

**POLITECNICO DI MILANO**

Scuola di Ingegneria Industriale e dell'Informazione

Corso di Laurea Magistrale in Ingegneria Biomedica



**SVILUPPO E OTTIMIZZAZIONE DI UN  
ALGORITMO AUTOMATIZZATO PER IL CALCOLO  
DELLE DEFORMAZIONI LOCALI NEL VENTRICOLO  
SINISTRO A PARTIRE DA RISONANZA  
MAGNETICA**

Relatore: Prof. Alberto Redaelli  
Correlatore: Ing. Marco Stevanella

Tesi di Laurea di:  
Bianchi Matteo Matr. 771209

ANNO ACCADEMICO 2011-2012

Abstract.....	3
Sommario .....	4
Summary.....	14
1. IL VENTRICOLO SINISTRO .....	24
1.1 ANATOMIA DEL VENTRICOLO .....	24
1.2 ARCHITETTURA DEL MIOCARDIO VENTRICOLARE .....	25
1.3 MECCANICA DEL VENTRICOLO.....	27
1.4 CHIRURGIA DEL VENTRICOLO.....	35
1.5 IMAGING VENTRICOLARE.....	38
2. STATO DELL'ARTE .....	41
2.1 ECOCARDIOGRAFIA SPECKLE-TRACKING (STE).....	41
2.2 CMR TAGGING .....	45
2.3 ALGORITMI PER IL CALCOLO DELLE DEFORMAZIONI DA SEQUENZE CINE MRI IN ASSE CORTO .....	49
2.3.1 TRACKING BASATO SU BENDING ENERGY.....	49
2.3.2 TRACKING CON SYMMETRIC NEAREST NEIGHBOR .....	56
2.3.3 ALGORITMO DI PARTENZA PER LA PRESENTE TESI.....	59
3. METODI .....	66
3.1 SEGMENTAZIONE .....	68
3.2 GENERAZIONE DELLA MESH.....	70
3.3 REGOLARIZZAZIONE DELLA MESH.....	73
3.3.1 ALGORITMI DI SUDDIVISIONE.....	73
3.3.2 TRATTAMENTO DELLE BOUNDARY.....	77
3.3.3 CALCOLO DEI VOLUMI VENTRICOLARI.....	78
3.4 CALCOLO DELLA CURVATURA .....	86
3.4.1 ANALISI DI SENSITIVITA' SU MESH SFERICHE.....	90
3.5 CALCOLO DELLE DEFORMAZIONI .....	98
3.5.1 DISCRETIZZAZIONE DEL VENTRICOLO.....	98
3.5.2 TRACKING SPAZIALE .....	100

3.5.3 REGOLARIZZAZIONE DEL CAMPO DI SPOSTAMENTI.....	104
4. RISULTATI.....	109
4.1 TEST DI VALUTAZIONE DELLA WALL MOTION: .....	109
RFAC vs DEFORMAZIONI.....	109
4.2 VALIDAZIONE CON CMR TAGGING .....	112
4.2.1 DEFORMAZIONI CON REGOLARIZZAZIONE DEGLI SPOSTAMENTI	121
5. CONCLUSIONI E SVILUPPI FUTURI .....	127
6. BIBLIOGRAFIA.....	131
7. APPENDICE.....	134

## Abstract

La cardiomiopatia ischemica porta il ventricolo ad un'alterazione morfologica e della sua meccanica di funzionamento. Tale quadro patologico viene tipicamente indagato mediante un'analisi basata su risonanza magnetica cardiaca (CMR). Nel presente lavoro le immagini CMR in asse corto relative a 6 pazienti sono state segmentate per individuare i contorni endocardici ed epicardici. A partire dai dati segmentati è stata creata e regolarizzata una mesh a elementi triangolari che discretizzasse le superfici ventricolari. Su tale geometria è stato calcolato il campo di curvatures e, mediante un algoritmo *Nearest Neighbor*, si sono valutati gli spostamenti dei nodi della mesh. A partire da questi si sono calcolate le deformazioni circonferenziali secondo un approccio ad elementi finiti. I risultati ottenuti con tale algoritmo sono stati comparati con le curve di deformazione provenienti da CMR tagging, attualmente considerato il *gold standard* nella valutazione della funzione regionale del miocardio. L'algoritmo impiegato per l'intero processo è stato integrato in un'interfaccia grafica user-friendly in modo da creare un tool automatizzato al servizio del personale clinico. Le operazioni per l'ottenimento dei dati di deformazione richiedono globalmente circa 5 minuti, mentre in precedenza le singole fasi erano eseguite separatamente per un tempo globale superiore ai 30 minuti. I risultati del confronto tra i dati ottenuti col presente algoritmo e con MRI tagging sono stati quantificati mediante l'errore quadratico medio calcolato in fase sistolica e la differenza assoluta tra le deformazioni di picco, calcolati per ogni settore ventricolare per ciascun paziente indagato. In media il primo indice è risultato inferiore al 3% mentre la differenza media dei picchi è risultata pari al 4% circa. In 5 pazienti su 6 su sei il numero di settori con matching soddisfacente ( $\Delta E_{\text{peak}} < 4\%$ ) è risultato superiore al 50%. Nei casi di maggiore discostamento dei dati è stato mostrato come lo scarso matching sia imputabile essenzialmente all'elevato disallineamento tra i piani ventricolari acquisiti in asse corto. Infine si è calcolato come regolarizzando gli spostamenti si ottenga una riduzione media dell'errore quadratico medio di 0.4 punti percentuali su 4 pazienti su 6 e dello scostamento dei picchi di 0.9 punti percentuali in 3 pazienti su 6.

# Sommario

## INTRODUZIONE

La valutazione della funzione regionale del miocardio riveste notevole importanza in campo medico: la tecnica di imaging più diffusa è l'ecocardiografia, mentre soprattutto in ambiente di ricerca ci si serve della più avanzata tecnica della *tagged cardiac magnetic resonance* (CMR). Negli ultimi anni, tuttavia, l'avanzamento nel campo dell'elaborazione delle bioimmagini ha condotto all'implementazione di algoritmi finalizzati al calcolo delle deformazioni locali del ventricolo a partire da immagini acquisite mediante una sequenza standard di risonanza magnetica (MRI) (Papademetris 2000). In particolare il tool sviluppato da *Conti et al.* (2011) fornisce uno strumento diagnostico semi-automatizzato che, a partire dalla segmentazione delle immagini in asse corto, permette di ricostruire la geometria ventricolare secondo un approccio slice-based, e di calcolare le deformazioni attraverso due principali step: il calcolo degli spostamenti dei singoli punti per mezzo dell'algoritmo *Nearest Neighbor* (NN), basato sulle curvature dei singoli nodi, cui segue un approccio ad elementi finiti esaedrici per ricavare l'andamento delle deformazioni nel tempo.

## METODI

Il presente lavoro verte sullo sviluppo e l'ottimizzazione di un algoritmo per il calcolo delle deformazioni locali del ventricolo sinistro a partire da immagini CMR. Esso viene presentato in forma completamente automatizzata mediante l'impiego di una interfaccia grafica *user-friendly*, al fine di permetterne l'utilizzo anche da parte di personale clinico. L'algoritmo è stato testato su un gruppo di 6 pazienti di cui si dispone dei dati di deformazione ottenuti tramite CMR tagging, utilizzati come *gold standard* per validare le deformazioni calcolate.

In analogia a quanto fatto da *Conti et al.* (Conti, Votta et al. 2011) il tracciamento semi-automatico è stato realizzato mediante un software sviluppato dal Gruppo di elaborazione dati, segnali e immagini biomediche presso il Dipartimento di Bioingegneria del Politecnico di Milano. Per la detezione dei contorni endocardici è stato impiegato un metodo region-based basato sulla distribuzione del rumore dell'immagine mentre per

l'epicardio un metodo edge-based basato sul gradiente dell'intensità del segnale nell'immagine.

A partire dai dati estratti dalla segmentazione si è generata una mesh ad elementi triangolari connettendo punti corrispondenti su slice consecutive, per tutti i frame e per le superfici endocardiche ed epicardiche di ogni paziente indagato. E' stato impiegato poi un algoritmo di infittimento della mesh che permettesse di regolarizzare i contorni della geometria discretizzata. Ad ogni iterazione dello smoothing è stata ottenuta una mesh dai profili più regolari e con un numero di elementi quadruplicato. In Figura S.1 si riportano i risultati relativi alla ricostruzione della superficie epicardica del paziente CRT003 al variare del numero di iterazioni dell'algoritmo di smoothing.

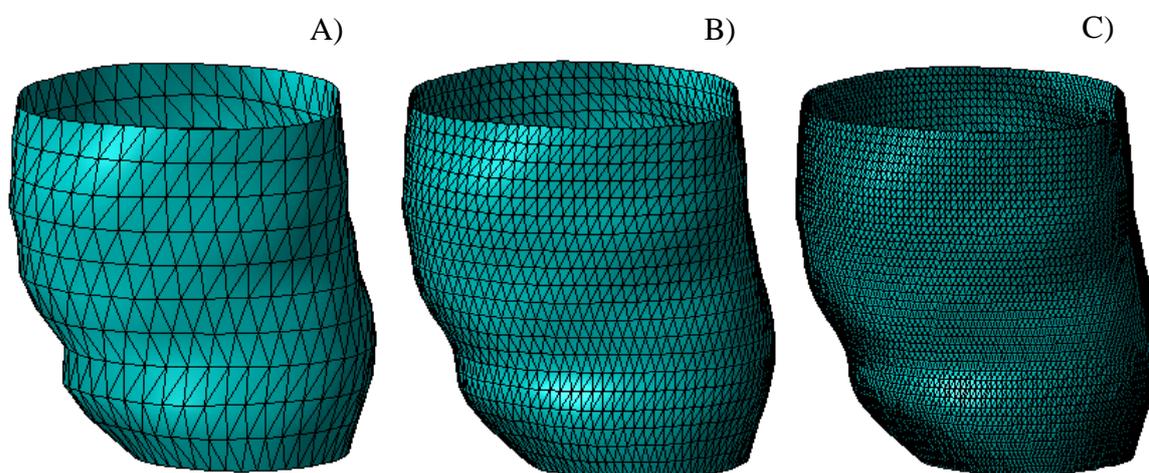


Figura S.0.1: (A) Rappresentazione della geometria ricostruita dell'epicardio al frame iniziale del paziente CRT003 con 0 (A),1(B),2(C) iterazioni dell'algoritmo di suddivisione. Il numero di elementi passa da 495 (A), 1440(B) e 3600.

L'ottenimento di geometrie endocardiche ed epicardiche regolarizzate mediante l'applicazione dell'algoritmo di infittimento della mesh ha consentito di procedere al calcolo della distribuzione spaziale del tensore di curvatura. Analogamente a quanto fatto da *Vieira e Shimada* (Vieira and Shimada 2005) si è utilizzato un algoritmo per il calcolo della curvatura in corrispondenza di ogni nodo della mesh. Una volta creata una patch con i punti adiacenti ad ogni nodo si è realizzato un fitting ai minimi quadrati dei punti della patch mediante differenti superfici quadratiche approssimanti.

Per ognuna di esse si è effettuata un'analisi di sensitività su mesh sferiche con diverso grado di infittimento: i risultati hanno mostrato come l'impiego di una superficie *quadric*

*full* permetta sia di gestire meglio variazioni nella dimensione degli elementi all'interno della stessa mesh sia a contenere l'effetto di eventuale rumore sul set di punti di partenza. Sono state quindi calcolate le distribuzioni delle curvatures sulle superfici ventricolari regolarizzate di ogni paziente. In Figura S.2 si riporta un esempio dell'andamento delle curvatures medie sulla superficie endocardica del paziente CRT003, al variare del grado di infittimento della mesh.

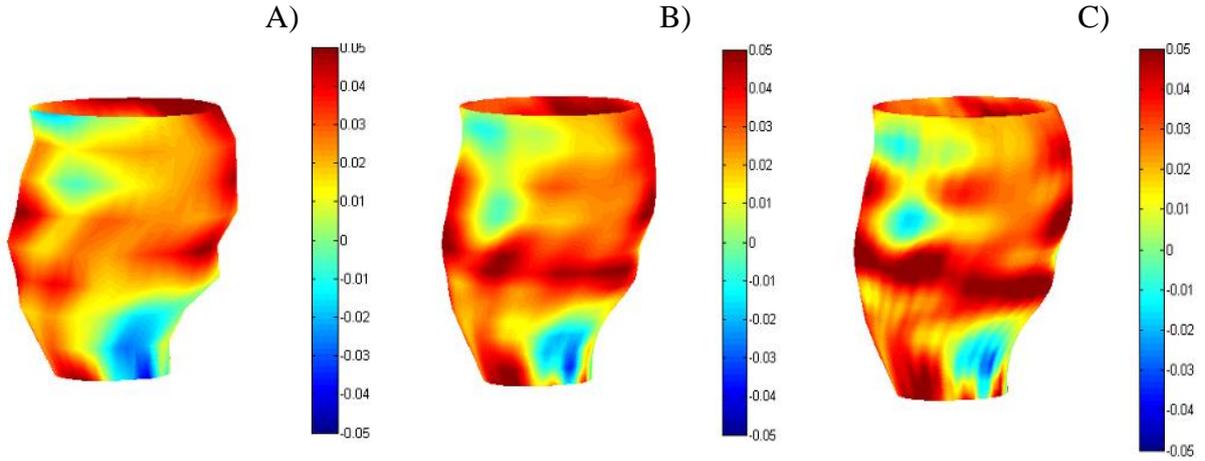


Figura S.0.2: Rappresentazioni della distribuzione di curvatura media sulla superficie endocardica del paziente CRT003 all'istante di fine sistole. (A) Mesh non regolarizzata. (B) Mesh con un iterazione di regolarizzazione. (C) Mesh con due iterazioni di regolarizzazione.

