POLITECNICO DI TORINO

Corso di Laurea Magistrale

In Ingegneria Biomedica

Tesi di Laurea Magistrale

Registrazione non rigida di risonanza magnetica per

l'identificazione automatica della Malformazione di Chiari

Relatore/i
Prof. Luca Mesin

Candidato/i
Lorenzo Borda

Anno Accademico 2020/2021

Sommario

INTRODUZIONE **5**

OBIETTIVO DEL PROGETTO DI TESI **5**
PREMESSA 5
LA MALFORMAZIONE DI CHIARI I (CM-I) **5**
DEFINIZIONE E SVILUPPO 5
SINTOMATOLOGIA 6
DIAGNOSI E CLASSIFICAZIONE 6
TRATTAMENTI CHIRURGICI 8
RIASSUNTO **9**

METODO **12**

ACQUISIZIONE MRI **12**
CALCOLO MANUALE DELLE REGIONI **12**
CALCOLO AUTOMATIZZATO DELLE REGIONI **13**
REGISTRAZIONE IMMAGINI 13
METODO DEMONS 15
ALGORITMO MULTI-IMMAGINE 15
ALGORITMO BILANCIATO 16
ACTIVE CONTOUR 17
POST-PROCESSING 18
CLASSIFICAZIONE **18**
CRITERI 18
LIVELLI DI SEVERITÀ 21
SUGGERIMENTO DELLA TERAPIA 21
METODI DI CONVALIDA 22

RISULTATI **24**

CASISTICA **24**
CALCOLO RAPPORTI OPERATORE ESPERTO **24**
RAPPORTO C/PF 24
GRADO DI SEVERITÀ 28
RAPPORTO PF/B 29
CALCOLO RAPPORTI OPERATORE NON ESPERTO **29**
CONFRONTO CON ESPERTO 30
CALCOLO RAPPORTI CON PROGRAMMA **33**
APPROCCIO MULTIATLANTE 33
APPROCCIO PER CLUSTER 33
CONFRONTO CON ESPERTO 35
CONFRONTO DEI TRE METODI **37**

CONCLUSIONI **40**

RAPPORTI C/PF E PF/B **40**
CLASSIFICAZIONE SANI-PATOLOGICI 40

CLASSIFICAZIONE SEVERITÀ PATOLOGICI 41
ALGORITMO DI STIMA **41**
POSSIBILI ULTERIORI STUDI **42**

RINGRAZIAMENTI **44**

BIBLIOGRAFIA **45**

SITOGRAFIA **47**

Introduzione

Obiettivo del progetto di Tesi

Premessa

La Sindrome di Arnold-Chiari I (CM-I) è una patologia rara (1 su 1000 nascite) che consiste nella malformazione della fossa posteriore con conseguente erniazione della parte inferiore dell'encefalo o, prevalentemente, del cervelletto. (1)
Essendo una malattia rara ed essendoci in letteratura pochi dati certi sulla correlazione della sintomatologia con la patologia stessa, nella comunità scientifica è tuttora aperto un dibattito sulle modalità di diagnosi e sulle pratiche chirurgiche da sottoporre ai pazienti affetti. (2) (3)
Obiettivo di questa Tesi di laurea è fornire un metodo di stima dei dati morfometrici delle principali regioni cerebrali in modo da fornire al neurochirurgo uno strumento per poter diagnosticare il grado di severità della patologia e di suggerire la pratica chirurgica più adeguata.

La Malformazione di Chiari I (CM-I)

Definizione e sviluppo

La malformazione di Arnold-Chiari I prevede una alterazione anatomica delle regioni cerebrali che comprendono la fossa posteriore e il cervelletto che porta le tonsille cerebellari a scendere attraverso il forame magno verso il canale vertebrale. Questa erniazione porterebbe ad ostacolare il normale flusso del liquido cerebrospinale (CSF), che potrebbe quindi spiegare diversi sintomi associati e alcune co-patologie come idrocefalo e siringomielia che possono insorgere nei pazienti affetti. (1) (4)

Sintomatologia

La Arnold-Chiari I può essere completamente asintomatica, in questi casi i soggetti scoprono di esserne affetti in seguito ad un controllo per motivi non correlati alla sindrome. (5)

Altresi, la CM-I, può avere diverse manifestazioni sintomatologiche più o meno gravi tra cui cefalea, cervicalgie, paresi e dolore agli arti, alterazioni sensoriali, vertigini, perdita della memoria, difficoltà a camminare, apnee notturne, dolore cronico.

La maggior parte dei sintomi lievi viene amplificata qualora il soggetto debba compiere uno sforzo.

Un paziente asintomatico può manifestare i sintomi a seguito di un incidente o di un trauma al midollo spinale.

Il quadro generale della sintomatologia porta ad un inevitabile peggioramento della qualità di vita nei pazienti sintomatici.

Inoltre, poiché l'erniazione coinvolge il tronco cerebrale che governa le funzioni respiratorie, non si può escludere il rischio di morte improvvisa dovuta a insufficienza o arresto respiratorio. (6) (1) (7)

Diagnosi e classificazione

La diagnosi e la classificazione della severità della patologia sono argomento di dibattito nella comunità scientifica.

La patologia viene indagata tramite risonanza magnetica (MRI) della regione cerebrale, in cui vengono evidenziati la fossa posteriore, il cervelletto e le tonsille cerebellari. (1) (8)

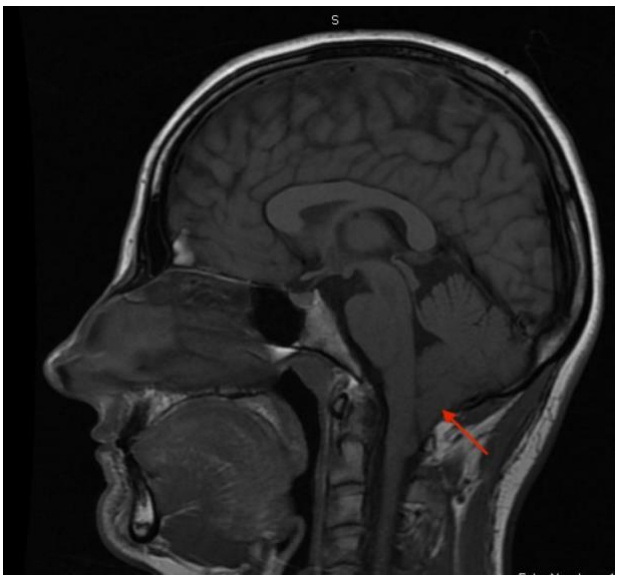


Figura 1: MRI di un paziente affetto da Chiari di tipo 1, in rosso viene evidenziata l'erniazione delle tonsille cerebellari, tipica manifestazione della patologia.

L'abbassamento delle tonsille, intorno ai 5 mm, attraverso il forame magno può dare un'indicazione sul grado di severità della malattia, tuttavia quadri clinici compatibili con la sindrome di Chiari sono stati riscontrati in soggetti con un'erniazione minore di 5 mm o addirittura nulla. (7) (9) (10)

Dalla MRI del volume encefalico è possibile stimare una sproporzionalità tra fossa posteriore e cervelletto, potendo quindi diagnosticare la sindrome in modo qualitativo;

nei pazienti viene evidenziata infatti un ridotto sviluppo della fossa, che comporta quindi un alloggiamento più ristretto per il cervelletto spiegando quindi l'ectopia tonsillare.

Tra le quattro tipologie di Arnold-Chiari classificate in letteratura (I, II, III, IV), viene presa in esame solo la Tipo I consta nella discesa delle ernie cerebellari senza altra malformazione dell'encefalo, poiché Tipo II, III, IV sono incompatibili con la vita e la più recentemente descritta Tipo 0 ha una casistica troppo limitata essendo una rarità di una patologia già rara.

Trattamenti chirurgici

I trattamenti convenzionali sono di tipo neurochirurgico con l'obiettivo di aumentare il volume della fossa posteriore e ristabilire il fisiologico flusso di liquido cerebrospinale attraverso il foro occipitale. (11)

Tuttavia, le procedure comportano un alto rischio per il paziente, con una mortalità del 3% e una morbilità post-operatoria del 26%. (6)

Inoltre, la recidività della sintomatologia nei pazienti sottoposti a procedura chirurgica è elevata, circa il 36%. (3) (12)

Per questo la scelta del corretto intervento risulta essere di fondamentale importanza. (13)

Sono stati individuati due trattamenti standard. (2) (1)

La decompressione cranio-cervicale della fossa posteriore (PFD), considerata indicata per i soggetti affetti in modo severo. L'intervento consta in una craniectomia suboccipitale con laminectomia cervicale, apertura della dura madre e correlata duraplastica, con o senza eliminazione delle tonsille cerebellari.

La seconda procedura risulta essere meno invasiva e consiste in una PFD senza apertura della dura madre, risparmiando così costi e tempi operatori e garantendo minori complicazioni e tempi di degenza al paziente.

L'approccio chirurgico è indicato dagli esperti specialmente per casi sintomatici severi e/o con presenza di siringomielia, alcuni studi sembrano confermare che solo in questi casi i pazienti hanno un miglioramento dei sintomi pre-operatori e quindi un conseguente beneficio alla qualità della vita. (14)

Nei casi asintomatici, o con cefalea come unico sintomo correlato alla patologia, il trattamento chirurgico è molto dibattuto (circa il 46% dei neurochirurghi consigliano l'intervento), in alternativa si può procedere con la terapia del dolore senza ricorrere alla chirurgia. (15) (16)

Riassunto

La sindrome di Arnold-Chiari è una patologia che può provocare una serie di sintomi debilitanti che, con il progredire della severità della malattia, portano ad un grave disturbo in chi ne è affetto. Ad oggi esistono diverse tecniche chirurgiche per migliorare la situazione clinica dei pazienti, tuttavia i rischi associati alle operazioni e le difficoltà diagnostiche non permettono una scelta ottimale del trattamento.
Partendo dalle immagini morfologiche del cervello, ottenute tramite risonanza magnetica sagittale dei soggetti, ne si ricavano i dati geometrici delle regioni del cervelletto, della fossa posteriore e del cervello.
Le regioni di interesse vengono tracciate manualmente da un operatore esperto (neurochirurgo) in modo da avere un dato valido e di riferimento, successivamente vengono tracciate da un operatore meno esperto (medico non specializzato in neurochirurgia) al fine di avere una comparazione sulla variabilità di stima intraoperatore, ed infine vengono stimate in modo autonomo da un algoritmo che sfrutta una comparazione multi-immagine e bilanciata con un'immagine di riferimento (Atlas).
L'algoritmo comparativo sfrutta il metodo Demons ed è stato opportunamente modificato e implementato con l'obiettivo di migliorare le stime e salvare costo computazionale.
Successivamente le regioni ottenute vengono post-processate attraverso un metodo basato sul contorno attivo in modo da migliorarne ulteriormente i confini.

I dati geometrici di cervelletto, fossa posteriore e cervello sono infine utilizzati per classificare la presenza o meno della patologia, la sua severità e suggerire il trattamento ottimale.
In particolare, vengono indagati i rapporti tra cervelletto e fossa posteriore (C/PF) e tra fossa posteriore e cervello (PF/B). Questi due rapporti danno un'indicazione sulla presenza o meno della patologia, fornendo un grado di severità della stessa e consigliando dunque una pratica chirurgica adeguata.
Il metodo qui proposto è stato applicato su 58 MRI di pazienti ottenute presso diversi presidi ospedalieri del territorio italiano.

Il rapporto C/PF si è dimostrato essere mediamente più alto nel caso di pazienti patologici CM-I, fornendo su base statistica un buon indicatore della presenza o meno della patologia;
in particolare, permette di discriminare 28 pazienti sani su 29 effettivi e 26 pazienti patologici su 28 effettivi, con quindi una precisione di classificazione tra sani e patologici del 95%.
L'ulteriore classificazione dei pazienti patologici in casi asintomatici e casi gravi è stata fatta sempre seguendo l'indicazione del rapporto C/PF, con l'ipotesi che un rapporto più alto determinasse una severità della patologia maggiore. Nonostante la trend line del grado di severità aumenti leggermente all'innalzamento del rapporto C/PF, il database ridotto e la presenza di numerosi outlier non permettono di trarre conclusioni su una correlazione tra il rapporto e la gravità della patologia.

Il rapporto PF/B non ha mostrato variazioni statistiche tali da considerarlo elemento discriminante per la classificazione, tuttavia un suo valore molto basso può indicare la presenza di una co-patologia della sindrome di Chiari quale l'idrocefalo. (17)

I dati dei rapporti ricavati dal secondo operatore sono in linea con quelli ottenuti dall'operatore esperto con una precisione media del 95% e una dev. std. del 2,5%.
I rapporti stimati in modo automatico dal programma dipendono in modo critico dal metodo di acquisizione delle MRI facendo abbassare la precisione di stima dei rapporti al 89% con dev. std. del 7% rispetto ai rapporti identificati dall'esperto.

Il metodo di classificazione risulta dunque essere valido per dare un'indicazione numerica sulla presenza o meno della patologia e può essere usato, in alternativa o in combinazione, con altri metodi diagnostici tra cui la misurazione dell'erniazione cerebellare.
La bassa varianza delle stime tra operatori diversi suggerisce che il metodo non richiede necessariamente la mano di un esperto per essere valido.
Infine si ritiene, ai fini della classificazione automatica tramite l'algoritmo qui proposto, che si debba necessariamente utilizzare un dataset di immagini simili tra loro ed ottenute usando lo stesso setting di acquisizione per aver dei risultati attendibili.

