari al raggio del fascio  $r_{fascio}$  e nella posizione del fuoco è pari a:

$$\Delta r = r_{fascio} = \frac{z\lambda}{2D}$$

Dove  $D$  è il diametro del fascio.

Dato che sia la risoluzione longitudinale che la risoluzione azimutale dipendono dalla lunghezza d'onda  $\lambda$ , è possibile migliorare la risoluzione spaziale diminuendo  $\lambda$ , ovvero aumentando la frequenza  $f$  del fascio di ultrasuoni.

Non è però possibile aumentare arbitrariamente  $f$  in quanto un suo aumento comporterebbe un proporzionale aumento dell'attenuazione, limitando la massima profondità raggiungibile dal fascio di ultrasuoni; pertanto l'utilizzo di frequenze elevate per l'effettuazione di indagini ecografiche, al fine di ottenere una maggiore risoluzione spaziale, è limitato agli esami su organi superficiali.

### 1.2.3 Caratteristiche dell'impulso a ultrasuoni

Un esempio dell'andamento nel tempo di un impulso a ultrasuoni è mostrato in figura 1.13:

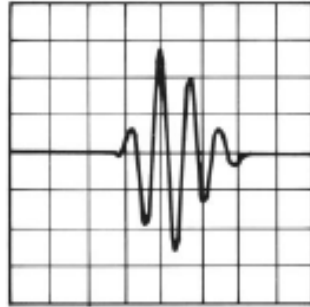


Figura 1.13 - Esempio dell'andamento temporale di un impulso ad ultrasuoni

Le caratteristiche principali di cui tener conto sono:

- Il periodo,  $T$ ;
- Il numero di cicli,  $N$ ;
- La durata dell'impulso,  $T_{pulse} = T \cdot N$ .

La dimensione longitudinale, cioè misurata nella direzione di propagazione,  $L$  dell'impulso è:

$$L = cT_{pulse} = NTc = \frac{Nc}{f} = N\lambda$$

Con  $c$  = velocità del suono,  $\lambda = f^{-1}$  = lunghezza d'onda.

### 1.2.4 Tecniche di scansione

#### 1.2.4.1 A-Mode

La tecnica di scansione A-Mode (Amplitude-Mode, modulazione in ampiezza) è un tipo di rappresentazione monodimensionale; gli echi di ritorno vengono visualizzati come variazioni del livello della linea di base, cioè come picchi la cui distanza è proporzionale alla profondità dell'interfaccia alla quale si è formato l'eco e il cui valore di ampiezza è corrispondente all'ampiezza dell'eco rilevato.

L'esame in modalità A-mode consente di avere informazioni solamente sulla natura della struttura in esame e non sulla sua geometria.

I principali campi applicativi di questo tipo di esame sono neurologia ed oftalmologia.

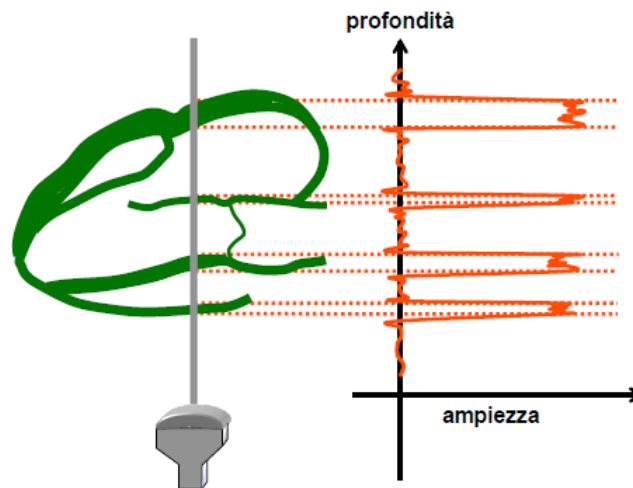


Figura 1.14 - Modalità di scansione A-Mode

#### 1.2.4.2 B-Mode

La tecnica di scansione B-Mode (Brightness Mode, modulazione di luminosità) è al giorno d'oggi la più utilizzata per lo svolgimento di tutti i principali esami ecografici; è una tecnica più avanzata rispetto all'A-Mode, l'intensità degli echi di ritorno non è più raffigurata con dei picchi ma viene rappresentati lungo una linea, posizionandoli a seconda della loro distanza dalla sonda e cioè sulla base del ritardo con cui tornano indietro, in scala di grigi dove il bianco corrisponde all'intensità massima degli echi di ritorno e il nero corrisponde a nessun eco ricevuto; a intensità intermedie invece corrispondono toni di grigio intermedi.

Spostando il singolo trasduttore o utilizzando una serie di trasduttori e affiancando tutte le linee si genera un'immagine formata da una serie di punti luminosi; il risultato finale è una rappresentazione su due dimensioni del tessuto in esame.

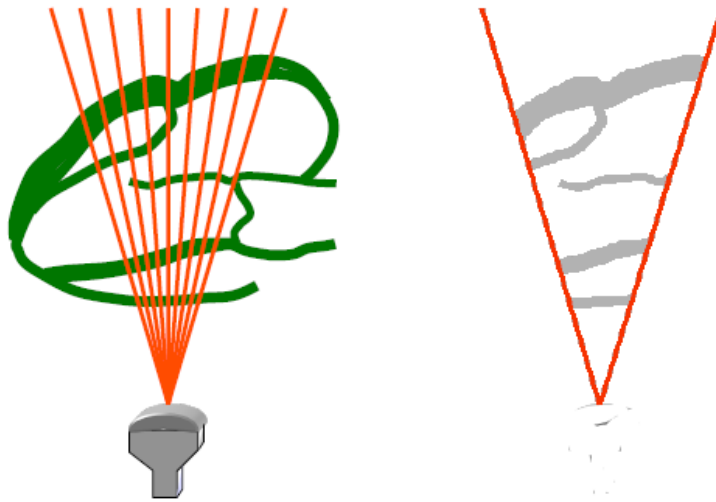


Figura 1.15 - Modalità di scansione B-Mode

Esiste anche una modalità di visualizzazione B-Mode real time nella quale più linee di scansione affiancate forniscono immagini bidimensionale di organi o tessuti; gli echi di ritorno vengono continuamente elaborati ad intervalli di tempo regolari così da frame dell'organo di interesse in tempo reale.

#### 1.2.4.3 M-Mode

La modalità M-Mode (Motion Mode) consiste nell'affiancare più sequenze B-Mode ad istanti di tempo opportuni in modo da poter ottenere informazioni sulla motilità del tessuto di interesse; il limite principale di questa tecnica è che l'analisi delle varie strutture indagate avviene lungo una sola linea di scansione fissa.

La tecnica M-Mode è principalmente utilizzata per studiare la motilità del muscolo cardiaco.

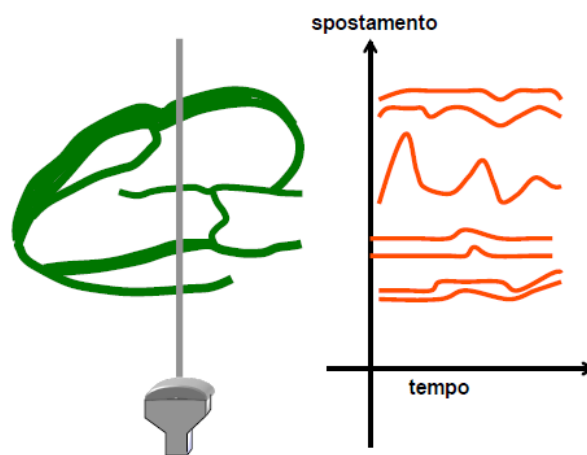


Figura 1.16 - Modalità di scansione M-Mode

#### 1.2.4.4 Flussimetria Doppler

Così chiamata perché sfrutta l'effetto doppler per fornire informazioni riguardo alcune caratteristiche del flusso ematico.

Esistono due differenti codifiche per la flussimetria Doppler: la codifica color Doppler e la codifica power Doppler. Nella codifica color Doppler si usa una codifica colore per indicare la direzione del flusso sanguigno: il flusso concorde con la direzione di propagazione degli ultrasuoni è tipicamente indicato con il colore blu, mentre il flusso discorde con la direzione di propagazione degli ultrasuoni viene tipicamente indicato con il colore rosso; l'intensità di tali colori indica il modulo della velocità.

Quando un ecografo lavora in modalità color Doppler fa sostanzialmente due cose: realizza un'immagine B-Mode, cioè a toni di grigio, alla quale sovrappone la codifica a colori della velocità.

L'altro tipo di codifica è chiamato power Doppler la quale codifica con un colore più o meno intenso l'energia del segnale doppler ricevuto il che equivale all'area del velocitogramma in un dato istante di tempo. L'informazione ottenuta è proporzionale al numero di globuli rossi che stanno transitando in quell'istante di tempo nel vaso sanguigno sotto la sonda e cioè al flusso ematico.

#### 1.2.5 Formazione dell'immagine

Il segnale letto dalla sonda consiste in una serie di linee di scansione (proporzionale al numero di cristalli del trasduttore), nelle quali ogniqualvolta si osserva un picco sta a significare che è stato registrato un eco di ritorno, cioè un'interfaccia.

In generale un'immagine ecografica è il posizionamento delle discontinuità del tessuto su più linee acustiche affiancate in modo da creare un'immagine 2D.

A questo punto viene creata una matrice di pixel nella quale per ogni linea di scansione viene "acceso" un pixel in corrispondenza dell'eco ricevuto quindi in corrispondenza della discontinuità.

È quindi fondamentale, per ogni linea di scansione, misurare due grandezze: il tempo di volo, cioè il tempo che intercorre tra l'emissione dell'impulso e la ricezione dell'eco e l'ampiezza dell'eco stesso.

È importante conoscere il tempo di volo  $\tau$  per poter risalire alla posizione della discontinuità, cioè alla distanza  $L$  di quest'ultima dalla sonda; infatti, considerando costante la velocità di propagazione degli ultrasuoni attraverso i tessuti umani (1540 m/s) e conoscendo  $\tau$ :

$$L = \frac{c\tau}{2}$$

Una volta stabilita la profondità della discontinuità, al pixel corrispondente verrà assegnato un valore in scala di grigi proporzionale all'intensità dell'eco ricevuto.

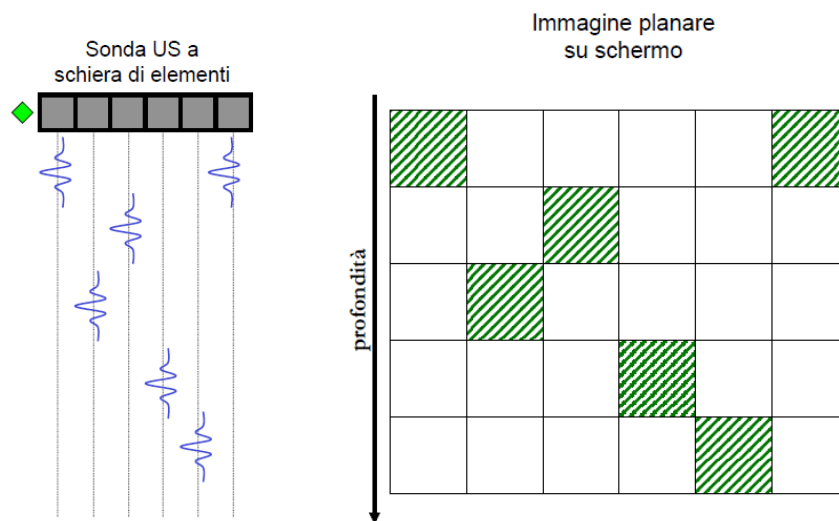


Figura 1.17 - Formazione dell'immagine ecografica

#### 1.2.6 Artefatti in ecografia

Gli artefatti in ecografia sono dovuti alla non perfetta corrispondenza tra la realtà e la modellizzazione fisica usata per la generazione delle immagini, come ad esempio:

- Fascio di ultrasuoni non stretto e non uniforme in ampiezza;
- Attenuazione dei tessuti non uniforme;
- Percorso del fascio di ultrasuoni non perfettamente rettilineo;
- Velocità di propagazione degli ultrasuoni non costante ma dipendente dal tessuto attraversato.

I principali artefatti osservabili in un'immagine ecografica sono:

1. Shadowing (ombreggiatura): causa la comparsa di un'onda acustica posteriore (cono d'ombra); questo artefatto si origina quando ci si trova in presenza di tessuti molto assorbenti ed è causato dal fatto che dietro questi tessuti giunge un segnale con energia molto debole;

2. Enhancement (rinforzo posteriore): aumenta l'intensità degli echi posti a valle di una raccolta liquida, in quanto il tessuto a valle di tale raccolta emette segnali molto più alti rispetto ai tessuti circostanti;
3. Lobi laterali: sono dei fasci laterali di minore intensità dovuti al fatto che il fascio non è perfettamente limitato, e nelle sue porzioni laterali si hanno delle componenti di intensità minore.  
Mentre la porzione centrale del fascio raggiunge la parte interna dell'organo o del tessuto di interesse, i lobi laterali interagiscono sulle pareti latero-laterali della stessa; ne consegue la raffigurazione di echi all'interno dell'immagine;
4. Piccola distanza tra due punti attigui: se la distanza tra due punti vicini è troppo bassa si può avere perdita di dettaglio e le due strutture possono essere raffigurate come una sola;
5. Riverberazione (riflessioni multiple): questo artefatto si verifica in corrispondenza di una zona lunga e molto riflettente che fa sì che una parte dell'onda venga riflessa ed inizi ad oscillare tra il trasduttore e la superficie riflettente.  
Gli echi ricevuti dalla sonda a tempi diversi e con differenti intensità rendono una falsa informazione sull'esistenza e la profondità di un tessuto;
6. Coda di cometa: è un fenomeno che può essere prodotto dal fenomeno di riverberazione tra trasduttore ed oggetto riflettente o tra interfaccia anteriore e posteriore di un oggetto.  
Una struttura riflettente di piccole dimensioni causa riverberazioni molto vicine tra di loro che creano un effetto a coda di cometa formando una striscia densa di echi. Queste strisce di echi sono formate da piccole bande parallele disposte trasversalmente alla direzione del fascio ad ultrasuoni, esse sono meno lunghe man mano che ci si allontana dall'oggetto che le ha generate;
7. Distorsione geometrica: si verifica quando si ha una variazione della velocità di propagazione degli ultrasuoni rispetto al valore assunto di 1540 m/s.  
Se la velocità è minore di tale valore, per esempio in presenza di liquidi, l'immagine risulterà ovalizzata, con l'asse maggiore parallelo al fascio in quanto la distanza calcolata tra sonda e tessuto riflettente sarà maggiore di quella reale; se invece la velocità effettiva di propagazione è maggiore di 1540 m/s un eventuale calcolo apparirà ovalizzato con l'asse maggiore perpendicolare alla direzione di propagazione del fascio in quanto la distanza calcolata tra sonda ed elemento riflettente risulterà più piccola di quella effettiva;
8. Specchio (immagine riflessa): si ha quando è presente una formazione posta tra trasduttore ed un'interfaccia fortemente riflettente; la seconda immagine sarà

posta a valle rispetto all'interfaccia e lungo la direzione assiale del fascio se l'interfaccia è posta perpendicolarmente rispetto alla direzione di propagazione. Nel caso in cui la superficie fortemente riflettente si obliqua rispetto alla direzione di propagazione l'immagine riflessa si troverà in posizione non assiale.



## 2 La tiroide

La tiroide è una ghiandola endocrina situata nella parte anteriore del collo, al di sotto del pomo d'Adamo, è caratterizzata da una forma ad 'H' ed è costituita da due lobi collegati da un istmo.

La ghiandola tiroide secerne gli ormoni tiroidei quali la triiodotironina ( $T_3$ ) e tiroxina ( $T_4$ ), il cui costituente principale è lo iodio, che svolgono un ruolo molto importante nei processi di sintesi proteica e del metabolismo; e la calcitonina ormonale importante per quanto riguarda l'omeostasi del calcio.

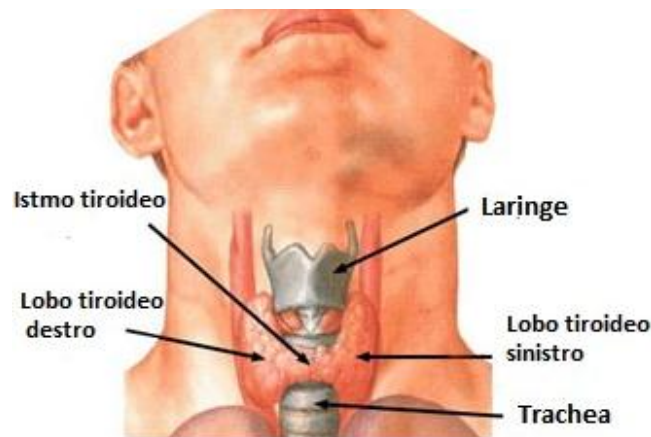


Figura 2.1 - Morfologia della tiroide

### 2.1 Morfologia in adulti sani

Come detto la ghiandola tiroide ha una forma detta ad 'H' o 'a farfalla' ed è costituita da due lobi, destro e sinistro, i quali sono collegati da un istmo. È situata nella parte anteriore del collo sdraiata intorno alla parte anteriore di trachea e laringe. L'istmo avvolge il secondo e il terzo anello tracheale, la parte superiore dei lobi laterali può arrivare fino alla cartilagine tiroidea e la parte inferiore tra il quarto e il sesto anello della trachea.

Negli adulti, la ghiandola tiroidea, ha un peso di circa 25 grammi e presenta un volume maggiore nelle donne rispetto agli uomini. Ha una lunghezza variabile tra i 5 cm e i 7 cm, un'altezza di circa 3 cm e uno spessore variabile tra 0.4-0.6 cm nella parte centrale e 1,5-2 cm nelle parti laterali mentre l'istmo misura circa 1,25 cm sia in altezza che in lunghezza, anche se la tiroide presenta una grande variabilità di peso e dimensione a seconda dell'età e del sesso; oltre che a stati patologici.

La ghiandola tiroidea è interamente ricoperta da una capsula fibrosa sottile; lo strato esterno è contiguo alla fascia pretracheale, la quale lega la ghiandola alle cartilagini

tiroide e cricoide attraverso il legamento di Berry che consiste in un inspessimento della fascia pretracheale, il che permette il movimento verso l'alto o verso il basso della ghiandola tiroidea durante l'atto della deglutizione.

## 2.2 Fisiologia e funzione

La funzione principale della ghiandola tiroide è quella di produrre ormoni tiroidei: triiodotironina ( $T_3$ ) e tiroxina ( $T_4$ ) nei quali il pedice sta ad indicare il numero di atomi di iodio presenti all'interno della molecola e la calcitonina. Gli ormoni tiroidei svolgono molteplici compiti all'interno del corpo umano:

- **Metabolici:** avendo influenza su quasi tutti i tessuti del corpo umano aumentano il metabolismo basale, cioè il dispendio energetico dell'organismo in condizioni di riposo per tutte quelle attività necessarie per le funzioni vitali (respiro, digestione, circolazione sanguigna, attività del sistema nervoso...). Influenzano anche l'appetito e l'assorbimento di sostanze, sono infatti in grado di aumentare l'assorbimento di sostanze all'interno dell'intestino, la decomposizione del glucosio e la generazione e l'assorbimento da parte delle cellule. Stimolano la produzione di acidi grassi liberi attraverso la disgregazione dei grassi e inoltre permettono di diminuire il livello di colesterolo nel sangue attraverso un aumento del tasso di secrezione nella bile.
- **Sviluppo:** sono molto importanti per quanto riguarda la crescita e lo sviluppo dei giovani e svolgono un ruolo cruciale nello sviluppo del cervello in fase fetale.
- **Cardiovascolari:** sono in grado di aumentare la frequenza respiratoria, la velocità e l'intensità del battito cardiaco, il consumo di ossigeno e l'attività dei mitocondri; la combinazione di tutti questi fattori implicano l'aumento della temperatura corporea e del flusso sanguigno.

Oltre a tutti questi compiti gli ormoni tiroidei influenzano anche i modelli di pensiero e aiutano nel mantenimento delle normali funzioni sessuali quali la libido e il ciclo mestruale.

Solo un percentuale molto piccola di ormoni tiroidei viaggia liberamente nel sangue, la restante parte è legata a proteine quali globulina, transiretina e albumina.

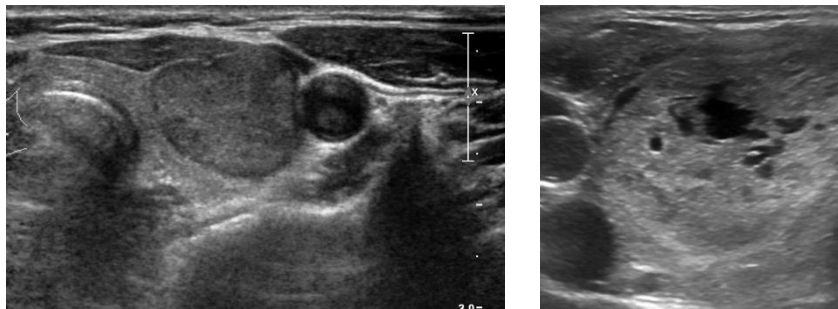
Come si è visto oltre agli ormoni tiroidei  $T_3$  e  $T_4$  la ghiandola è anche responsabile della produzione di calcitonina ormonale, un ormone che ha il compito di regolare i livelli di calcio nel sangue, infatti la calcitonina viene prodotta dalle cellule parafollicolari in risposta a livelli elevati di calcio nel flusso sanguigno ed agisce facendo diminuire l'attività degli osteoclasti, responsabili del riassorbimento osseo mediante enzimi di esocitosi.

## 2.3 Stati patologici

### 2.3.1 Noduli

I noduli tiroidei possono avere natura sia benigna che maligna; i noduli non cancerogeni consistono solitamente in cisti semplici, adenomi tiroidei e noduli colloidali; i noduli maligni, che si verificano solamente in circa il 5% dei casi consistono in carcinomi papillari, carcinomi midollari e metastasi provenienti da altri organi del corpo. Statisticamente i noduli sono più presenti in soggetti di sesso femminile, carenti di iodio o che sono esposti per lunghi per lunghi periodi a radiazioni ionizzanti.