La geometria ricostruita ed elaborata in tutti gli istanti del ciclo cardiaco di ciascun paziente è stata discretizzata e suddivisa in 18 settori; successivamente il campo degli spostamenti è stato ricavato punto per punto mediante la tecnica di tracking spaziale del *Nearest Neighbor* (NN), secondo cui la posizione di un punto  $\mathbf{x}_t$  all'istante  $t+1$  è quella che minimizza il funzionale di energia mostrato sotto, composto da tre termini: il primo rappresenta lo spostamento euclideo del punto  $p$ , il secondo la variazione nella forma locale in termini di curvatures principali mentre il terzo entra in gioco durante la fase diastolica modellizzando il ritorno del punto tracciato alla sua posizione iniziale.

$$\begin{aligned} \varphi(\mathbf{x}_{t+1}, \mathbf{x}_t, \mathbf{x}_0) = & a_1 \left( |\mathbf{x}_{t+1,i} - \mathbf{x}_t|^2 \right) + a_2 \left( (K_{t+1,i}^1 - K_{t,i}^1)^2 \right) + (K_{t+1,i}^2 - K_{t,i}^2)^2 \\ & + a_3 \left( |\mathbf{x}_{t+1,i} - \mathbf{x}_0|^2 \right) \end{aligned}$$

dove  $K_1$  e  $K_2$  sono le componenti principali del tensore di curvatura,  $x_0$  è la posizione all'istante di fine diastole e  $a_1, a_2, a_3$  sono tre coefficienti scalari definiti in base al peso che si vuole dare ai termini relativi. Successivamente è stato ricostruito un campo di spostamenti continuo modellando ogni settore come elemento finito isoparametrico a 8 nodi, e si sono estratte le curve di deformazione circonferenziale per ogni settore di ciascuno dei sei pazienti indagati (Fig. S.3). Si è infine implementato un algoritmo finalizzato a regolarizzarne la distribuzione degli spostamenti basato essenzialmente sull'idea di pesare maggiormente gli spostamenti dei punti nodali su cui il matching operato dal tracking è risultato più affidabile.. Si sono quindi valutate e analizzate le differenze rispetto al caso senza regolarizzazione.

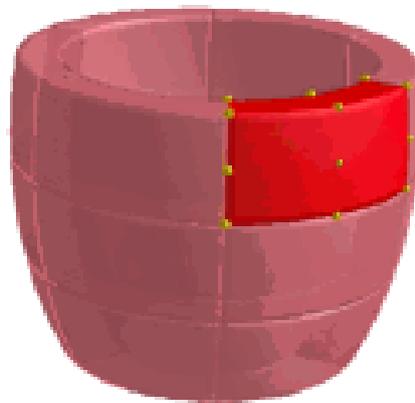


Figura S.0.3: Sketch dei settori individuati dopo la discretizzazione del ventricolo, in cui sono evidenziati gli 8 nodi impiegati nel calcolo del campo di deformazioni.

L'intero algoritmo è stato implementato in un'interfaccia grafica che permettesse, una volta caricato il file Matlab con i dati ottenuti dalla segmentazione, di calcolare e visualizzare le diverse tipologie di mesh generate, i volumi della cavità endocardica e le curvature ottenute per tutti i frame e per le superfici endocardiche ed epicardiche di ciascun paziente. Un'analisi dei tempi di calcolo medi necessari ad ogni fase dell'algoritmo è stata effettuata e i risultati relativi sono presentati in Tabella S.1 mentre in Figura S.4 è illustrato uno snapshot esemplificativo del funzionamento dell'interfaccia implementata.

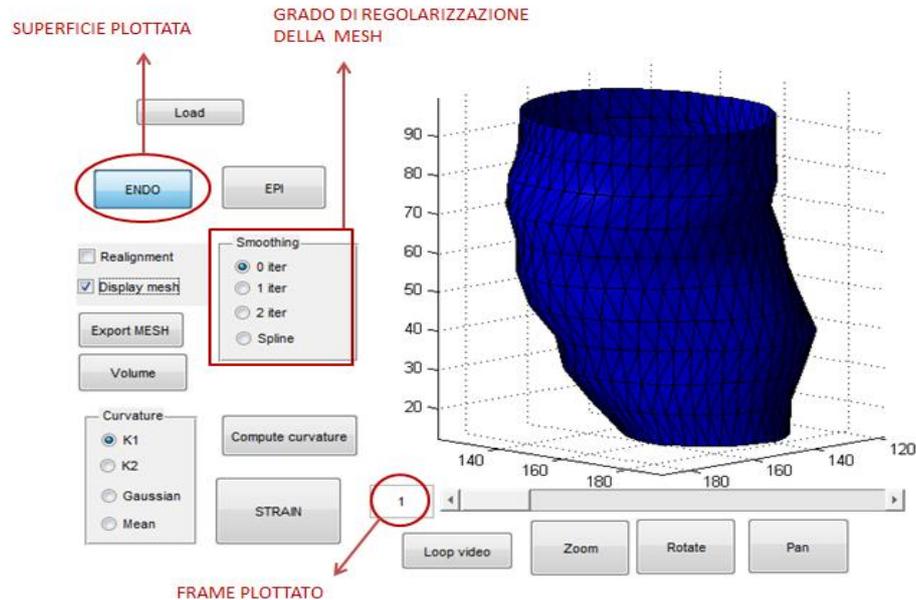


Figura 0.4:(Sopra) Snapshot dell'interfaccia durante la visualizzazione della superficie endocardica ricostruita con la mesh sovrapposta. Sono evidenziate le funzioni relative al calcolo e alla visualizzazione delle superfici nonché al processo di regolarizzazione della mesh.

<b>2 ITER</b>	<b>TEMPO con curvatura [s]</b>	<b>TEMPO senza curvatura [s]</b>
<b>MESH</b>	179	179
<b>CURVATURA</b>	170	/
<b>DEFORMAZIONI</b>	2	98
<b>TOTALE</b>	351	277

Tabella S.1: Tempi di calcolo globali e relativi alle singole fasi dell'algorithmo registrati operando su una mesh regolarizzata da 2 iterazioni dell'algorithmo di regolarizzazione. E' stato aggiunto il caso che non include il calcolo della curvatura per tutti i nodi della mesh.

## RISULTATI

Per ognuno dei sei pazienti sottoposti a CMR presso il Cardiocentro Ticino di Lugano si sono trovati gli andamenti delle deformazioni nel tempo in direzione circonferenziale, a partire dalla geometria ricostruita e regolarizzata con due iterazioni dell'algorithmo di infittimento. Tali andamenti sono stati quindi comparati con i rispettivi dati derivanti da CMR tagging, al fine di valutare il grado di corrispondenza dei risultati ottenuti mediante il tool sviluppato con quelli provenienti dal *gold standard*.

Per ogni settore di ciascun paziente si è calcolato l'errore quadratico medio commesso ( $RMSerror$ ) e la differenza assoluta nel picco di deformazione sistolica ( $\Delta E_{peak}$ ) tra i valori deformazione circonferenziale calcolati con il presente algoritmo ( $E_{cc,tool}$ ) rispetto a quelli ottenuti dal tagging ( $E_{cc>tag$ ). Tali indici sono stati calcolati per ogni settore e mediati in fase di sistole; essi sono definiti come:

$$RMSerror = \frac{\sum_{n=2}^{11} \sqrt{E_{cc>tag}^2(n) - E_{cc>tool}^2(n)}}{10}$$

$$\Delta E_{peak} = \left| \min_n(E_{cc>tag(n)) - \min_n(E_{cc>tool(n)}) \right|$$

I valori calcolati sono presentati in Tabella S.2 in termini di media tra i 18 settori:

PAZIENTE	CRT001	CRT002	CRT003	CRT004	METH003	METH004
<b>RMSError [%]</b>	3.8	2.6	2.5	2.2	3.9	2.8
<b><math>\Delta E_{peak}</math> [%]</b>	5.3	3.9	2.4	4.6	5.5	3.4

Tabella S.2: Errore quadratico medio e variazione in valore assoluto della differenza tra i picchi percentuali di contrazione mediati sui 18 settori dei sei pazienti indagati.

Si è valutata poi la bontà del matching tra i dati di deformazioni derivanti dalle due tecniche di indagine, secondo due differenti analisi: nel primo caso si è utilizzato come indice di matching lo scostamento delle deformazioni di picco (considerando ottimo un matching con  $\Delta E_{peak} < 2\%$  e scarso se superiore al 4%); nel secondo caso, invece, si è calcolato il matching classificando i settori in base alla propria cinetica, come descritto in Tabella S.3, e valutando la corrispondenza settore per settore.

CINETICA del settore	$E_{peak}$ [%]
<b>NORMALE</b>	$\leq -12$
<b>IPOCINETICO</b>	-12 - 0
<b>DISCINETICO</b>	$> 0$

Tabella S.3: Classi in cui si è suddivisa la cinetica dei settori ventricolari analizzati con i corrispondenti valori di deformazioni di picco.

In seguito si riportano le curve di deformazione calcolate con il software sviluppato e quelle derivanti da CMR tagging per il paziente che ha dimostrato miglior matching (CRT003) (Fig. S.5)

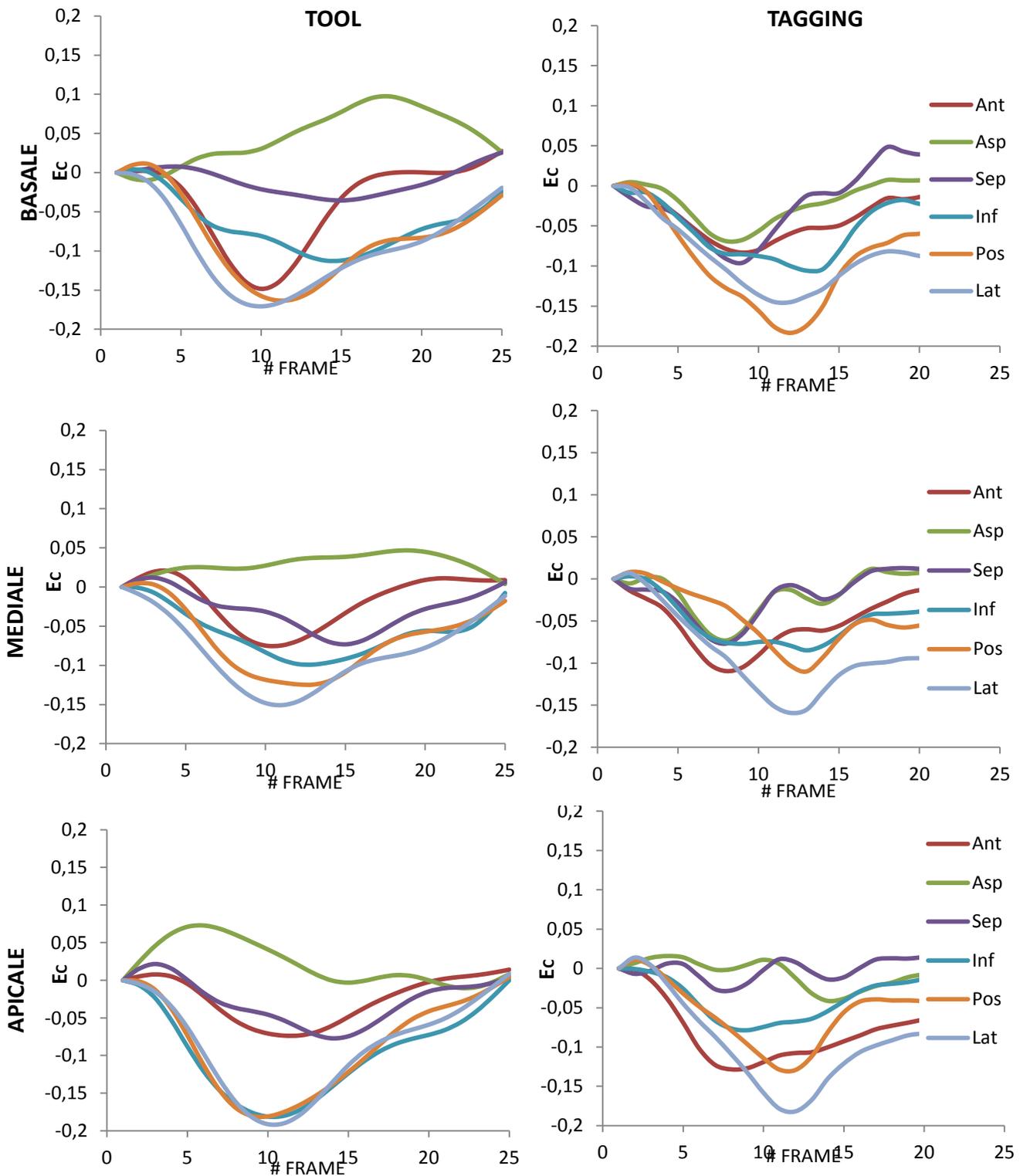


Figura S.5: Risultati relativi alle deformazioni in direzione circonferenziale per ogni settore del livello basale (sopra), mediale (mezzo) e apicale (sotto) del paziente CRT003. La comparazione è tra le curve ottenute dall'algorithmo sviluppato (sinistra) e quelle ottenute da CMR tagging (destra). Ant: Anteriore; Asp: Antero-settale; Sep: Settale; Inf: Inferiore; Pos: Posteriore; Lat: Laterale.