Metodo

Acquisizione MRI

Le stime delle regioni di interesse iniziano con l'acquisizione delle immagini cerebrali dei pazienti mediante imaging MR. Questo primo passaggio risulta essere di fondamentale importanza per aver una buona stima e dunque una buona classificazione. Non essendoci protocolli standard di acquisizione, il programma, tramite l'elaborazione di immagini, può ovviare ad alcune differenze sostanziali dovute al setting dei macchinari, al tipo di pesatura e al posizionamento del soggetto.

Le MRI vengono, rispettivamente, trasformate in scala di grigi, convertite in dicom dal loro formato originale e scalate ad una matrice 256x256 pixel per ridurre il costo computazione. Per lo studio, qui proposto, sono state prese in esame MRI di pazienti adulti (>35 anni) provenienti da diversi siti ospedalieri italiani, in particolare si tratta di MRI sagittali pesate in T1, T1flair e T2.

La stima delle regioni cerebrali possono essere effettuate sia in modo automatizzato dal programma oppure tracciate a mano tramite un tool matlab appositamente creato.

Calcolo manuale delle regioni

Il programma permette di visualizzare le immagini MRI in esame e di tracciare manualmente le 3 regioni di interesse: cervelletto, cervello e fossa posteriore.

Ottenuti i confini vengono calcolate le aree.

Il metodo con cui vengono definiti i confini dipende dall'esperienza dell'operatore; la linea guida consigliata dagli esperti è di tracciare la fossa posteriore partendo dall'estremità dell'osso occipitale, arrivare all'estremità inferiore del clivus, risalire seguendo il midollo allungato, tagliare fino all'apice del tentorio e seguirlo fino all'osso occipitale per poi ricongiungersi col punto di partenza. Per quanto riguarda il cervello e il cervelletto l'individuazione dei loro confini risulta essere più agile e

meno soggettiva, si seguono infatti i normali confini fisiologici ben visibili dall'MRI sagittale.

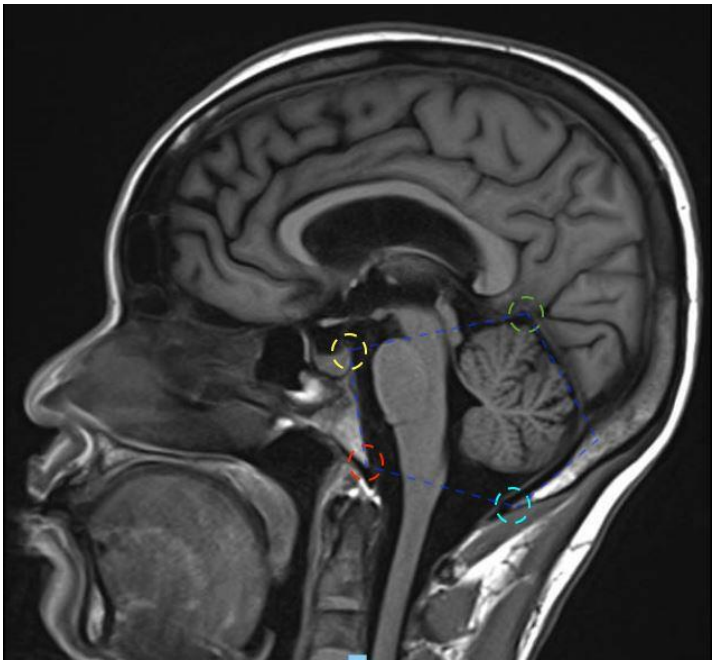


Figura 2:punti d'interesse con cui vengono tracciate le regioni, in rosso il clivus, in azzurro il, in verde l'apice del tentorio, in giallo il. In blu viene evidenziata la regione della fossa posteriore.

Calcolo automatizzato delle regioni

Registrazione Immagini

L'algoritmo di elaborazione dell'immagine parte con la scelta dell'atlas, ovvero dell'immagine di riferimento con cui verrà confrontata la MRI del soggetto patologico in esame.

L'atlas deve essere una MRI sagitale di ottima qualità, poiché le prestazioni in termini di bontà della stima dipenderanno da essa. Qualora il dataset di immagini da esaminare sia stato acquisito da un unico macchinario è consigliabile utilizzare lo stesso per ottenere la MRI da usare come atlas. (18)

Una volta registrato l'atlas bisogna fornire i parametri per ottenere i perimetri delle regioni di interesse, in particolare vengono individuate sulla MRI le zone di appartenenza del cervello, cervelletto, fossa posteriore e midollo. (19)

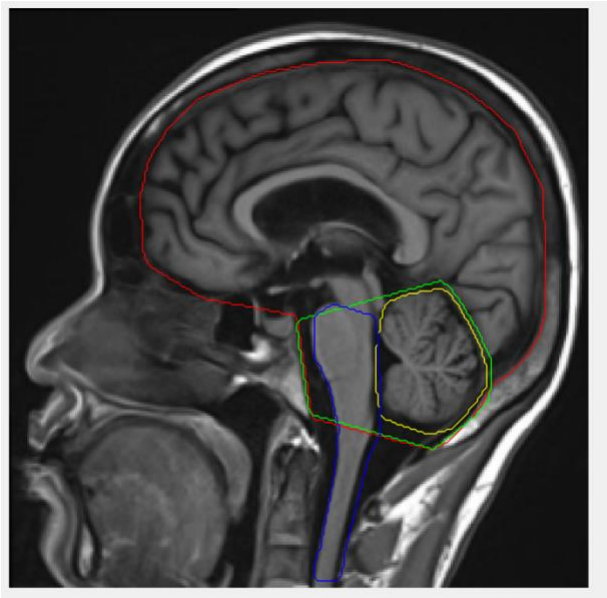


Figura 3:Regioni cerebrali tracciate da un esperto. Rispettivamente in rosso il cervello, in verde la fossa posteriore, in giallo il cervelletto e in blu il midollo

L'individuazione delle regioni è consigliabile affidarle al giudizio di un esperto neurochirurgo, per minimizzare la possibilità di errore.

Identificato l'atlas, si procede con il caricare la MRI del soggetto in esame, le due immagini vengono sovrapposte manualmente e il programma procede a scalare e ad effettuare una trasformazione affine (rotazione, traslazione) sfruttando la selezione dei nasion e inion di entrambe le immagini. In uscita si ottiene una MRI, scalata e trasformata, in scala di grigi su 256 livelli in cui lo sfondo viene classificato al livello più basso (nero), in modo da poter essere opportunamente processata dall'algoritmo di stima delle regioni.

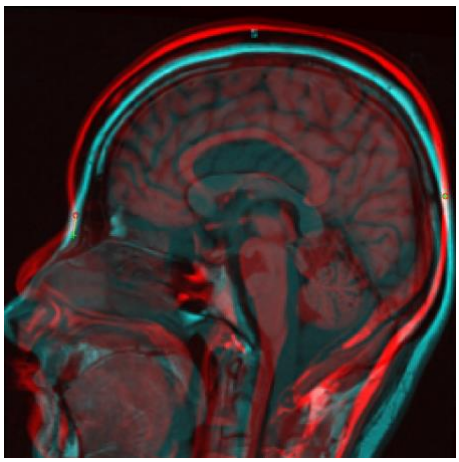


Figura 4: Trasformazione affine eseguita su una MRI di un paziente affetto da CM-I, in rosso l'atlas, in azzurro il paziente. Vengono inoltre individuati i punti di nasion e inion.

Metodo Demons

Il metodo Demons consiste in una trasformazione non rigida di due o piu immagini che sfrutta il concetto di diffusione.
Il concetto teorico che sta alla base del metodo è quello dei "demoni" ovvero flussi effettori che possono diffondere attraverso i bordi fisici degli oggetti rappresentati nelle immagini. (20; 18; 18) (21) (22)
La diffusione viene guidata dalla variazione di intensità dei bordi, considerati quindi come membrane semipermeabili che possono deformarsi in base alla polarità e spingersi quindi in modo da far sovrapporre le due immagini. (21)
Il metodo Demon classico prevede l'uso di una immagine che si intende trasformare (MRI paziente) che sarà quindi in movimento e di una fissa da usare come riferimento (MRI atlas). (23) (24) (25)

Algoritmo Multi-immagine

Al metodo Demons è stato aggiunto un approccio multi-immagine, nello specifico ad ogni coppia di MRI, ovvero atlas e soggetto in esame, sono stati applicati dei filtri di elaborazione per ottenere dei set di 5 immagini da ogni MRI.
Questo approccio è stato implementato per migliorare l'algoritmo, poichè sfruttando le diverse informazioni presenti nelle immagini all'interno del set, si riesce a estrapolare una deformazione media piu coerente. (23) (26) (26)
Ogni set di immagini è composto da:

- La MRI originale
- Adaptive histogram o istogramma adattivo (27)
- La MRI con un filtro mediano locale
- Entropia dell'immagine
- Simmetria di fase (28)

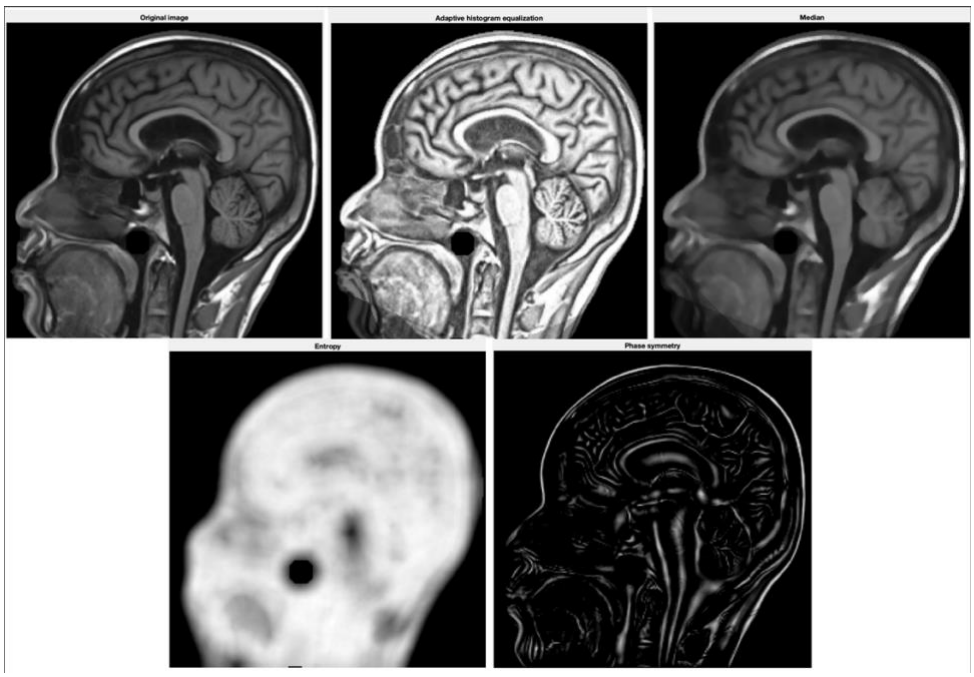


Figura 5: Set di immagini ricavato da una singola MRI, da sinistra, immagine originale, adaptive histogram equalization, filtro mediano, entropia locale, simmetria di fase.

Algoritmo Bilanciato

Il metodo Demons classico considera una immagine "fissa" e deforma l'altra che ritiene in "movimento", questo porta ad una elevata alterazione di quest'ultima o, nel caso di un approccio multi-immagine, dell'intero set di MRI del soggetto in esame.

Per questo viene introdotto nel metodo un algoritmo bilanciato, che, iterativamente, applica le deformazioni del Demons ai due set di immagini in modo alternato, modificando quindi sia l'atlas che il test.

La deformazione finale si ottiene ad ogni iterazione combinando la deformazione diretta del test in atlas e quella inversa. (29)

L'applicazione dei due algoritmi al metodo Demon permette di ottenere, partendo da due set di immagini, un unico campo vettoriale degli spostamenti, indicato come griglia di deformazione, che permette la trasformazione della MRI del soggetto nell'atlas e viceversa. (26)

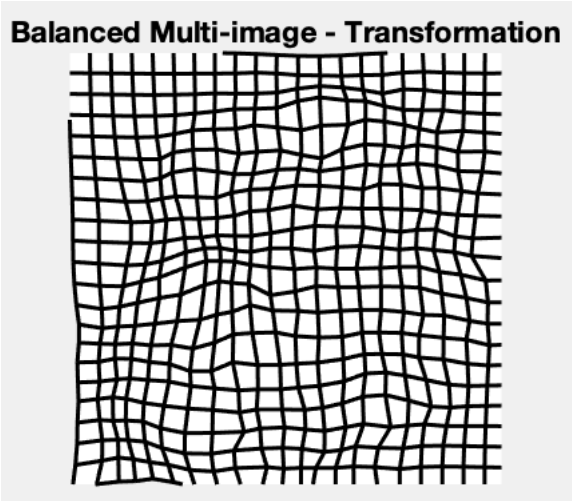


Figura 6: Campo vettoriale degli spostamenti ottenuto con l'algoritmo multi-immagine e bilanciato.

L'algoritmo multi-immagine e quello bilanciato aggiungono un costo di computazionale circa il 115% più alto di quello Demons standard, tuttavia il metodo ne beneficia nell'accuratezza della stima della griglia di deformazione. (2) (26)

Active Contour

Il metodo illustrato finora permette di identificare una griglia di trasformazione applicabile alle regioni precedentemente tracciate sull'atlas, in modo che il campo vettoriale possa deformarle in quelle che vengono stimate essere le regioni del soggetto preso in esame.