Le lesioni maligne, ad un esame ecografico, si presentano fortemente vascolarizzate e con contorni frastagliati e poco definiti, mentre contorni chiari e definiti nella maggior parte dei casi stanno ad indicare lesioni benigne.



*Figura 2.2 - L'immagine di sinistra mostra l'esempio di un'immagine ecografica di tiroide sana, mentre l'immagine di destra mostra l'esempio di un'immagine di tiroide patologica*

### 2.3.2 Gozzo o struma

Viene chiamata gozzo una ghiandola tiroidea ingrossata e può essere il risultato di diverse cause come malattie autoimmuni quali tiroidite di Hashimoto o malattia di Graves, carenza di iodio, infiammazioni, infezioni sarcoidosi o amiloidosi, anche in questo caso la maggior parte delle forme di gozzo non presentano alcun sintomo, mentre in altri casi può essere associato a dolore e a ipertiroidismo o ipotiroidismo.

### 2.3.3 Tiroidite

Prende il nome di tiroidite l'infiammazione della tiroide. Ne esistono di diversi tipi: tiroidite di Hashimoto, tiroidite di Riedel, tiroidite subacuta, tiroidite acuta, tiroidite silente, tiroidite postpartum.

La forma più diffusa è la tiroidite di Hashimoto la quale è una malattia autoimmune ed è caratterizzata da un'infiltrazione linfocitaria (linfociti B e linfociti T) i quali distruggono in maniera progressiva la ghiandola causando una diminuzione della produzione di ormoni

tiroidi e ipotiroidismo. Questo tipo di patologia è più frequente nelle donne e comunque in età avanzata (tipicamente dopo i 60 anni) e ha anche dei fattori di rischio genetici.

La tiroide affetta da tiroidite di Hashimoto ad un esame ecografico si presenta diffusamente ipoecogena, disomogenea e con margini irregolari e polilobulati.

#### 2.3.4 Neoplasie

La più comune neoplasia che colpisce la tiroide è l'adenoma benigno che si presenta come una massa asintomatica sul collo.

Per quanto riguarda invece i tumori maligni della ghiandola tiroidea, i più comuni sono di quattro tipi:

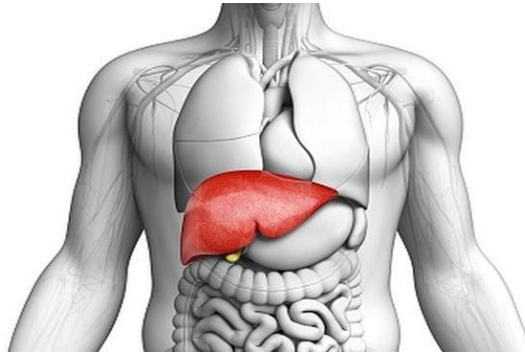
carcinoma papillifero, carcinoma midollare, carcinoma follicolare e linfoma tiroideo.

I fattori di rischio per tutte queste forme maligne di neoplasie sono tipicamente l'esposizione per periodi di tempo prolungati a radiazioni ionizzanti, l'età avanzata e il sesso femminile.



### 3 Il fegato

Il fegato è il più grande organo che si trova all'interno della cavità addominale, esso fa parte del sistema biliare, il quale riunisce tutte le strutture che sono coinvolte nella produzione e nell'immagazzinamento della bile e nel suo passaggio attraverso il tratto gastrointestinale.



*Figura 3.1 - Morfologia fegato*

#### 3.1 Morfologia e funzioni

Il fegato è la più grande ghiandola presente all'interno del corpo umano, è collegata all'apparato digerente e svolge molteplici funzioni, non solo collegate alla digestione ma anche all'eliminazione di sostanze nocive dall'organismo e alla sua difesa.

È situato sulla destra della parte superiore della cavità addominale, sotto il diaframma e in prossimità di stomaco e colon trasverso ed è irrorato di sangue dall'arteria epatica; ha una forma ovoidale ed è composto da quattro lobi.

Nell'adulto sano ha un peso che può variare tra 1 e 1,5kg ed una lunghezza 24-28cm.

Il fegato è uno degli organi più versatili all'interno del corpo umano, esso infatti svolge molteplici importanti funzioni, che sono le seguenti:

- **Secrezione della bile:** il fegato secerne bile, un liquido contenente diversi derivati del colesterolo come bicarbonato, ioni inorganici, fosfolipidi e sali biliari, che partecipa nei processi di digestione, assorbimento di grassi ed eliminazione di eventuali prodotti non desiderati presenti all'interno del corpo quali sostanze tossiche, colesterolo, metaboliti dei farmaci...;
- **Elaborazione metabolica dei nutrienti:** il fegato è in grado di convertire una parte del glucosio e degli amminoacidi assorbiti durante i pasti rispettivamente in glicogeno e acidi grassi; inoltre sintetizza colesterolo e trigliceridi utilizzati

successivamente per la formazione di particelle lipoproteiche che verranno poi rilasciate in circolo.

Quando non sono assorbiti nutrienti il fegato riconverte il glicogeno in glucosio e gli acidi grassi in chetoni; è anche in grado di produrre glucosio per gluconeogenesi e di sintetizzare l'urea dall'ammoniaca;

- Rimozione dei globuli rossi invecchiati dal sangue: nel fegato sono contenuti macrofagi che rimuovono dal sangue globuli rossi invecchiati e batteri. L'emoglobina che proviene da questi globuli rossi invecchiati viene demolita e alcuni prodotti, quale ad esempio il ferro, vengono conservati e riutilizzati per altri processi, mentre altri prodotti vengono espulsi;
- Eliminazione di prodotti di scarto: i prodotti di scarto ottenuti dal catabolismo dell'emoglobina vengono secreti nella bile ed eliminati mediante le feci. Altre sostanze eliminate attraverso la bile possono essere: colesterolo in eccesso, tracce di metalli e farmaci. Il fegato è inoltre in grado di processare chimicamente diversi tipi di composti di scarto idrofobici in strutture più idrofiliche così da poter essere più facilmente disciolte nel plasma ed eliminate attraverso i reni;
- Sintesi delle proteine plasmatiche: il fegato sintetizza anche diverse proteine presenti nel plasma quali albumina, proteine utili per la coagulazione, angiotensinogeno e proteine che legano ormoni tiroidei e steroidei;
- Secrezione e modificazione degli ormoni: il fegato, in collaborazione con i reni, partecipa all'attivazione della vitamina D e secerne le somatomedine, ormoni che stimolano la proteosintesi. Inoltre, partecipa alla metabolizzazione di diversi ormoni facilitandone l'eliminazione.



*Figura 3.2 - Esempio di immagine ecografica di fegato sano*

### 3.2 Stati patologici

Infezioni virali, massiccio uso di farmaci, eccesso di grassi nell'alimentazione, fumo e abuso di alcool possono causare danni e disfunzioni al fegato.

Le principali patologie riscontrabili sono: cirrosi epatica, steatosi epatica ed epatite. Altri fattori di rischio per l'organo possono essere malattie autoimmuni e cancro.

Gli esami di riferimento per la diagnosi di patologie che riguardano il fegato sono: esami del sangue, esami ecografici, TAC, risonanza magnetica e biopsia.

#### 3.2.1 Cirrosi epatica

La cirrosi epatica è una patologia cronica e progressiva caratterizzata da una diffusa e irreversibile modifica della struttura del fegato come conseguenza di danni accumulatisi per un protratto periodo di tempo causati principalmente da infezioni, malattie autoimmuni, epatite B o C, abuso di alcool o presenza di sostanze tossiche nell'organismo.

Il sovvertimento della struttura dell'organo è il risultato di ripetute necrosi e della conseguente rigenerazione del tessuto epatico; questo causa la comparsa di ponti cicatriziali fibrosi.

Questo "disordine" strutturale causa, oltre ad un non corretto funzionamento del fegato da punto di vista metabolico, pesanti ripercussioni sulla circolazione portale.

Agli inizi, la malattia è spesso asintomatica, ma con il passare del tempo può portare a stanchezza, dispepsia, edema agli arti inferiori, prurito, colorito giallo della pelle, angioma e accumulo di liquido nella cavità peritoneale; la cirrosi epatica può portare infine a encefalopatia epatica e tumore del fegato.

Un fegato colpito da cirrosi epatica presenta, ad un esame ecografico, margini irregolari con presenza di bozzi, disomogeneità tissutale dovuta alla presenza di noduli iperecogeni uniti a ipertrofia del lobo sinistro e ipotrofia del lobo destro.



*Figura 3.3 - Esempio di immagine ecografica di fegato affetto da cirrosi epatica*

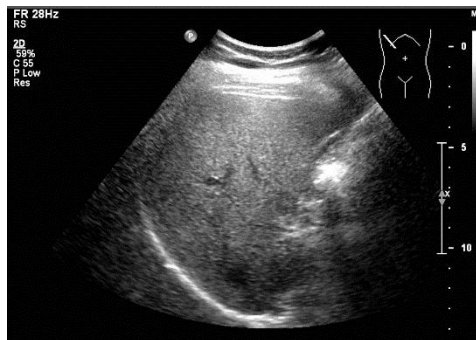


### 3.2.2 Steatosi epatica

La steatosi epatica, comunemente conosciuta anche con il nome di fegato grasso, è una patologia cellulare dovuta all'accumulo di trigliceridi, detto appunto steatosi, all'interno del tessuto epatico; essa è causata principalmente da una dieta iperlipidica, stress, abuso di caffeina, farmaci o alcool e dalla presenza di altre malattie quali il diabete mellito e glicogenosi di tipo I.

Le steatosi epatiche possono essere classificate sulla base delle cause che le hanno provocate in: steatosi epatica da aumentato apporto di grassi, steatosi epatica da ridotto smaltimento di grassi, steatosi epatica da aumentata sintesi e steatosi epatica alcolica.

Ad un esame ecografico, il fegato affetto da steatosi epatica, si presenta particolarmente ingrossato e "brillante" cioè con un'anomala luminosità.



*Figura 3.4 - Esempio di immagine ecografica di fegato affetto da steatosi epatica*

## 4 Realizzazione delle immagini simulate

Il presente lavoro di tesi prevede la simulazione di immagini ecografiche relative agli organi fegato e tiroide a partire da un dataset immagini cliniche.

Il dataset di immagini di tiroide comprende un totale di 84 immagini ecografiche suddivise in 56 che rappresentano tiroidi con lesioni benigne e le restanti 28 che rappresentano tiroidi con lesioni di tipo maligno.

Il dataset di immagini di fegato è invece composto da 59 immagini ecografiche suddivise in 20 che rappresentano un fegato sano, e 39 che invece rappresentano stati patologici (19 steatosi epatica e 20 cirrosi epatica)

Queste immagini simulate sono state prodotte a partire da un fantoccio realizzato tramite software Matlab R2018a che rappresenta una ricostruzione 3D delle varie tipologie di tessuto presenti all'interno dell'immagine clinica; una volta realizzato il fantoccio, tramite l'uso del software FAMUS II è avvenuta la vera e propria simulazione ottenendo come risultato una serie di linee RF che simulano il segnale ricevuto da una sonda ecografica conseguente all'irradiazione dei tessuti rappresentati dal fantoccio.

Sulla base dei segnali ottenuti l'immagine simulata è stata poi ricostruita grazie all'utilizzo di uno script realizzato ancora con software Matlab R2018a.

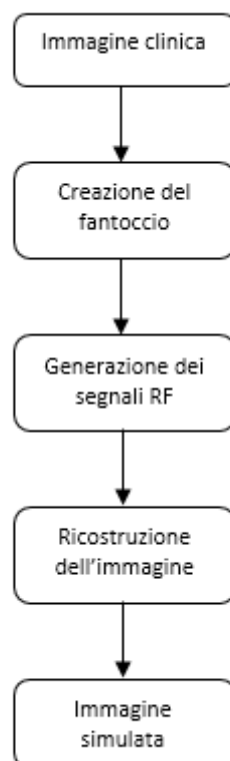


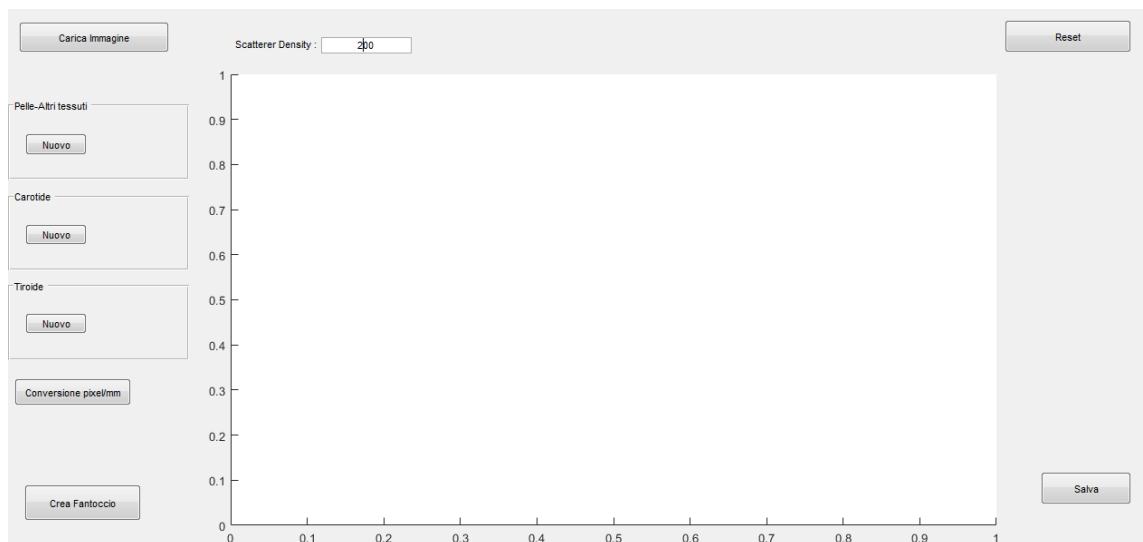
Figura 4.1 - Workflow del processo di realizzazione delle immagini simulate

## 4.1 Creazione dei fantocci

Il primo passo è stato quello della realizzazione dei fantocci, sulla base delle immagini cliniche a disposizione; i fantocci consistono in una rappresentazione in tre dimensioni dei tessuti presenti all'interno delle immagini cliniche del nostro database, dove ad ogni differente tessuto è assegnato un codice numerico diverso.

Per la creazione di tali fantocci è stata realizzata una GUI (Graphic User Interface) tramite software Matlab R2018a.

### 4.1.1 Fantocci di tiroide

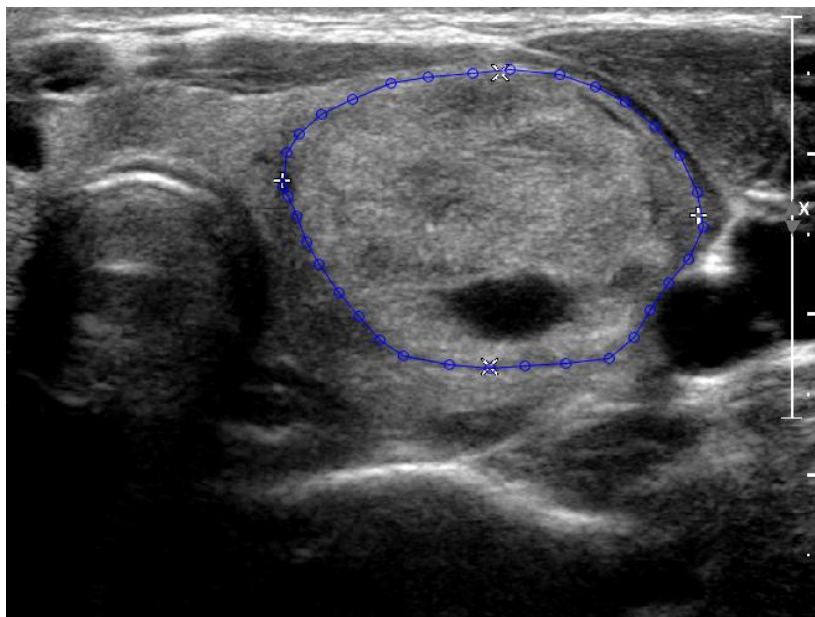


*Figura 4.2 - GUI per la realizzazione dei fantocci di tiroide*

Come prima cosa si è acquisita l'immagine clinica della quale si desidera realizzare il fantoccio, una volta acquisita si sono manualmente selezionati i contorni dell'organo di interesse, in questo caso tiroide, l'interfaccia di separazione tra la pelle e gli altri tessuti ed eventualmente della vena carotide (se presente nell'immagine) come mostrato in figura 4.3 e 4.4.



*Figura 4.3 - Selezione dell'interfaccia pelle/altri tessuti per immagine di tiroide*



*Figura 4.4 - Selezione del contorno della tiroide*

Ovviamente maggiore sarà l'accuratezza dell'operatore in questa fase migliore sarà il risultato finale del fantoccio, in termini di somiglianza geometrica con l'immagine clinica, e di conseguenza l'immagine simulata.

Al fine di rendere più realistico e preciso il fantoccio, i pixel che si trovano all'interno del contorno dell'organo d'interesse sono stati sottoposti all'algoritmo di clustering ISODATA, tale algoritmo permette la suddivisione, in un numero di cluster non noto a priori, dei pixel sulla base della loro intensità di livello di grigio; in questo caso infatti, non

conoscendo a priori il numero di tessuti che saranno presenti all'interno dell'organo si è scelto di raggruppare i pixel in un numero di clusters variabile tra 2 e 4.

A questo punto sono stati generati degli scatterer con una densità di 200 scatterer/mm<sup>2</sup> (valore eventualmente modificabile dall'utente) distribuiti casualmente su tutta l'area dell'immagine; ad ogni scatterer è stato poi assegnato un indice numerico da 0 a 7 in base alla regione dell'immagine in cui essi si trovano, cioè in base al tessuto che rappresentano:

INDICE	TESSUTO
0	Altri tessuti
1	Pelle
2	Carotide
3	Tiroide – tessuto A
4	Tiroide – tessuto B
5	Tiroide – tessuto C

*Tabella 4.1 - Corrispondenza indice/tessuto per fantocci di tiroide*

Dove, all'interno della tiroide, i tessuti A, B, C rappresentano zone con diversa media di intensità dei pixel, tale valore è crescente da A a C e quindi indicano tessuti ad ecogenicità crescente.

Nel fantoccio così ottenuto le coordinate dei singoli scatterer sono però espresse in indici dei pixel e quindi non rispecchiano le reali coordinate fisiche; è quindi necessario effettuare una conversione di tali coordinate in millimetri in quanto il software FAMUS II necessita, per il suo funzionamento necessita delle coordinate reali dell'immagine.

Per effettuare tale conversione delle coordinate si è sfruttata la linea graduata presente in tutte le immagini ecografiche di tiroide, tramite la quale, selezionando due punti a distanza nota (in mm) e inserendo il corrispondente valore di tale distanza in millimetri è stato possibile risalire alle dimensioni fisiche del singolo pixel e di conseguenza anche dell'intera immagine.

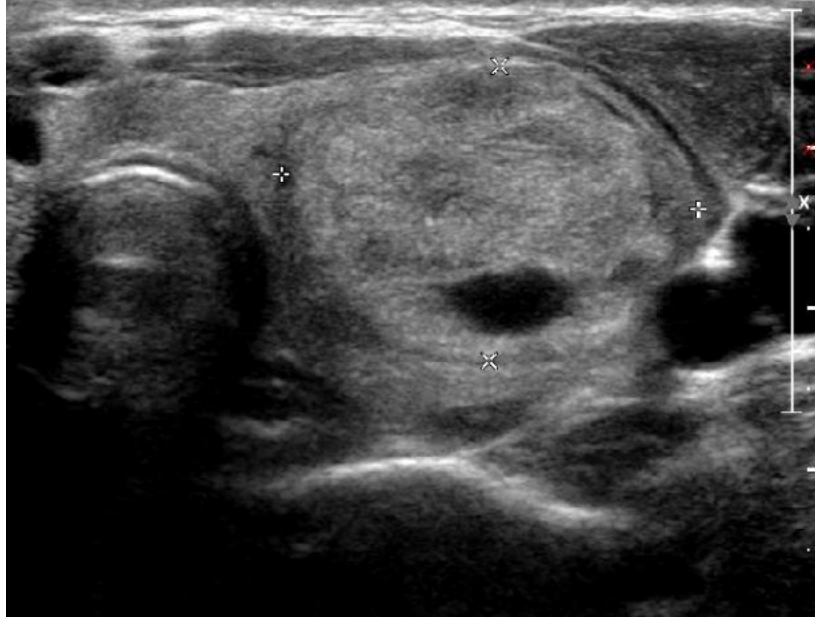


Figura 4.5 - Selezione dei punti per l'ottenimento delle dimensioni fisiche dei pixel

$$Dim_f = \frac{Dist_{mm}}{Dist_{pixel}}$$

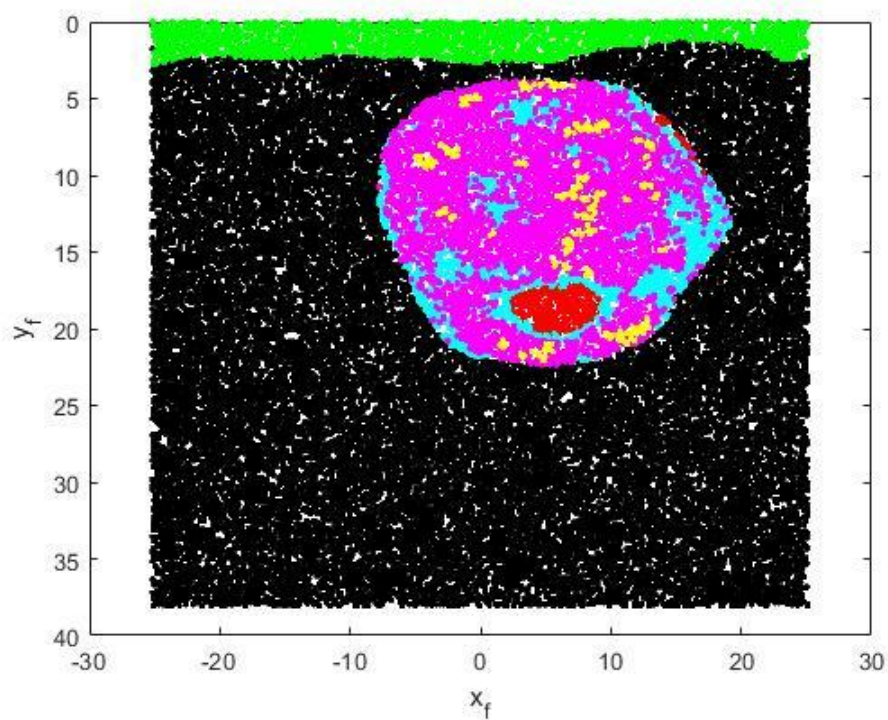
Dove  $Dim_f$  rappresenta la dimensione fisica del singolo pixel  $Dist_{mm}$  la distanza in millimetri tra i due punti selezionati sulla barra graduata e  $Dist_{pixel}$  la stessa distanza espressa in pixel.