In seguito si riportano i risultati relativi ai due tipi di analisi del matching effettuate, dove nel secondo metodo si è distinto il caso di matching calcolato per classe cinetica e di matching globale sul singolo paziente (Fig. S.6)

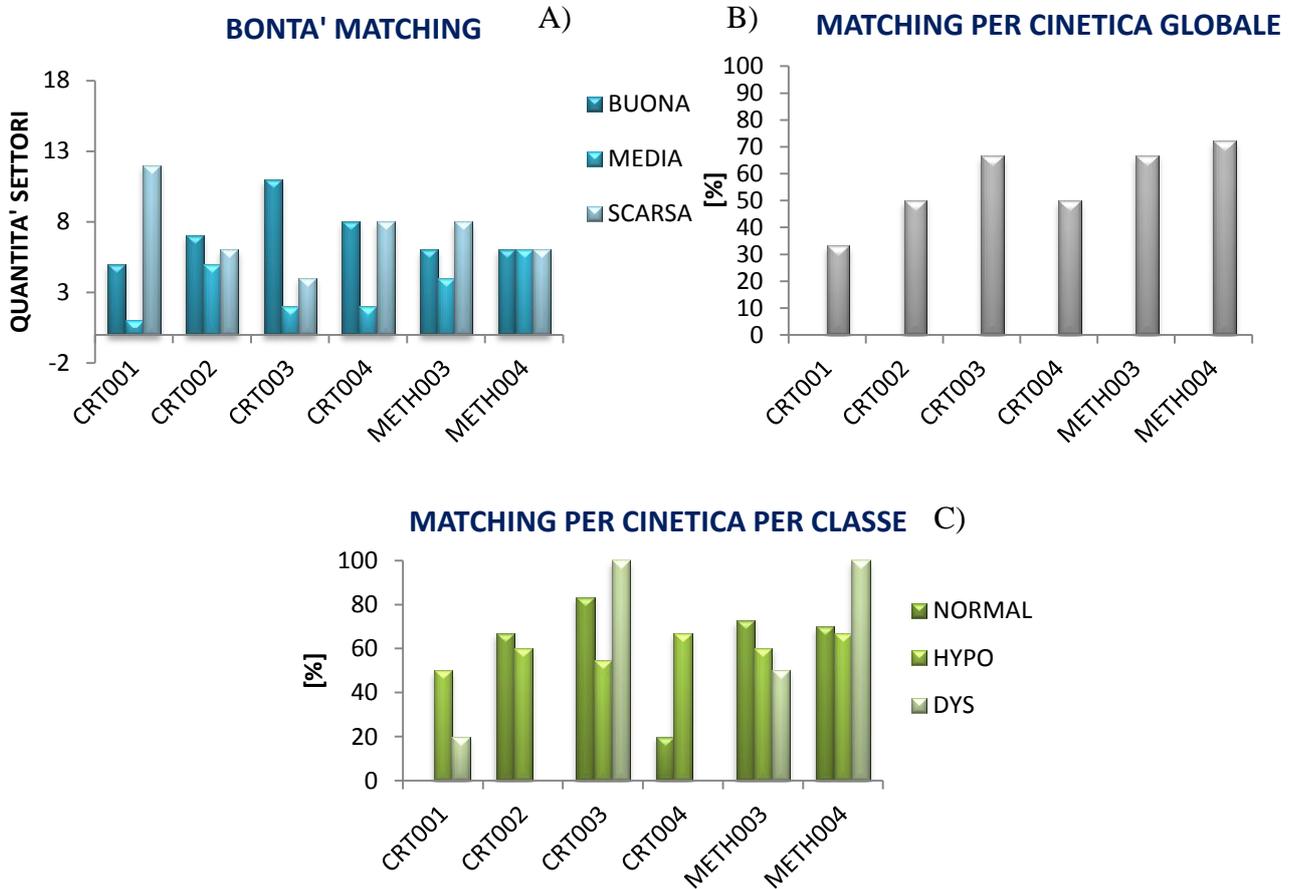


Figura S.6 (A) Risultati relativi alla bontà del matching basata sullo scostamento dei picchi di deformazione. (B) Risultati del matching effettuato sulle classi cinetiche settore per settore in termini globali e (C) al variare della classe cinetica.

Il calcolo delle deformazioni, l'analisi qualitativa e quantitativa del matching tra le due tecniche di indagine sono stati ripetuti applicando l'algoritmo di regolarizzazione degli spostamenti, e si sono quindi valutate le differenze con il caso non regolarizzato.

## DISCUSSIONE E SVILUPPI FUTURI

Dai risultati presentati è stato possibile quantificare come in media l'errore quadratico medio tra tool e tagging risulta inferiore al 3%, mentre lo scostamento medio dei picchi di deformazione sia pari al 4% circa. In 5 pazienti su 6 su sei il numero di settori con matching soddisfacente ( $\Delta E_{\text{peak}} < 4\%$ ) è risultato superiore al 50%. I valori di deformazione ottenuti dimostrano un matching tra i settori ipocinetici maggiore rispetto agli altri (60%), mentre globalmente la corrispondenza settore per settore ha avuto un esito superiore al 50% in 2 pazienti su 6. L'aggiunta dello stadio di regolarizzazione degli spostamenti ha portato ad una riduzione media dell'errore quadratico medio di 0.4 punti percentuali su 4 pazienti su 6 (66.7%) e una riduzione dello scostamento dei picchi di 0.9 punti percentuali in 3 pazienti su 6. Il matching basato sullo scostamento dei picchi di deformazione è risultato in ultima analisi molto soddisfacente ( $\Delta E_{\text{peak}} < 2\%$ ) per il 42% circa dei settori, mediamente soddisfacente ( $\Delta E_{\text{peak}} < 4\%$ ) per il 62% dei settori e insufficiente ( $\Delta E_{\text{peak}} > 4\%$ ) per quasi il 40% dei settori totali. Il matching globale per cinetica, invece, è risultato molto soddisfacente (>65%) per 3 pazienti su 6, soddisfacente ( $\geq 50\%$ ) per 5 pazienti su 6 e scarso (< 50%) per 1 paziente su 6. Si è dimostrato, tuttavia, come i risultati peggiori fossero relativi quei pazienti maggiormente affetti dal disallineamento dei piani ventricolari, errore che si ripercuote e si amplifica nelle fasi successive di trattamento dei dati. L'utilizzo esclusivo di immagini su piani in asse corto ha rappresentato il principale limite allo sviluppo del tool: la mancanza di informazioni derivanti da immagini su piani in asse lungo può portare ad un disallineamento delle slice ventricolari, come effetto della possibile non perfetta apnea del paziente nel momento dell'acquisizione. La correzione del posizionamento relativo delle slice ventricolari mediante informazioni estratte dalle viste in asse lungo (4 camere e 2 camere) potrebbe portare ad un miglioramento in termini di allineamento dei piani in asse corto, e pertanto maggiore fedeltà della geometria discretizzata.

La fase di validazione può essere alternativamente realizzata mediante l'impiego di phantom sia numerici che fisici. Nel primo caso la validazione consisterebbe nel confrontare i dati di deformazione con quelli provenienti da simulazioni ad elementi finiti, eseguite in modo che riproducano gli aspetti salienti della funzione del ventricolo sinistro (accorciamento circonferenziale e longitudinale, ispessimento radiale di parete e torsione);

nel secondo il confronto potrebbe essere effettuato con i dati derivanti dall'utilizzo di un cuore animale markerizzato e acquisito in fluoroscopia

In conclusione, il presente lavoro pur con i limiti sopra discussi derivanti dall'esclusivo utilizzo immagini acquisite in asse corto, ha portato allo sviluppo di un utile strumento che permette la valutazione della geometria e la quantificazione delle deformazioni locali del ventricolo sinistro con buona accuratezza, attraverso un'interfaccia user-friendly e automatizzata che si presta ad un impiego quasi *real-time* da parte di utenti clinici.

# Summary

## INTRODUCTION

The assessment of regional myocardial function is of major importance in the medical field: the most widely used imaging technique in clinics is echocardiography, while especially in the research environment the most advanced technique of tagging cardiac magnetic resonance (CMR) is preferred. In the recent years, however, progress in the field of biomedical image processing has led to the implementation of algorithms aimed at calculating the local deformation of the ventricle from images acquired using standard sequences of magnetic resonance (MRI) (Papademetris 2000). In particular, the software platform developed by Conti et al. (2011) provides a diagnostic semi-automated tool that, based on the segmentation data of the short axis images, allows to reconstruct the ventricular geometry according to a slice-based approach, and to calculate strains through two main steps: firstly, displacements of each point are calculated by means of the algorithm Nearest Neighbor (NN), based on nodal curvature values; an hexahedral finite elements approach is used in order to derive regional strains over time.

## METHODS

This work focuses on the development and optimization of a CMR-based algorithm for the calculation of regional strains of the left ventricle. It is presented in a fully automated form, with a user-friendly graphical user interface allowing its use also for clinicians. The algorithm was tested on a group of 6 patients, whose strain data were also obtained via CMR tagging, considered as the gold standard to validate the computed strains.

In analogy to the approach followed by *Conti et al.* (Conti, Votta et al. 2011) the semi-automatic tracing of ventricular contours was performed through a software developed by the Data processing, biomedical signal and image processing group at the Department of Bioengineering of Politecnico di Milano. For the detection of the endocardial contours, a method based on the distribution of image noise was used, whereas for the epicardium a method based on the gradient of the intensity of the signal in the image was employed.

From the data extracted by segmentation process a mesh was generated with triangular elements connecting corresponding points on consecutive slices, for all the frames and for the endocardial and epicardial surfaces of each investigated patient. It was then applied an

algorithm for mesh smoothing that allows the contours regularization of the discretized geometry. At each iteration of the smoothing algorithm a more regular profiles mesh was obtained and the total number of elements was four times higher. In Figure S.1 we report the results of the reconstruction of the epicardial surface of the patient CRT003, varying the number of smoothing iterations applied.

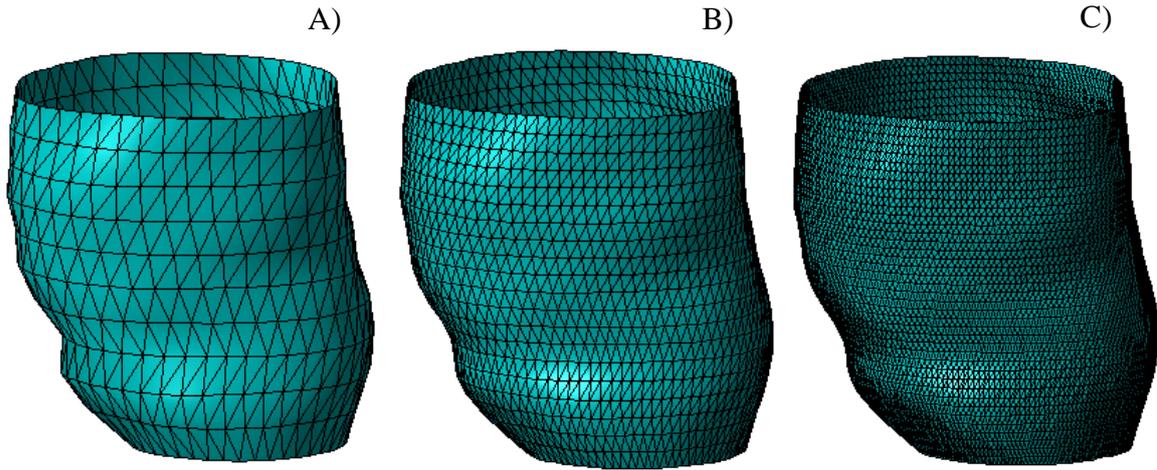


Figure S.0.1: (A) Illustration of the epicardial reconstructed surface at initial frame for patient CRT003 by means of 0 (A), 1(B), 2(C) smoothing algorithm iterations. The number of elements varies from 495 (A), to 1440(B) and to 3600.

The availability of endocardial and epicardial regularized surfaces through the smoothing algorithm allowed to proceed to the calculation of the spatial distribution of the curvature tensor. Similarly to the work of Vieira and Shimada (Vieira and Shimada 2005), we used an algorithm able to calculate the curvature at each node of the mesh. After generating a patch containing the neighbor points of each nodes, a least-squares fitting of the points of the patch was performed using quadric surface approximants.

For each of them a sensitivity analysis was run on spherical mesh characterized by different degrees of smoothing; the results showed that the use of full quadric approximating functions lead to better capture changes in the size of the elements within the same mesh and to contain the effect of possible noise on the set of starting points. Distributions of curvatures were then calculated on the regularized ventricular surfaces for each patient. In Figure S.2 an example of the trend of mean curvatures on the endocardial surface of the patient CRT003 is illustrated, varying the degree of mesh smoothing.