Tuttavia, il metodo non può prescindere dalla morfologia dell'atlas. Infatti, una regione particolarmente deformata o l'assenza delle tonsille cerebellari nel soggetto potrebbero indurre in errore l'algoritmo.

Considerando come riferimento un atlas standard con erniazione, qualora il paziente in esame non dovesse presentare le tonsille cerebellari, quest'ultime verranno stimate erroneamente sul paziente stesso.

Questo rende quindi necessario l'implementazione di un algoritmo di post-processing al metodo demons: l'active contour.

L'active contour consiste in una correzione dei confini delle regioni precedentemente stimate.

Sfrutta le regioni a bassa intensità della MRI (zone nere) che circondano le regioni cerebrali di interesse come il tentorio, il quarto ventricolo e la regione sopraoccipitale. (26) (2) (3)

L'algoritmo spinge il confine verso queste zone, ovviando con un'interpolazione dove l'intensità non è sufficientemente alta.

Post-processing

Le regioni identificate dall'algoritmo multi-immagine bilanciato e corrette dall'active contour vengono poi analizzate per ricavarne i dati geometrici necessari alla classificazione.
In particolare, vengono misurate le aree in pixel del cervelletto, della fossa posteriore e del cervello e ne vengono calcolati i seguenti rapporti: cervelletto su fossa posteriore (C/PF) e fossa posteriore su cervello (PF/B).
Altri dati come la lunghezza e l'angolo del tentorio, la discesa delle tonsille cerebellari al di sotto del forame magno e l'area del midollo sono calcolate, ma il loro contributo alla classificazione non è considerato rilevante.

Classificazione

Criteri

Per la classificazione tra pazienti sani e pazienti patologici CM-I vengono considerati i rapporti C/PF e PF/B, in quanto danno una precisa indicazione sui confronti delle misure delle aree cerebrali. In particolare, si ipotizza che un paziente Chiari di tipo I presenti un cervelletto troppo voluminoso, una fossa posteriore poco capiente o, in alternativa, una combinazione delle due. (1) (30) (31)
Altri criteri di selezione inizialmente considerati sono l'erniazione delle tonsille cerebellari che consiste nella discesa della parte inferiore del cervelletto al di sotto del forame magno.

Figura 7: erniazione delle tonsille cerebellari attraverso il forame magno (in giallo), la discesa è evidenziata in rosso.

L'erniazione, misurata in pixel e convertita poi in mm, non è stata usata ai fini di classificazione poichè si ritiene che sia una conseguenza della deformazione morfologica e non la causa; inoltre, pazienti sintomatici Chiari possono non presentare la discesa delle tonsille, dunque un classificatore che tiene conto di questo dato potrebbe considerare sano un paziente patologico che non presenta erniazione.

Altri criteri riguardanti le alterazioni geometriche del tentorio, analogamente alle tonsille, vengono considerate conseguenze di un errato rapporto tra le regioni cerebrali.

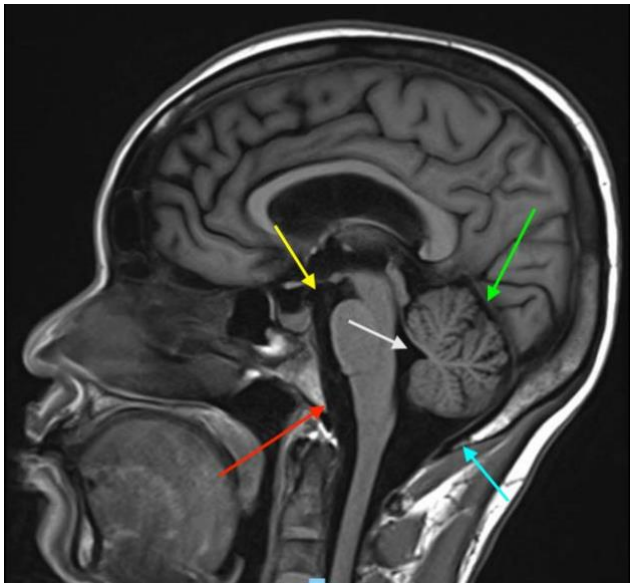


Figura 8: Indicatori geometrici della regione cerebrale: in rosso il clivus, in verde il tentorio, in azzurro l'osso occipitale, in bianco il quarto ventricolo e in giallo l'apice del midollo allungato.

La presenza di siringomielia e idrocefalo, nonostante siano le due principali co-morbosità della sindrome di Chiari, identificano una scorretta fluidodinamica del fluido cerebrospinale che, non riuscendo a scorrere attraverso il midollo si accumula nello stesso (siringomielia) o nel cervello (idrocefalo). Questo dato è per lo più ridondante ai fini della classificazione, in quanto un cervelletto troppo grande in una fossa posteriore troppo piccola ridurrebbe lo scorrimento del fluido cerebrospinale portando alla possibile insorgenza delle due co-patologie descritte sopra. Nel caso specifico dell'idrocefalo, inoltre, un'alterazione del secondo rapporto PF/B, ovvero fossa posteriore su cervello, può dar un'indicazione della presenza o meno della patologia, in quanto l'idrocefalo porta ad un aumento della volumetria del cervello abbassando di fatto il rapporto PF/B.

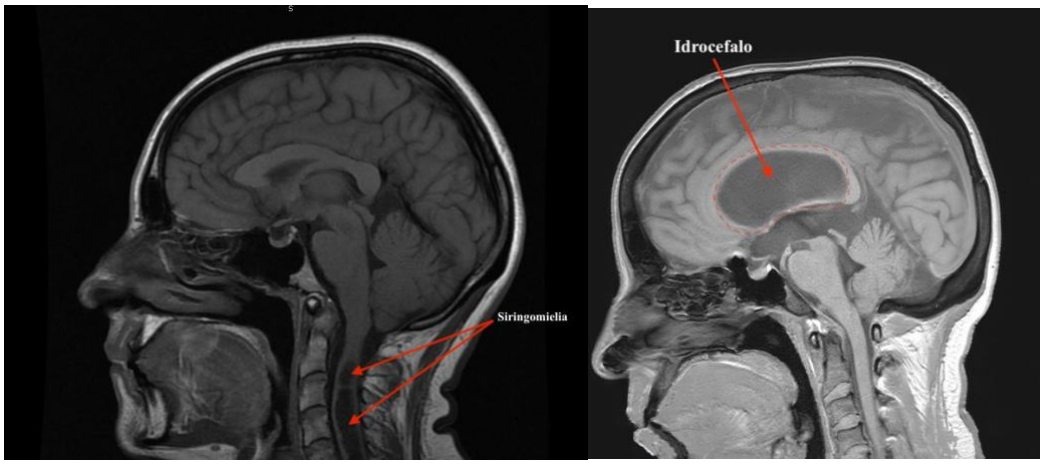


Figura 9: A sinistra caso sintomatico di Chiari con presenza di siringomielia, a destra idrocefalo.

Per questi motivi, basandosi sulle ipotesi fatte in questo paragrafo e seguendo le indicazioni di esperti nel settore neurochirurgico si è scelto di non utilizzare altri indicatori al di fuori dei rapporti C/PF e PF/B.

La scelta, seppur in controtendenza con le attuali tecniche di investigazione diagnostica adottate dalla comunità scientifica, è stata fatta per ridurre al minimo la variabilità della classificazione, in modo da avere un unico dato certo a favore di una diagnosi che risulta essere molto difficile.

Inoltre, si prepone di dare una semplicistica visione d'insieme alle volumetrie cerebrali.

Livelli di severità

Ottenuti i rapporti per i pazienti è stato indicato in base all'anamnesi e alla conoscenza dello stato clinico e sintomatologico del paziente un livello di severità così inteso:

- *Sano:* il paziente si intende sano quando non presenta sintomatologia legata al Chiari e non presenta deformazioni morfologiche o alterazioni volumetriche riconducibili alla patologia.
- *Asintomatico:* il paziente si intende asintomatico quando non presenta sintomatologia al di fuori della semplice cefalea, presenta tuttavia deformazioni e alterazioni nella morfologia cerebrale tipiche del Chiari
- *Grave:* il paziente viene definito grave qualora presentasse una severità della patologia elevata, uno o più sintomi debilitanti o invalidanti (e.g. paresi, alterazioni sensoriali, difficolta motorie o dolore cronico) e una alterazione della morfologia cerebrale.

Ai pazienti sani è stato quindi applicato un livello 0, per i pazienti Asintomatici un livello da 1 a 2 (con scarti di 0,5) e per i pazienti gravi da 2 a 5.
I livelli sono stati scelti sulla base della sintomatologia e successivamente per i pazienti patologici il livello da 1 a 5 è stato normalizzato da 0 a 1, dove 0 è asintomatico e 1 è molto grave.
Questo valore è stato poi confrontato con il valore di C/PF.

Suggerimento della terapia

Una volta ottenuta la classificazione viene suggerita una pratica chirurgica sulla base del livello di severità della patologia, l'indicazione alla terapia va intesa come suggerimento ad un operatore esperto che, in base ai dati clinici del paziente e alla sua esperienza settoriale, decide se ritener valida o meno il suggerimento indicato dalla classificazione. La linea guida alla pratica chirurgica che segue la classificazione è la stessa adottata in gran parte dalla comunità scientifica.
Nel dettaglio avremo che:

- *Paziente sano*: nessun trattamento è consigliato

- *Paziente asintomatico*: in caso di cefalea viene consigliata la terapia del dolore o in caso di cefalea grave viene consigliata la decompressione cranio-cervicale della fossa posteriore senza apertura durale.
- *Paziente grave:* viene consigliato la decompressione della fossa posteriore (PFD) con duroplastica ed eventuale eliminazione delle tonsille cerebellari qualora fossero presenti. (32)

Per i pazienti classificati come sani o gravi la pratica chirurgica è relativamente semplice da identificare. Nel paziente asintomatico, invece, è di fondamentale importanza il feedback del paziente e il parere del neurochirurgo e/o medico curante per poter scegliere quale pratica chirurgica seguire.

Metodi di convalida

I rapporti C/PF e PF/B sono inizialmente ricavati dalle aree tracciate manualmente da un operatore esperto in neurochirurgia che identifica le regioni appartenenti al cervello, alla fossa posteriore e al cervelletto direttamente sulla MRI in esame. Questo valore viene preso come riferimento per validare le stime ed i rapporti individuati dal programma in modo automatico e per validare l'ipotesi secondo il quale questi due rapporti garantirebbero la classificazione di pazienti sani o patologici al Chiari.

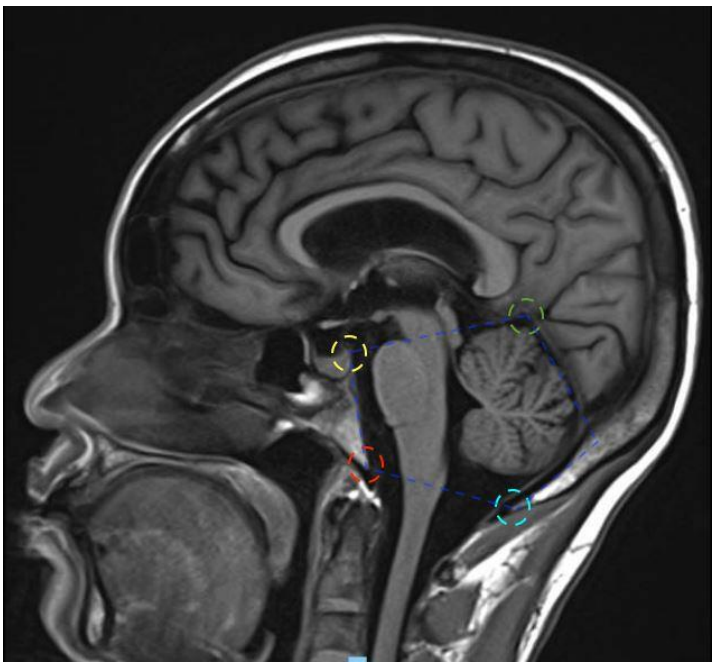


Figura 10: punti d'interesse con cui vengono tracciate le regioni, in rosso il clivus, in azzurro il, in verde l'apice del tentorio, in giallo il. In blu viene evidenziata la regione della fossa posteriore.

Le regioni vengono inoltre ritracciate da un secondo operatore meno esperto, in modo da verificare l'eventuale presenza di variabilità nelle stime tra operatori diversi.

Come secondo operatore è stato scelto un medico non specializzato in neurochirurgia.

Le regioni ed in particolare i rapporti sopra citati vengono confrontati con quelli stimati dall'algoritmo multi-immagine bilanciato.

La successiva classificazione che ne consegue dall'analisi dei rapporti C/PF e PF/B viene confrontata con l'anamnesi dei pazienti in modo da verificare discrepanze tra la classificazione ottenuta e lo stato clinico reale del paziente.

La validazione della scelta del trattamento chirurgico consiste nel follow up di diversi anni sui pazienti patologici operati tramite la pratica consigliata, per verificare la possibile diminuzione di recidive.

Tuttavia, il metodo di validazione non può essere oggetto di questa tesi.