Le dimensioni totali dell'immagine saranno di conseguenza:

$$Dim_x = Dim_f * N_x; \quad Dim_y = Dim_f * N_y.$$

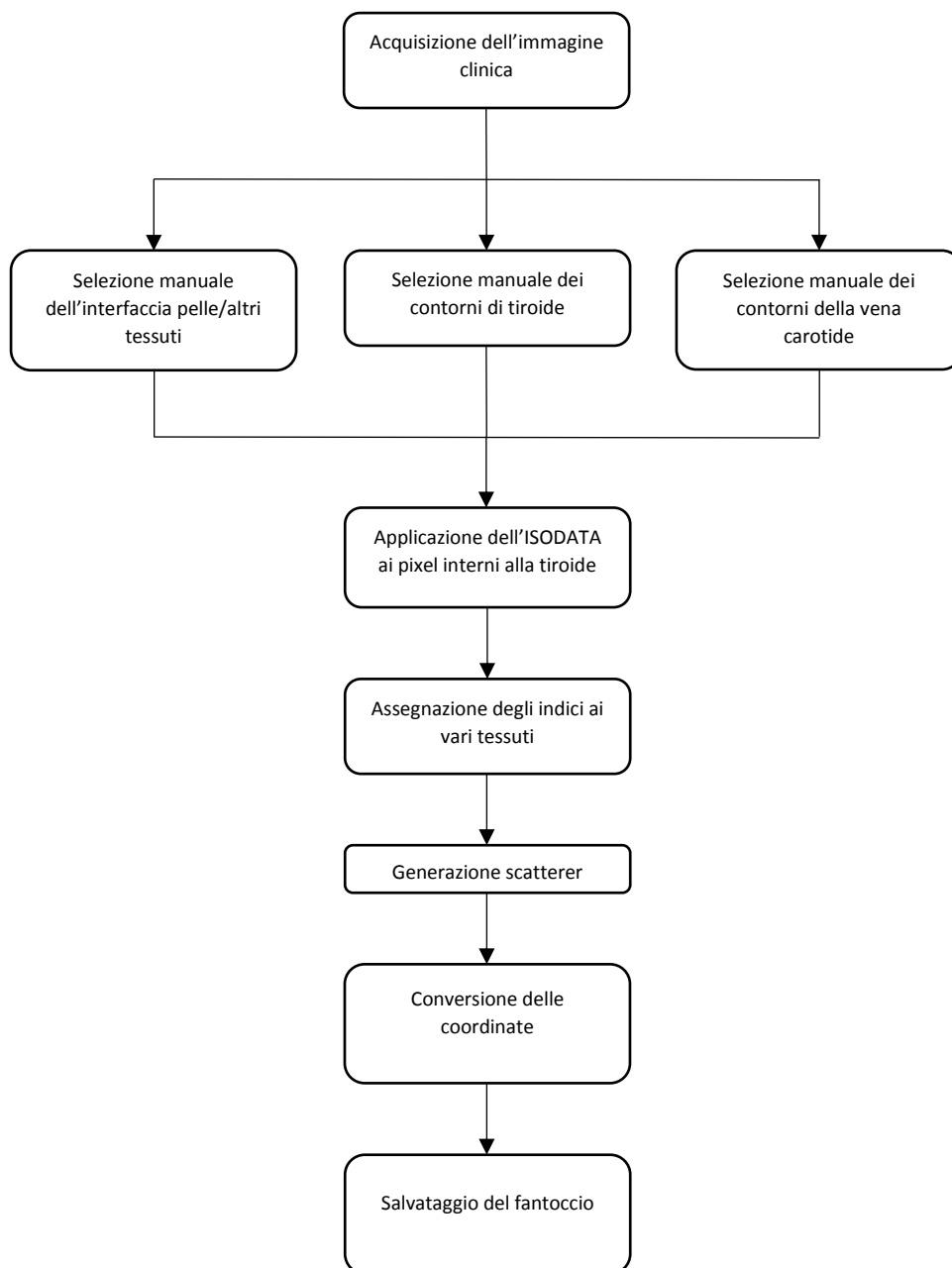
Dove  $Dim_x$  e  $Dim_y$  rappresentano rispettivamente le dimensioni orizzontale e verticale reali dell'immagine, mentre  $N_x$  e  $N_y$  indicano rispettivamente il numero di pixel in direzione orizzontale e verticale.

Un esempio di fantoccio realizzato è mostrato in figura 4.6:



*Figura 4.6 - Esempio di fantoccio di tiroide*

Infine, viene generato un file di testo contenente le coordinate  $x$ ,  $y$ ,  $z$  (in millimetri) ed il corrispondente l'indice di ogni singolo scatterer il quale verrà poi fornito al software FAMUS II per la simulazione vera e propria dell'immagine.

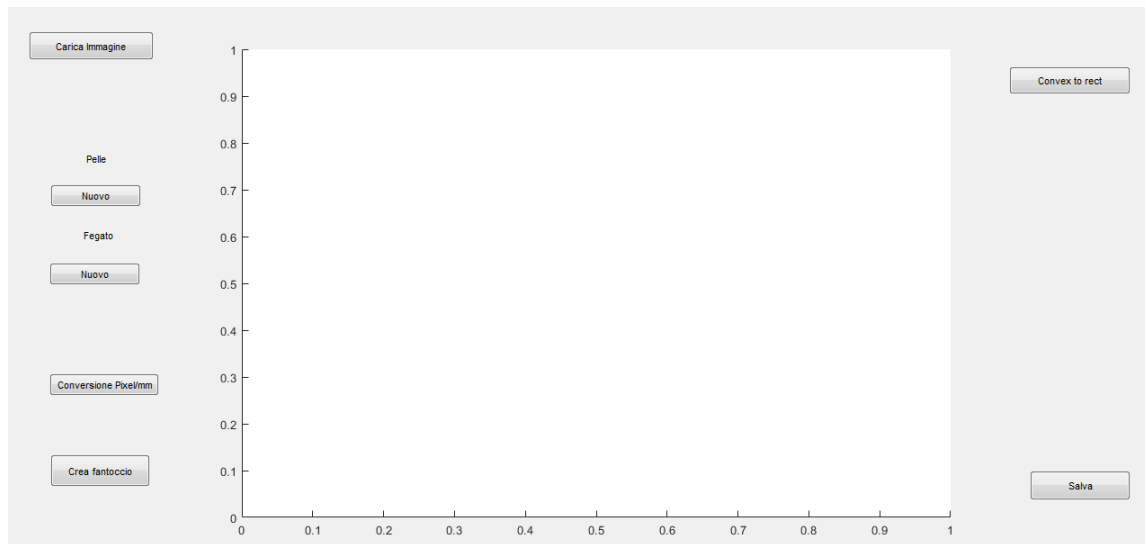


*Figura 4.7 - Workflow del processo di generazione dei fantocci di tiroide*



#### 4.1.2 Fantocci di fegato

Per quanto riguarda la creazione di fantocci relativi ad immagini ecografiche del fegato, anche in questo caso, si è realizzata una GUI con software Matlab R2018a.



*Figura 4.8 - GUI per la realizzazione di fantocci di fegato*

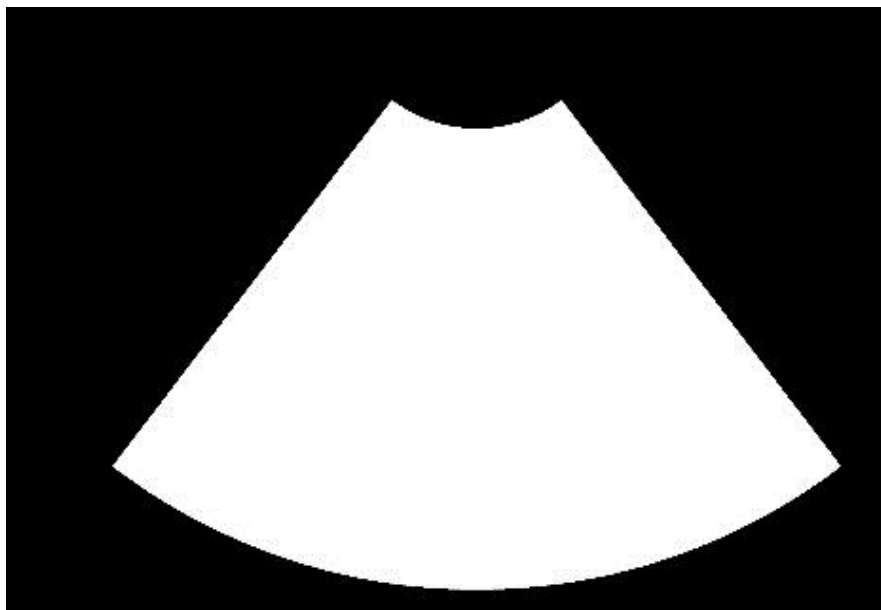
In questo caso però, si è dovuta seguita una procedura leggermente differente, rispetto al caso precedente di immagini di tiroide poiché gli esami ecografici relativi alla parte addominale del corpo, e quindi anche quelli relativi al fegato, sono eseguiti tramite l'utilizzo di sonde convex e non lineari come per gli esami ecografici di tiroide, l'immagine ecografica risultante quindi non sarà più rettangolare ma "a ventaglio".



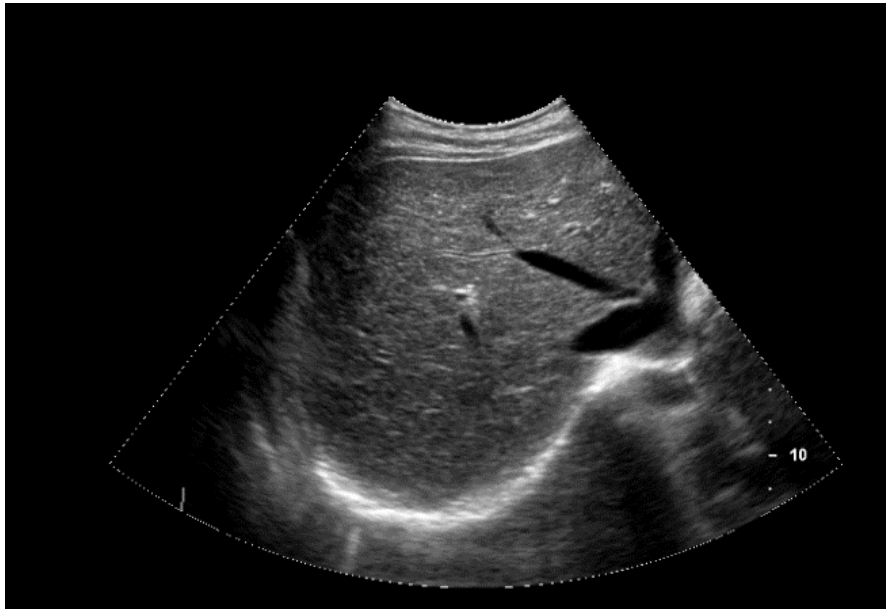
*Figura 4.9 - Immagine ecografica clinica di fegato*

La procedura seguita prevede quindi una fase di preprocessing che consiste in una “rettificazione” dell’immagine in modo da simulare un’acquisizione con sonda lineare; tutto ciò si è reso necessario in quanto il software FAMUS II non è in grado di processare fantocci con questa geometria, ma solo fantocci rettangolari.

Per prima cosa si è caricata l’immagine e, mediante la creazione di una maschera binaria adatta, si è selezionata solo la porzione di immagine contenente l’immagine ecografica vera e propria, eliminando tutto il resto.



*Figura 4.10 - Maschera binaria*

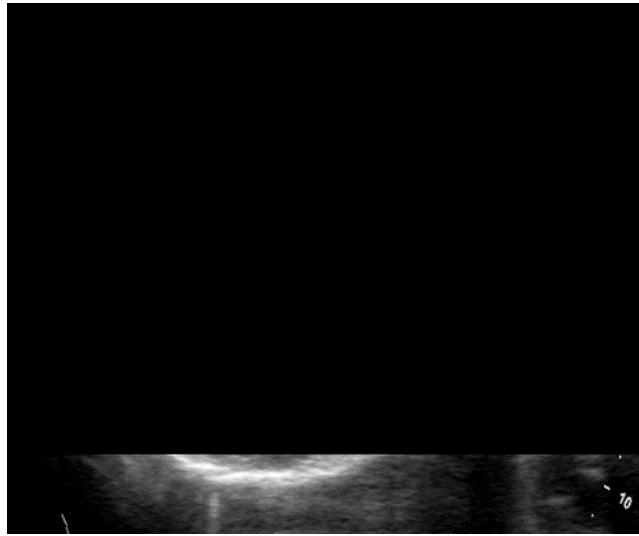


*Figura 4.11 - Porzione di immagine ecografica selezionata mediante maschera binaria*

A questo punto, gli  $N$  pixel appartenenti all'arco inferiore dell'immagine vengono inseriti in una matrice che a fine processo sarà l'immagine rettificata ed eliminati dall'immagine originale; si procede poi in maniera iterativa selezionando sempre i pixel sull'arco inferiore dell'immagine originale, ricampionandoli da  $N_i$  a  $N$ , dove  $N_i$  è il numero di pixel selezionati all'iterazione  $i$ -esima e inserendoli nella matrice uno sopra l'altro fino ad arrivare al totale riempimento della matrice.



*Figura 4.12 - Immagine originale all' $i$ -esima iterazione*



*Figura 4.13 - Immagine 'appiattita' all'i-esima iterazione*



*Figura 4.14 - Immagine rettificata*

Da questo punto in poi si procede esattamente come nel caso delle immagini di tiroide: segmentando manualmente i contorni di pelle e fegato e applicando l'algoritmo ISODATA ai pixel interni alla segmentazione del fegato, ottenendo anche in questo caso un numero di tessuti variabile tra 3 e 6 e generando casualmente degli scatterer con densità pari a 200 scatterer/mm<sup>2</sup>.

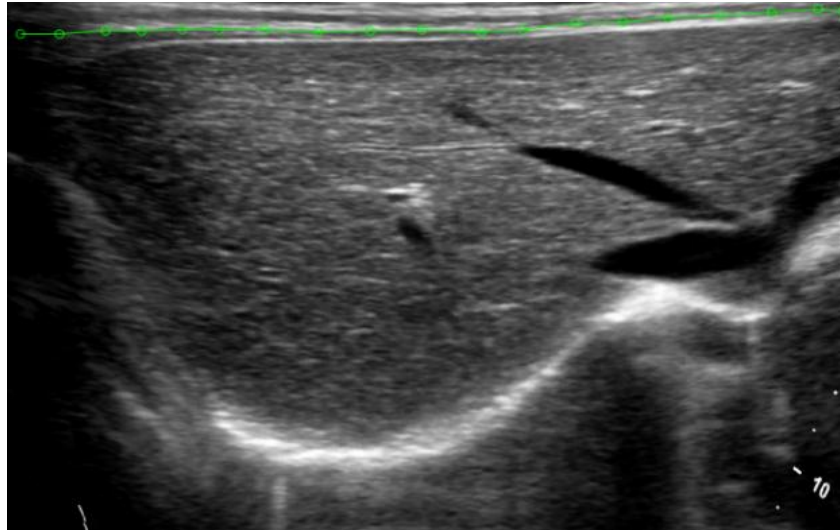


Figura 4.15 - Selezione dell'interfaccia pelle/altri tessuti per immagine di fegato

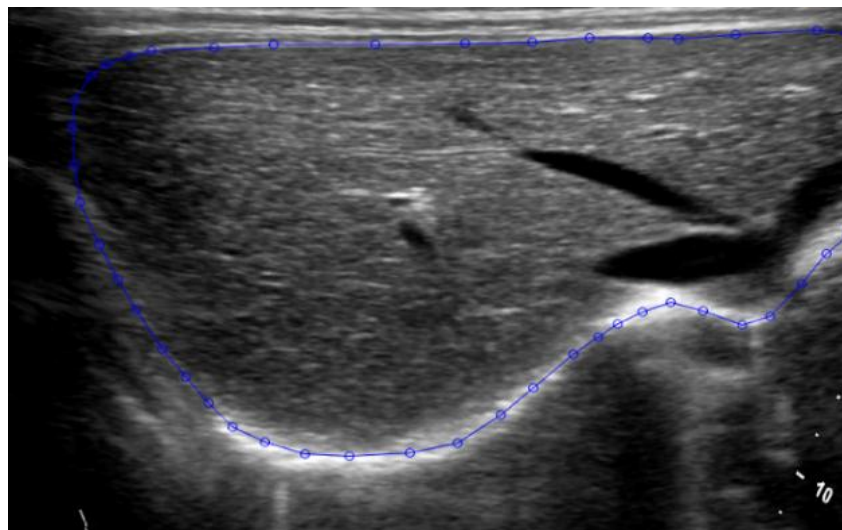


Figura 4.16 - Selezione del contorno del fegato

INDICE	TESSUTO
0	Altri tessuti
1	Pelle
2	Fegato – tessuto A
3	Fegato – tessuto B
4	Fegato – tessuto C
5	Fegato – tessuto D

Tabella 4.2 - Corrispondenza indice/tessuto per fantocci di fegato

Un'altra differenza con il caso precedente risiede nel fatto che, una volta rettificata l'immagine risulta quindi impossibile risalire alle dimensioni fisiche dei pixel e quindi dell'immagine; per ovviare a ciò si è ipotizzata per tutte le immagini del dataset una dimensione orizzontale di 50mm impostando la dimensione verticale di  $50 * \frac{N_y}{N_x}$ , dove  $N_x$  e  $N_y$  rappresentano rispettivamente il numero di pixel lungo x e lungo y; in questo modo è stato possibile conservare le proporzioni originali dell'immagine.

Infine anche in questo caso si è generato in file di testo contenente le coordinate x,y,z e l'indice relativo al tipo di tessuto di ogni scatterer.

Un esempio di fantoccio realizzato è mostrato in figura 4.17 dove il colore nero corrisponde agli scatterer con indice 0 (altri tessuti), il colore a quelli con indice 1 (pelle) e i colori rosso, ciano, magenta e giallo rispettivamente agli indici 2 (fegato-tessuto A), 3 (fegato-tessuto B), 4 (fegato-tessuto C) e 5 (fegato-tessuto D).