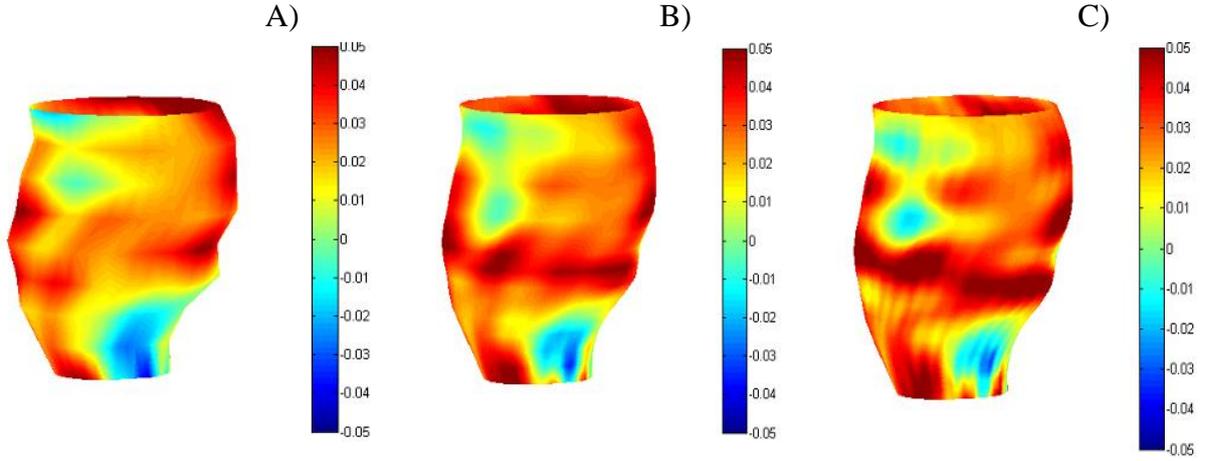


Figure S.0.2: Mean curvature representations on endocardial surface for patient CRT003 at end systole frame using a mesh regularized by (A) 0 (B) 1 (C) 2 iterations of smoothing algorithm.

The reconstructed and processed geometry in all the frames of the cardiac cycle of each patient was discretized and divided into 18 sectors; then the displacement field was obtained point by point by means of tracking technique nearest neighbor (NN), according to which the position of a point  $\mathbf{x}_t$  at frame  $t + 1$  is that minimizing the functional showed below, and formed by three terms: the first represents the Euclidean displacement of the point, the second takes into account the variations of curvature while the last comes into play during the diastolic phase by modeling the return of the tracked point to its initial position.

$$\begin{aligned} \varphi(\mathbf{x}_{t+1}, \mathbf{x}_t, \mathbf{x}_0) = & a_1 (|\mathbf{x}_{t+1,i} - \mathbf{x}_t|^2) + a_2 ((K_{t+1,i}^1 - K_{t,i}^1)^2) + (K_{t+1,i}^2 - K_{t,i}^2)^2 \\ & + a_3 (|\mathbf{x}_{t+1,i} - \mathbf{x}_0|^2) \end{aligned}$$

where  $K^1$  and  $K^2$  are the principal curvature components,  $\mathbf{x}_0$  is the position immediately at the end of diastole and  $a_1$ ,  $a_2$ ,  $a_3$  are three scalar coefficients defined according to the weight for each terms. A continuous displacement field was obtained by modeling each sector as a isoparametric 8-nodes finite element, and circumferential strain curves were calculated for each sector of each of the six investigated patients (Fig. 0.3). Finally, an algorithm designed to regularize the distribution of displacements was implemented based on the idea to weigh more the displacements of the nodal points on which tracking algorithm gave with higher reliability.

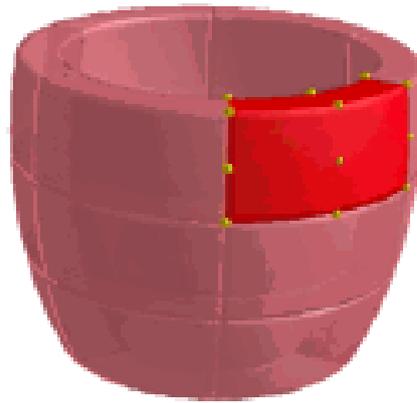


Figure S.3: Sketch of the sectors identified after ventricular discretization, where the 8 nodes used in strains calculation are highlighted.

The whole algorithm has been implemented in a graphical user interface allowing, after loading the output of the segmentation process, to calculate and display the different types of generated mesh generated, the volume of the cavity, the endocardial and epicardial curvatures for all frames of each patient. An analysis of the average computational time required for each step of the algorithm was performed and the results are presented in Table S.1, whereas Figure S.4 shows a snapshot of the graphical user interface implemented, running endocardial mesh displayed.

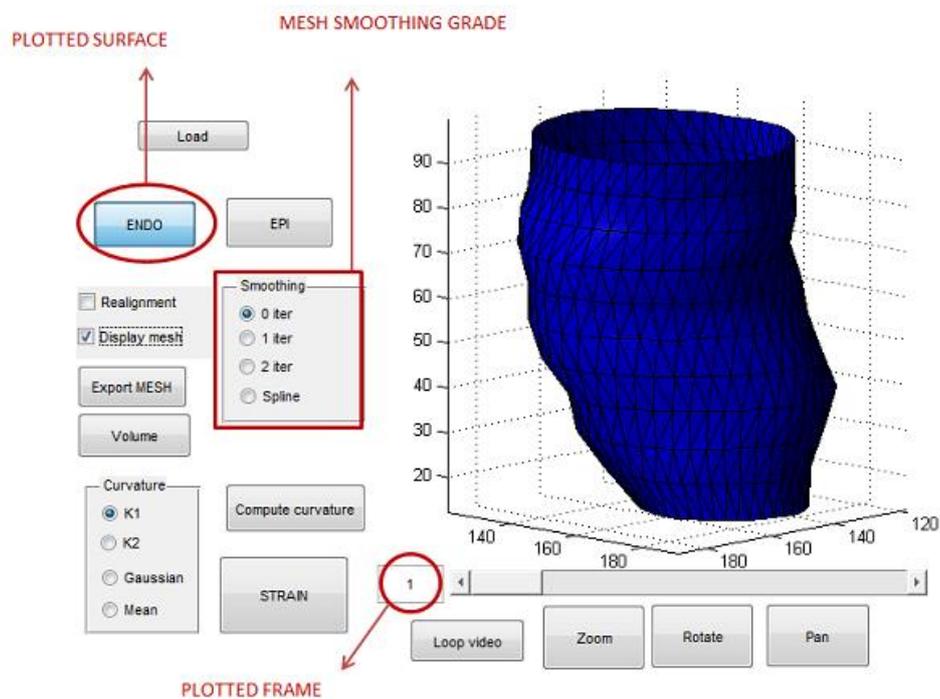


Figure 0.4: Snapshot of graphical user interface running the endocardial surface display with overlapping mesh. Operations of calculating and displaying the surface and mesh smoothing are highlighted.

<b>2 ITER</b>	<b>TIME with curvature [s]</b>	<b>TIME without curvature [s]</b>
<b>MESH</b>	179.5	179.5
<b>CURVATURE</b>	170	/
<b>STRAIN</b>	2	98
<b>TOTAL</b>	351	277

Table 0.1: Computation global and individual phases times registered operating on a mesh regularized by 2 iterations of smoothing. The case which does not include the calculation of the curvature for all the nodes of the mesh was added.

## RESULTS

For each of the six patients who underwent CMR at Cardiocentro Ticino Lugano the trends of the strains over time in the circumferential direction were calculated, starting from the geometry reconstructed and regularized with two iterations of the smoothing algorithm.. These strains were then compared with data derived from CMR tagging in order to assess the degree of correspondence between the results obtained using the tool developed with those provided by the gold standard.

For each sector of each patient the root mean square error (*RMSerror*) and the absolute difference in peak systolic strain ( $\Delta E_{peak}$ ) were calculated between the strains computed with this algorithm and those obtained from tagging. These indices were calculated for each sector and averaged in the systolic phase; they were defined as:

$$RMSerror = \frac{\sum_{n=2}^{11} \sqrt{E_{cc,tag}^2(n) - E_{cc,tool}^2(n)}}{10}$$

$$\Delta E_{peak} = \left| \min_n(E_{cc,tag}(n)) - \min_n(E_{cc,tool}(n)) \right|$$

The computed values are presented in Table 0.2, as the average values on the 18 sectors.

PATIENT	CRT001	CRT002	CRT003	CRT004	METH003	METH004
<b>RMSerror [%]</b>	3.8	2.6	2.5	2.2	3.9	2.8
<b><math>\Delta E_{\text{peak}}</math> [%]</b>	5.3	3.9	2.4	4.6	5.5	3.4

Table S.2: Root mean square error and absolute differences between systolic peaks averaged among the 18 sectors of the six patients investigated.

The goodness of the matching between the strain data from the two investigative techniques was then evaluated, according to two different norms: in the first case the absolute difference of strain peaks was used as an index matching (assuming an optimal matching with  $\Delta E_{\text{peak}} < 2\%$  and poor matching if  $> 4\%$ ); in the second case the matching was calculated by classifying the sectors on the basis of their kinetics, as described in Table S.3, and evaluating the correspondence sector by sector.

<b>KINETICS of the sector</b>	<b><math>E_{\text{peak}}</math> [%]</b>
<b>NORMAL</b>	$\leq -12$
<b>HYPOKINETIC</b>	-12 - 0
<b>DISKINETIC</b>	$> 0$

Table S.3: Classes in which was divided the kinetics of the analyzed ventricular sectors, with the corresponding values of strain peak.

The figures below show the strain curves calculated with the developed developed and compared with those obtained from CMR tagging for the patient who has proven best matching (CRT003).

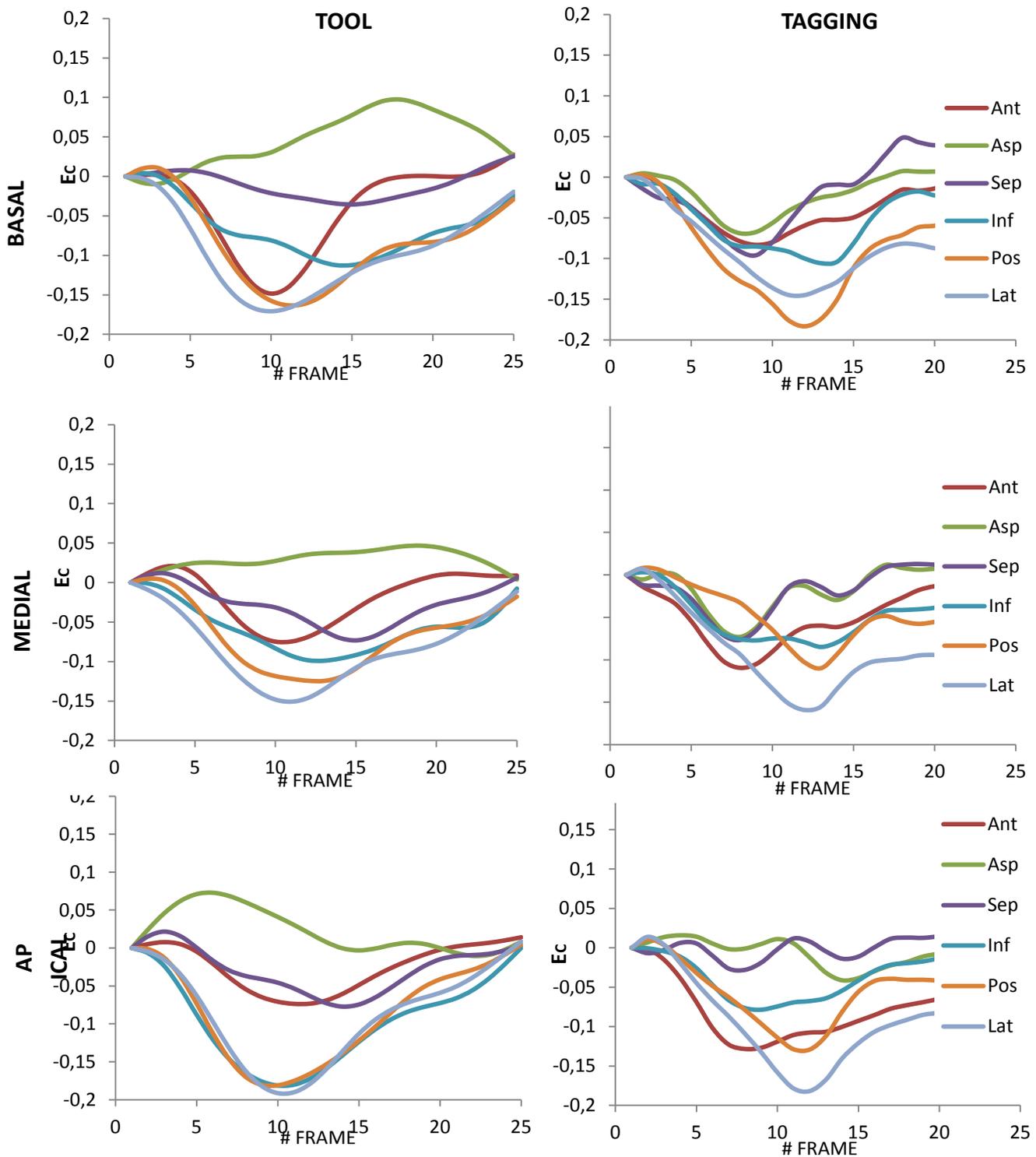


Figure S.5: Results of the strains in the circumferential direction for each sector of the basal level (above), medial (middle) and apical (under) the patient is CRT003. The comparison was made between the curves obtained by the algorithm developed (left) and those obtained by CMR tagging (right). Ant: Anterior; Asp: Anterior-septal; Sep: Septal; Inf: Inferior; Pos: Posterior; Lat: Lateral.

The results are presented for the two types of matching analysis performed. In the second case the calculated kinetic class-based matching and the global matching on an individual patient were reported.