Risultati

Casistica

Sono state selezionate le sezioni sagittali di 58 risonanze magnetiche cerebrali di pazienti, di cui 29 sani e 29 patologici CM-I.
Le MRI sono state ottenute da diversi macchinari su territorio italiano, in particolare nello studio sono presenti 8 MRI pesate in T1 flair, 2 MRI pesate in T2 e 45 MRI pesate in T1.
Lo studio prende in analisi pazienti sopra i 35 anni senza distinzione di sesso.

Calcolo rapporti operatore esperto

Rapporto C/PF

Il rapporto C/PF calcolato dalle aree identificate degli esperti mostra un valor medio significativamente più alto nei pazienti soggetti a malformazione di Chiari, rispetto a quelli sani.
Nel dettaglio, i pazienti patologici presentano una media statistica per il rapporto di 0,60 con deviazione standard di 0,06.
I soggetti sani, invece, presentano un rapporto medio di 0,46 con una deviazione standard di 0,04.

Tabella 1: tabella riassuntiva delle aree e dei rapporti calcolati sulle regioni tracciate sulle MRI dei pazienti sani dall'operatore esperto.

Soggetti Sani /Operatore Esperto					
Soggetti	**Cervelletto**	**Cervello**	**Fossa**	**C/PF**	**PF/B**
sogg. 1	1.134	11.068	2.616	0,4335	0,2364
sogg. 2	981	10.752	2.240	0,4379	0,2083
sogg. 3	1.437	12.968	2.840	0,5060	0,2190
sogg. 4	1.282	11.584	2.811	0,4561	0,2427
sogg. 5	1.072	10.833	2.246	0,4773	0,2073
sogg. 6	1.231	11.469	2.557	0,4814	0,2229
sogg. 7	909	11.507	2.127	0,4274	0,1848
sogg. 8	1.252	11.617	2.751	0,4551	0,2368
sogg. 9	1.030	11.199	2.403	0,4286	0,2146
sogg. 10	1.404	11.705	2.789	0,5034	0,2383
sogg. 11	892	11.324	1.903	0,4687	0,1681
sogg. 12	1.088	10.926	2.591	0,4199	0,2371
sogg. 13	998	11.081	2.473	0,4036	0,2232
sogg. 14	874	10.338	2.197	0,3978	0,2125
sogg. 15	1.017	11.413	2.574	0,3951	0,2255
sogg. 16	1.084	10.923	2.415	0,4489	0,2211
sogg. 17	1.205	10.575	2.468	0,4882	0,2334
sogg. 18	1.156	10.488	2.378	0,4861	0,2267
sogg. 19	1.354	10.644	2.336	0,5796	0,2195
sogg. 20	994	11.144	2.506	0,3966	0,2249
sogg. 21	1.137	10.081	2.193	0,5185	0,2175
sogg. 22	1.226	10.720	2.473	0,4958	0,2307
sogg. 23	1.102	11.653	2.412	0,4569	0,2070
sogg. 24	1.447	11.638	2.712	0,5336	0,2330
sogg. 25	1.250	11.646	2.705	0,4621	0,2323
sogg. 26	1.089	10.619	2.479	0,4393	0,2334
sogg. 27	1.056	10.055	2.423	0,4358	0,2410
sogg. 28	1.311	11.850	2.860	0,4584	0,2414
sogg. 29	1.031	12.135	2.361	0,4367	0,1946
Media	1.139,4	11.170,9	2.477,2	**0,46**	0,22
Mediana	1.102,0	11.144,0	2.473,0	0,46	0,22
Dev. Std	155,9	627,0	227,3	0,04	0,02

Tabella 2:tabella riassuntiva delle aree e dei rapporti calcolati sulle regioni tracciate sulle MRI dei pazienti patologici dall'operatore esperto.

Soggetti Patologici /Operatore Esperto					
Soggetti	**Cervelletto**	**Cervello**	**Fossa**	**C/PF**	**PF/B**
sogg. 1	2.681	19.094	4.577	0,5858	0,2397
sogg. 2	1.987	18.196	3.946	0,5035	0,2169
sogg. 3	3.102	21.046	4.452	0,6968	0,2115
sogg. 4	3.067	21.335	4.969	0,6172	0,2329
sogg. 5	2.212	18.338	3.648	0,6064	0,1989
sogg. 6	2.516	20.044	4.282	0,5876	0,2136
sogg. 7	2.757	21.372	4.649	0,5930	0,2175
sogg. 8	2.860	21.807	4.728	0,6049	0,2168
sogg. 9	2.944	22.187	5.400	0,5452	0,2434
sogg. 10	2.112	22.774	4.212	0,5014	0,1849
sogg. 11	2.434	19.273	4.191	0,5808	0,2175
sogg. 12	1.936	16.878	3.377	0,5733	0,2001
sogg. 13	2.330	18.067	4.156	0,5606	0,2300
sogg. 14	2.648	22.039	4.804	0,5512	0,2180
sogg. 15	2.312	14.575	3.446	0,6709	0,2364
sogg. 16	2.814	23.381	4.780	0,5887	0,2044
sogg. 17	2.837	19.735	4.330	0,6552	0,2194
sogg. 18	2.536	21.522	3.583	0,7078	0,1665
sogg. 19	3.005	21.954	4.492	0,6690	0,2046
sogg. 20	2.395	20.000	4.173	0,5739	0,2087
sogg. 21	2.538	20.097	4.669	0,5436	0,2323
sogg. 22	2.402	21.263	4.209	0,5707	0,1979
sogg. 23	3.137	22.125	5.058	0,6202	0,2286
sogg. 24	2.620	20.958	4.096	0,6396	0,1954
sogg. 25	2.747	22.988	4.171	0,6586	0,1814
sogg. 26	3.077	19.610	4.557	0,6752	0,2324
sogg. 27	2.577	20.377	4.292	0,6004	0,2106
sogg. 28	2.805	22.577	5.098	0,5502	0,2258
sogg. 29	2.515	21.679	4.628	0,5434	0,2135
Media	2.617,3	20.527,3	4.378,4	**0,60**	0,21
Mediana	2.620,0	21.046,0	4.330,0	0,59	0,22
Dev. Std	322,7	1.949,7	480,5	0,05	0,02

La differenza di 0,14 tra i rapporti di pazienti sani e patologici può fornire un indicatore sulla presenza o meno della patologia.

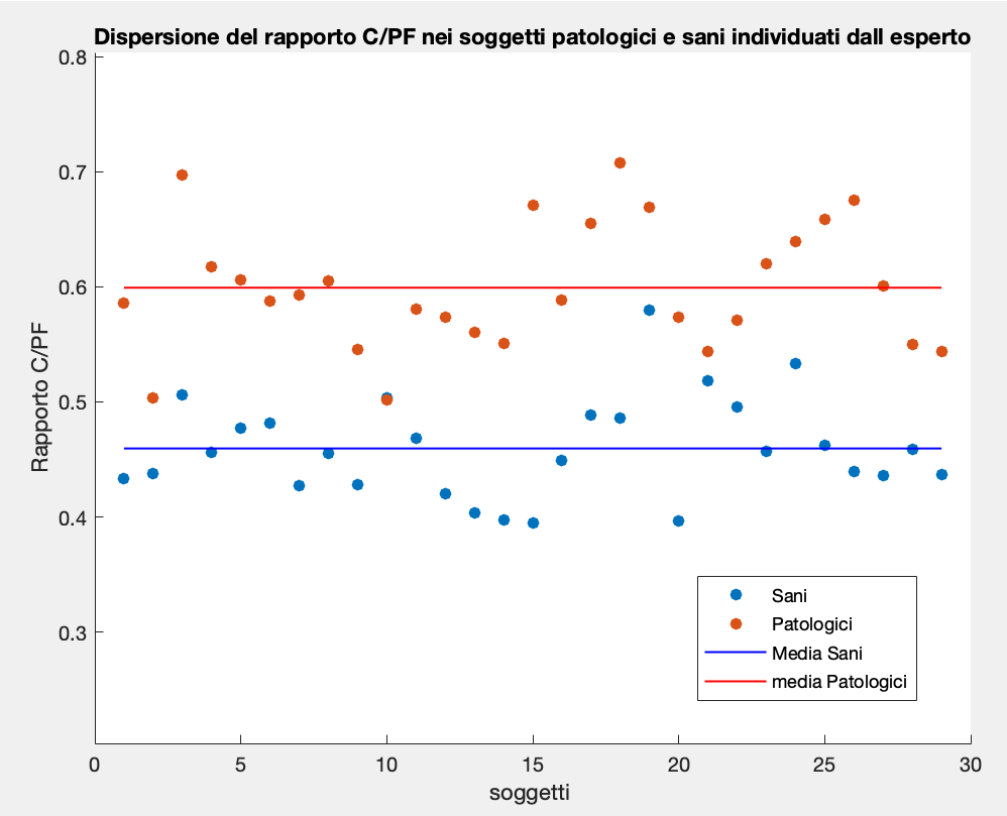


Figura 11: grafico dei rapporti C/PF, in rosso i pazienti patologici, in blu i pazienti sani, le medie sono evidenziate da due linee continue rispettivamente per sani e patologici a 0,46 e 0,60.

Una soglia posta a 0,53, in particolare, riesce a discriminare i pazienti sani da quelli affetti nel 94,8% dei casi presi in esame.

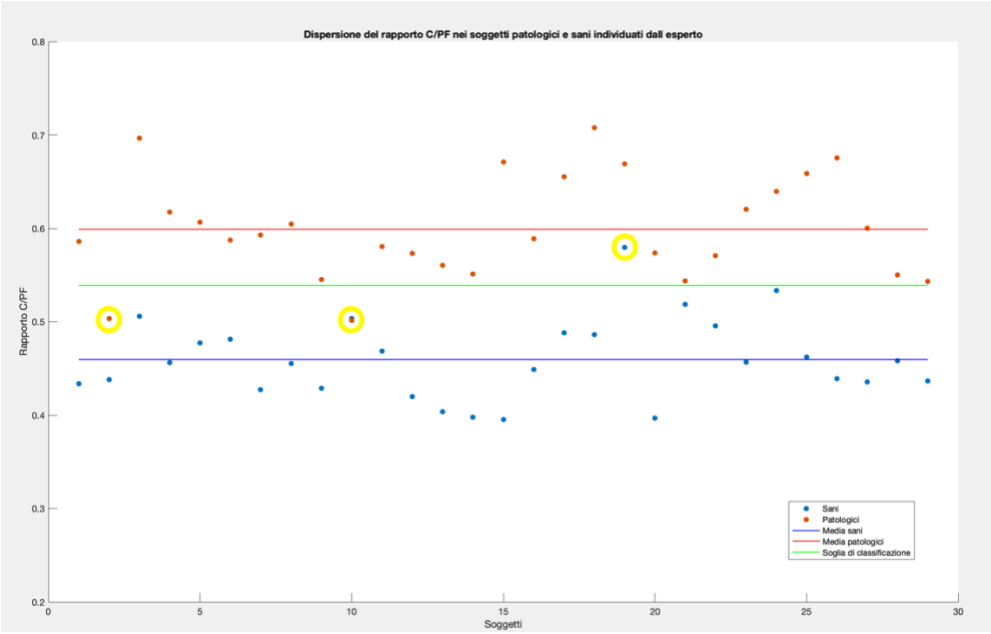


Figura 12: grafico mostrato in figura 11 con identificata in verde la soglia di classificazione. In giallo sono cerchiati i tre errori di classificazione.

La soglia restituisce una classificazione errata tra patologico e sano solo in 3 dei 58 casi analizzati: 2 soggetti patologici vengono indicati come sani e 1 paziente sano viene discriminato come patologico, rispettivamente risultano essere i casi *2* e *10* per i patologici e il *caso 19* per i sani.

Per i due casi patologici l'errore di classificazione è da attribuire alla scarsa qualità delle immagini MRI; l'immagine del *caso 2* presentava una deformazione non coerente con la fisiologia e forse un errore dovuto ad un movimento in fase di acquisizione.

Il *caso 10* presenta una acuta deformazione della regione cerebrale dovuta ad un idrocefalo severo, l'aumento della volumetria del cervello tende a ridurre quella della fossa e di conseguenza ad aumentare il rapporto C/PF.

Per il caso sano numero *19* secondo l'anamnesi allegata alla MRI del paziente il soggetto risulta essere sano, tuttavia i neurochirurghi, presa visione della MRI, hanno sollevato posizioni contrastanti.

Grado di Severità

Dei 24 casi di cui si disponeva l'anamnesi dei pazienti è stata proposta un ulteriore classificazione della severità.

E' stato dunque dato un valore da 1 a 5 per i pazienti patologici in base alla severità e poi normalizzato da 0 a 1 in cui 0 è asintomatico e 1 è molto grave.

I pazienti sono poi stati messi in ordine crescente di valore di C/PF e se n'è valutato l'andamento del grado di severità.

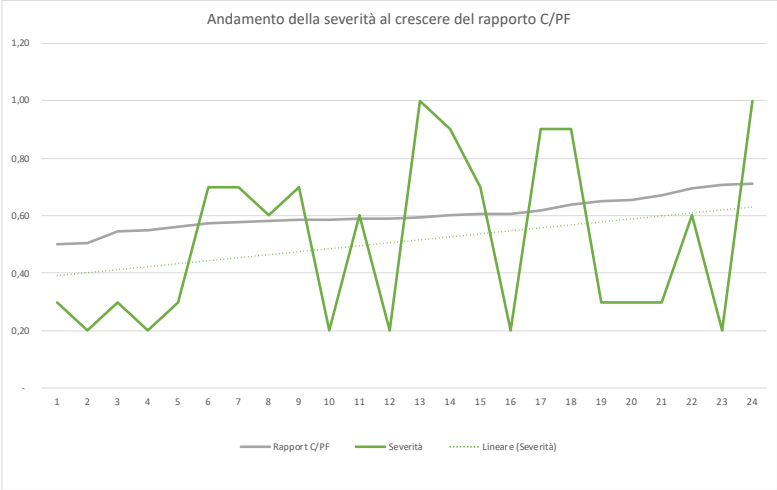


Figura 13: In verde sono indicati i valori di severità reale dei pazienti, in grigio il valore del rapporto C/PF degli stessi.