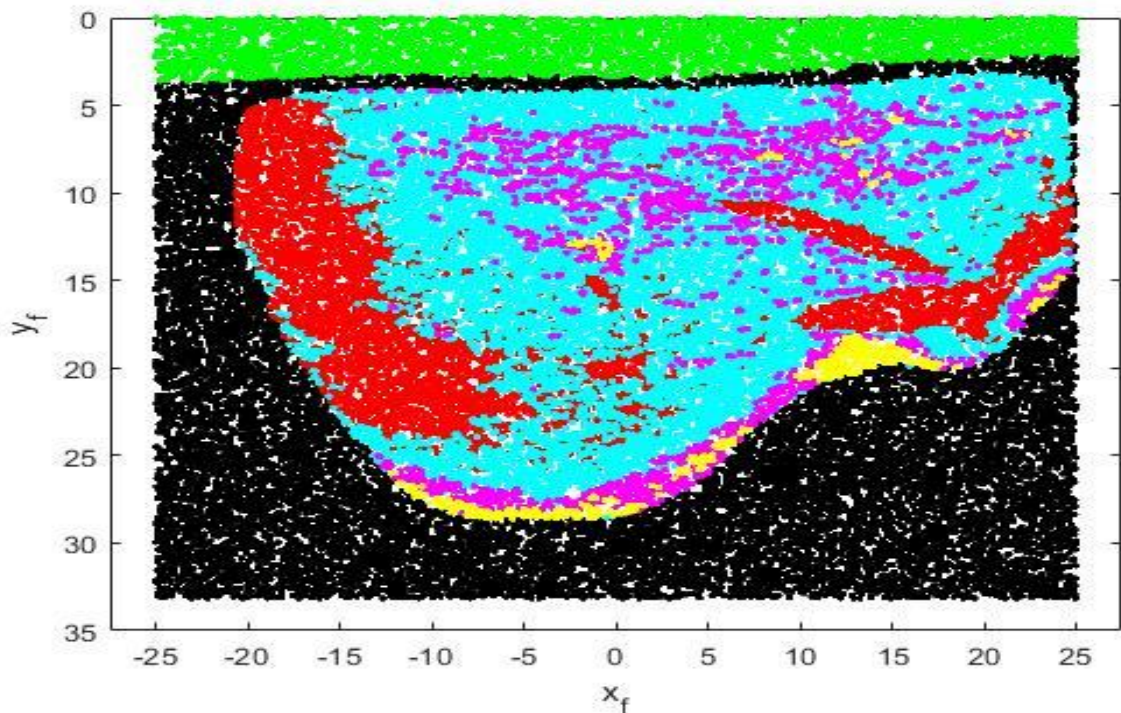
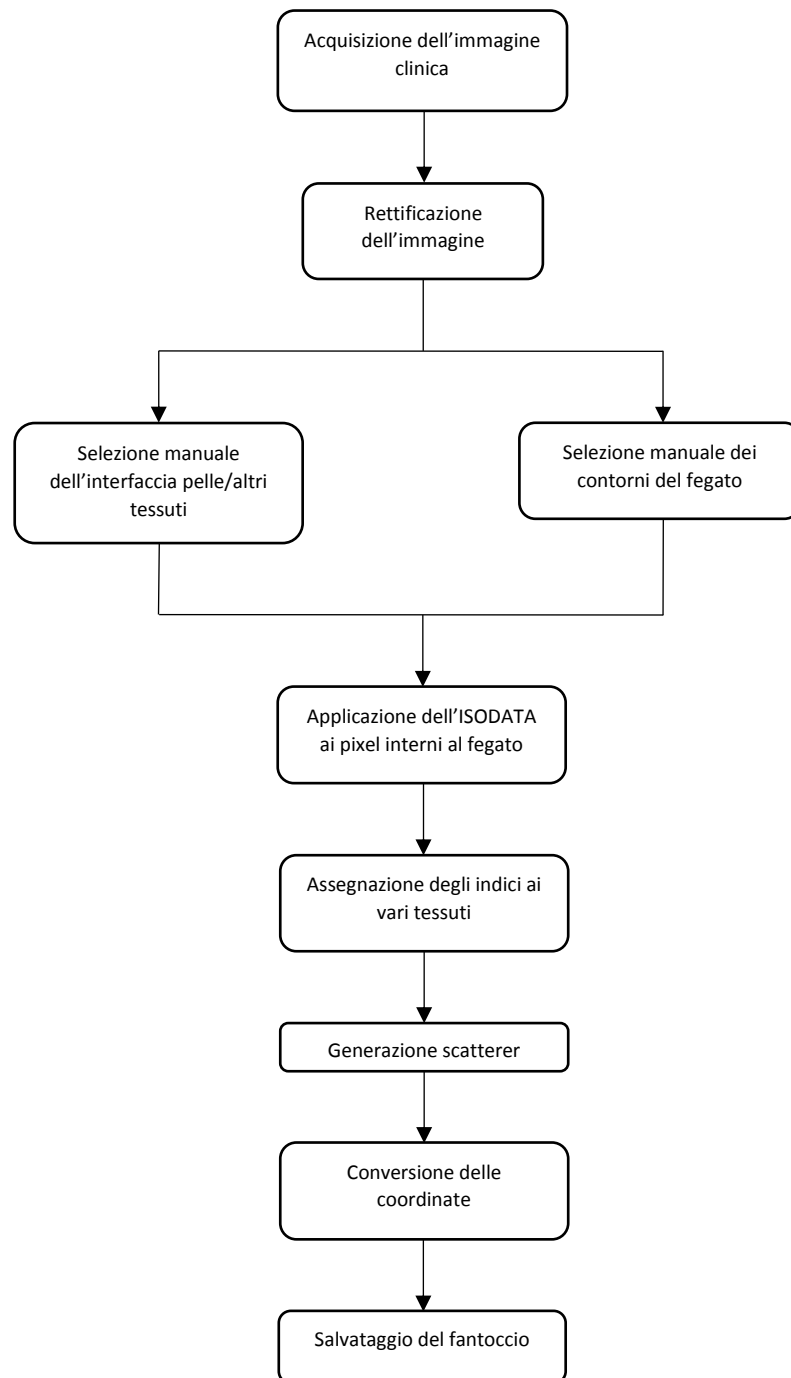


Figura 4.17 - Esempio di fantoccio di fegato



*Figura 4.18 - Workflow del processo di generazione dei fantocci di fegato*

#### 4.1.3 Algoritmo ISODATA

L'ISODATA (Iterative Self-Organizing Data Analysis Algorithm) è un algoritmo di classificazione non supervisionato nel quale si presume che il numero di classi non sia noto a priori, che ha lo scopo di minimizzare la variabilità intra-cluster e massimizzare la distanza tra i clusters.

Consiste in un algoritmo k-means incorporato all'interno di un ciclo che contiene delle euristiche per la decisione e l'unione dei clusters.

L'elemento fondamentale di questo algoritmo è il centroide cioè il punto medio del cluster, calcolato come la media degli elementi al suo interno.

Il primo step è quello di scegliere un numero iniziale di clusters  $N_I$ , di una soglia di varianza  $\sigma_s^2$  oltre la quale un cluster viene separato, di una soglia di distanza al disotto della quale due clusters vengono uniti  $N_{merge}$  e l'inizializzazione dei centroidi; questa inizializzazione può essere fatta assegnando arbitrariamente elementi ai clusters e calcolandone poi la media o usando k elementi, scelti in maniera arbitraria, come centroidi.

Una volta inizializzati i centroidi tutti gli elementi del data set vengono riassegnati ad uno dei clusters sulla base della minima distanza euclidea D tra l'elemento da assegnare e i centroidi dei clusters. La distanza euclidea tra il generico elemento i del dataset e il j-esimo centroide è definita come [6]:

$$D_{ij} = \sqrt{\sum_{k=1}^{N_f} (f_{i(k)} - X_{j(k)})^2}$$

Dove  $N_f$  rappresenta il numero di features degli elementi del dataset e  $X_j$  il centroide del j-esimo cluster.

Vengono a questo punto ricalcolati tutti i centroidi e se uno o più dei clusters superano la soglia di varianza vengono separati in due clusters e se la distanza tra due cluster è inferiore alla soglia prefissata vengono incorporati in un solo cluster.

Si calcolano nuovamente i centroidi dei nuovi cluster ottenuti e si procede iterativamente fino a che tra un'iterazione e la precedente non si osservano variazioni nella suddivisione degli elementi del dataset o finché non si è raggiunto il numero massimo di iterazioni inizialmente prefissato.



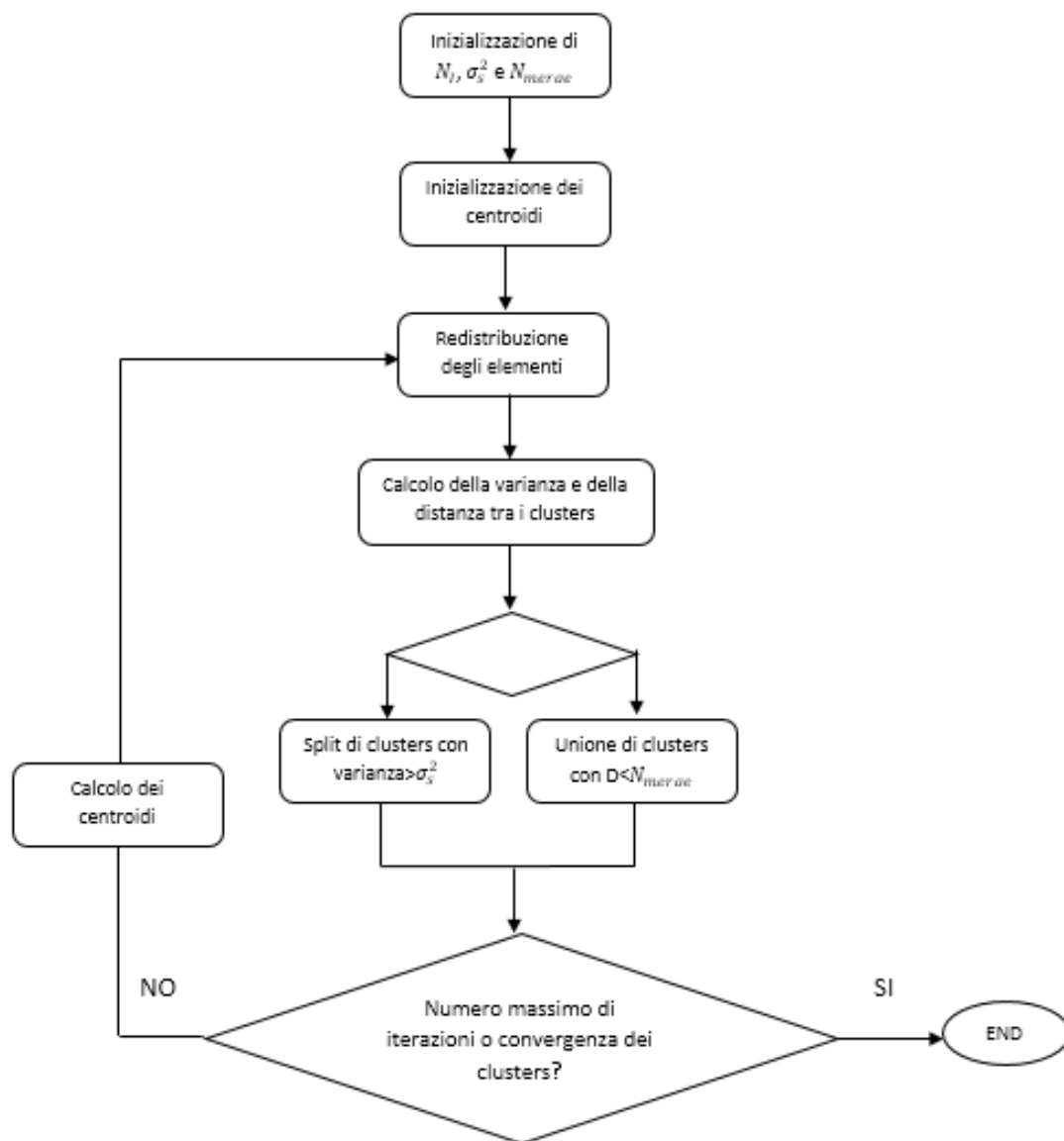


Figura 4.19- Workflow algoritmo ISODATA

## 4.2 Simulazione delle immagini tramite software FAMUS II

Per la simulazione delle immagini, cioè per la generazione dei segnali RF che ricreano il segnale ricevuto da una sonda ecografica in risposta all'interazione con i tessuti del fantoccio, si è utilizzato il software FAMUS II (Fast and Mechanistic Ultrasound Simulation), il quale simula i segnali acustici basandosi sulle interazioni tra il segnale ecografico generato dal trasduttore e il fantoccio.

### 4.2.1 FAMUS II

FAMUS II è un simulatore di immagini ecografiche che sfrutta il metodo della risposta all'impulso per predire la risposta di trasmissione/ricezione di un array di elementi, approssimando come puntuali sorgente/ricevitore [8].

Questo metodo fornisce un mezzo per rappresentare un trasduttore di forma qualsiasi per aree incrementali, le cui risposte all'impulso possono essere pertanto sommate [8].

Se le aree incrementali sono sufficientemente piccole allora la risposta all'impulso può essere ben approssimata dalla funzione delta di Dirac.

In figura 4.21 è illustrata una rappresentazione del metodo, nella quale diversi scatterers vengono insonificati da una serie di sorgenti puntiformi, che hanno anche la funzione di ricevitori. Ipotizzando che ogni sorgente emetta un impulso, ogni funzione delta di Dirac che arriva a ciascuno scatterer avrà un tempo di arrivo, che dipende sia dalla distanza tra scatterer e sorgente sia dalla velocità del suono e un'ampiezza che dipende dalla lunghezza del percorso seguito e dall'attenuazione.

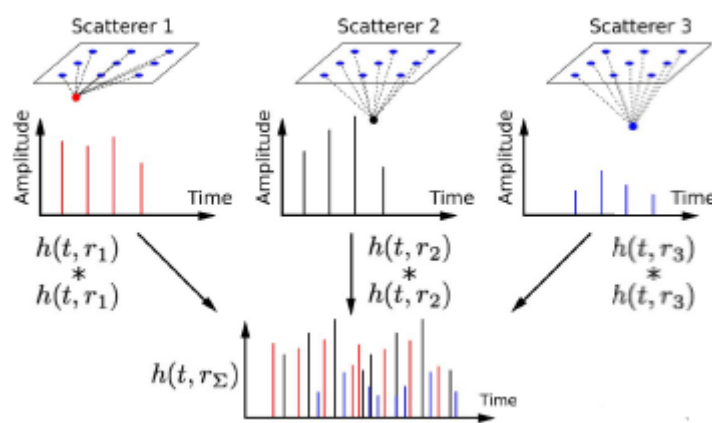


Figura 4.20 - Illustrazione semplificata del metodo di risposta all'impulso per predire la risposta di trasmissione/ricezione di un array di elementi usando l'approssimazione sorgente/ricevitore puntuale[8]

La sequenza di questi impulsi, quando è autoconvoluta, è proporzionale alla risposta all'impulso trasmettitore/ricevitore per un fuoco fisso [8]; poiché il numero di sorgenti ricevitori è alto si può ipotizzare che la risposta trasmettitore/ricevitore si avvicini alla

risposta esatta, in questo modo si può presupporre che, dato che il numero di sorgenti/ricevitori puntuali è elevato, il campo sia una buona approssimazione di quello prodotto da un trasduttore reale.

#### 4.2.1.1 Teoria

Consideriamo un array i cui elementi attivi abbiano dimensioni  $L$  ed  $E$  in direzione laterale ed in elevazione rispettivamente, come mostrato in figura 4.22:

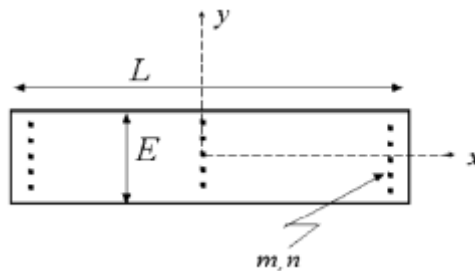


Figura 4.21 - Relazioni geometriche di un array di sorgenti puntiformi: vengono mostrate le dimensioni originali degli array e le posizioni delle sorgenti puntiformi utilizzate per simulare il comportamento di trasmissione/ricezione [8]

Si supponga inoltre che le sorgenti di punti  $M \times N$  siano utilizzate in direzione laterale e in elevazione per rappresentare la risposta del campo trasmettitori/ricevitori. L'approccio più semplice per scegliere le posizioni delle sorgenti puntiformi è quello di assumere che a ciascuna di esse corrisponda la stessa area incrementale  $\Delta A = EL/(MN)$ .

Una data sorgente/ricevitore puntiforme rispetto al centro dell'array sarà caratterizzata dagli indici  $m$  e  $n$  dove:  $m = -\frac{M-1}{2}, \dots, 0, \dots, \frac{M-1}{2}$  e  $n = -\frac{N-1}{2}, \dots, 0, \dots, \frac{N-1}{2}$ .

In fase di trasmissione, si presume che il punto focale laterale si trovi sul piano  $y=0$ , nel punto  $(x_L, 0, z_L)$ ; la messa a fuoco in elevazione viene considerata sempre sul piano  $y=0$ , nel punto  $(x, 0, z_E)$ .

Con riferimento alla figura, è possibile calcolare il ritardo di trasmissione, per la generica sorgente  $(m, n)$  come:

$$\tau_{m,n} = \frac{1}{c} \left[ \sqrt{z_E^2 + \left( \frac{E(M-1)}{2M} \right)^2} - \sqrt{z_E^2 + \left( \frac{mE}{M} \right)^2} + \sqrt{z_L^2 + \left( \frac{L(N-1)}{2N} - x_L \right)^2} - \sqrt{z_E^2 + \left( \frac{nL}{N} - x_L \right)^2} \right]$$

Dove il termine  $c$  rappresenta la velocità del suono.

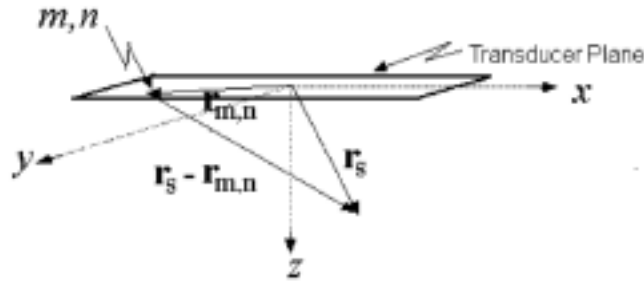


Figura 4.22 - Vettori che definiscono le posizioni di una fonte e la posizione di uno scatterer arbitrario [8]

Quindi, per uno scatterer avente coordinate  $(x_s, y_s, z_s) = r_s$  il tempo di arrivo dal generico elemento  $(m, n)$  allo scatterer stesso sarà:

$$t_{m,n}^s = \frac{r_{m,n}^s}{c} = \frac{1}{c} \sqrt{\left(x_s - \frac{nL}{N}\right)^2 + \left(y_s - \frac{mE}{M}\right)^2 + z_s^2}$$

Essendo l'eccitazione un impulso, il potenziale di velocità visto dagli scatterers causato da un impulso di velocità emesso dalla sorgente puntuale  $(m, n)$  è:

$$h_{m,n}^T(t, r_s) = \delta\left[t - \frac{r_{m,n}^s}{c}\right] \frac{e^{-\alpha r_{m,n}^s}}{r_{m,n}^s}$$

Dove  $\alpha$  rappresenta il coefficiente di attenuazione del mezzo in cui le onde acustiche si propagano, per il momento assumeremo  $\alpha$  indipendente dalla frequenza e pari al valore che assume alla frequenza centrale.

A questo punto, l'impulso dovrà essere ritardato di  $\tau_{m,n}$ , in modo tale che la risposta all'impulso ritardata e apodizzata data dallo scattering di punti causato da un impulso di velocità superficiale nella fonte  $(m,n)$  sia proporzionale a:

$$h_{m,n}^T(t - \tau_{m,n}, r_s) = A_n \delta\left[t - \tau_{m,n} - \frac{r_{m,n}^s}{c}\right] \frac{e^{-\alpha r_{m,n}^s}}{r_{m,n}^s}$$

Dove l'apodizzazione, che assumeremo indipendente da  $y$  è incorporata nel termine  $A_n$  che include anche altre costanti [8].

Sommando le risposte all'impulso provenienti da tutte le sorgenti puntiformi, otteniamo la seguente risposta all'impulso di trasmissione:

$$h^T(t, r_s) = \sum_m \sum_n A_n \delta\left[t - \tau_{m,n} - \frac{r_{m,n}^s}{c}\right] \frac{e^{-\alpha r_{m,n}^s}}{r_{m,n}^s}$$

Con:

$$m \in \left[ -\frac{M-1}{2}, \frac{M-1}{2} \right]$$

$$n \in \left[ -\frac{N-1}{2}, \frac{N-1}{2} \right]$$

Dato che abbiamo supposto che ogni scatterer si comporti come una sorgente puntuale la cui radiazione viene rilevata dai ricevitori nel punto MN, ne deriva che, per un fuoco fisso, la risposta all'impulso trasmissione/ricezione per un singolo scatterer posizionato in  $r_s$  sarà:

$$h^{TR}(t, r_s) = h^T(t, r_s) * h^R(t, r_s)$$

Nella quale  $h^R(t, r_s) = h^T(t, r_s)$ . Sommando i contributi di tutti gli scatterers si ottiene la risposta all'impulso trasmissione/ricezione totale:

$$h_S^{TR}(t, r) = h^T(t, r_s) * h^T(t, r_s)$$

La precedente relazione è valida nel caso di fuoco fisso, in generale le risposte all'impulso di trasmissione e ricezione non sono identiche  $h^R(t, r_s) \neq h^T(t, r_s)$ , in questo caso la risposta all'impulso totale sarà data da:

$$h_S^{TR}(t, r) = h^T(t, r_s) * h^R(t, r_s)$$

Se la forma d'onda emessa dal trasduttore è  $v^E(t)$ , la forma d'onda di pressione vista dallo scatterer sarà proporzionale a

$$\frac{\partial v^E(t)}{\partial t} * h^T(t, r_s)$$

Il medesimo approccio si può applicare anche alla risposta complessiva, infatti il segnale a radio-frequenza viene ottenuto convolvendo la forma d'onda d'eccitazione con la risposta all'impulso complessiva, cioè:

$$\frac{\partial v^E(t)}{\partial t} * h_S^{TR}(t, r)$$

#### 4.2.2 Parametri di simulazione utilizzati

Oltre al file di testo contenente gli indici e le coordinate x,y e z di ogni scatterer, il software FAMUS II richiede in ingresso un altro file di testo nel quale sono riportate alcune caratteristiche fisiche dei vari tessuti necessari per effettuare la simulazione; tali caratteristiche sono: coefficiente di backscatterer, impedenza acustica e attenuazione acustica di ogni tessuto. I parametri inseriti per la simulazione di immagini di tiroide ed immagini di fegato sono rispettivamente riportate in tabella 4.3 e 4.4:

TIROIDE			
Tessuto	Coeff. di Backscatterer [dB/MHz*cm]	Impedenza Acustica [rayl]	Attenuazione Acustica (*10 <sup>6</sup> )
<i>Altri tessuti</i>	0.008	0.35	1.53
<i>Pelle</i>	0.0024	0.84	1.99
<i>Carotide</i>	0.0007	0.20	1.65
<i>Tiroide – tessuto A</i>	0.0004	0.40	1.69
<i>Tiroide – tessuto B</i>	0.0025	0.40	1.79
<i>Tiroide – tessuto C</i>	0.0175	0.40	1.83

Tabella 4.3 - Coefficienti di backscatterer, impedenza acustica e attenuazione lineare utilizzati per la simulazione di immagini di tiroide

FEGATO			
Tessuto	Coeff. di Backscatterer [dB/MHz*cm]	Impedenza Acustica [rayl]	Attenuazione Acustica (*10 <sup>6</sup> )
<i>Altri tessuti</i>	0.008	0.35	1.53
<i>Pelle</i>	0.0024	0.84	1.99
<i>Fegato – tessuto A</i>	0.004	0.40	1.69
<i>Fegato – tessuto B</i>	0.0047	0.40	1.79
<i>Fegato – tessuto C</i>	0.0095	0.40	1.79
<i>Fegato – tessuto D</i>	0.0175	0.40	1.73

Tabella 4.4 - Coefficienti di backscatterer, impedenza acustica e attenuazione lineare utilizzati per la simulazione di immagini di fegato

Alcuni di tali coefficienti sono noti e tabulati in letteratura, su tutti gli altri coefficienti dei quali non è presente il valore numerico in letteratura è stato eseguito un tuning su un set di cinque immagini le quali sono poi state valutate visivamente e sono poi stati selezionati i valori di tali parametri che restituivano una migliore distinzione tra i diversi tipi di tessuto.

È inoltre presente un file di configurazione utilizzato per impostare diversi parametri richiesti per la simulazione; tali parametri possono essere suddivisi in parametri generali, proprietà dei trasduttori, proprietà di scansione e impostazioni immagine.