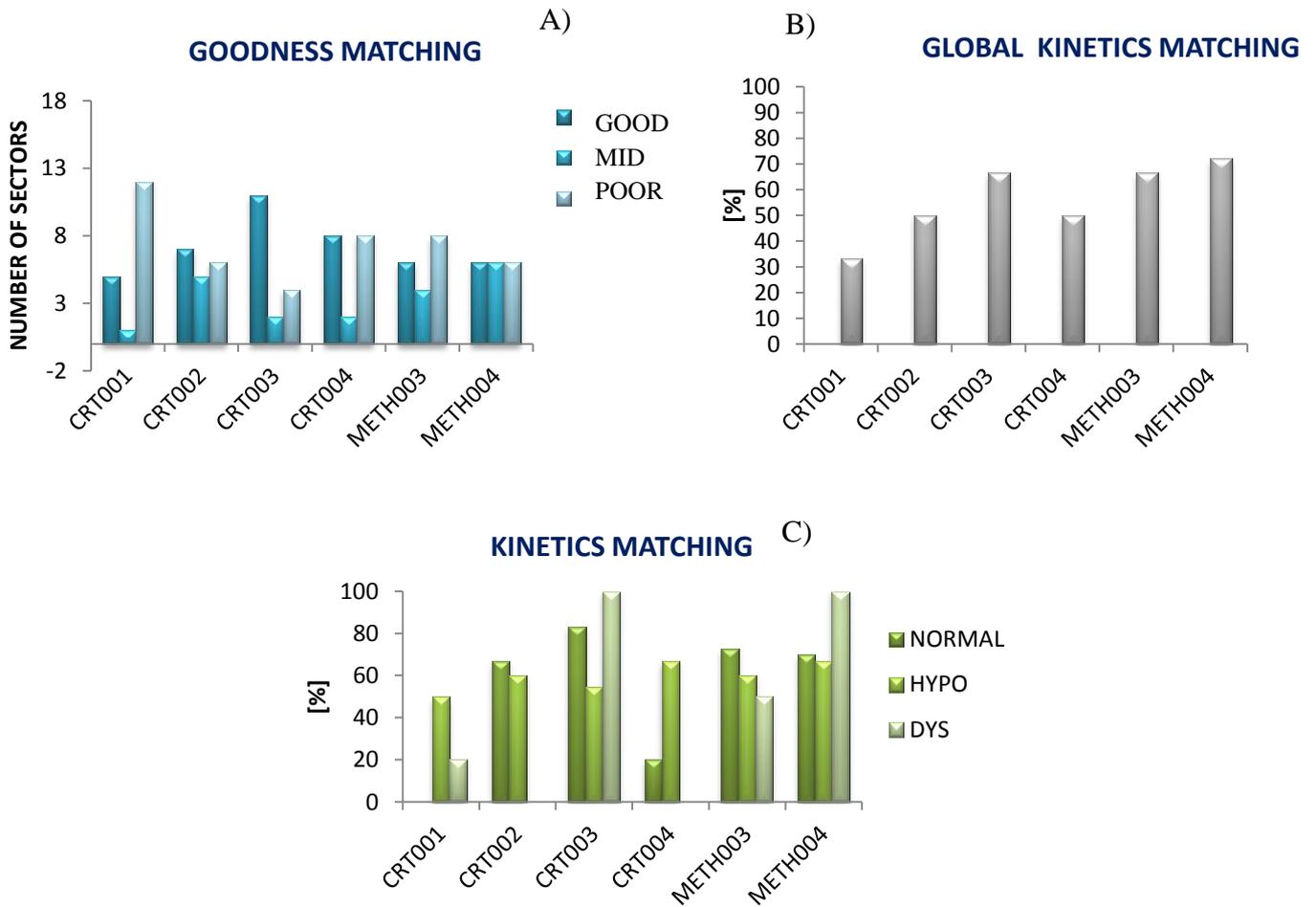


Figure S.6 (A) Results for the goodness of matching based on the absolute difference of the strain peaks.. (B) Results of matching performed on the kinetic classes sector by sector in global terms, and (C) with different kinetic class.

The strain calculation, the qualitative and quantitative analysis of the matching between the two techniques were repeated by applying the displacement smoothing algorithm set and the differences with the not-smoothed case were then evaluated.

## DISCUSSION AND FUTURE DEVELOPMENTS

Results showed that, the mean square error between tool and tag was less than 3%, while the average absolute difference of the strain peaks was about 4%. In 5 of 6 patients the number of sectors with satisfactory matching ( $\Delta E_{\text{peak}} < 4\%$ ) was higher than 50%. The obtained strain values showed a matching between the hypokinetic sectors higher than other sectors (60%) while the overall sector by sector correspondence resulted above 50% in 2 of 6 patients. The addition of the regularization of displacements led to an average reduction in the mean square error of 0.4 percentage points on 4 of 6 patients and a reduction of the difference of the peaks of 0.9 percentage points in 3 of 6 patients. The matching based on the variation of peak deformation was very satisfactory ( $\Delta E_{\text{peak}} < 2\%$ ) for about 42% of the sectors, satisfactory ( $\Delta E_{\text{peak}} < 4\%$ ) for 62% of the fields and insufficient ( $\Delta E_{\text{peak}} > 4\%$ ) for almost 40% of the total sectors. The matching global kinetics, however, was very satisfactory ( $> 50\%$ ) for 3 out of 6 patients, satisfactory ( $\geq 50\%$ ) for 5 of 6 patients and poor ( $< 50\%$ ) for 1 patient out of 6 was affected by strong misalignment of the ventricular planes ventricular, bias which affects and amplifies in the later stages of data processing.

Processing only short axis images represented the main limitation of the tool: the lack of information deriving from image long axis planes in can produced misalignment of ventricular slices, as the effect of possible irregular apnea at the time of acquisition. The correction of the relative positioning of the slices using information extracted from the ventricular long axis views (4 chamber and 2 chamber) could provide improvements in terms of alignment of short axis plans and therefore greater fidelity in the discretized geometry.

The validation step can alternatively be accomplished by the use of both numerical and physical phantom. In the former case the validation would consist in comparing the strain data with those from finite element simulations, carried out in such a way that reproduce the main aspects of the left ventricle function (longitudinal and circumferential shortening, radial thickening of the wall and twisting); in the latter case, comparison could be performed with the data resulting from the use of in vitro set-up with animal marked heart and acquired by means of fluoroscopy (McCulloch 1987; Chuong 1991, Kindberg 2009).

In conclusion, the present work even with the limitations discussed above arising from the exclusive use of images acquired in short axis planes, has led to the development of a useful tool that allows the evaluation of the geometry and the quantification of the local strains of the left ventricle with good accuracy, through a user-friendly and automatized interface that can be employed by clinical users for quasi-real-time applications.

# 1. IL VENTRICOLO SINISTRO

## 1.1 ANATOMIA DEL VENTRICOLO

Il ventricolo sinistro è la camera più grande tra le quattro in cui si divide il cuore umano. La cavità che lo costituisce è confinata da due valvole: la mitrale, per mezzo della quale comunica con l'atrio sinistro e dalla quale riceve in ingresso sangue ossigenato dal passaggio nella circolazione polmonare; la valvola aortica, caratterizzata da tre cuspidi semilunari, attraverso la quale il ventricolo eietta sangue ad alta pressione nella circolazione sistemica durante il periodo sistolico del ciclo cardiaco. Tali orifici sono disposti su piani inclinati di 30° l'uno rispetto all'altro, ma adiacenti e separati dalla presenza di una continuità fibrosa tra il lembo anteriore della valvola mitrale e le cuspidi aortiche (Fig1.1). In prima approssimazione è possibile visualizzare il ventricolo come un cono con la punta smussata e diretta anteriormente, inferiormente e verso sinistra. In tale direzione a livello mediale esso entra in contatto con il setto interventricolare che lo separa dalla corrispondente camera della parte destra, nascosta posteriormente ad esso. La parte lateralmente opposta, invece, viene spesso riferita come parete libera del ventricolo (Nastasia 2009; Tanwar, Chand et al. 2013; Thakur, Sengupta et al. 2013).

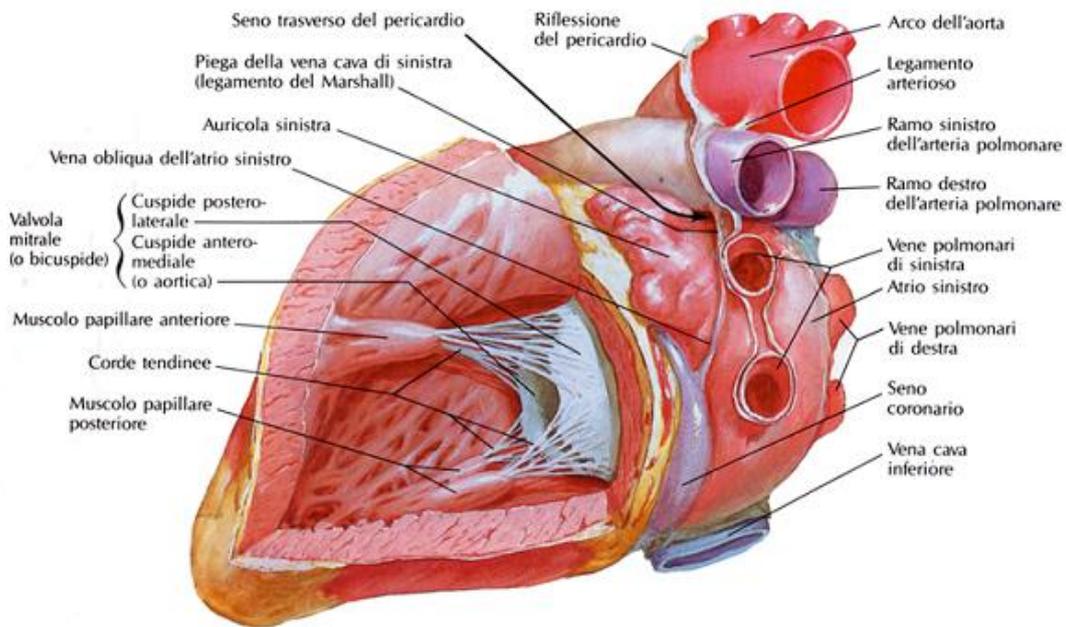


Figura 1.1: Lembo aperto della parete postero-laterale del ventricolo sinistro

La quota alla quale giacciono le valvole di ingresso ed uscita del ventricolo viene definita basale, mentre quella in corrispondenza della punta viene definita apicale (Sengupta, Korinek et al. 2006).

La geometria del ventricolo sinistro in condizioni fisiologiche è stata definita come un ellissoide allungato con il proprio asse lungo diretto da apice a base. Le sezioni perpendicolari all'asse lungo tuttavia non appaiono come circolari per diversi fattori tra cui il carattere curvo della parete postero-laterale e la presenza di numerose non-uniformità lungo lo spessore ventricolare.

## 1.2 ARCHITETTURA DEL MIOCARDIO VENTRICOLARE

Le cellule miocardiche sono mononucleate e immerse in una matrice continua di tessuto fibroso (endomysio), organizzate in miofibre avvolte nel perimisio, il quale è a sua volta ancorato all'epimisio, tessuto connettivo circondante il miocardio.

E' possibile individuare nella parete miocardica la presenza di tre strati (subendocardico, intermedio e subepicardico) caratterizzati da una diversa prevalenza di gruppi di miofibre con specifico decorso (Fig. 1.2).

Per la quantificazione dell'orientamento delle fibre viene definito angolo dell'elica quello tra l'asse circonferenziale e la proiezione della miofibra sul piano longitudinale-circonferenziale, angolo trasversale quello tra l'asse circonferenziale e la proiezione della miofibra sul piano radiale-circonferenziale. Il primo cambia gradualmente passando dal subendocardio al subepicardio da un'elica destrorsa a una sinistrorsa, variando da  $+60^\circ$  nel subendocardio a  $-60^\circ$  nel subepicardio; il secondo invece varia da  $-20^\circ$  a  $+20^\circ$ .

Modelli matematici hanno mostrato che tale contrapposizione nell'orientamento delle miofibre è energeticamente efficiente e fondamentale per un'equa distribuzione degli sforzi e delle deformazioni nel cuore (Fig. 1.3)(Sengupta, Korinek et al. 2006; Merli 2008)

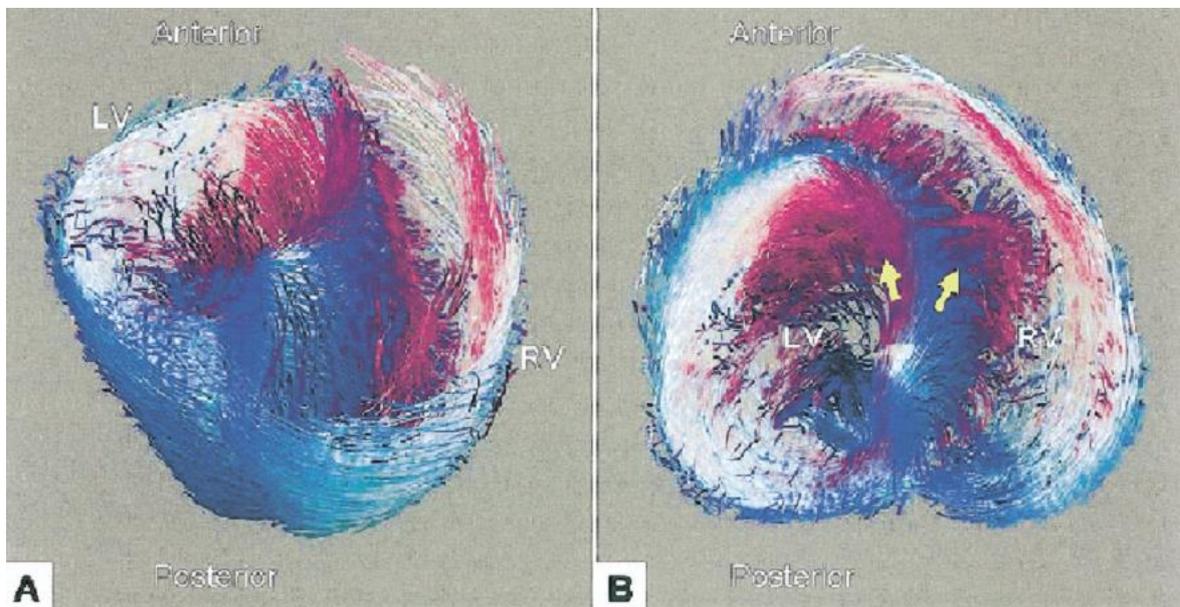


Figura 1.2: Stima dell'orientamento delle fibre muscolari cardiache mediante risonanza magnetica nucleare con tensore di diffusione. A) L'orientazione dell'elica antioraria (subendocardio) e di quella oraria (subepicardio) sono mostrate mediante ombre rispettivamente in rosso e in blu. B) La vista in sezione è stata realizzata alla base del ventricolo sinistro.