Dal grafico di figura 13 si può notare come ci sia una linea di tendenza crescente al crescere del rapporto, tuttavia sono presenti numerosi outlier.

Rapporto PF/B

Il rapporto dell'area della fossa posteriore su quella del cervello (PF/B) risulta essere costante a 0,22 con 0,02 di deviazione standard sia nei 29 casi sani che nei 29 patologici, come mostrato nelle tabelle 1 e 2.
Questo indicherebbe che il rapporto non influisce sulla discriminazione tra i soggetti sani e patologici.
Tuttavia, i pazienti che presentavano un idrocefalo più severo hanno una tendenza ad avere un rapporto PF/B piu basso, dovuto alla maggiore volumetria del cervello a causa della co-patologia. La casistica di pazienti che presentavano idrocefalo era insufficiente per poterne trarre delle conclusioni statistiche.

Calcolo rapporti operatore non esperto

Il rapporto C/PF calcolati dalle aree tracciate da un operatore meno esperto hanno una media sui 29 casi di 0,60 per soggetti patologici e di 0,46 per i soggetti sani con una deviazione std rispettivamente di 0,06 e 0,05.
I rapporti PF/B sono di 0,22 e 0,21 per sani e patologici, entrambi con una deviazione standard di 0,02.
I dati risultano essere in linea con i rapporti ottenuti dall'operatore esperto.

Tabella 3: tabella riassuntiva delle aree e rapporti calcolati dalle regioni tracciate dal secondo operatore (meno esperto). A sinistra sono presenti i dati relativi ai pazienti sani, a destra quelli relativi ai pazienti patologici.

Soggetti Sani /Operatore Non Esperto					
Soggetti	Cervelletto	Cervello	Fossa	C/PF	PF/B
sogg. 1	1.220	11.313	2.606	0,4682	0,2304
sogg. 2	989	10.720	2.055	0,4813	0,1917
sogg. 3	1.390	12.408	2.903	0,4788	0,2340
sogg. 4	1.339	11.017	2.753	0,4864	0,2499
sogg. 5	1.023	10.537	2.417	0,4233	0,2294
sogg. 6	1.157	10.874	2.434	0,4753	0,2238
sogg. 7	898	11.685	2.160	0,4157	0,1849
sogg. 8	1.232	12.510	2.882	0,4275	0,2304
sogg. 9	1.005	10.861	2.174	0,4623	0,2002
sogg. 10	1.398	12.356	2.976	0,4698	0,2409
sogg. 11	925	11.358	1.969	0,4698	0,1734
sogg. 12	1.033	11.674	2.564	0,4029	0,2196
sogg. 13	1.036	11.547	2.331	0,4444	0,2019
sogg. 14	808	9.583	2.225	0,3631	0,2322
sogg. 15	1.032	11.869	2.694	0,3831	0,2270
sogg. 16	1.082	11.622	2.310	0,4684	0,1988
sogg. 17	1.170	10.613	2.330	0,5021	0,2195
sogg. 18	1.056	10.128	2.430	0,4346	0,2399
sogg. 19	1.332	11.084	2.336	0,5702	0,2108
sogg. 20	1.148	11.063	2.895	0,3965	0,2617
sogg. 21	1.301	10.167	2.499	0,5206	0,2458
sogg. 22	1.243	10.492	2.659	0,4675	0,2534
sogg. 23	1.102	11.694	2.268	0,4859	0,1939
sogg. 24	1.538	10.945	2.720	0,5654	0,2485
sogg. 25	1.161	10.968	2.585	0,4491	0,2357
sogg. 26	1.017	11.079	2.315	0,4393	0,2090
sogg. 27	1.110	9.534	2.301	0,4824	0,2413
sogg. 28	1.293	12.033	2.667	0,4848	0,2216
sogg. 29	1.256	12.028	2.601	0,4829	0,2162
Media	1.148,1	11.164,2	2.484,8	**0,46**	0,22
Mediana	1.148,0	11.079,0	2.434,0	0,47	0,23
Dev. Std	164,4	763,0	260,1	0,05	0,02

Soggetti Patologici /Operatore Non Esperto					
Soggetti	Cervelletto	Cervello	Fossa	C/PF	PF/B
sogg. 1	2.572	17.824	4.545	0,57	0,25
sogg. 2	2.051	17.007	4.185	0,49	0,25
sogg. 3	3.094	21.677	4.323	0,72	0,20
sogg. 4	3.087	22.111	4.831	0,64	0,22
sogg. 5	2.318	18.427	3.499	0,66	0,19
sogg. 6	2.368	19.443	4.179	0,57	0,21
sogg. 7	2.701	21.683	4.821	0,56	0,22
sogg. 8	2.821	21.811	4.964	0,57	0,23
sogg. 9	3.052	22.996	5.571	0,55	0,24
sogg. 10	2.260	21.493	4.374	0,52	0,20
sogg. 11	2.458	18.628	4.039	0,61	0,22
sogg. 12	1.868	17.205	3.503	0,53	0,20
sogg. 13	2.396	18.645	4.336	0,55	0,23
sogg. 14	2.749	22.528	4.774	0,58	0,21
sogg. 15	2.417	14.563	3.433	0,70	0,24
sogg. 16	2.706	22.547	4.651	0,58	0,21
sogg. 17	2.865	19.047	4.481	0,64	0,24
sogg. 18	2.516	20.194	3.669	0,69	0,18
sogg. 19	2.991	21.950	4.599	0,65	0,21
sogg. 20	2.334	20.185	3.949	0,59	0,20
sogg. 21	2.621	20.371	4.816	0,54	0,24
sogg. 22	2.376	20.686	4.177	0,57	0,20
sogg. 23	3.216	21.549	4.283	0,75	0,20
sogg. 24	2.704	20.989	4.214	0,64	0,20
sogg. 25	2.709	23.213	4.520	0,60	0,19
sogg. 26	3.281	19.940	4.599	0,71	0,23
sogg. 27	2.522	20.777	4.235	0,60	0,20
sogg. 28	2.708	22.405	4.698	0,58	0,21
sogg. 29	2.427	21.427	4.312	0,56	0,20
Media	2.627,2	20.390,4	4.364,8	**0,60**	0,21
Mediana	2.621,0	20.777,0	4.336,0	0,58	0,21
Dev. Std	332,4	2.018,3	464,6	0,06	0,02

Confronto con esperto

Dalla figura 13 vengono fatte notare le differenze tra le regioni individuate dall'operatore esperto e tra quelle identificate dall'operatore meno esperto.

Le aree hanno un overlapping del 96% nella regione del cervello, 89% nella regione del cervelletto e 82% nella fossa posteriore.

Il dato di overlapping è calcolato in rapporto alla sola area corporea, non tenendo conto dello sfondo o delle zone di non interesse.

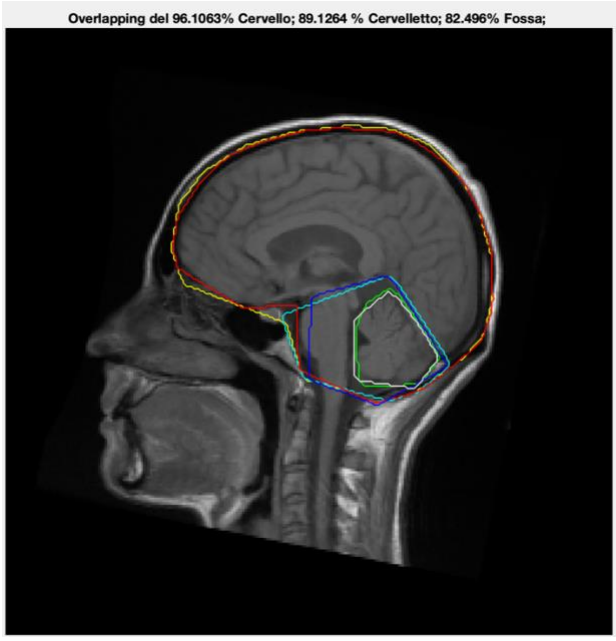


Figura 14:confronto tra le aree tracciate dai due operatori per paziente sano: in rosso, bianco e blu le regioni tracciate dall'operatore non esperto, in giallo, ciano e verde quelle tracciate da operatore esperto.

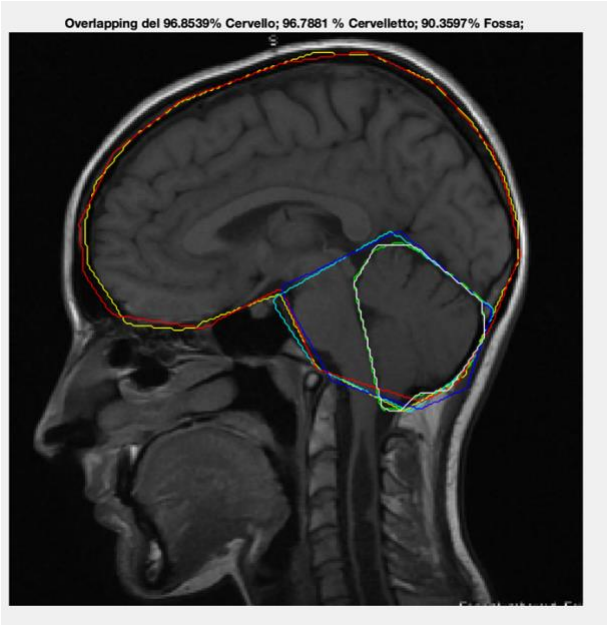


Figura 15:confronto tra le aree tracciate dai due operatori per paziente patologico: in rosso, bianco e blu le regioni tracciate dall'operatore non esperto, in giallo, ciano e verde quelle tracciate da operatore esperto.

I rapporti C/PF e PF/B non si discostano da quelli calcolati precedentemente per mano dell'operatore esperto, nella Tabella 4 vengono riportati caso per caso le differenze tra i due rapporti in valore assoluto (colonna 3 e 4) e la percentuale calcolata come 1 meno la differenza su valore atteso.

Le alte percentuali (94%) indicano come le regioni siano facilmente individuabili da operatori meno esperti, inoltre, non si osserva un andamento diverso tra i soggetti sani e quelli patologici.

Si può, tuttalpiù, notare dalla tabella 4 che i rapporti C/PF hanno una differenza media, rispetto ai valori identificati dall'operatore esperto, più alta (0,025 e 0,022) rispetto alla differenza media del rapporto PF/B (0,013 e 0,09).

Questo è in linea con le maggiori difficoltà da parte degli operatori meno esperti nel tracciare la fossa posteriore e, per i pazienti patologici, il cervelletto.

Tabella 4: confronto tra i rapporti calcolati da i due operatori.

Confronto tra operatori / Sani			
#	Differenza rapporto intraoperatore		
	C/PF	PF/B	Bontà C/PF
1	0,035	0,006	92,0%
2	0,043	0,017	90,1%
3	0,027	0,015	94,6%
4	0,030	0,007	93,4%
5	0,054	0,022	88,7%
6	0,006	0,001	98,7%
7	0,012	0,000	97,3%
8	0,028	0,006	93,9%
9	0,034	0,014	92,1%
10	0,034	0,003	93,3%
11	0,001	0,005	99,8%
12	0,017	0,018	95,9%
13	0,041	0,021	89,9%
14	0,035	0,020	91,3%
15	0,012	0,001	97,0%
16	0,020	0,022	95,6%
17	0,007	0,004	98,6%
18	0,052	0,013	89,4%
19	0,009	0,009	98,4%
20	0,000	0,037	100,0%
21	0,002	0,028	99,6%
22	0,028	0,023	94,3%
23	0,008	0,004	98,1%
24	0,032	0,015	94,0%
25	0,013	0,003	97,2%
26	0,000	0,024	100,0%
27	0,026	0,011	93,9%
28	0,007	0,003	98,4%
29	0,015	0,009	96,7%
Media	0,022	0,013	95,2%
Dev. Std	0,016	0,009	3,4%

Confronto tra operatori / Patologici			
#	Differenza rapporto intraoperatore		
	C/PF	PF/B	Bontà C/PF
1	0,020	0,015	96,6%
2	0,013	0,029	97,3%
3	0,019	0,012	97,3%
4	0,022	0,014	96,5%
5	0,056	0,009	90,7%
6	0,021	0,001	96,4%
7	0,033	0,005	94,5%
8	0,037	0,011	93,9%
9	0,003	0,001	99,5%
10	0,015	0,019	97,0%
11	0,028	0,001	95,2%
12	0,040	0,004	93,0%
13	0,008	0,003	98,6%
14	0,025	0,006	95,5%
15	0,033	0,001	95,1%
16	0,007	0,002	98,8%
17	0,016	0,016	97,6%
18	0,022	0,015	96,9%
19	0,019	0,005	97,2%
20	0,017	0,013	97,0%
21	0,001	0,004	99,9%
22	0,002	0,004	99,7%
23	0,131	0,030	78,9%
24	0,002	0,005	99,7%
25	0,059	0,013	91,0%
26	0,038	0,002	94,3%
27	0,005	0,007	99,2%
28	0,026	0,016	95,2%
29	0,019	0,012	96,4%
Media	0,025	0,009	96%
Dev. Std	0,025	0,008	4%

Calcolo rapporti con programma

Approccio multiatlante

Per ogni paziente, patologico e non, è stato proposto inizialmente un approccio multiatlante per il metodo automatizzato, usando riferimenti diversi in modo da ottenere diverse stime delle regioni ed ottenendo l'area finale come media delle altre, previa eliminazione degli outlier considerati fuori da un range di accettazione. Tuttavia, l'alta variabilità dei setting usati durante l'acquisizione delle immagini, tra cui il posizionamento dei pazienti, il tipo di pesatura e il macchinario utilizzato ha reso l'approccio multiatlante non consigliabile.
In particolare, su 9 atlanti utilizzati sui 58 casi le stime corrette eseguite dal programma erano mediamente di 9 su 15 casi, dove gli altri 6 casi risultavano essere con una percentuale di overlapping inferiore al 75%.
L'alto scarto di stime e il necessario intervento dell'occhio umano in un programma che dovrebbe essere automatizzato ha reso necessario un cambio di strategia, passando dunque all'approccio per cluster.