PARAMETRI GENERALI		
Parametro	Descrizione	Valore
AttenuationAlpha [dB/cm/MHz]	Fattore di attenuazione lineare	0
MediumSpeed [m/s]	Velocità media di propagazione	1540
SamplingFreq [MHz]	Frequenza di campionamento	100

Tabella 4.5 - Parametri generali impostati per la simulazione

PROPRIETA' DEI TRASDUTTORI		
Parametro	Descrizione	Valore
TransucerFreq [MHz]	Frequenza dei trasduttori	7
NumElemLate	Numero di elementi laterali dell'array	256
NumElemElev	Numero di suddivisioni, di ogni elemento laterale, in elevazione	1
ElemHeight [m]	Altezza degli elementi del trasduttore	$5 \cdot 10^{-3}$
Lsize [m]	Larghezza, in direzione laterale, dell'intera superficie del trasduttore	$31 \cdot 10^{-3}$

Tabella 4.6 – Proprietà dei trasduttori impostate per la simulazione

PROPRIETA' DI SCANSIONE		
Parametro	Descrizione	Valore
Fnumber [m]	Profondità di messa a fuoco fissa	$30 \cdot 10^{-3}$
NFocalZonesTx	Numero di zone focali di trasmissione	1
NFocalZonesRx	Numero di zone focali riceventi	1
FocalZonesListTx	Zone di trasmissione	Dipendente dall'immagine da simulare
FocalZonesListRx	Zone di ricezione	Dipendente dall'immagine da simulare
NumberCycles	Numero di impulsi di eccitazione	2
ApodWindow	Tipo di finestra di apodizzazione	Hamming

Tabella 4.7 - Proprietà di scansione impostate per la simulazione

IMPOSTAZIONI IMMAGINE		
Parametro	Descrizione	Valore
ImageWidth	Larghezza laterale dell'immagine B-mode, necessario per impostare l'interlinea tra le linee in A-mode	Dipendente dall'immagine da simulare
NumOfLines	Numero di linee in A-mode	128

Tabella 4.8 - Impostazioni immagine utilizzate per la simulazione

A fine simulazione il programma restituirà un numero di segnali a radio-frequenza pari ad NumOfLines, in questo caso pari a 128, con un numero di campioni variabile per ogni segnale in A-mode; l'ultimo campione di ogni di ogni segnale riporta il tempo di arrivo. Sono state effettuate anche delle simulazioni con un numero di linee di scansione superiore e pari a 256, ma le differenze tra tali immagini simulate e quelle ottenute con 128 linee di scansioni non erano tali da giustificare un importante aumento del tempo computazionale.



### 4.3 Ricostruzione dell'immagine a partire dai segnali RF

Una volta ottenuti i 128 segnali RF per ogni immagine, tramite l'utilizzo di software Matlab R2018a, si è proceduto alla conversione di tali segnali in immagini vere e proprie sfruttando la teoria che sta alla base della creazione di immagini ecografiche cliniche.

Ogni segnale RF restituito dal software FAMUS II è costituito da un numero differente di campioni e l'ultimo valore presente in tali vettori corrisponde al tempo di arrivo del segnale stesso; tale tempo di arrivo viene poi moltiplicato per la frequenza di campionamento in modo da ottenere il ritardo espresso in numero di campioni.

È così possibile calcolare il minimo ed il massimo valore di lunghezza, in campioni, dei segnali RF, viene quindi creata una matrice di 128 colonne (numero di segnali RF) e numero di righe pari al massimo valore di lunghezza, in campioni, dei segnali RF; tale matrice viene in seguito riempita con i segnali RF riallineati usando come riferimento il minimo valore di tempo di arrivo tra tutti i segnali.

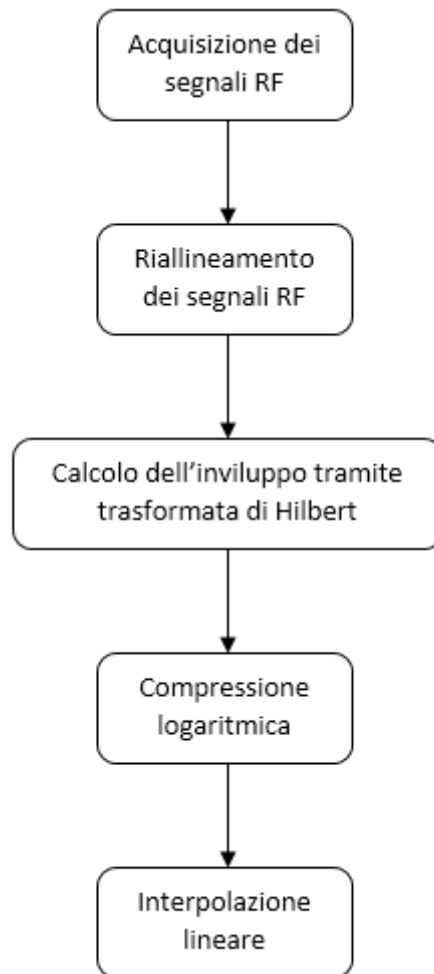
Viene poi calcolato l'involuppo analitico del segnale utilizzando la trasformata di Hilbert, tale filtro si comporta come un filtro ideale che rimuove tutte le frequenze negative e lascia intatte quelle positive

$$\hat{y} \equiv H\{y(t)\} = y(t) * h_H(t) = \int_{-\infty}^{\infty} y(\tau)h(t - \tau)d\tau = \frac{1}{\pi} \int_{-\infty}^{\infty} \frac{y(\tau)}{(t - \tau)} d\tau$$

l'involuppo viene quindi compresso logaritmicamente in modo da rientrare nella dinamica desiderata per la visualizzazione (8 bit).

Viene infine effettuata un'interpolazione lineare per ottenere un'immagine simulata di dimensione pari all'immagine clinica da cui è stata ottenuta.

Alcuni esempi di immagini ottenute sono riportati in figura, per confronto sono riportata anche l'immagini originali delle quali sono state ottenute.



*Figura 4.23 - Workflow degli step per la ricostruzione dell'immagine a partire dai segnali RF*

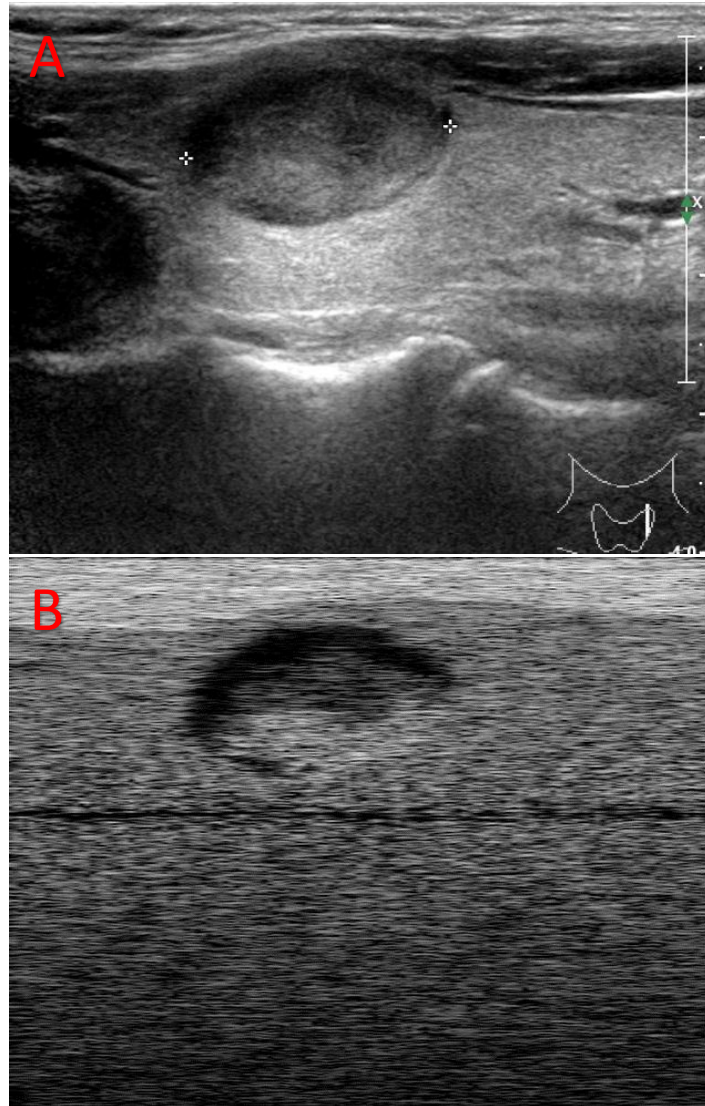
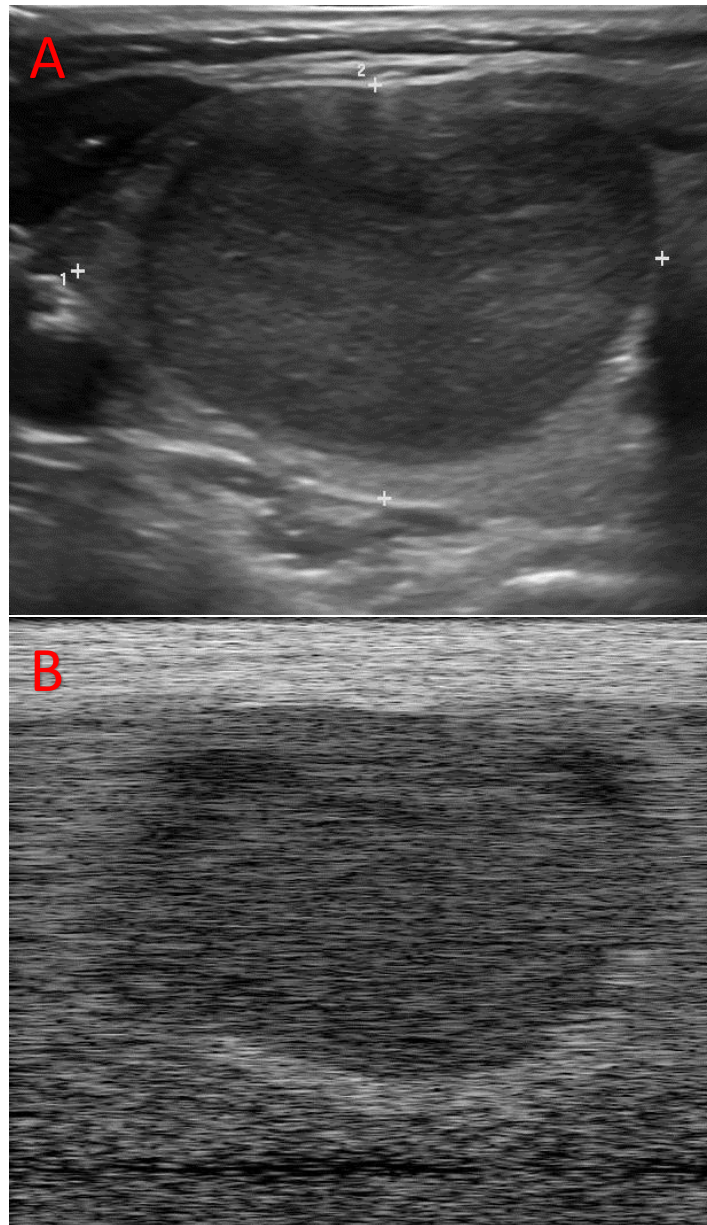


Figura 4.24 - Confronto tra immagine clinica e simulata di tiroide sana: A) Immagine clinica; B) Immagine simulata



*Figura 4.25 - Confronto tra immagine clinica e simulata di tiroide con lesione maligna: A) Immagine clinica; B) Immagine simulata*

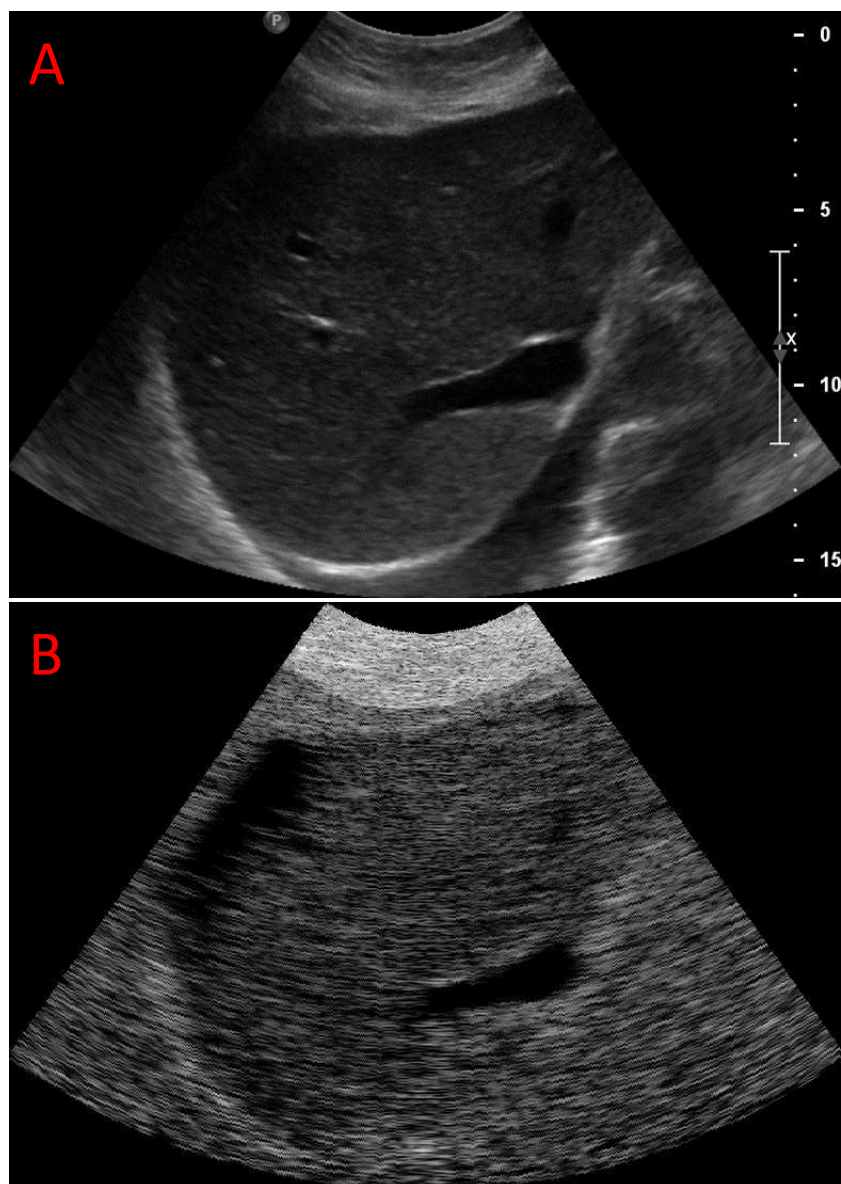


Figura 4.26 - Confronto tra immagine clinica e simulata di fegato sano: A) Immagine clinica; B) Immagine simulata

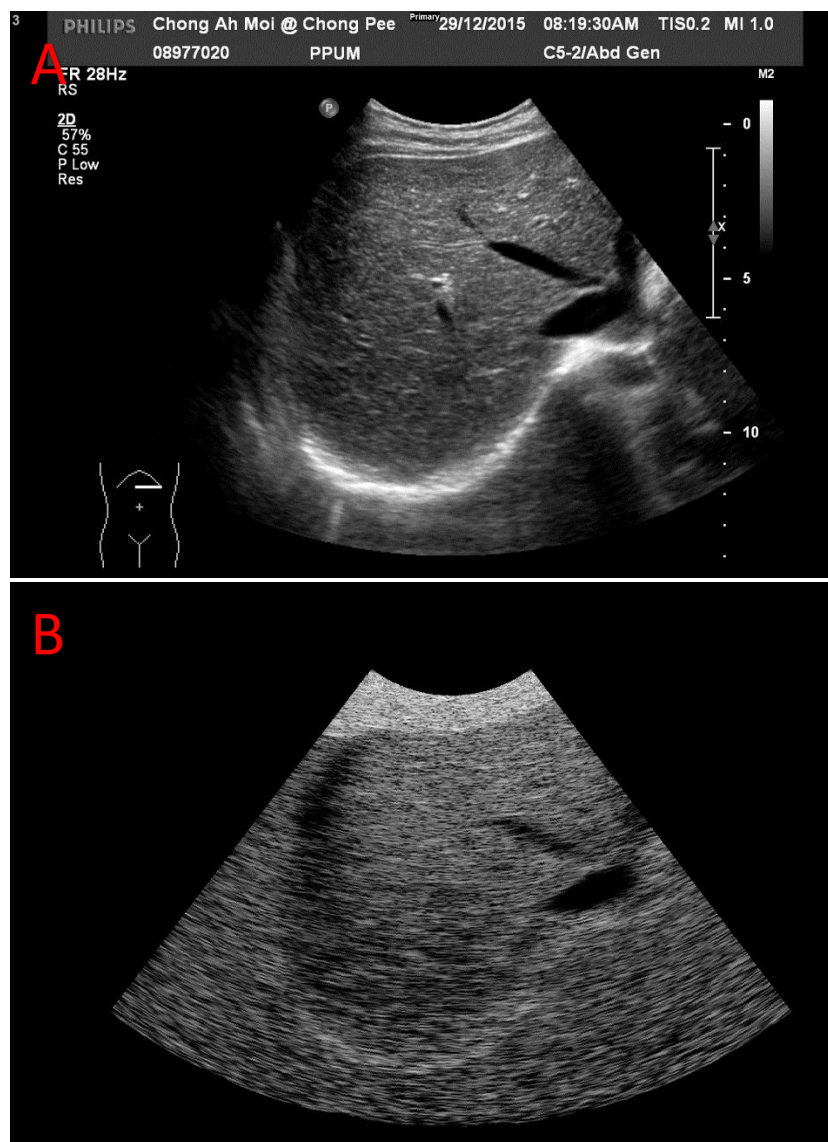


Figura 4.27 - Confronto tra immagine clinica e simulata di fegato affetto da cirrosi epatica: A) Immagine clinica; B) Immagine simulata



## 5 Confronto tra immagini cliniche ed immagini simulate

L'ultima fase del presente lavoro prevede il confronto tra le immagini cliniche e le immagini simulate attraverso l'utilizzo di un'analisi multivariata della varianza (MANOVA – Multivariate ANAlisys Of VAriance).

Per far ciò in primo luogo sono stati estratti da ogni immagine, sia clinica che simulata, 45 parametri tissutali mediante due differenti metodi: Grey-Level Co-Occurrence Matrix (GLCM) e Gray-Level Run-Length Matrix (GLRLM).

Attraverso la MANOVA è stato innanzitutto valutato se le immagini appartenenti alle diverse classi, maligne e benigne per quanto riguarda le immagini di tiroide e normali cirrosi e steatosi per le immagini di fegato, possano essere considerati come un'unica popolazione o come popolazioni ben distinte tra loro, valutando il parametro  $d$  restituito dall'analisi, ovvero una stima della dimensione dello spazio contenente le medie del gruppo.

È stato poi verificato quali delle 45 features totali estratte sono le più discriminanti e se queste sono le medesime tra le immagini cliniche e simulate attraverso l'utilizzo delle variabili canoniche; sono poi stati realizzati dei plot aventi in ascissa la variabile canonica numero uno ed in ordinata la variabile canonica numero due al fine di mostrare graficamente quanto le diverse classi siano separate tra loro.

L'ultima fase del lavoro prevede la classificazione delle immagini attraverso reti neurali artificiali (ANN Artificial Neural Network) al fine di valutare se le prestazioni del classificatore per le immagini simulate si avvicinano significativamente alle prestazioni ottenute nella classificazione di immagini cliniche.

Per trovare la migliore architettura di tali reti neurali, cioè l'architettura che restituisca la migliore percentuale di corretti classificati, è stata effettuata una fase di tuning dei principali parametri caratteristici di una rete neurale artificiale.

Una volta ottenuta l'architettura migliore sono stati effettuati dei confronti tra le prestazioni delle diverse reti.

### 5.1 Parametri tissutali

Con tessitura si intende una qualunque disposizione geometrica e/o ripetitiva dei livelli di grigio di un'immagine, è una proprietà locale dell'intorno di un pixel di un'immagine. È infatti una proprietà di una regione dell'immagine che non è pertanto definita puntualmente e la sua definizione deve tener conto di un intorno spaziale dei pixel e della relazione spaziale dei livelli di grigio [12].

Le procedure usate per ottenere le caratteristiche tissutali di un'immagine si basano sul presupposto che l'informazione sia contenuta nella relazione spaziale complessiva o media che i toni di grigio dell'immagine hanno l'uno con l'altro.

Più specificatamente, si assumerà che l'informazione tissutale sia specificata da una serie di matrici di dipendenza spaziale dei toni di grigio che sono calcolate per varie relazioni



angolari e di distanza tra coppie di pixel adiacenti sull'immagine; tutte le caratteristiche tissutali saranno derivate da queste matrici di dipendenza spaziale dei toni di grigio.

#### 5.1.1 Grey-Level Co-Occurrence Matrix (GLCM)

Si supponga di voler analizzare un'immagine rettangolare che abbia un numero di pixel pari a  $N_y$  in direzione orizzontale e pari a  $N_x$  in direzione verticale, si supponga inoltre che i toni di grigio siano quantizzati su  $N_g$  livelli.

Sia  $L_x = \{1, 2, \dots, N_x\}$  il dominio spaziale orizzontale,  $L_y = \{1, 2, \dots, N_y\}$  il dominio spaziale verticale e  $G = \{1, 2, \dots, N_g\}$  l'insieme dei toni di grigio quantizzati.

L'insieme  $L_y \times L_x$  rappresenta l'insieme di tutti i pixel che compongono l'immagine.