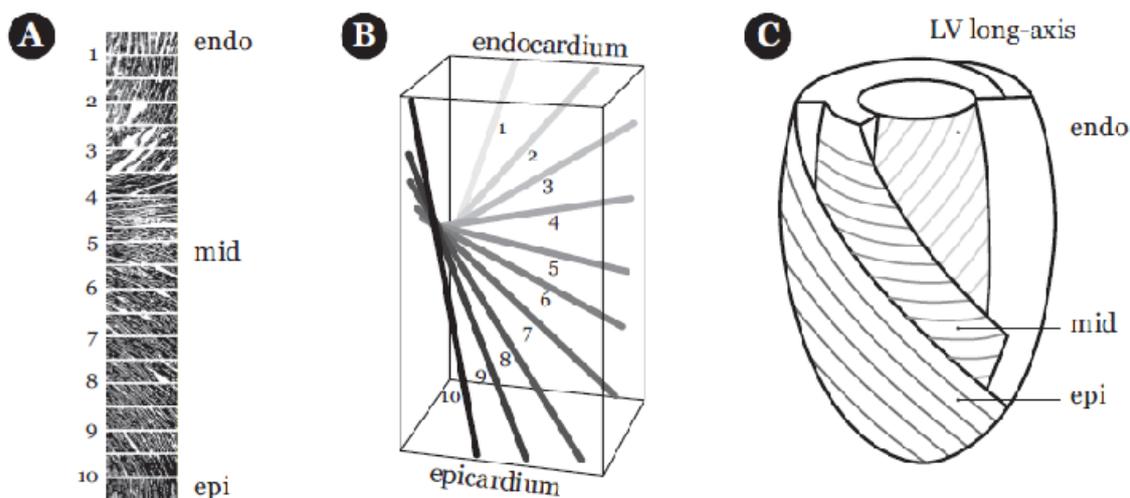


Figura 1.3: A) Angoli delle fibre in sezioni successive e parallele al piano epicardico; B) Rappresentazione idealizzata dell'orientamento delle fibre; C) Organizzazione idealizzata delle fibre nella parete ventricolare.

### 1.3 MECCANICA DEL VENTRICOLO

Il ventricolo sinistro mette in atto la sua funzione pompante mediante il susseguirsi di fasi ritmiche di contrazione e di rilasciamento, denominate rispettivamente sistole e diastole.

Tali periodi occupano rispettivamente circa  $1/3$  e  $2/3$  dell'intero ciclo cardiaco della durata media di 860 ms alla frequenza cardiaca normale di 70 bpm circa. L'inizio della sistole avviene in corrispondenza dell'istante in cui la pressione ventricolare supera quella atriale provocando la chiusura della valvola di ingresso. A tal punto la camera ventricolare si contrae in condizioni isovolumetriche generando un incremento pressorio fino a 120 mmHg. Nell'istante in cui la pressione intraventricolare eccede quella in aorta si verifica l'apertura della valvola aortica e l'inizio della fase di eiezione, la quale si prolungherà fino all'istante in cui il gradiente transvalvolare tornerà ad annullarsi e la valvola aortica a chiudersi. La fase di eiezione si conclude con un periodo di rilassamento isovolumetrico mentre simultaneamente nuovo sangue proveniente dalle vene polmonari incrementa la pressione interatriale finché non si raggiungono le condizioni per l'apertura della valvola mitrale per l'inizio della fase di riempimento ventricolare (Fig. 1.4).

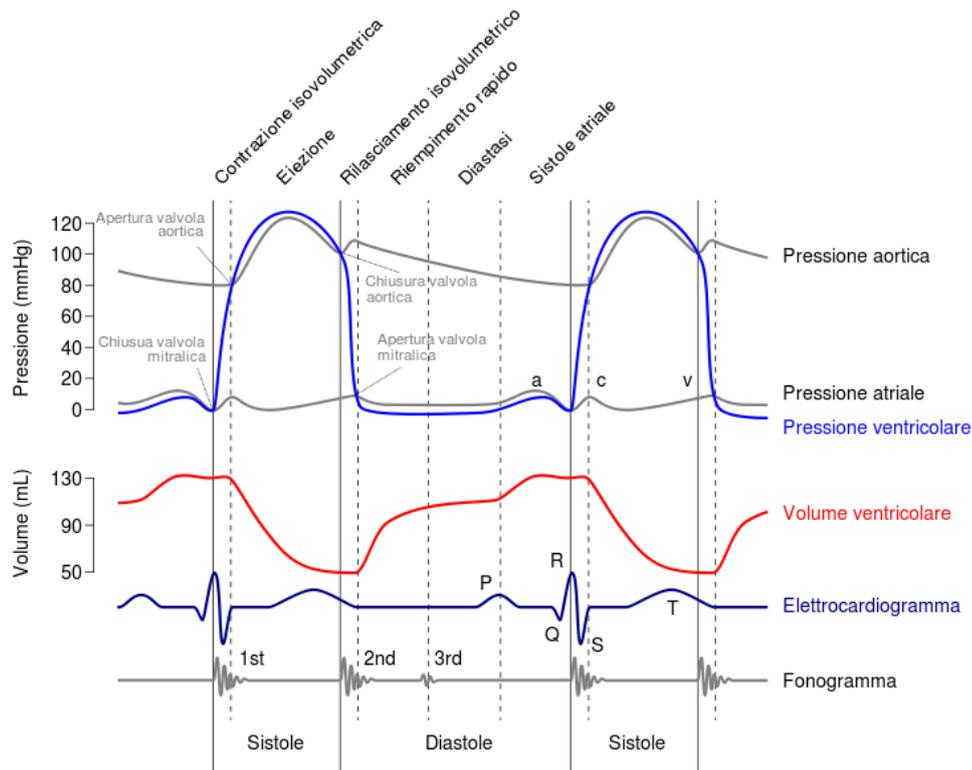


Figura 1.4: Diagramma di Wiggers illustrante gli eventi caratterizzanti il ciclo cardiaco

A causa dell'architettura sopra descritta, la contrazione sistolica del ventricolo sinistro non è riconducibile, come per il muscolo scheletrico che ha specifici capi tendinei di inserzione, ad un accorciamento secondo un'unica direzione. Il ventricolo sinistro, infatti, subisce in sistole differenti tipi di deformazione che interagiscono fra di loro in modo complesso. I principali tipi di deformazione miocardica che si generano in conseguenza dell'accorciamento delle fibre muscolari sono l'accorciamento miocardico longitudinale, quello circonferenziale, l'ispessimento della parete e la torsione. Tali deformazioni possono essere definite sia in un sistema di riferimento a livello dell'organo sia in uno a livello della singola fibra. Tre assi perpendicolari orientanti la geometria globale del ventricolo definiscono il primo (radiale, circonferenziale, longitudinale) (Fig. 1.5) mentre il secondo è costituito da un asse radiale, uno parallelo all'orientazione della fibra e tangente alla superficie e un ultimo perpendicolare all'orientazione della fibra e tangente alla superficie.

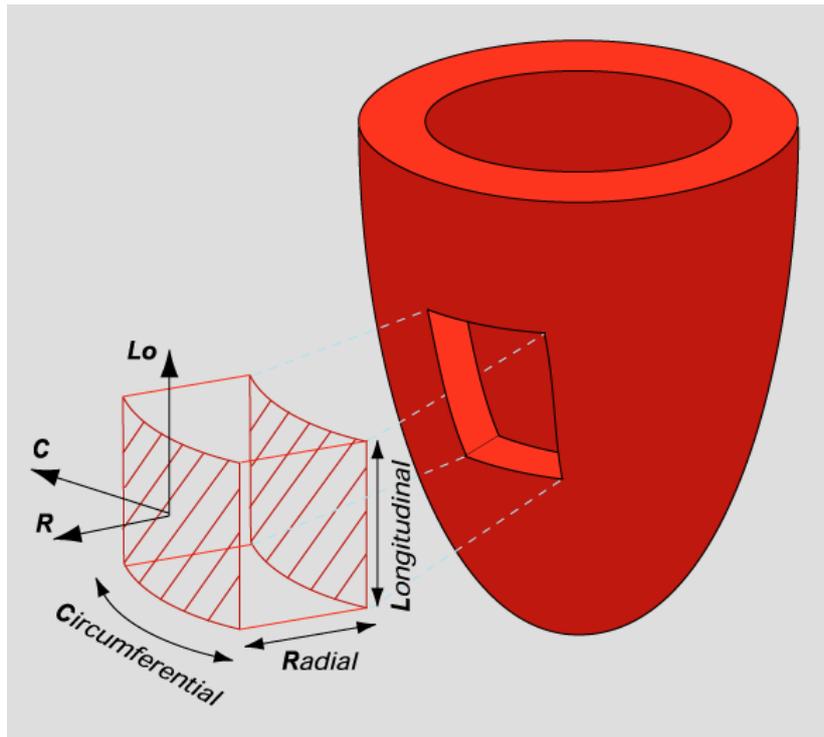


Figura 1.5: Sistema di riferimento adottato per la stima delle deformazioni cardiache

#### ACCORCIAMENTO CIRCONFERENZIALE

L'accorciamento del ventricolo in direzione trasversale si realizza circonferenzialmente e tale deformazione influisce sulla maggior parte della frazione di eiezione ed è anche correlata in modo indipendente con l'ispessimento di parete relativo (Sponitz 2000). La Figura. 1.6 mostra come si registrino deformazioni positive (allungamenti) durante la fase di contrazione isovolumetrica, come in media i valori di deformazione dei segmenti subendocardici siano maggiori rispetto a quelli subepicardici e che alcuni di questi ultimi manifestino un picco di accorciamento dopo l'istante di chiusura della valvola aortica. Sperimentalmente inoltre è stato constatato che la contrazione circonferenziale risulta di entità maggiore (alcuni segmenti arrivano ad una deformazione del 30%) rispetto alla corrispondente longitudinale nella fase della sistole eiettiva (Oki T 1999).

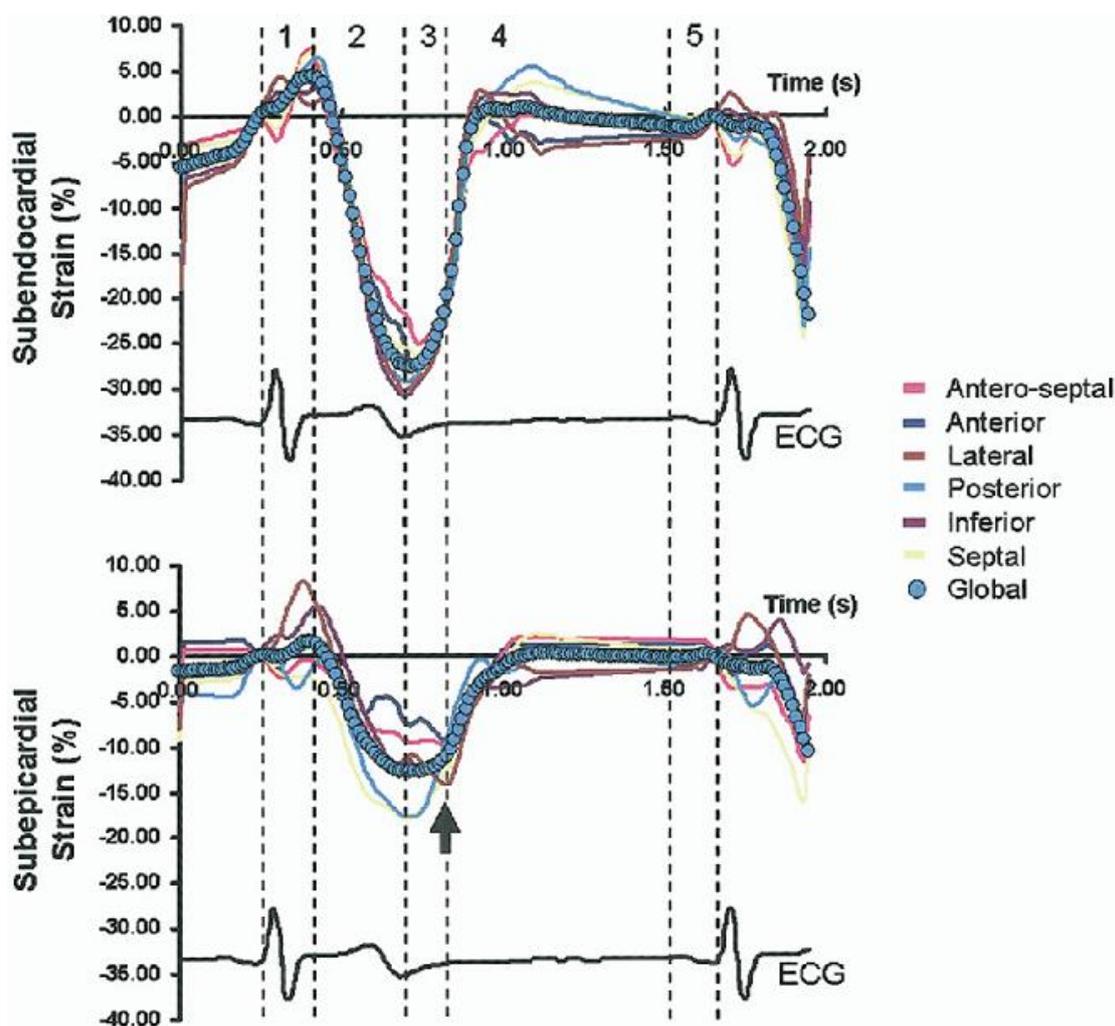


Figura 1.6: Deformazioni circonferenziali per regioni subendocardiali e subepicardiali del ventricolo sinistro mediante 2D-speckle-tracking immagini ecocardiografiche B-mode. Fasi 1, contrazione isovolumetrica; 2, eiezione; 3 rilassamento isovolumetrico, 4, inizio diastole. ECG=elettrocardiogramma.