Approccio per cluster

I 58 pazienti sono stati quindi clusterizzati in diverse classi per somiglianza d'immagine.
Per la divisione, effettuata manualmente, si è tenuto conto delle caratteristiche fisiologiche visibili in ciascuna MRI, del contrasto, della definizione dell'immagine e del posizionamento del paziente.
Si è scelto inoltre di inserire nello stesso cluster MRI acquisite da uno stesso macchinario e presso un unico sito ospedaliero, garantendo quindi un setting di acquisizione uguale per ogni caso inserito.
Sono stati individuati per i 29 pazienti patologici 3 cluster, con rispettivamente 8 casi nel primo, 12 nel secondo e 3 nel terzo. I 6 pazienti patologici rimanenti sono stati considerati troppo diversi tra loro e sono stati dunque classificati come fuori cluster (FC). I loro dati non sono stati utilizzati nel confronto.

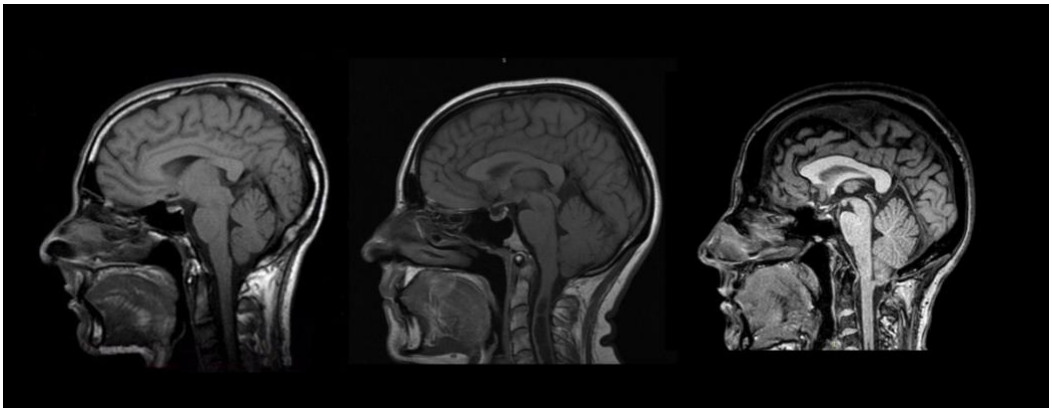


Figura 16: i 3 atlas utilizzati nei 3 rispettivi cluster.

La figura 14 mette in evidenza le differenze di acquisizione tra i diversi macchinari per risonanze magnetica, che rendono quindi necessario un approccio per cluster.

Le 29 MRI dei pazienti sani sono state acquisite da un unico macchinario essendo più facile reperire database di pazienti sani rispetto ai soggetti affetti da Chiari.
Per questo sono stati inseriti in unico cluster e processati con un unico atlante.

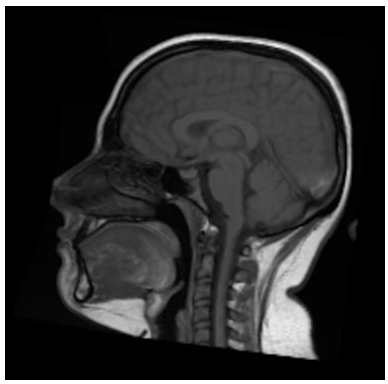


Figura 17: Atlas dei pazienti sani.

Il programma ha stimato le regioni di tutti i pazienti compresi nel singolo cluster, ottenendo stime piu affidabili rispetto all'approccio multiatlante.
Con il metodo per cluster si ottengono, su 58 casi, 43 stime con un overlapping superiori al 80% rispetto alle regioni identificate dall'esperto per quanto riguarda cervelletto e fossa posteriore.
Nei 15 casi restanti il solo algoritmo di stima demons multiimmagine bilanciato ha fornito una identificazione delle regioni visivamente migliore rispetto al confine identificato dall'algoritmo di post-processing. In questi 15 casi evidenziati in verde

nella tabella 5 si è scelto dunque di utilizzare il solo algoritmo demons multiimmagine.

Tabella 5: tabella riassuntiva delle aree e dei rapporti calcolati dalle regioni stimate dal programma automatizzato. In verde sono evidenziati i fallimenti dell'algoritmo di post-processing.

Soggetti Sani /Programma Automatico					
Soggetti	**Cervelletto**	**Cervello**	**Fossa**	**C/PF**	**PF/B**
sogg. 1	1.540	12.678	3.102	0,4965	0,2447
sogg. 2	1.221	12.603	2.845	0,4292	0,2257
sogg. 3	1.327	11.929	2.685	0,4942	0,2251
sogg. 4	1.448	11.968	2.597	0,5576	0,2170
sogg. 5	1.363	11.476	2.488	0,5478	0,2168
sogg. 6	1.274	10.697	2.467	0,5164	0,2306
sogg. 7	1.324	12.708	2.823	0,4690	0,2221
sogg. 8	1.312	12.024	2.863	0,4583	0,2381
sogg. 9	1.212	13.380	2.775	0,4368	0,2074
sogg. 10	1.376	10.996	2.718	0,5063	0,2472
sogg. 11	1.153	12.643	2.288	0,5039	0,1810
sogg. 12	1.190	12.729	2.565	0,4639	0,2015
sogg. 13	1.180	11.342	2.534	0,4657	0,2234
sogg. 14	1.196	12.389	2.537	0,4714	0,2048
sogg. 15	1.203	12.695	2.955	0,4071	0,2328
sogg. 16	1.272	13.555	3.315	0,3837	0,2446
sogg. 17	1.579	12.468	3.272	0,4826	0,2624
sogg. 18	1.126	10.429	2.337	0,4818	0,2241
sogg. 19	1.441	12.110	3.023	0,4767	0,2496
sogg. 20	1.067	12.557	2.483	0,4297	0,1977
sogg. 21	1.329	12.026	2.812	0,4726	0,2338
sogg. 22	1.629	11.349	2.892	0,5633	0,2548
sogg. 23	1.453	12.487	2.797	0,5195	0,2240
sogg. 24	1.488	11.571	2.790	0,5333	0,2411
sogg. 25	1.129	11.420	2.484	0,4545	0,2175
sogg. 26	1.060	12.278	2.568	0,4128	0,2092
sogg. 27	1.520	14.322	3.365	0,4517	0,2350
sogg. 28	1.209	12.087	2.478	0,4879	0,2050
sogg. 29	1.252	13.684	2.649	0,4726	0,1936
Media	1.306,0	12.227,6	2.741,6	0,48	0,22
Mediana	1.274,0	12.278,0	2.718,0	0,47	0,22
Dev. Std	151,9	864,0	276,1	0,04	0,02

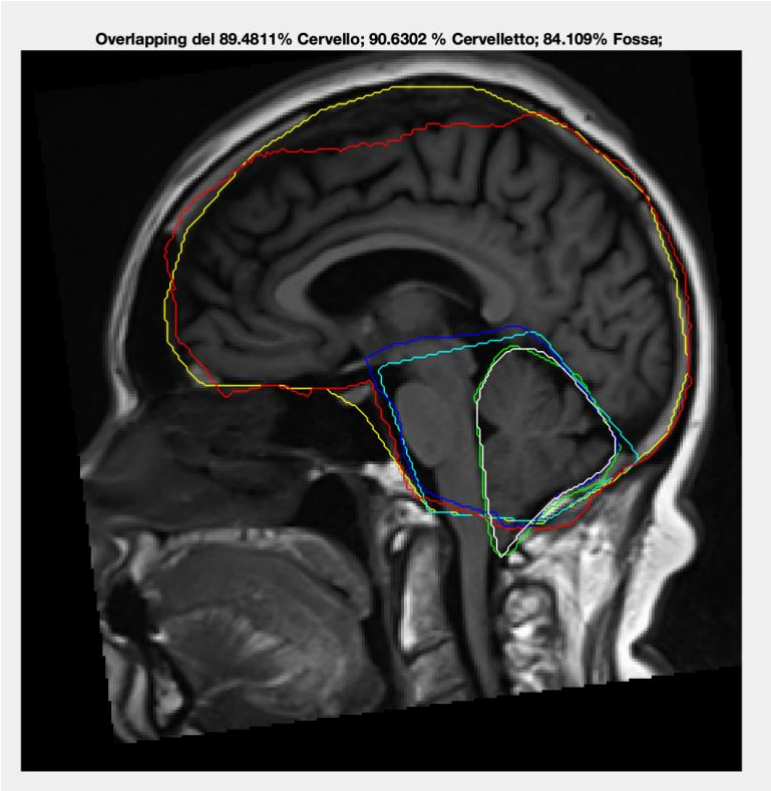
Soggetti Patologici /Programma Automatico					
Soggetti	**Cervelletto**	**Cervello**	**Fossa**	**C/PF**	**PF/B**
sogg. 1	2190	17934	4167	0,53	0,23
sogg. 2	FC	FC	FC	FC	FC
sogg. 3	3138	22307	4805	0,65	0,22
sogg. 4	FC				
sogg. 5	2156	19419	4438	0,49	0,23
sogg. 6	2.634	24.555	4.952	0,53	0,20
sogg. 7	2620	21059	4525	0,58	0,21
sogg. 8	2576	22067	4572	0,56	0,21
sogg. 9	2.765	22.190	5.318	0,52	0,24
sogg. 10	FC	FC	FC	FC	FC
sogg. 11	3.161	22.215	5.155	0,61	0,23
sogg. 12	FC	FC	FC	FC	FC
sogg. 13	2288	18047	4251	0,54	0,24
sogg. 14	2663	21596	4310	0,62	0,20
sogg. 15	2440	18510	4581	0,53	0,25
sogg. 16	2657	23605	4814	0,55	0,20
sogg. 17	2308	18196	4344	0,53	0,24
sogg. 18	2263	23872	4018	0,56	0,17
sogg. 19	2.723	21.885	4.684	0,58	0,21
sogg. 20	2.203	18.999	4.134	0,53	0,22
sogg. 21	2.709	20.579	5.047	0,54	0,25
sogg. 22	2.190	22.517	4.620	0,47	0,21
sogg. 23	FC	FC	FC	FC	FC
sogg. 24	2.444	19.531	4.733	0,52	0,24
sogg. 25	2.517	23.204	4.461	0,56	0,19
sogg. 26	FC	FC	FC	FC	FC
sogg. 27	2.575	21.287	4.050	0,64	0,19
sogg. 28	2.841	21.967	4.623	0,61	0,21
sogg. 29	2.623	22.062	4.547	0,58	0,21
Media	2.551,5	21.200,1	4.571,7	**0,56**	0,22
Mediana	2.576,0	21.885,0	4.572,0	0,55	0,21
Dev. Std	273,2	1.910,6	337,2	0,04	0,02

Confronto con esperto

La media dei rapporti C/PF calcolati dal programma in modo automatizzato si alza a 0,48 con una dev std di 0,04 per i pazienti sani e si abbassa a 0,56 con dev std di 0,04 per i soggetti patologici.

Rispetto ai valori calcolati manualmente dall'esperto, rispettivamente 0,46 e 0,60, si ha un assottigliamento del delta necessario a classificare i pazienti tra sani e patologici.

Resta un intervallo di 0,08 tra le due medie statistiche dove però la soglia precedentemente imposta a 0,53 porterebbe ad un errore di classificazione di 5 casi, di cui 4 pazienti patologici identificati come sani.