A questo punto è possibile esprimere l'immagine  $I$  come una funzione che assegna un tono di grigio a ciascuna coppia di coordinate  $L_y \times L_x$

$$I: L_y \times L_x \rightarrow G$$

Le componenti essenziali per ricavare i parametri tissutali sono le matrici di co-occorrenza (o matrici di dipendenza spaziale dei toni di grigio), si assume infatti che i parametri tissutali di un'immagine  $I$  siano contenuti nella relazione spaziale complessiva o media che i toni di grigio hanno l'uno con l'altro, più specificatamente si assumerà che queste informazioni siano adeguatamente contenute nelle matrici di co-occorrenza contenenti le frequenze relative  $P_{ij}$  con cui due pixel vicini, separati da una distanza  $d$ , uno con tono di grigio  $i$  e l'altro con tono di grigio  $j$  si verificano.

Tali matrici sono funzione della relazione angolare tra i pixel adiacenti e della distanza tra di esse; vengono calcolate quattro matrici di co-occorrenza per angoli quantizzati a intervalli di  $45^\circ$  ( $0^\circ, 45^\circ, 90^\circ$  e  $135^\circ$ )

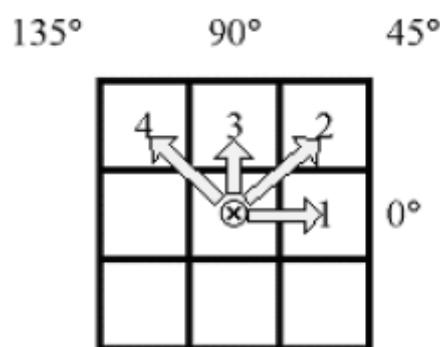


Figura 5.1 - Direzioni di generazione delle GLCM [9]

Le frequenze  $P_{ij}$  calcolate per un angolo di  $0^\circ$  sono definite come:

$$P(i, j, d, 0^\circ) = \{((k, l), (m, n)) \in (L_y \times L_x) \times (L_y \times L_x) \mid k - m = 0, |l - n| = d, \\ I(k, l) = i, I(m, n) = j\}$$

Cioè il numero di volte in cui due pixel con coordinate rispettivamente (k,l) e (m,n) hanno distanza pari a  $d$  e valore del tono di grigio rispettivamente  $i$  e  $j$ .

Mentre le frequenze calcolate per angoli di  $45^\circ, 90^\circ$  e  $135^\circ$  sono:

$$P(i, j, d, 45^\circ) = \#\{((k, l), (m, n)) \in (L_y \times L_x) \times (L_y \times L_x) \mid (k - m = d, \\ l - n = -d) \text{ o}$$

$$(k - m = -d, l - n = d), I(k, l) = i, I(m, n) = j\}$$

$$P(i, j, d, 90^\circ) = \{((k, l), (m, n)) \in (L_y \times L_x) \times (L_y \times L_x) \mid |k - m| = d, \\ l - m = 0, I(k, l) = i, I(m, n) = j\}$$

$$P(i, j, d, 135^\circ) = \#\{((k, l), (m, n)) \in (L_y \times L_x) \times (L_y \times L_x) \mid (k - m = d, l - n \\ = d) \text{ o} \\ (k - m = -d, l - n = -d), I(k, l) = i, I(m, n) = j\}$$

Queste matrici sono sempre simmetriche;  $P(i, j, d, \alpha) = P(j, i, d, \alpha)$ . In tabella 5.1 è mostrata in forma generale una matrice di co-occorrenza:

	0	1	2	n
0	(0,0)	(0,1)	(0,2)	(0,n)
1	(1,0)	(1,1)	(1,2)	(1,n)
2	(2,0)	(2,1)	(2,2)	(2,n)
3	(n,0)	(n,1)	(n,2)	(3,n)

Tabella 5.1 - Matrice di co-occorrenza in forma generale

Per esempio, l'elemento in posizione (1,2) indica il numero totale delle volte in cui un pixel con valore 1 si trova in posizione adiacente ad un pixel con valore 2.

Supponiamo adesso di avere un'immagine di dimensioni 4x4 con 4 toni di grigio, da 0 a 3, come mostrato in tabella 5.2; per determinare il valore di ogni cella della matrice di co-occorrenza, si conta il numero di coppie di pixel tali per cui il primo abbia valore  $i$  e il secondo abbia valore  $j$ , per un dato angolo e per una data distanza.

Nelle successive tabelle sono riportate a titolo di esempio le matrici di co-occorrenza relativi ai quattro angoli  $0^\circ, 45^\circ, 90^\circ$  e  $135^\circ$  per una distanza di pari a 1:

0	0	1	1
0	0	1	1
0	2	2	2
2	2	3	3

Tabella 5.2 - Esempio di immagine a toni di grigio

$$P^{0^\circ} = \begin{pmatrix} 4 & 2 & 1 & 0 \\ 2 & 4 & 0 & 0 \\ 1 & 0 & 6 & 1 \\ 0 & 0 & 1 & 2 \end{pmatrix}$$

$$P^{45^\circ} = \begin{pmatrix} 4 & 1 & 0 & 0 \\ 1 & 2 & 2 & 0 \\ 0 & 2 & 4 & 1 \\ 0 & 0 & 1 & 0 \end{pmatrix}$$

$$P^{90^\circ} = \begin{pmatrix} 6 & 0 & 2 & 0 \\ 0 & 4 & 2 & 0 \\ 2 & 2 & 2 & 2 \\ 0 & 0 & 2 & 0 \end{pmatrix}$$

$$P^{135^\circ} = \begin{pmatrix} 2 & 1 & 3 & 0 \\ 1 & 2 & 1 & 0 \\ 3 & 1 & 0 & 2 \\ 0 & 0 & 2 & 0 \end{pmatrix}$$

Tabella 5.3 - Esempio di matrici di co-occorrenza per  $0^\circ, 45^\circ, 90^\circ$  e  $135^\circ$

Come detto tutte le informazioni sulle caratteristiche tissutali sono contenute nelle matrici di co-occorrenza, pertanto tutte le caratteristiche verranno estratte da esse; è possibile ricavare un totale di 14 misure tissutali caratteristiche.

Alcune di queste misure si riferiscono a specifiche caratteristiche tissutali all'interno dell'immagine come l'omogeneità, il contrasto e la presenza di strutture organizzate all'interno dell'immagine, altre caratterizzano la complessità e la natura delle transizioni di toni di grigio che si verificano nell'immagine; ma nonostante questi parametri contengano informazioni sulle caratteristiche tissutali dell'immagine, è complicato identificare quale caratteristica sia rappresentata da ciascuna di queste 14 grandezze.

Di seguito sono riportate le equazioni che definiscono le 14 grandezze [13]:

#### 1. Momento angolare

$$f_1 = \sum_i \sum_j \{p(i, j)\}^2;$$

#### 2. Contrasto

$$f_2 = \sum_{n=0}^{N_g-1} n^2 \left\{ \sum_{i=1}^{N_g} \sum_{j=1}^{N_g} p(i,j) \right\}_{|i-j|=n} ;$$

### 3. Correlazione

$$f_3 = \frac{\sum_i \sum_j (ij) p(i,j) - \mu_x \mu_y}{\sigma_x \sigma_y}$$

dove  $\mu_x$ ,  $\mu_y$ ,  $\sigma_x$  e  $\sigma_y$  sono la media e la deviazione standard di  $p_x$  e  $p_y$ ;

### 4. Varianza

$$f_4 = \sum_j \sum_j (i - \mu)^2 p(i,j) ;$$

### 5. Omogeneità

$$f_5 = \sum_i \sum_j \frac{1}{1 + (i - j)^2} p(i,j) ;$$

### 6. Sum average

$$f_6 = \sum_{i=2}^{2N_g} i p_{x+y}(i) ;$$

### 7. Sum entropy

$$f_7 = - \sum_{i=2}^{2N_g} p_{x+y}(i) \log\{p_{x+y}(i)\} ;$$

### 8. Sum variance

$$f_8 = \sum_{i=2}^{2N_g} (i - f_7)^2 p_{x+y}(i) ;$$

9. Entropia

$$f_9 = - \sum_i \sum_j p(i,j) \log\{p(i,j)\};$$

10. Difference variance

$$f_{10} = \text{varianza di } p_{x-y};$$

11. Difference entropy

$$f_{11} = - \sum_{i=0}^{N_g-1} p_{x-y}(i) \log\{p_{x-y}(i)\};$$

12. Misura di correlazione 1

$$f_{12} = \frac{HXY - HXY1}{\max\{HX, HY\}};$$

dove HX e HY sono rispettivamente le entropie di  $p_x$  e  $p_y$  e:

$$HXY = - \sum_i \sum_j p(i,j) \log(p(i,j))$$

$$HXY1 = - \sum_i \sum_j p(i,j) \log\{p_x(i)p_y(j)\}$$

13. Misura di correlazione 2

$$f_{13} = (1 - \exp[-2.0(HXY2 - HXY)])^{1/2};$$

dove:

$$HXY2 = - \sum_i \sum_j p_x(i)p_y(j) \log\{p_x(i)p_y(j)\}.$$

14. Coefficiente di massima correlazione

$$f_{14} = (\text{secondo maggiore autovalore di } Q)^{1/2};$$

dove:

$$Q(i, j) = \sum_k \frac{p(i, k)p(j, k)}{p_x(i)p_y(j)}.$$

Notazioni:

- $p(i, j)$ : valore in posizione  $(i, j)$  della matrice di co-occorrenza;
- $p(i)$ :  $i$ -esimo valore della matrice di probabilità marginale ottenuta sommando le righe di  $p(i, j)$ ,  $\sum_{j=1}^{N_g} p(i, j)$ ;
- $N_g$ : numero dei toni di grigio dell'immagine
- $\sum_i = \sum_{i=1}^{N_g}$ ;
- $\sum_j = \sum_{j=1}^{N_g}$ ;
- $p_y(j) = \sum_{i=1}^{N_g} p(i, j)$ ;
- $p_{x+y}(k) = \sum_{i=1}^{N_g} \sum_{j=1}^{N_g} p(i, j)_{i+j=k}, \quad k = 2, 3, \dots, 2N_g$ ;
- $p_{x-y}(k) = \sum_{i=1}^{N_g} \sum_{j=1}^{N_g} p(i, j)_{|i-j|=k}, \quad k = 0, 1, \dots, N_g - 1$ .

#### 5.1.2 Gray-Level Run-Length Matrix (GLRLM)

la GLRLM è una matrice dalla quale è possibile estrarre caratteristiche per l'analisi della tessitura, la tessitura è intesa come l'insieme di un insieme di pixel con la stessa intensità in una data direzione rispetto al pixel preso come riferimento [9].

La run-length è il numero di pixel adiacenti che hanno lo stesso valore di tono di grigio in una particolare direzione, GLRLM è una matrice bidimensionale all'interno della quale ogni elemento  $p(i, j | \vartheta)$  indica l'insieme di  $j$  elementi aventi tutti la stessa intensità  $i$ .

A titolo di esempio, si osservi la matrice 4x4 in tabella 5.4 che rappresenta un'immagine avente 4 toni di grigio (da 0 a 3), mentre in tabella 5.5 è rappresentata la matrice GLRLM calcolata per un angolo di  $0^\circ$  ( $P(i, j | \vartheta=0^\circ)$ ):

0	1	2	3
0	2	3	3
2	1	1	1
3	0	3	0

Tabella 5.4 - Esempio di immagine a toni di grigio

		Run-length (j)			
		1	2	3	4
Gray-Level (i)	0	4	0	0	0
	1	1	0	1	0
	2	3	0	0	0
	3	3	1	0	0

Tabella 5.5 - GLRLM per un angolo di 0°

Dove, ad esempio l'elemento  $p(1,3)$  rappresenta il numero di volte in cui all'interno dell'immagine ritroviamo un insieme di 3 pixel adiacenti aventi tutti valore 1, in direzione orizzontale.

Diverse caratteristiche di tessitura possono essere estratte dalla GLRLM, l'ideatore del metodo, Galloway ne propone cinque: Short Runs Emphasis (SRE), Long Run Emphasis (LRE), Gray-Level Non-uniformity (GLN), Run-Length Non-uniformity (RLN) e Run Percentage (RP).

Di seguito sono riportate le equazioni che definiscono queste cinque grandezze [9]:

1. Short Runs Emphasis (SRE):

$$SRE = \frac{\sum_{i=1}^{N_g} \sum_{j=1}^{N_r} \frac{P(i,j)}{j^2}}{N_0} ;$$

Misura la distribuzione delle serie più corte presenti nella GLRLM, un alto valore di SRE indica una tessitura fine.

2. Long Run Emphasis (LRE):

$$LRE = \frac{\sum_{i=1}^{N_g} \sum_{j=1}^{N_r} P(i,j)j^2}{N_0} ;$$

Misura la distribuzione delle serie più lunghe presenti nella GLRLM un alto valore di LRE indica una tessitura grossolana.

3. Gray-Level Non-uniformity (GLN):

$$GLN = \frac{\sum_{i=1}^{N_g} \left( \sum_{j=1}^{N_r} P(i,j) \right)^2}{N_0} ;$$

Il valore di GLN è grande quando le serie sono equamente distribuite su tutti i livelli di grigio mentre un valore più basso indica una maggiore somiglianza dei livelli di intensità.

4. Run-Length Non-uniformity (RLN):

$$RLN = \frac{\sum_{j=1}^{N_r} \left( \sum_{i=1}^{N_g} P(i,j) \right)^2}{N_0} ;$$

RLN misura la distribuzione delle serie rispetto alla loro lunghezza, il suo valore è basso le serie sono equamente distribuite su tutte le lunghezze.

5. Run Percentage (RP):

$$RP = \frac{N_0}{N_p} ;$$

RP misura la frazione del numero di serie ottenute rispetto al numero massimo di serie ottenibili; immagini molto uniformi producono un basso valore di RP.

Anche in questo caso, come per GLCM si estraggono questi valori da ognuna delle quattro matrici ottenibili per angoli quantizzati di 45° (0°,45°,90° e 135°):

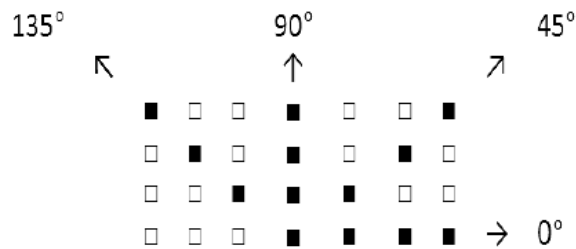


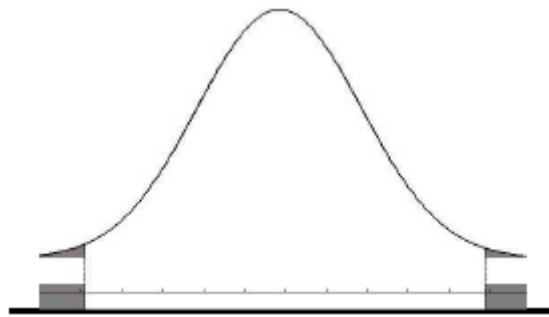
Figura 5.2 - Direzioni di generazione delle GLRLM [10]



## 5.2 MANOVA (Multivariate Analysis of Variance)

MANOVA è una delle più comuni procedure statistiche multivariate, è un'estensione dell'ANOVA nella quale si hanno due o più variabili dipendenti.

In un'ANOVA l'ipotesi nulla è che le medie di ogni gruppo (o classe) siano lo stesso vettore multivariato  $n$ -dimensionale e che qualsiasi differenza osservata nel campione è dovuta al caso; il test di significatività dell'ipotesi nulla prevede il calcolo di una statistica la quale verrà poi confrontata con la distribuzione campionaria [15]. Se si riscontra che la statistica osservata assume, nella distribuzione campionaria, un valore più esterno rispetto al valore critico, come mostrato in figura 5.3, l'ipotesi nulla verrà rifiutata, altrimenti verrà accettata [15].



*Figura 5.3 - Esempio della logica del test di ipotesi univariata [15]*

MANOVA è semplicemente un'ANOVA che è stata estesa matematicamente per applicarsi a situazioni in cui esistono due o più variabili dipendenti; ciò richiede diverse modifiche alla logica di ANOVA. Il primo è visualizzato nella figura 5.4 contrariamente a quanto osservato figura 5.3, nella quale si ha una linea numerica unidimensionale, la figura 5.4 mostra la regione di rifiuto di un MANOVA come una regione al di fuori di uno spazio  $n$ -dimensionale (un cerchio in un piano cartesiano bidimensionale nel caso in figura); pertanto, la statistica osservata viene espressa come un vettore e non come un punto come nel caso precedente.

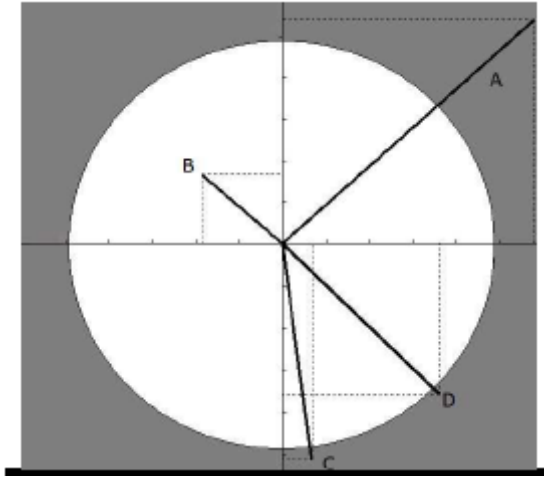


Figura 5.4 - Esempio della logica del test di ipotesi multivariata [15]

In MANOVA si hanno in generale  $g$  gruppi di osservazioni di dimensione  $n_1, n_2, \dots, n_g$  e  $p$  variabili  $X_1, X_2, \dots, X_p$  che descrivono le osservazioni. È utile esprimere le variabili come deviazioni dalla media su tutti i gruppi:  $x_1, x_2, \dots, x_p$ .

Il vettore per la  $i$ -esima osservazione nel  $k$ -esimo gruppo  $x_{ki}$  può essere scomposto in due componenti:

$$x_{ki} = (m_k - m) + (X_{ki} - m_k)$$

Dove  $(m_k - m)$  è la differenza tra il centroide del  $k$ -esimo gruppo e il centroide di tutte le osservazioni, mentre  $(X_{ki} - m_k)$  è la differenza tra l' $i$ -esima osservazione del  $k$ -esimo gruppo e il centroide del  $k$ -esimo gruppo.

Anche la somma totale dei quadrati delle variabili dipendenti può essere scomposta in due parti:

$$\sum_{k=1}^g \sum_{i=1}^{n_k} x_{ki} x'_{ki} = \sum_{k=1}^g \sum_{i=1}^{n_k} (m_k - m)(m_k - m)' + \sum_{k=1}^g \sum_{i=1}^{n_k} (X_{ki} - m_k)(X_{ki} - m_k)'$$

La precedente equazione indica la matrice "totale" delle somme dei quadrati  $T$ :

$$T = \sum_{k=1}^g \sum_{i=1}^{n_k} x_{ki} x'_{ki}$$

Il primo termine prende il nome di matrice della somma di quadrati "tra i gruppi"  $A$  e il secondo termine prende il nome matrice della somma dei quadrati "all'interno dei gruppi"  $W$ :

$$A = \sum_{k=1}^g \sum_{i=1}^{n_k} (m_k - m)(m_k - m)'$$

$$W = \sum_{k=1}^g \sum_{i=1}^{n_k} (X_{ki} - m_k)(X_{ki} - m_k)'$$

$$T = A + W$$

La statistica maggiormente usata per testare l'ipotesi nulla che i singoli centroidi dei gruppi (gli  $m_k$ ) siano tutti uguali è la Lambda di Wilk, calcolata come:

$$\Lambda = \frac{|W|}{|T|}$$

Se il valore di W diventa più piccolo rispetto a T, il valore di  $\Lambda$  diminuisce, il che in pratica segnala una diminuzione del P-value di  $\Lambda$ ; in pratica vuol dire che siamo più inclini a respingere l'ipotesi nulla secondo cui i centroidi dei singoli gruppi sono uguali ed ogni differenza osservata è dovuta solamente al caso.

Tramite le matrici calcolate attraverso il metodo MANOVA (T, A e W) è possibile ricavare le variabili canoniche C, ovvero combinazioni lineari delle variabili originali scelte per massimizzare la separazione tra i gruppi.

Il primo passo consiste nel calcolare autovalori ed autovettori della matrice  $W^{-1}A$ . Gli autovettori sono i coefficienti dai quali saranno poi calcolate le variabili canoniche C e sono ridimensionati in modo tale che la varianza delle variabili canoniche all'interno del gruppo sia pari a 1.

Una volta ottenuti gli autovettori, le variabili canoniche saranno calcolate come  $XC \cdot \text{eigenvec}$ ; dove XC sono le colonne delle variabili originali centrate sottraendo loro la media ed eigenvec sono gli autovalori.

### 5.3 Risultati ottenuti dalla MANOVA

Per effettuare il confronto tra le immagini cliniche e le immagini simulate sono stati utilizzati tutti i parametri estratti tramite il metodo della GLRLM: short run emphasis (SRE), long run emphasis (LRE), grey-level non-uniformity (GLN), run length non-uniformity (RLN) e run percentage (RP); cinque dei quattordici parametri estraibili tramite il metodo della GLCM ovvero: energia (ASM), contrasto (CONTR), correlazione

(CORRP), entropia (ENTRO) ed omogeneità (HOMOM); oltre a media, varianza, entropia, skewness e kurtosis dell'immagine, per un totale di 45 features.