### ISPESAMENTO RADIALE

La parete si ispessisce radialmente durante la sistole: lo spostamento radiale interessa l'intero ventricolo sinistro mentre la sua entità risulta maggiore in corrispondenza della parete apicale inferiore e laterale e minore nella parete settale e apicale superiore. Per giustificare tale comportamento non sembra sufficiente rifarsi alla semplice contrazione del singolo miocita in quanto questa risulta influenzare l'effettivo ispessimento di parete solo all'8%. Studi di risonanza magnetica nucleare (RMN) avvalorano la tesi dell'accorciamento trasversale delle fibre: in genere quando una fibra miocardica isolata si accorcia essa tende ad ispessirsi nelle due direzioni ortogonali. Le fibre miocardiche tuttavia hanno un orientamento variabile attraverso la parete miocardica e ognuna viene

“stirata” dall’interazione con l’accorciamento delle fibre adiacenti: tale fenomeno fa sì che la parete miocardica si accorci lungo due direzioni e si ispessisca in maniera più marcata nella terza (Merli 2008).

#### ACCORCIAMENTO LONGITUDINALE

Durante la sistole l’apice ventricolare è relativamente fisso mentre il piano dell’anello mitralico si abbassa verso di esso: pertanto la maggior parte della gittata sistolica sarebbe fornita dalla traslazione longitudinale del piano atrio-ventricolare (*atrioventricular plane displacement*, AVPD), che agirebbe con un meccanismo simile a quello di un pistone. Lo spostamento è maggiore in corrispondenza della base e decresce linearmente verso l’apice, producendo deformazioni di picco in sistole attorno al -20% (Fig. 1.7). *Carlsson et al.* (2007) hanno recentemente documentato con tecniche basate su RMN che il 60% circa dello stroke volume viene generato dall’AVPD sia nei soggetti sani sia in pazienti affetti da cardiomiopatia dilatativa, mentre sulla base di modelli teorici *Ingels NB et al.* (1997) hanno osservato che, senza la componente longitudinale e quindi solo con l’accorciamento circonferenziale, l’accorciamento del sarcomero porterebbe ad una frazione di accorciamento del 12% e ad una frazione di eiezione inferiore al 30% (Ingels 1997; Carlsson M 2007). L’accorciamento longitudinale delle fibre miocardiche, grazie alla loro disposizione a doppia spirale, determina anche la torsione del ventricolo, ovvero la rotazione contrapposta tra apice e base (Merli 2008).

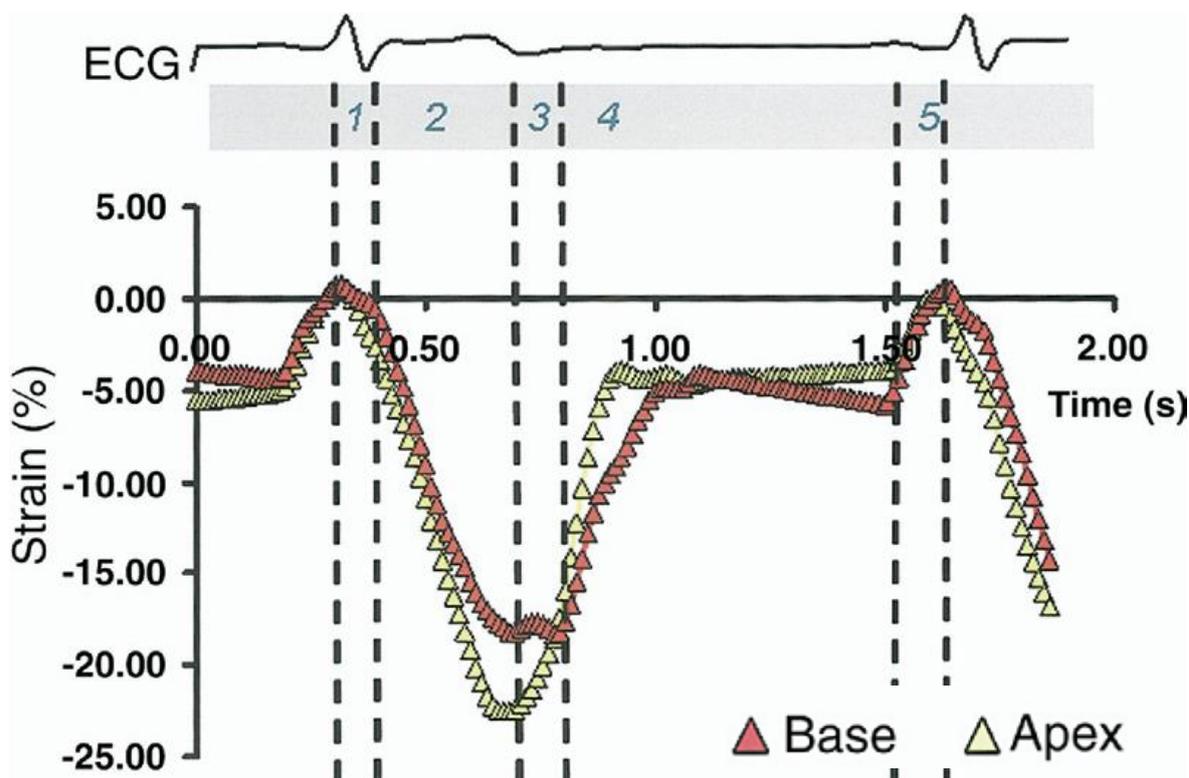


Figura 1.7: Deformazioni longitudinali della parete anteriore basale e apicale del ventricolo sinistro mediante 2D-speckle-tracking immagini ecocardiografiche B-mode. Fasi 1, contrazione isovolumetrica; 2, eiezione; 3 rilassamento isovolumetrico, 4, inizio diastole. ECG= elettrocardiogramma.

## TORSIONE

*Taber et al.* (1996) hanno mostrato che da un lato la contrazione delle fibre epicardiche produce una rotazione in senso antiorario dell'apice e in senso orario della base mentre dall'altro la contrazione delle fibre endocardiche produce una rotazione esattamente nel senso opposto (Taber 1996). Tuttavia, quando gli strati si contraggono simultaneamente, il maggiore raggio di rotazione dello strato epicardico, più esterno, produce un maggiore momento torcente rispetto a quello sviluppato dallo strato endocardico, dominando quindi la rotazione risultante durante la fase di eiezione. Tale torsione supporta la contrazione nella direzione principale delle fibre a livello del subepicardio, rafforza l'accorciamento circonferenziale a livello dello strato intermedio mentre a livello dell'endocardio provoca un riarrangiamento delle fibre tale per cui queste si deformano trasversalmente generando l'ispessimento parietale. Unito alla deformazione in senso longitudinale tale quadro produce un'elevata distorsione della matrice extracellulare che si traduce in un notevole accumulo di energia potenziale, la quale viene poi restituita durante la fase di rilassamento isovolumetrico e di inizio diastole. Tale processo è facilitato dalla presenza di un gradiente

di deformazione a cavallo della parete ventricolare che accelera l'allungamento di segmenti miocardici rilassati e permette il recupero diastolico senza variazioni di volume. In definitiva il fenomeno di torsione contribuisce a generare una distribuzione di sforzi e deformazioni uniforme lungo la parete del ventricolo sinistro (Sengupta, Tajik et al. 2008).

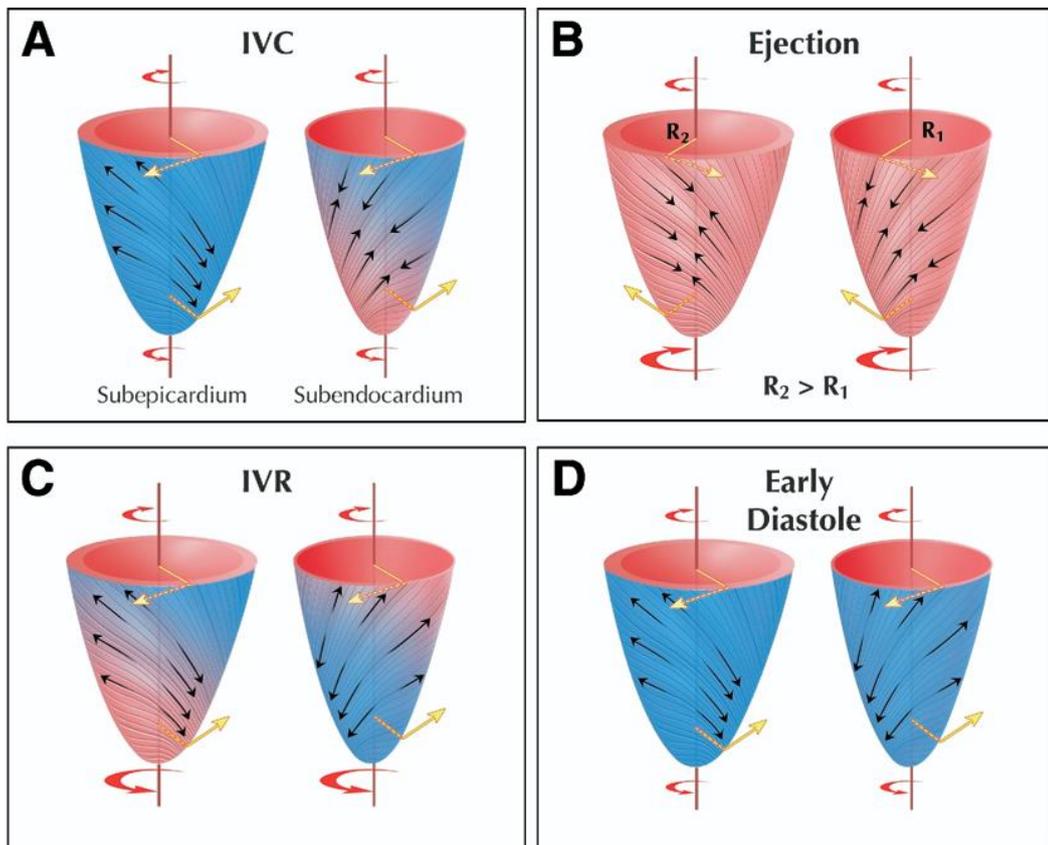


Figura 1.8: Sequenza della meccanica di torsione in un modello sperimentale animale. Durante la contrazione isovolumetrica (IVC) le fibre subendocardiche si accorciano mentre quelle subepicardiche si allungano, generando una breve rotazione oraria dell'apice e antioraria della base. B) Durante l'eiezione le fibre subendocardiche e subepicardiche si accorciano simultaneamente ma il maggior raggio di leva di quest'ultime fa sì che si generino una rotazione dell'apice e della base in senso antiorario ed orario, rispettivamente. C) Durante il rilassamento isovolumetrico (IVR) il subepicardio si allunga dalla base verso l'apice e il subendocardio dall'apice verso la base. D) Il successivo periodo di inizio diastole è caratterizzato dal rilassamento di entrambi gli strati con minimo recupero della torsione.

In letteratura spesso termini come rotazione e torsione vengono utilizzati indistintamente: in realtà con il primo si indica l'angolo di rotazione  $\theta$  di una sezione (in asse corto), in particolare di apice o base, durante il ciclo cardiaco; il secondo è tipicamente riferito alla

differenza degli angoli di rotazione delle due sezioni. La rotazione netta o torsione è quindi calcolata, in gradi centigradi, come  $\theta_{\text{base}} - \theta_{\text{apice}}$ :

Alla luce della sequenza degli eventi sopra descritta si ottiene una distribuzione della torsione nel tempo simile alla rotazione apicale ma amplificata dalla controrotazione sincrona della base, durante la fase di eiezione (Fig. 1.9).