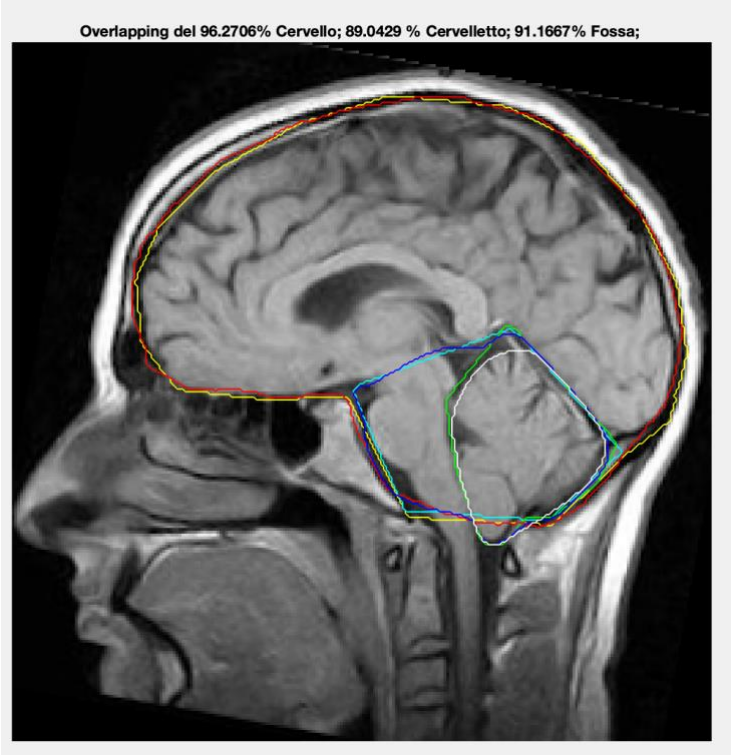


Figura 18 e 18B: confronto tra le aree tracciate dai due operatori per due pazienti patologici: in rosso, bianco e blu le regioni tracciate dall'operatore non esperto, in giallo, ciano e verde quelle tracciate da operatore esperto.

Le figure 17 e 18B mostrano la comparazione grafica di due casi a titolo esemplificativo, nel primo caso si possono notare degli errori di stima per il cervello che non vanno però ad influire sul rapporto C/PF.

Nel secondo caso la stima si può ritenere ottimale.

Tabella 6: tabella di confronto trai rapporti ottenuti per mano dell'operatore esperto e quelli ottenuti in modo automatizzato dal programma.

Confronto programma-esperto / Sani					
#	Differenza rapporto programma/esperto				
	C/PF	PF/B	Bonta C/PF	Bonta PF/B	Bonta Tot
1	0,063	0,008	85%	96%	91%
2	0,009	0,017	98%	92%	95%
3	0,012	0,006	98%	97%	97%
4	0,102	0,026	78%	89%	84%
5	0,071	0,009	85%	95%	90%
6	0,035	0,008	93%	97%	95%
7	0,042	0,037	90%	80%	85%
8	0,003	0,001	99%	99%	99%
9	0,008	0,007	98%	97%	97%
10	0,003	0,009	99%	96%	98%
11	0,035	0,013	92%	92%	92%
12	0,044	0,036	90%	85%	87%
13	0,062	0,000	85%	100%	92%
14	0,074	0,008	81%	96%	89%
15	0,012	0,007	97%	97%	97%
16	0,065	0,023	85%	89%	87%
17	0,006	0,029	99%	88%	93%
18	0,004	0,003	99%	99%	99%
19	0,103	0,030	82%	86%	84%
20	0,033	0,027	92%	88%	90%
21	0,046	0,016	91%	93%	92%
22	0,068	0,024	86%	90%	88%
23	0,063	0,017	86%	92%	89%
24	0,000	0,008	100%	97%	98%
25	0,008	0,015	98%	94%	96%
26	0,027	0,024	94%	90%	92%
27	0,016	0,006	96%	98%	97%
28	0,030	0,036	94%	85%	89%
29	0,036	0,001	92%	99%	96%
Media	0,037	0,016	92%	93%	92%
Dev. Std	0,030	0,011	6%	5%	5%

Confronto programma-esperto / Patologici					
#	Differenza rapporto programma/esperto				
	C/PF	PF/B	Bonta C/PF	Bonta PF/B	Bonta Tot
1	0,060	0,007	90%	97%	93%
2	FC	FC	FC	FC	FC
3	0,044	0,004	94%	98%	96%
4	FC	FC	FC	FC	FC
5	0,121	0,030	80%	85%	83%
6	0,056	0,012	91%	94%	92%
7	0,014	0,003	98%	99%	98%
8	0,041	0,010	93%	96%	94%
9	0,025	0,004	95%	98%	97%
10	FC	FC	FC	FC	FC
11	0,032	0,015	94%	93%	94%
12	FC	FC	FC	FC	FC
13	0,022	0,006	96%	98%	97%
14	0,067	0,018	88%	92%	90%
15	0,138	0,011	79%	95%	87%
16	0,037	0,000	94%	100%	97%
17	0,124	0,019	81%	91%	86%
18	0,145	0,002	80%	99%	89%
19	0,088	0,009	87%	95%	91%
20	0,041	0,009	93%	96%	94%
21	0,007	0,013	99%	94%	97%
22	0,097	0,007	83%	96%	90%
23	FC	FC	FC	FC	FC
24	0,123	0,047	81%	76%	78%
25	0,094	0,011	86%	94%	90%
26	FC	FC	FC	FC	FC
27	0,035	0,020	94%	90%	92%
28	0,064	0,015	88%	93%	91%
29	0,033	0,007	94%	97%	95%
Media	0,066	0,012	89%	94%	92%
Dev. Std	0,042	0,010	6%	5%	5%

La tabella 6 mostra come il rapporto calcolato dalle aree tracciate dal programma non si discosti in modo eccessivo da quello calcolato sulle regioni individuate dall'esperto, tuttavia esistono alcuni valori, 14, sotto all'85% e altri, 4, sotto l'80%. Si consideri che un discostamento di più del 24% può portare un paziente patologico ad esser classificato come sano e viceversa.

Confronto dei tre metodi

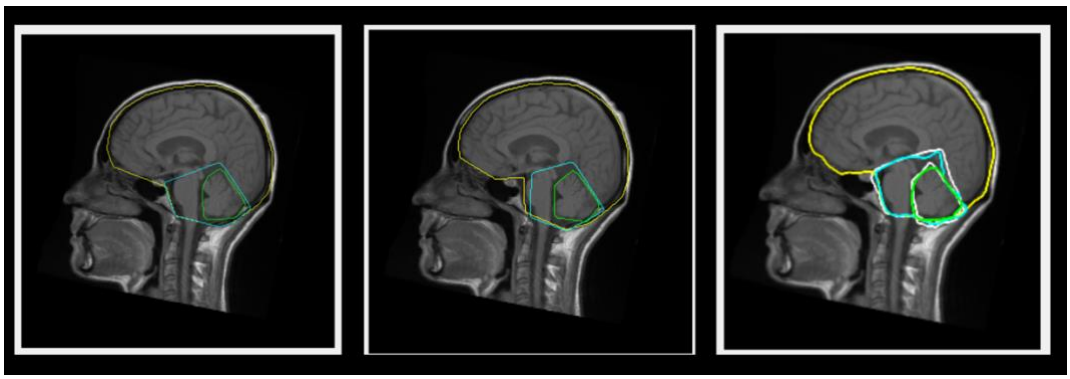


Figura 19: confronto delle regioni tracciate per un paziente sano: a sinistra dall'esperto, al centro dal secondo operatore e a destra dal programma.

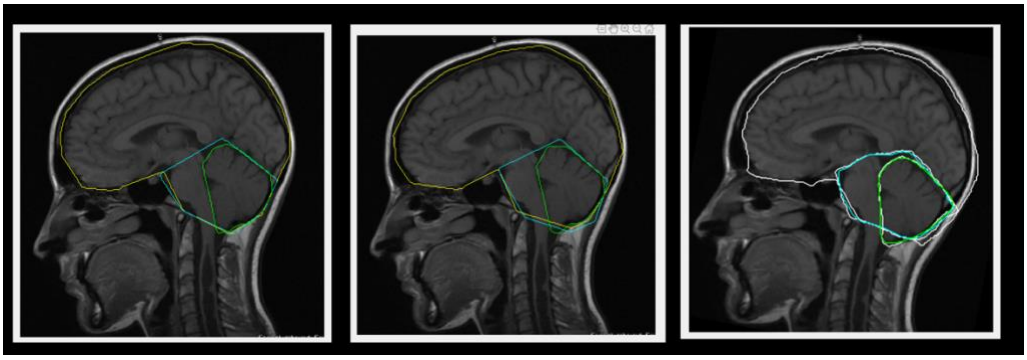


Figura 20:confronto delle regioni tracciate per un paziente patologico: a sinistra dall'esperto, al centro dal secondo operatore e a destra dal programma.

Dalle tre immagini della figura 20 si può notare come la terza, quella relativa alle regioni stimate dal programma, sia stata ruotata tramite una trasformazione affine, in modo da renderla idonea al confronto con l'atlas di riferimento.

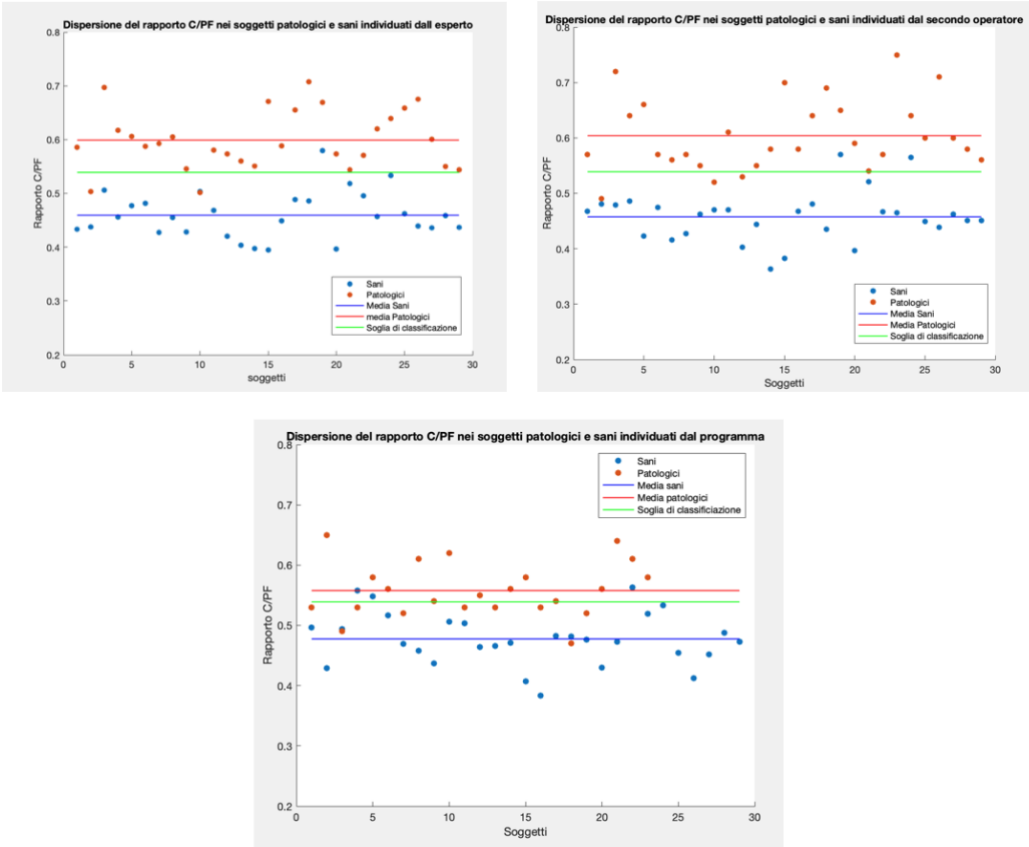


Figura 21: i tre grafici di classificazione ottenuti: a sinistra dall'operatore esperto, a destra dal secondo operatore e in basso dal programma. In verde è evidenziata la soglia di classificazione posta a 0,53.

Conclusioni

Rapporti C/PF e PF/B

Classificazione sani-patologici

La comunità scientifica da sempre insiste sull'importanza delle misurazioni morfologiche per la diagnosi della sindrome di Arnold-Chiari. Grazie al miglioramento delle tecnologie di acquisizione e all'elevata qualità delle immagini biomediche queste misurazioni vanno via via ad essere sempre più precise, valide e meno soggettive.

I dati, precedentemente mostrati, confermano l'opinione della comunità scientifica.

Sulla casistica presa in analisi, le tre regioni tracciate da un neurochirurgo hanno permesso una classificazione basilare tra paziente sano e paziente patologico.

Dalle tre aree sono stati calcolati i rapporti di cervelletto su fossa posteriore e quello di fossa posteriore su cervello.

Il primo rapporto, in particolare, ha permesso una classificazione corretta nel 94,8% dei casi.

Questo risultato è dovuto alla combinazione tra la deformazione fisiologica presente nei pazienti affetti da Chiari I, che ne riduce la capienza della fossa posteriore, e il maggior volume del cervelletto che la occupa.

Il rapporto C/PF, di conseguenza, risulta essere mediamente il 30,2% più grande in un paziente patologico rispetto ad un paziente sano.

Questo importante dato può permettere una classificazione alternativa o coadiuvante alle altre tecniche diagnostiche, come la misurazione dell'erniazione delle tonsille cerebellari.

Il secondo rapporto calcolato PF/B non si è rivelato essere un buon parametro di classificazione, in quanto non si è potuta notare una differenza statistica nelle misurazioni effettuate tra un soggetto patologico e uno sano.

Tuttavia, il rapporto potrebbe essere un indicatore di un'altra co-patologia caratteristica del Chiari, ovvero l'idrocefalo: in due casi un basso e anomalo rapporto tra fossa posteriore e cervello ha indicato la presenza di un accumulo di liquido cerebrospinale nell'encefalo, spingendo di fatto il cervello ad assumere una area leggermente più grande con la conseguenziale diminuzione del rapporto PF/B.

I pochi pazienti che presentavano idrocefalo presi in analisi non possono portare a conclusioni certe il nesso causale tra abbassamento del rapporto e presenza di idrocefalo.