Il primo confronto effettuato tramite l'analisi multivariata della varianza è stato quello di valutare se le immagini appartenenti alle diverse classi, maligne e benigne per quanto riguarda le immagini di tiroide e normali cirrosi e steatosi per le immagini di fegato, possano essere considerate come un'unica popolazione o come popolazioni ben distinte tra loro, valutando il parametro  $d$  restituito dall'analisi, ovvero una stima della dimensione dello spazio contenente le medie del gruppo. I risultati sono mostrati in tabella 5.6:

Set di immagini	$d$
Cliniche tiroide	0
Simulate tiroide	1
Cliniche + simulate tiroide	1
Cliniche fegato	2
Simulate fegato	2
Cliniche + simulate fegato	2

Tabella 5.6 - Valore del parametro  $d$  per i diversi set di immagini

Sono poi state estratte le 5 features con il maggior potere discriminante nella separazione tra le classi, ovvero quelle che hanno un peso maggiore per quanto riguarda la variabile canonica 1. Le features estratte sono riportate in tabella 5.7 e 5.8:

Tiroide					
Cliniche	RLN0	RLN45	RLN90	GLN0	RLN135
Simulate	RLN0	RLN135	GLN0	RLN45	Contr0
Cliniche + simulate	RLN0	RLN90	GLN0	RLN45	RLN135

Tabella 5.7 - 5 variabili maggiormente discriminanti per immagini di tiroide

Fegato					
Cliniche	RLN90	RLN0	RLN45	GLN0	RLN135
Simulate	RLN45	RLN0	RLN90	RLN135	GLN45
Cliniche + simulate	RLN135	RLN0	RLN45	RLN90	GLN135

Tabella 5.8 - 5 variabili maggiormente discriminanti per immagini di fegato

È stato poi graficamente verificato quanto le varie classi sono separate tra di loro plottando la variabile canonica 1 (C1), cioè quella che massimizza la separazione tra i gruppi, e la variabile canonica 2 (C2) che ha la massima separazione ortogonale a C1.

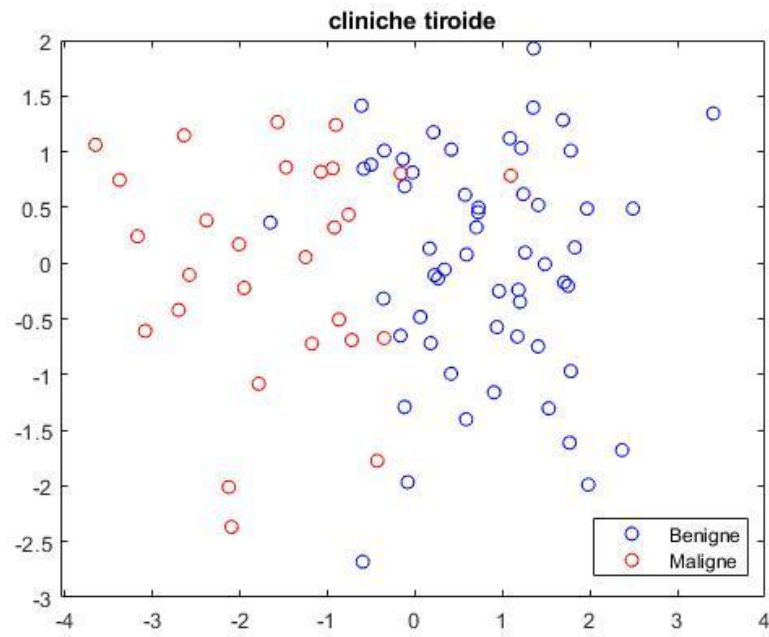


Figura 5.5 - Plot delle variabili canoniche per immagini cliniche di tiroide

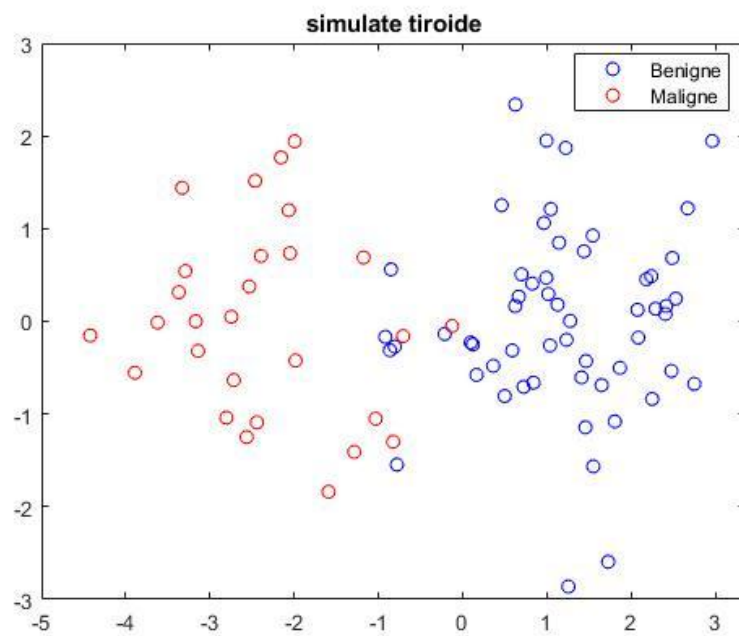


Figura 5.6 - Plot delle variabili canoniche per immagini simulate di tiroide

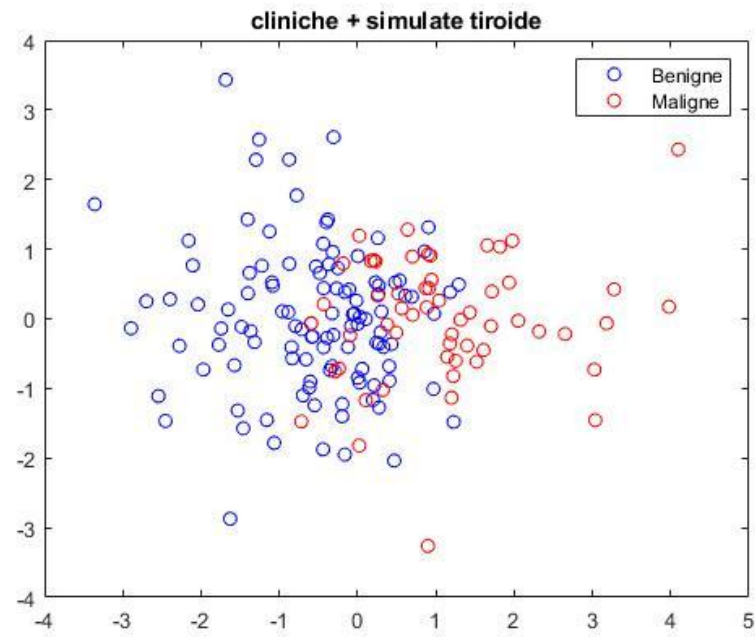


Figura 5.7 - Plot delle variabili canoniche per immagini cliniche + simulate di tiroide

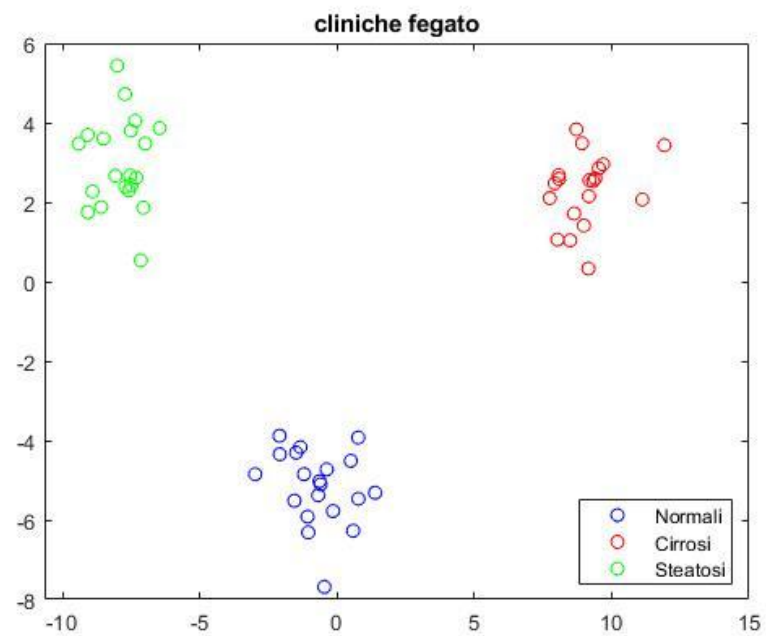


Figura 5.8 - Plot delle variabili canoniche per immagini cliniche di fegato

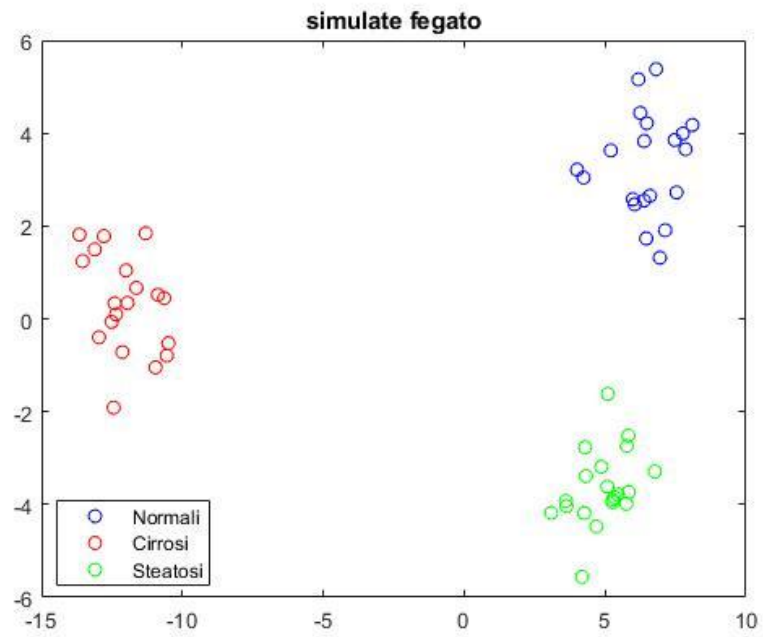


Figura 5.9 - Plot delle variabili canoniche per immagini simulate di fegato

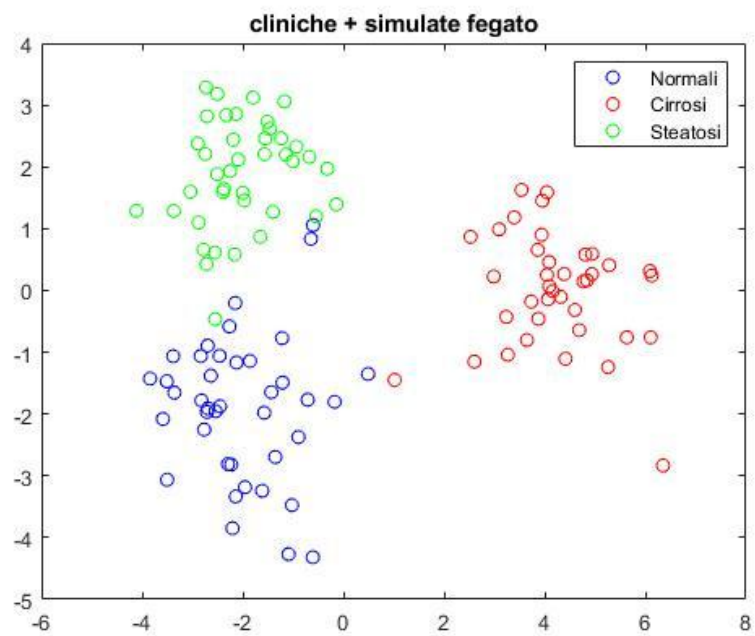


Figura 5.10 - Plot delle variabili canoniche per immagini cliniche + simulate di fegato

## 5.4 ANN (Artificial Neural Network)

Nel campo dell'apprendimento automatico, con il termine rete neurale artificiale si intende un modello computazionale basato sul funzionamento delle reti neurali biologiche e quindi della corteccia cerebrale, che ha lo scopo di memorizzare la conoscenza e renderla disponibile per l'uso.

In una ANN strutture composte da elementi di processing mutuamente connessi sono in grado di svolgere molteplici operazioni computazionali parallele al fine di elaborare i dati e rappresentare la 'conoscenza' [20], ovvero le informazioni acquisite per via sperimentale.

Una ANN ha una struttura di base detta anche architettura, la quale è composta da neuroni artificiali mutuamente connessi. Questi neuroni artificiali possono pertanto essere considerati come il nodo attraverso i quali transita l'informazione e avviene il processo di apprendimento.

Come nel caso di neuroni biologici, un neurone artificiale prende l'informazione dall'ambiente esterno oppure da altri neuroni; la somma pesata dell'informazione viene elaborata tramite la funzione di attivazione e verrà poi trasmessa ad altri neuroni.

Esistono differenti tipi di funzione di attivazione, le più comunemente usate sono: funzione a gradino (o heaviside), funzione lineare (purelin), funzione tangente iperbolica (tansig) e funzione sigmoide (logsig).

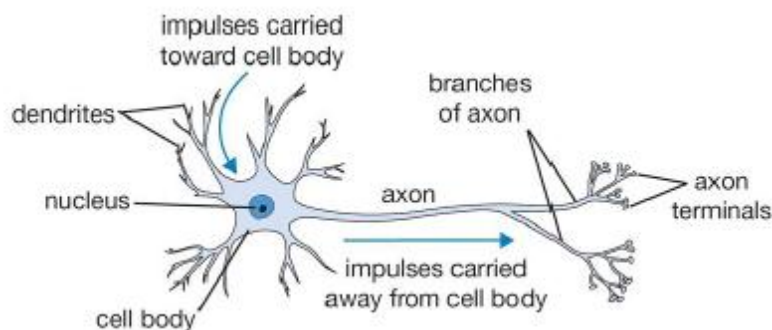


Figura 5.11 - Neurone biologico

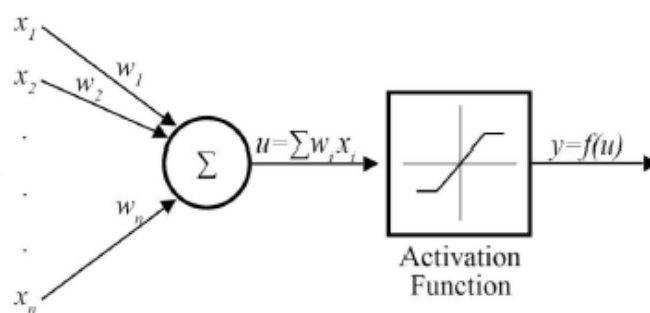


Figura 5.12 - Neurone artificiale



I neuroni artificiali sono raggruppati in layer (o livelli); sono sempre presenti un layer di input e un layer di output, il layer di input contiene neuroni in numero pari al numero di input che si forniscono alla rete ossia al numero di features, mentre il layer di output è costituito da un numero di neuroni pari al numero di output, ovvero al numero di classi in cui si vuole suddividere la popolazione in un problema di clustering.

Tra i layer di input e di output sono solitamente presenti altri livelli, chiamati layer nascosti (hidden layer), i neuroni appartenenti a tali layers non sono direttamente connessi all'ambiente ma elaborano l'informazione proveniente da altri layer nascosti (o dal layer di input), attraverso il processo di apprendimento, e trasportano tale informazione fino al layer di output.

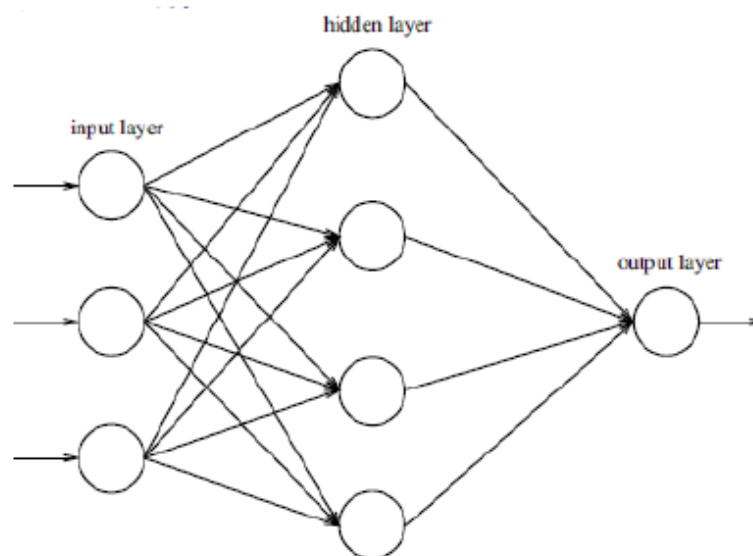


Figura 5.13 - Esempio di rete neurale multilayer

La generica attivazione del j-esimo neurone di una rete può essere indicata come:

$$y_j^l = g^l \left( \sum_{k=1}^n w_{jk}^l \cdot y_k^{l-1} + b_j^l \right)$$

Nella quale  $y_j^l$  indica l'output ottenuto dal j-esimo neurone dell'l-esimo layer partendo da tutti gli n output del layer  $l - 1$ ,  $w_{jk}^l$  è il peso del k-esimo input del neurone calcolato all'iterazione precedente,  $b$  è un valore di bias e  $g$  indica la funzione di attivazione.

È possibile distinguere tra due tipi di algoritmi di apprendimento: apprendimento supervisionato ed apprendimento non supervisionato.

Nel primo caso si hanno a disposizione un training set, contenente gli input della rete, e un vettore target contenente l'output desiderato. Lo scopo di questo tipo di apprendimento è quello di regolare i pesi sinaptici in modo da minimizzare l'errore tra l'output desiderato e l'output della rete.

Nel caso di apprendimento non supervisionato si hanno a disposizione solamente i vettori di input e non il target, non è quindi possibile calcolare un errore tra l'output della rete e l'output desiderato; per questo motivo l'obiettivo di questo tipo di apprendimento è quello di clusterizzare gli elementi del training set in modo da ottenere gruppi di elementi aventi le medesime caratteristiche, cioè il più omogenei possibile.

L'algoritmo di apprendimento supervisionato maggiormente utilizzato è il Backpropagation (o delta rule) che utilizza la somma degli errori quadratici per misurare le prestazioni dell'apprendimento della rete; esso prevede due fasi: innanzitutto il training set viene presentato al layer di input, la rete diffonde quindi il training set da un layer all'altro fino alla generazione dell'output.

Se l'output ottenuto differisce dall'output desiderato viene calcolato l'errore e propagato all'indietro dal layer di output al layer di input modificando man mano i pesi sinaptici  $w$ , i quali sono inizialmente assegnati casualmente.

L'errore calcolato all'uscita del neurone  $k$  all'iterazione  $p$  è definito come:

$$e_k(p) = y_{d,k}(p) - y_k(p)$$

Dove  $y_{d,k}(p)$  indica l'uscita desiderata e  $y_k(p)$  l'uscita ottenuta all'iterazione  $p$ . La regola per l'aggiornamento dei pesi è:

$$w_{jk}(p + 1) = w_{jk}(p) + \Delta w_{jk}(p)$$

Dove la correzione del peso  $\Delta w_{jk}(p)$  è calcolata come:

$$\Delta w_{jk}(p) = \alpha \cdot y_j(p) \cdot \delta_k(p)$$

Dove  $y_j(p)$  è l'output del  $j$ -esimo neurone del layer nascosto precedente e  $\delta_k(p)$  è il gradiente dell'errore del neurone  $k$ .

La fase di training termina nel momento in cui viene soddisfatto un dato criterio di convergenza.

Alcune delle principali difficoltà nell'implementazione di un'ANN sono: la scelta dell'architettura migliore e l'effettuazione di un corretto addestramento della rete in modo tale da evitare il problema di overfitting che causa la perdita di generalizzazione cioè, la rete, a causa di un numero troppo elevato di iterazioni riesce a riconoscere molto bene il training set ma non altri eventuali input; per questo motivo è necessario ottimizzare la rete valutando il fattore di generalizzazione.

Tale fattore viene calcolato testando la rete su un set di dati differente da quelli del training set, validation set; verranno pertanto calcolati due errori di generalizzazione: uno relativo al training set ed uno relativo al validation set.

L'errore relativo al training set, dopo un certo numero di iterazioni, si stabilizzerà in quanto la rete ha imparato a riconoscerlo, mentre l'errore relativo al validation set avrà inizialmente un andamento circa uguale al precedente arrivando sino ad un punto di minimo, dopo di che inizierà a salire a causa della comparsa del fenomeno di overfitting.

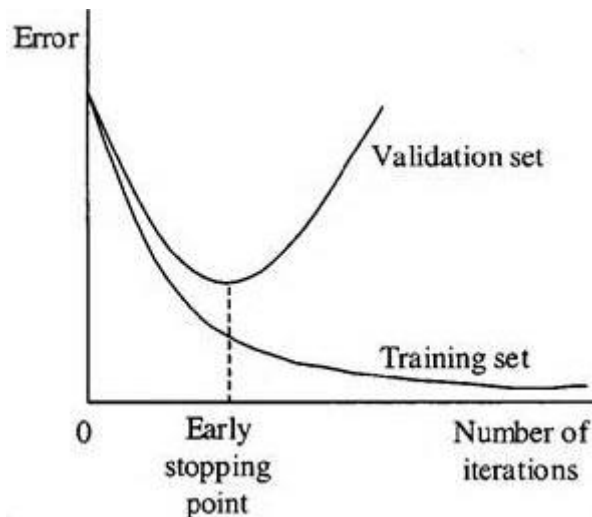


Figura 5.14 - Andamento dell'errore di validazione e di training al variare del numero di iterazioni

È quindi importante che il numero di iterazioni sia un valore vicino al numero di iterazioni corrispondenti al punto di minimo errore del validation set.

L'ultimo step prevede la validazione della rete tramite un ulteriore set di dati, il test set, il quale permette di testare la capacità della rete di riconoscere dati diversi da quelli utilizzati nella fase di training.

La validazione di una rete può essere effettuata con molteplici metodi, ma quelli maggiormente utilizzati sono il metodo leave-one-out e il metodo k-fold.

Il metodo leave-one-out consiste nell'utilizzare tutti gli elementi del dataset come training set e il restante elemento come test set, si procede con tante iterazioni quanti sono gli elementi del dataset cambiando di volta in volta gli elementi utilizzati come test set, ed infine vengono calcolate le prestazioni medie della rete.

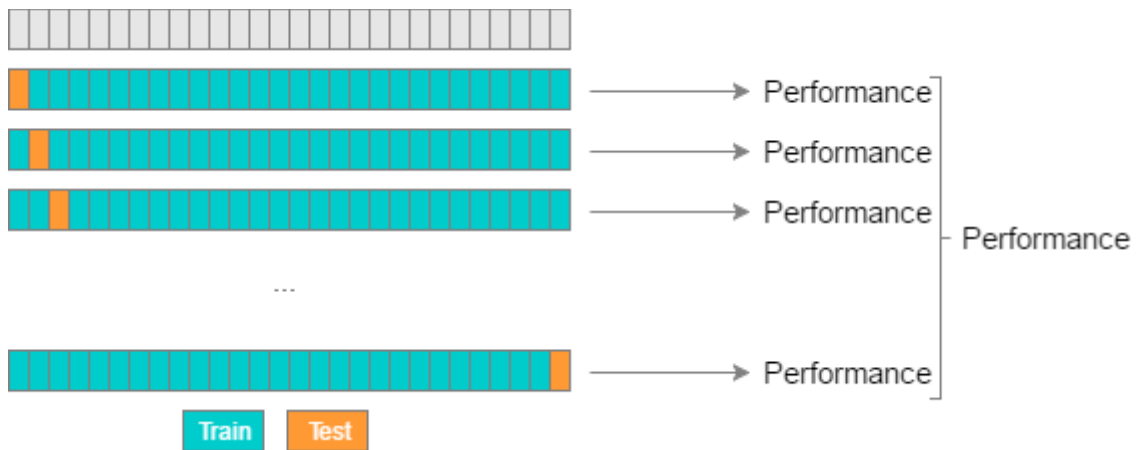


Figura 5.15 - Schematizzazione del metodo leave-one-out

La strategia del k-fold prevede la divisione del dataset in k sottoinsiemi, si hanno k iterazioni nelle quali k-1 sottoinsiemi di dati vengono utilizzati come training set e la restante parte come test set. Dopo le k iterazioni si valutano le prestazioni medie della rete.

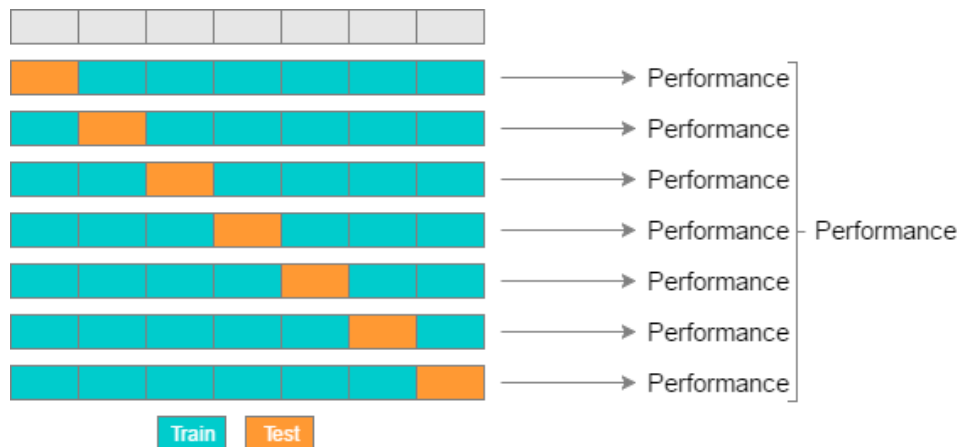


Figura 5.16 - Schematizzazione del metodo k-fold

## 5.5 Reti neurali implementate

Allo scopo ottenere informazioni aggiuntive sulla qualità della simulazione sono state implementate tre reti neurali artificiali per ogni database di immagini (tiroide e fegato); la prima per classificare le immagini cliniche, la seconda per la classificazione di immagini simulate e la terza la classificazione combinata di immagini cliniche e simulate.

Per scegliere le architetture ottimali delle reti neurali per la classificazione sono stati realizzati 500 modelli di rete per ogni dataset, facendo variare i principali parametri di una

rete: numero di layer nascosti, numero di neuroni per ogni layer e funzione di attivazione dei neuroni.

Il numero di layer nascosti è stato fatto variare tra 2 e 10, così come il numero di neuroni per ogni layer, mentre le funzioni di attivazione sono state scelte tra purelin, tansig e logsig.

La valutazione delle prestazioni delle diverse reti è stata effettuata mediante confronto delle confusion matrix ottenute dalla validazione realizzata tramite il metodo del k-fold con  $k=10$ .

Le immagini di tiroide sono state classificate in due classi: immagini con lesioni benigne e maligne; mentre le immagini di fegato sono state suddivise in tre classi: normale, cirrosi e fegato grasso.

Le architetture che permettono di ottenere i risultati migliori in termini di percentuale di corretti classificati e le relative confusion matrix sono riportate di seguito:

#### Immagini cliniche di tiroide:

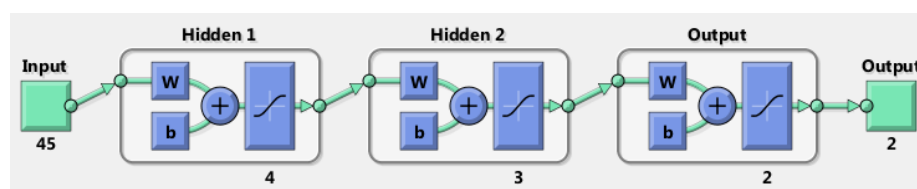


Figura 5.17 - Architettura rete neurale per immagini cliniche di tiroide

		Output della rete	
		Benigne	Maligne
Target	Benigne	56	0
	Maligne	0	28

Tabella 5.9 - Confusion-matrix ottenuta dalla classificazione di immagini cliniche di tiroide

Immagini simulate di tiroide:

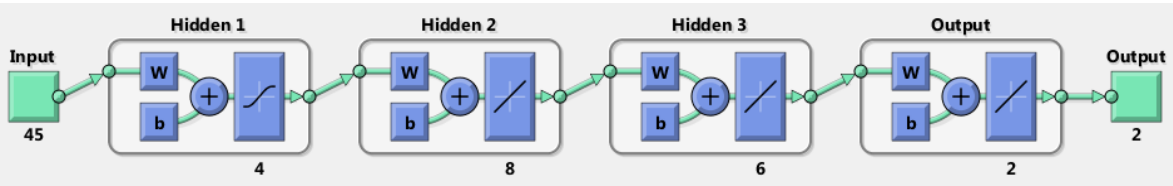


Figura 5.18 - Architettura rete neurale per immagini simulate di tiroide

		Output della rete	
		Benigne	Maligne
Target	Benigne	56	0
	Maligne	0	28

Tabella 5.10 - Confusion-matrix ottenuta dalla classificazione di immagini simulate di tiroide

Immagini cliniche + simulate di tiroide:

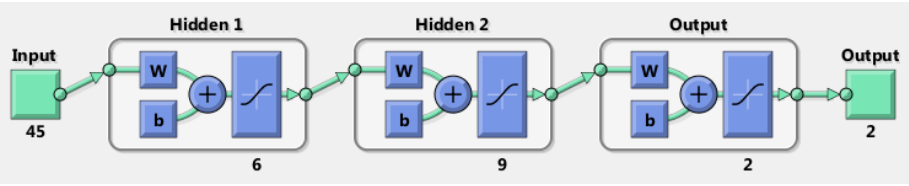


Figura 5.19 - Architettura rete neurale per immagini cliniche + simulate di tiroide

		Output della rete	
Target		Benigne	Maligne
	Benigne	111	1
	Maligne	1	55

Tabella 5.11 - Confusion-matrix ottenuta dalla classificazione di immagini cliniche + simulate di tiroide

### Immagini cliniche di fegato:

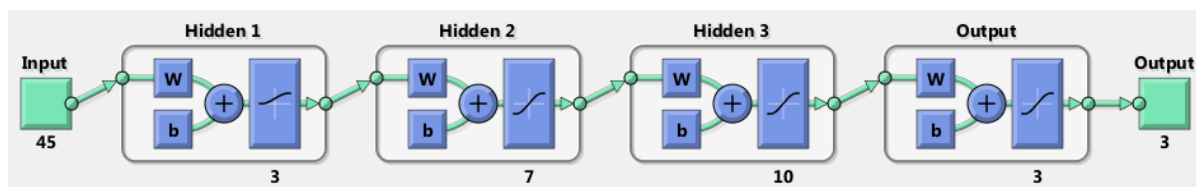


Figura 5.20 - Architettura rete neurale per immagini cliniche di fegato

		Output della rete		
Target		Normale	Cirrosi	Steatosi
	Normale	20	0	0
	Cirrosi	0	19	0
	Steatosi	0	0	20

Tabella 5.12 - Confusion-matrix ottenuta dalla classificazione di immagini cliniche di fegato

Immagini simulate di fegato:

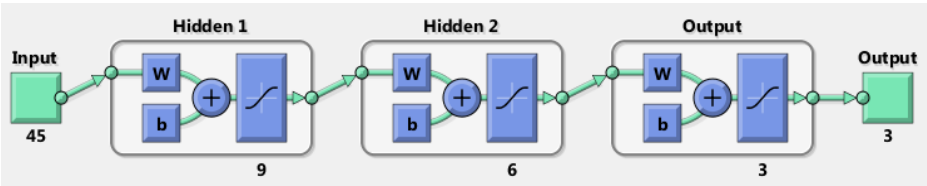


Figura 5.21 - Architettura rete neurale per immagini simulate di fegato

		Output della rete		
Target		Normale	Cirrosi	Steatosi
	Normale	20	0	0
	Cirrosi	0	19	0
	Steatosi	0	0	20

Tabella 5.13 - Confusion-matrix ottenuta dalla classificazione di immagini simulate di fegato

Immagini cliniche + simulate di fegato:

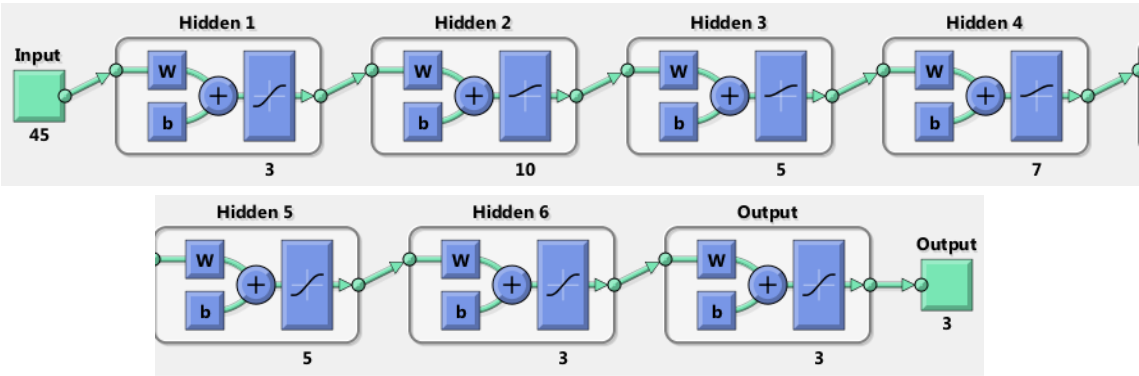


Figura 5.22 - Architettura rete neurale per immagini cliniche + simulate di fegato



	Output della rete			
Target		Normale	Cirrosi	Steatosi
	Normale	40	0	0
	Cirrosi	0	38	0
	Steatosi	0	0	40

*Tabella 5.14 - Confusion-matrix ottenuta dalla classificazione di immagini cliniche + simulate di fegato*



## 6 Conclusioni

L'obiettivo di questo studio è stato quello di verificare se le immagini ecografiche simulate mediante l'utilizzo del software FAMUS II avessero un alto grado di somiglianza con le immagini cliniche di partenza in termini di informazione contenuta al loro interno ed estratta attraverso i parametri tissutali.

Com'è possibile osservare dai risultati esposti nei paragrafi precedenti e nello specifico in tabella 5.6 le immagini di tiroide cliniche benigne e maligne non presentano una netta distinzione, infatti le due classi possono essere considerate come un'unica popolazione ( $d=0$ ) nella quale le differenze osservate sono dovute solamente al caso; invece nel caso di immagini di tiroide simulate si osserva come la distinzione tra le due classi sia più marcata ( $d=1$ ). Anche unendo i due dataset, immagini di tiroide cliniche ed immagini di tiroide simulate, si osserva una maggiore distinzione tra le due classi ( $d=1$ ); questo ci porta a pensare che si potrebbero ottenere prestazioni migliori effettuando una classificazione sulle immagini simulate, o sull'insieme delle immagini piuttosto che direttamente sulle immagini cliniche.

Per quanto riguarda invece le immagini di fegato, si partiva da una situazione nella quale le tra classi si presentavano già come nettamente distinte ( $d=2$ ), i risultati ottenuti effettuando l'analisi MANOVA sulle immagini simulate e l'insieme di immagini simulate ed immagini cliniche ci dicono che i due dataset conservano questa caratteristica.

Dallo studio della prima variabile canonica è inoltre emerso che le cinque features che hanno il più alto potere discriminante sono sostanzialmente le stesse anche se, a volte, in ordine diverso.

In particolare, 4 su 5 di tali features sono uguali tra immagini cliniche di tiroide ed immagini simulate e 5 su 5 tra immagini cliniche ed immagini cliniche e simulate insieme, mentre per le immagini di fegato confrontando immagini cliniche e simulate si ha che 4 immagini su 5 sono uguali, si ha il medesimo risultato confrontando le immagini cliniche con il dataset che comprende sia immagini cliniche che simulate.

La variabile più discriminante in tutti e sei i casi è risultata essere la RLN (Run-Length Non-uniformity) estratta dalla GLRLM che misura la distribuzione delle serie rispetto alla loro lunghezza, questo ci induce a pensare che ci sia una buona corrispondenza dal punto di vista geometrico tra le immagini cliniche e le immagini simulate nonostante il valore di grigio di tali distribuzioni non sia esattamente il medesimo.

È stata in fine effettuata una classificazione dei sei dataset di immagini mediante reti neurali per verificare quanto bene sia possibile distinguere le diverse classi; nel caso di immagini di tiroide le già ottime prestazioni ottenute per le immagini cliniche (100% di immagini correttamente classificate) sono rimaste immutate per il set di immagini simulate, mentre si è notato un leggero peggioramento per quanto riguarda la classificazione complessiva di immagini cliniche e simulate passando dal 100% al 98,8% di immagini correttamente classificate.

Passando alle immagini di fegato, in questo caso le prestazioni della rete si sono mantenute eccellenti per tutti e tre i dataset restituendo in ogni caso il 100% di immagini correttamente classificate.

Alla luce dei risultati ottenuti si può concludere che, nonostante le immagini cliniche e le immagini simulate appartengano statisticamente a due popolazioni distinte, l'informazione contenuta al loro interno viene sempre conservata riuscendo a distinguere esattamente allo stesso modo le immagini appartenenti alle diverse classi e anzi, come nel caso di immagini di tiroide la separazione tra le due classi viene addirittura amplificata dal processo di simulazione.



## Bibliografia

- [1] Cafarelli, A., Verbeni, A., Poliziani, A., Dario, P., Menciasci, A., Ricotti, L. – Tuning acoustic and mechanical properties of materials for ultrasound phantoms and smart substrates for cell cultures - Acta Biomaterialia (2016), TUNING AUCUSTIC
- [2] S. A. Goss, R. L. Johnston, and F. Dunn - Comprehensive compilation of empirical ultrasonic properties of mammalian tissues - The Journal of the Acoustical Society of America 64, 423 (1978) - USBIOLOGICALTISSUES
- [3] Isabella Sgro - Strumentazione ecocardiografica - Università degli Studi di Padova, Dipartimento di Ingegneria dell'Informazione Corso di Laurea in Ingegneria Biomedica
- [4] Veronica Boschi – Valutazione delle tecnologie sanitarie: ecografia bi-dimensionale e volumetrica – Università di Bologna, Corso di laurea in ingegneria Biomedica 2011
- [5] Giuseppe Bergamin – Analisi dei sistemi ecodoppler tecniche color e power – Università degli studi di Padova, Laurea triennale in ingegneria biomedica 2012
- [6] Muhammad K. Dhodhi, John A. Saghri, Imtiaz Ahmad,<sup>1</sup> and Raza Ul-Mustafa – D-ISODATA: A Distributed Algorithm for Unsupervised Classification of Remotely Sensed Data on Network of Workstation - Department of Electrical and Computer Engineering, Kuwait University, 1999
- [7] Luis A. Aguilar, Richard S. C. Cobbold, and David A. Steinman – Fast and Mechanistic Ultrasound Simulation Using a Point Source/Receiver Approach - IEEE Transactions on Ultrasonics, Ferroelectrics, and Frequency Control, vol. 60, no. 11, November 2013
- [8] Luis Aguilar, Justin Wong, David A. Steinman, and Richard S. C. Cobbold – FAMUS II: A Fast and Mechanistic Ultrasound Simulator Using an Impulse Response Approach - IEEE TRANSACTIONS ON ULTRASONICS, FERROELECTRICS, AND FREQUENCY CONTROL, VOL. 64, NO. 2, FEBRUARY 2017
- [9] Aswini Kumar Mohanty, Swapnasikta Beberta, Saroj Kumar Lenka – Classifyng Benign and Malignant Mass using GLCM and GLRLM based

Texture Features from Mammogram – International Journal of Engineering Research and Application (IJERA), Vol. 1, Issue 3, pp.687-693

- [10] Fritz Albregtsen, Birgitte Nielsen and Havard E. Danielsen - Adaptive Gray Level Run Length Features from Class Distance Matrices – Department of Informatics, University of Oslo, Norway
- [11] David A. Clausi – An analysis of co-occurrence texture statistics as a function of grey level quantization - Can. J. Remote Sensing, Vol. 28, No. 1, pp. 45–62, 2002
- [12] Leen-Kiat Soh, Costas Tsatsoulis – Texture Analysis of SAR Sea Ice Imagery Using Gray level Co-Occurrence Marices - CSE Journal Articles Computer Science and Engineering, Department of 1999
- [13] ROBERT M. HARALICK, K. SHANMUGAM, AND ITS'HAK DINSTEIN – Textural Features for Image Classification - IEEE TRANSACTIONS ON SYSTEMS, MAN, AND CYBERNETICS, vol. SMC-3, NO. 6, NOVEMBER 1973
- [14] Q. Wei, Student Member, IEEE, Y. Hu, Member, IEEE – study on Using Texture Analysis Methods for Identifying Lobar Fissure Regions in Isotropic CT Images - 31st Annual International Conference of the IEEE EMBS Minneapolis, Minnesota, USA, September 2-6, 2009
- [15] Russell T. Warne – A Primer on Multivariate Analysis of Variance (MANOVA) for Behavioral Scientists – Practical assessment, Research and Evaluation, Volume 19, Number 17, November 2014
- [16] J. C. Gower, W. J. Krzanowski – Analysis of distance or structured multivariate data and extension to multivariate analysis of variance – Appl. Statist. (1999) 48, Part 4, pp. 505-519
- [17] Øyvind Langsrud - 50-50 multivariate analysis of variance for collinear responses - The Statistician (2002), 51, Part 3, pp. 305-317
- [18] Chien-ChihWang · Bernard C. Jiang – Integral DOE and MANOVA techniques for classification feature selection: using solder joint defcts as an example - Int J Adv Manuf Technol (2005) 27: 392–396
- [19] Crescenzo Gallo, Michelangelo De Bonis – Reti Neurali Artificiali: tutorial – Dipartimento di Scienze Biomediche, Università degli Studi di Foggia

- [20] I.A. Basheer, M Hajmeer – Artificial neural networks: fundamentals, design, and Application – Journal of Microbiological Methods 43 (200) 3-31
- [21] Cindy L. Stanfield – Fisiologia – Quarta edizione (2011)
- [22] Hang Gao, Torbjørn Hergum, Hans Torp, Jan D'hooge – Comparison of the performance of different tools for fast simulation of ultrasound data - 2011





## Ringraziamenti

Con la conclusione di questo lavoro di tesi volge al termine non solo un percorso di crescita dal punto di vista accademico ma anche e soprattutto un percorso di crescita personale che mi ha portato a conoscere tantissime persone meravigliose che porterò sempre nel cuore ed a rafforzare i rapporti con chi già da prima aveva un ruolo importante nella mia vita.

È anche grazie a voi ed alla vostra costante presenza se in questi lunghi anni sono riuscito ad affrontare le difficoltà che inevitabilmente ho incontrato ed a sostenere la lontananza dalla mia famiglia, dagli amici di sempre e dalla mia terra; è per questo che scrivo queste poche righe per ringraziare tutti sperando di non tralasciare nessuno.

Innanzitutto, ci terrei a ringraziare il Prof. Filippo Molinari e l'Ing. Kristen Meiburger che mi hanno concesso la possibilità di lavorare al loro fianco per lo svolgimento di questa tesi e di apprendere molto da loro grazie alla loro grande competenza e professionalità.

Un ringraziamento speciale va ovviamente alla mia famiglia; ai miei genitori che grazie ai loro sacrifici mi hanno permesso di poter intraprendere questo bellissimo percorso e che mi hanno incoraggiato e spronato a stringere i denti soprattutto nei momenti difficili, è soprattutto grazie a voi se sono arrivato fino a questo punto.

Grazie a mia sorella Martina la quale rappresenta e rappresenterà sempre un esempio da seguire, lei che nonostante la distanza è stata sempre presente e sulla quale so di poter contare per qualsiasi cosa.

Grazie a nonno Raffaele a nonna Maddalena, ai miei cugini Giorgio, Mariagrazia, Federico, Francesco, Massimiliano, Erica, Gianpi e Simone, agli zii Mario, Rosanna, Enzo, Michele, Franca, Salvatore, Donatella, Cecilia e Alfredo.

Grazie a tutti gli amici di sempre; ai ragazzi della sala (e soprattutto ai dissidenti) Casco, Angelong, Salò, Ciccio, Gimmi, Criscio, Sima e Skino che nonostante i lunghi periodi trascorsi lontano ogni volta che ci rivediamo è come se non fosse passato neanche un giorno; a Sarò, Peppe, Memmo e Lorenzo persone meravigliose che non mi hanno mai fatto mancare il loro sostegno.

Grazie a tutti i coinquilini che ho avuto in questi anni che hanno dovuto sopportare me e il mio proverbiale disordine Angelo, Andrea, Giovanni, Lorenzo, Pietro, Matteo, Sebastien e David; non siete stati solo semplici coinquilini ma amici veri.

Grazie ai Compagni nerazzurri Giovanni e Franco che condividono con me ogni settimana questa deleteria passione per l'inter.

Un grazie a Giulia, Irene, Gloria, Chiara, Fabrizio, Pierpaolo, Annachiara, Sarò, il capitano Davide, CC8, parte indispensabile della mia grande famiglia torinese.