Il metodo di registrazione delle aree d'interesse per diagnosticare la sindrome di Arnold-Chiari si è dimostrato essere valido e affidabile, in quanto non necessita di particolare esperienza pregressa con la patologia stessa, ma solo di una buona conoscenza delle regioni cerebrali. A dimostrazione, la classificazione è risultata corretta nel 91,4% dei casi anche con le aree tracciate da un operatore meno esperto.

Classificazione severità patologici

Nei pazienti patologici, all'aumentare del rapporto C/PF si è potuto notare un leggero innalzamento della severità della patologia. Che andrebbe a fortificare l'ipotesi che correla il rapporto alla patologia. Tuttavia i pochi casi a disposizione e l'incertezza legata alla sintomatologia, non hanno portato a conclusioni certe.
In particolare si son potuti notare casi di pazienti con rapporti C/PF molto alti, alcuni anche sopra al 0,65 che non presentavano una sintomatologia severa, ed altri che pur presentando un rapporto appena superiore alla soglia di classificazione tra patologico e sano soffrivano comunque di sintomi gravi.

Algoritmo di stima

L'algoritmo di stima delle regioni è stato testato e confrontato con i dati precedentemente ottenuti da una mano esperta.
Sebbene la maggior parte delle regioni stimate siano perfettamente coerenti con quelle individuate dal neurochirurgo, lo stimatore ha restituito alcune stime inattendibili e altre poco attendibili che hanno reso necessario l'intervento dell'operatore in un metodo automatizzato che dovrebbe, nella teoria, escluderlo.
L'inattendibilità delle stime è dovuta principalmente al setting di acquisizione delle immagini biomediche. Nel dettaglio, il posizionamento del paziente, il setting del macchinario, l'uso del mezzo di contrasto, la pesatura della risonanza e la risoluzione dell'immagine sono tutti elementi che introducono errori qualora le immagini non siano state acquisite nello stesso modo.
Per provare ad ovviare, è stato proposto un approccio a cluster, dividendo le bioimmagini simili tra loro.

Questo approccio ha migliorato le stime, rendendole più sovrapponibili a quelle ottenute dal neurochirurgo, tuttavia la percentuale di corretti classificati è di 77,1%.
I fallimenti dello stimatore vanno ricercati, per la maggior parte dei casi, nell'active contour, ovvero il programma di post processing dopo l'algoritmo demons multi-immagine bilanciato.
L'active contour, infatti, dovrebbe correggere le stime del primo algoritmo utilizzando delle zone caratteristiche dell'area cerebrale, in particolare sfrutta l'elevato contrasto di zone come il quarto ventricolo, il fluido cerebrospinale che separa il midollo dal cervelletto e il tentorio. Tuttavia, queste regioni risultano essere poco visibili in una MRI con una scarsa risoluzione o con un setting del macchinario di acquisizione diverso.
Il programma, in conclusione, offre prestazioni migliori se applicato a MRI ottenute con un setting standardizzato, in modo da avere bioimmagini il più possibile uguali tra loro.
Nello scenario d'utilizzo reale, l'implementazione dell'algoritmo ad un unico macchinario ospedaliero potrebbe quindi garantire prestazioni migliori.

Possibili ulteriori studi

I rapporti indagati in questo progetto di tesi possono offrire un aiuto diagnostico al personale medico. L'uso di questi rapporti potrebbe essere implementato insieme ad altri metodi diagnostici, integrando più features quali: l'erniazione, la presenza di siringomielia, i valori geometrici del tentorio o la tensione del filum terminale.
Studiare una casistica ed un database di pazienti piu numeroso potrebbe inoltre confermare o rigettare le conclusioni tratte finora.
La classificazione e, soprattutto, il suggerimento del trattamento chirurgico ottimale potrebbero inoltre trovare conferme qualora venisse monitorato il paziente con lunghi follow up pre e post-operatori.

L'algoritmo di stima delle regioni cerebrali potrebbe essere testato su un database coerente, in modo da poter fornire le prestazioni migliori. Questo studio potrebbe mettere in luce l'effettiva applicabilità del programma in ambito sanitario, come strumento diagnostico automatizzato per il riconoscimento della sindrome di Arnold-Chiari.

Un successivo step, qualora il costo computazione non fosse eccessivo, è di calcolare i rapporti tra cervelletto e fossa posteriore sulla base dei loro volumi, processando piu MRI dello stesso paziente.

Ringraziamenti

Con la presente intendo ringraziare il Prof. Luca Mesin del dipartimento di elettronica del Politecnico di Torino, per avermi proposto un progetto di tesi interessante e stimolante, per avermi seguito e per avermi fatto approcciare al campo dell'elaborazione di bioimmagini; un campo che, senza questa tesi, avrei rimpianto di non aver conosciuto concluso alla conclusione del mio percorso universitario.

Ringrazio il Dottor Christian Carlino, neurochirurgo del San Giovanni Bosco di Torino, e allo specializzando Massimo Minardi per il tempo a me dedicato in un momento delicato di emergenza nazionale.

Bibliografia

1. Aismac. aismac.org. [Online] https://www.aismac.org/.
2. L. Mesin, F. Mokabberi, C. F. Carlino. Automated morphological measurements of brain structures and identification of optimal surgical intervention for Chiari I malformation. *Automated morphological measurements of brain structures and identification of optimal surgical intervention for Chiari I malformation.* s.l. : Journal of biomedical and health informatics, IEEE J Biomed Health Inform. 2020 Nov;24(11):3144-3153.
3. L.Mesin, F.Mokabberi, C.F. Carlino. *Identification of optimal surgical intervention for Chiari I malformation.* Turin J Biomed Health Inform. 2020 Nov;24(11).
4. **Giner J, Pérez López C, Hernández B, Gómez de la Riva Á, Isla A, Roda JM.** *Update on the pathophysiology and management of syringomyelia unrelated to Chiari malformation. Neurologia. 2019 Jun;34(5):318-325.*
5. Steinbock, P. Clinical features of Chiari I malformations,. s.l. : Childs Nerv Syst, May 2004. Vol. 20, 329–331.
6. Barcellona, Institut Chiari. InstitutChiariBCN. [Online] https://institutchiaribcn.com/it/patologie/sindrome-arnold-chiari/.
7. **Barkovich, A.J., et al.** Significance of Cerebellar Tonsillar Position on MR. s.l. : American society of Neuroradiology, 1986 sep-oct. Vol. 7(5), 795-9.
8. Meadows, et al. Asyntomatic Chiari type I malformations identified on magnetic resonance imaging. s.l. : Journal of neurosurgery, 2000. Vol. 92(6), 920–926.
9. Barkovich AJ, Wippold FJ, Sherman JL, Citrin CM. Significance of cerebellar tonsillar position on MR. AJNR Am J Neuroradiol. 1986 Sep-Oct;7(5):795-9.
10. T.H. Milhorat, M. Nishikawa, R.W. Kula and Y.D. Dlugacz. 7, Wien *"Mechanisms of cerebellar tonsil herniation in patients with Chiari malformations as guide to clinical management".*: Acta Neurochir, 2010, Vol. 152 : 1117-27.
11. J. Siasios, E.Z. Kapsalaki, and K.N. Fountas, *"Surgical management of patients with Chiari I malformation," .* 2012,Vol 12 .
12. S. Kalb, L. Perez-Orribo, M. Mahan, N. Theodore, P. Nakaji. *"Evaluation of operative procedures for symptomatic outcome after decompression surgery for Chiari type I malformation, Journal of clinical neuroscience : official journal of the Neurosurgical Society of Australasia vol. 19,9 (2012): 1268-72.*
13. B.C.Kennedy, K.M.Kelly e M.Q.Phan. *Outcomes after suboccipital decompression without dural opening in children with Chiari malformation type I. s.l. : Journal of Neurosurgery Pediatric, 2015. Vol. 16(2), 150-158.*
14. *Meadows J, Kraut M, Guarnieri M, Haroun RI, Carson BS.* *Asymptomatic Chiari Type I malformations identified on magnetic resonance imaging. J Neurosurg. 2000 Jun;92(6):920-6.*
15. *Schijman E, Steinbok P.* *International survey on the management of Chiari I malformation and syringomyelia. Childs Nerv Syst. 2004 May;20(5):341-8.*
16. *Grasso G, Torregrossa F.* *Minimally Invasive Surgery for Decompression in Chiari I Malformation. World Neurosurg. 2019 Aug;128:333-335.*

17. ***Massimi L, Pennisi G, Frassanito P, Tamburrini G, Di Rocco C, Caldarelli M.*** *Chiari type I and hydrocephalus. Childs Nerv Syst. 2019 Oct;35(10):1701-1709.*
18. A.M. Bagci, S.H. Lee, N. Nagornaya, B.A. Green, and N. Alperin. Automated Posterior Cranial Fossa Volumetry by MRI: Applications to Chiari Malformation Type I. s.l. : AJNR Am J Neuroradiol. , 2013 Sep. Vol. 34(9):1758-63. .
19. T.Hartkens and D.L.G.Hill. *Non-rigid image registration: theory and practice.* W.R.Crum, s.l. : The British Journal of Radiology, 2004, Vol. 77.
20. A. Sotiras, C. Davatzikos, and N. Paragios. "Deformable medical image registration: a survey,". s.l. : IEEE Trans Med Imaging, 2013. Vol. 32, no. 7, pp. 1153-1190.
21. ***Jean-Philippe Thirion.*** *Image matching as a diffusion process: an analogy with Maxwell's demons. Medical Image Analysis, Elsevier, 1998, 2 (3), pp.243–260.*
22. ***Vercauteren T, Pennec X, Perchant A, Ayache N.*** *Diffeomorphic demons: efficient non-parametric image registration. Neuroimage. 2009 Mar;45(1 Suppl):S61-72.*
23. X.Pennec, P.Cachier, and N.Ayache. Understanding the "Demon's Algorithm": 3D Non-rigid Registration by Gradient Descent . s.l. : Sophia Antipolis Cedex, 2004.
24. ***Wu YW, Chin CT, Chan KM, Barkovich AJ, Ferriero DM.*** *Pediatric Chiari I malformations: do clinical and radiologic features correlate? Neurology. 1999 Oct 12;53(6):1271-6.*
25. ***Senyukova, O.V., Zubov, A.Y.*** *Full anatomical labeling of magnetic resonance images of human brain by registration with multiple atlases. Program Comput Soft 42, 356–360 (2016).*
26. ***Mesin L.*** *Balanced multi-image demons for non-rigid registration of magnetic resonance images. Magn Reson Imaging. 2020 Dec;74:128-138.*
27. K. Zuiderveld. *"Contrast Limited Adaptive Histograph Equalization,".* San Diego : s.n., 1994.
28. Kovesi, P.*Symmetry and Asymmetry from Local Phase.* 1997.
29. ***Milhorat TH, Chou MW, Trinidad EM, Kula RW, Mandell M, Wolpert C, Speer MC.*** *Chiari I malformation redefined: clinical and radiographic findings for 364 symptomatic patients. Neurosurgery. 1999 May;44(5):1005-17.*
30. ***Rozenfeld M, Frim DM, Katzman GL, Ginat DT.*** *MRI Findings After Surgery for Chiari Malformation Type I. AJR Am J Roentgenol. 2015 Nov;205(5):1086-93.*
31. ***Pertl B, Eder S, Stern C, Verheyen S.*** *The Fetal Posterior Fossa on Prenatal Ultrasound Imaging: Normal Longitudinal Development and Posterior Fossa Anomalies. Ultraschall Med. 2019 Dec;40(6):692-721.*
32. ***McClugage SG, Oakes WJ****. The Chiari I malformation. J Neurosurg Pediatr. 2019 Sep 1;24(3):217-226.*
33. ***McVige JW, Leonardo J.*** *Neuroimaging and the clinical manifestations of Chiari Malformation Type I (CMI). Curr Pain Headache Rep. 2015 Jun;19(6):18.*
34. ***Sekula RF Jr, Jannetta PJ, Casey KF, Marchan EM, Sekula LK, McCrady CS.*** *Dimensions of the posterior fossa in patients symptomatic for Chiari I malformation but without cerebellar tonsillar descent. Cerebrospinal Fluid Res. 2005 Dec 18;2:11.*

35. *Keszei AP, Berkels B, Deserno TM.* *Survey of Non-Rigid Registration Tools in Medicine. J Digit Imaging. 2017 Feb;30(1):102-116.*
36. Mahmoudi SE, Akhondi-Asl A, Rahmani R, Faghih-Roohi S, Taimouri V, Sabouri A, Soltanian-Zadeh H. *Web-based interactive 2D/3D medical image processing and visualization software. Comput Methods Programs Biomed. 2010 May;98(2):172-82.*
37. Fric R, Ringstad G, Eide PK. *Chiari-malformasjon type 1 – diagnostikk og behandling [Chiari malformation type 1 – diagnosis and treatment]. Tidsskr Nor Laegeforen. 2019 Jun 11;139(10)*
38. Iskandar BJ, Quigley M, Haughton VM. *Foramen magnum cerebrospinal fluid flow characteristics in children with Chiari I malformation before and after craniocervical decompression. J Neurosurg. 2004 Nov;101(2 Suppl):169-78.*
.

Sitografia

https://www.aismac.org/domande-siringomielia/
https://www.aismac.org/trattamenti-chirurgici/
https://institutchiaribcn.com/it/patologie/sindrome-arnold-chiari/