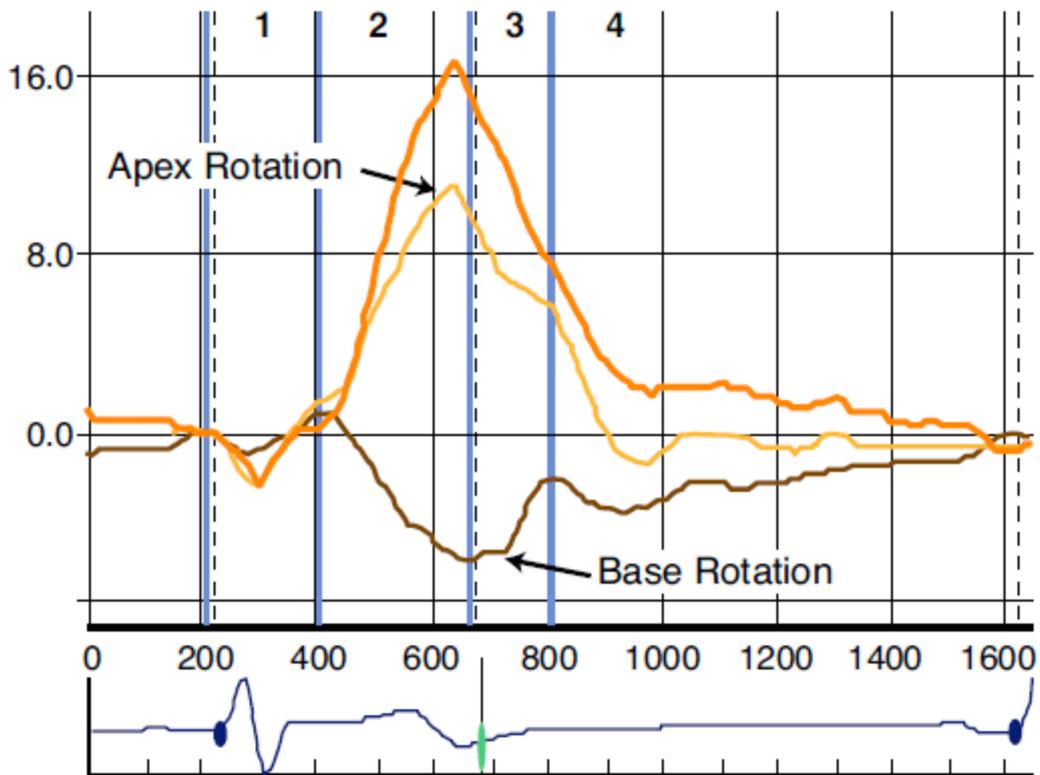


Figura 1.9: Sequenza temporale della torsione del ventricolo sinistro nel ciclo cardiaco. Per il significato degli indici numerici si veda la didascalia di Fig. 1.7.

## 1.4 CHIRURGIA DEL VENTRICOLO

Per scompenso cardiaco si intende un quadro patologico cronico e progressivo, caratterizzato da dilatazione e variazione della geometria ventricolare: il ventricolo passa, lentamente, da una forma ellittica ad una sferica, con il conseguente aumento dello stress di parete e diminuzione dell'efficienza contrattile.

La terapia in uso nella pratica clinica con farmaci ACE-inibitori e beta-bloccanti sembra in grado di poter rallentare o interrompere tale processo, mentre la chirurgia, negli ultimi anni, sta cercando di intervenire nel processo di rimodellamento in modo più diretto.

Alle tecniche chirurgiche appartiene il by-pass aorto-coronarico (*CABG*) il quale, isolato o in associazione ad altre procedure, è certamente l'intervento eseguito più di frequente poiché, nella maggior parte dei casi, la cardiomiopatia responsabile dell'insufficienza cardiaca riconosce un'origine ischemica. Esso è rivolto al ripristino dell'apporto di sangue ad un'area miocardica vitale ma con rami coronarici malati.

Poiché in buona parte dei pazienti caratterizzati da tale condizione clinica si riscontra anche un fenomeno di dissincronia nella contrazione ventricolare, rintracciabile da un prolungato complesso QRS nella rilevazione elettrocardiografica unito ad una frazione di eiezione < 35%, agli interventi chirurgici di correzione al ventricolo viene associata una terapia di risincronizzazione (*CRT*) mediante pacing biventricolare atrio-guidato (Fig. 1.10).

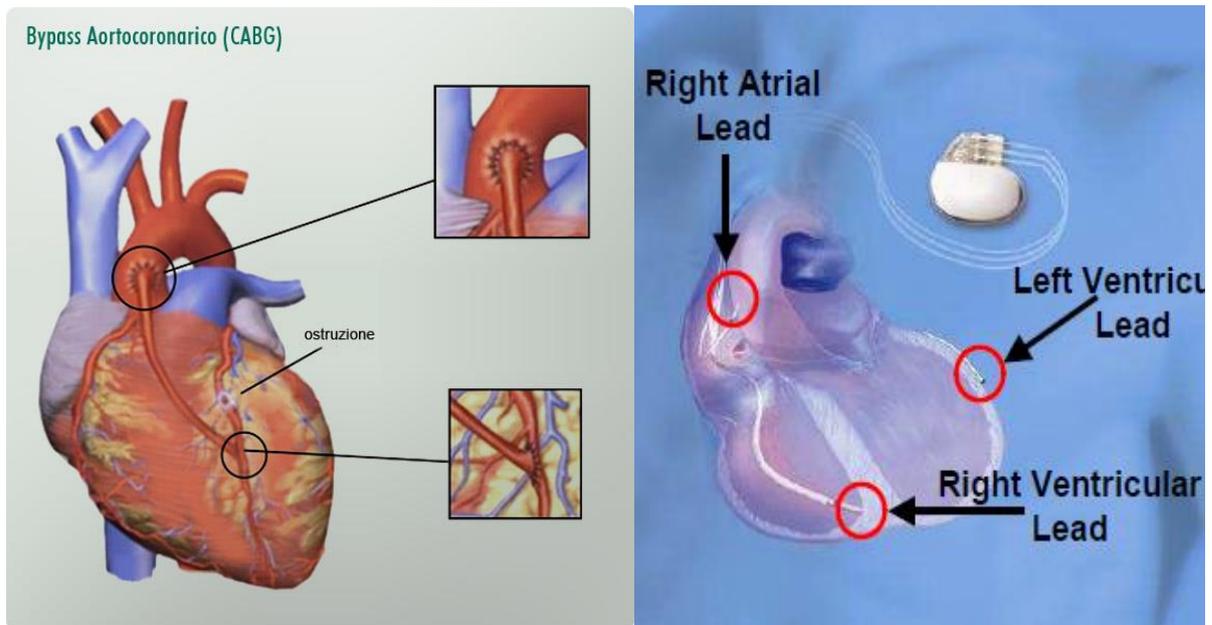


Figura 1.10: Illustrazione di un tipico bypass aorto-coronarico (CABG) con dettagli sui siti di anastomosi (sinistra) e rappresentazione del posizionamento dei cateteri nei pacing biventricolari nell'ambito di una terapia di risincronizzazione cardiaca (CRT) (destra).

Alla chirurgia di rimodellamento ventricolare appartengono la ventricolectomia sinistra parziale secondo Batista, il rimodellamento secondo la tecnica di Dor e l'anuloplastica. Le prime due tecniche si basano su due principi teorici: la legge di Laplace e la constatazione che tra la massa muscolare cardiaca e il raggio esiste un rapporto costante. Il razionale di questi due interventi è di ripristinare il rapporto ottimale tra la massa e il raggio, dato che, nella cardiomiopatia dilatativa, si ha un aumento delle cavità ventricolari senza un proporzionale aumento della massa muscolare.

La ventricolectomia sinistra parziale secondo Batista, rimuovendo massa ventricolare e rimodellando il ventricolo mediante una riduzione del volume ventricolare, determina una diminuzione del raggio ventricolare e, quindi, secondo la legge di Laplace, anche dello stress di parete. In pratica, l'intervento consiste nella resezione cuneiforme della parete ventricolare sinistra posta tra i due muscoli papillari; tale resezione può essere accompagnata dalla riparazione oppure dalla sostituzione della valvola mitrale.

L'intervento di Dor consiste nell'incisione e apertura dell'apice del ventricolo sinistro, riduzione della cavità ventricolare mediante due borse di tabacco e in due successive suture: la prima della parete libera a livello del setto e la seconda del lembo settale ribaltato su quello laterale (Fig. 1.11). Questa tecnica evita da una parte l'applicazione di materiale

protesico che ridurrebbe la compliance ventricolare, e dall'altra l'asportazione di massa ventricolare come nella ventricolectomia.

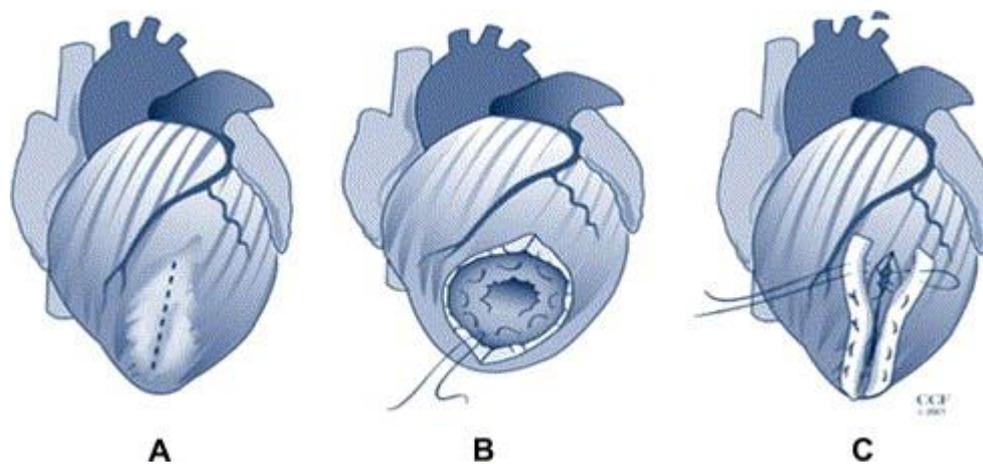


Figura 1.11: Procedura di Dor: A) Incisione transmiocardiale eseguita in corrispondenza della superficie anteriore attraverso una zona cicatriziale o discinetica. B) Cicatrice esclusa con 2 o più suture a borsa di tabacco. C) Chiusura dell'incisione.

L'insufficienza mitralica è una condizione frequentemente associata allo scompenso cardiaco con ridotta funzione sistolica ed è un fattore prognostico negativo per la sopravvivenza dei pazienti. L'insufficienza mitralica nei ventricoli dilatati e ipocontrattili è conseguente alla dilatazione anulare e alla trazione esercitata sui lembi dai muscoli papillari dislocati più lateralmente e in basso. Il posizionamento a livello dell'anulus di un anello protesico, sottodimensionato rispetto alla superficie corporea del paziente, permette di eliminare il rigurgito valvolare e di ridurre la dilatazione ventricolare, diminuendo il precarico e riportando le dimensioni della base del ventricolo a quelle normali (Ferrazzi 2000).

## 1.5 IMAGING VENTRICOLARE

La valutazione dell'anatomia cardiaca deve tener conto dei differenti gradi di obliquità del cuore rispetto all'asse del corpo: ciò permette di comprendere come il tradizionale uso di piani ortogonali all'asse del corpo si riveli non idoneo alla visualizzazione delle strutture cardiache. La RMN permette invece di valutare le camere cardiache su piani obliqui, in particolare secondo l'asse lungo e l'asse corto del ventricolo.

Il primo è un piano di scansione parallelo al setto interventricolare che permette di ottenere immagini sia delle due camere sinistre sia delle sezioni di destra, utile in particolare per la valutazione dell'apice e della parete anteriore del ventricolo (2 Camere) (Fig. 1.12A)

Un secondo piano in asse lungo, passante per la punta del cuore, è perpendicolare al setto interventricolare e permette di visualizzare le quattro camere cardiache contemporaneamente (4 Camere) (Fig.1.12B).

Il piano in asse corto risulta perpendicolare ai due piani in asse lungo; sono tipicamente acquisiti un numero minimo di tre piani in asse corto: uno a livello submitralico, uno a livello transpapillare e uno a livello parapicale (Fig. 1.12C).

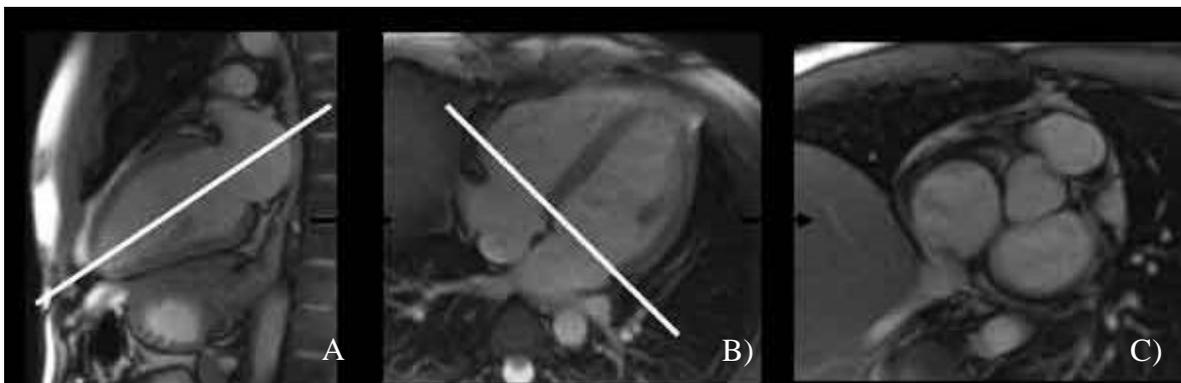


Figura 1.12: Esempio di RMN cardiaca in vista A) 2 Camere B) 4 Camere C) asse corto

Generalmente l'anatomia del ventricolo sinistro viene indagata mediante un modello a 17 o 18 segmenti concentrici, la cui denominazione fa riferimento ai piani corrispondenti in asse lungo e in asse corto del cuore. Si individuano tre regioni distinte disposte lungo l'asse lungo del ventricolo: una regione basale (*basal*), una regione intermedia (*mid-cavity*) ed una regione apicale (*apical*). Nel modello a 18 segmenti le tre porzioni individuate sono ulteriormente divise, in asse corto, in sei settori di 60° di ampiezza ciascuno, denominati in ordine antiorario a partire dal punto di giunzione atrio-ventricolare: settale (o inferosettale), anterosettale, anteriore, laterale, posteriore ed inferiore. Il modello a 17 discretizza invece il livello apicale in 4 settori e un ultimo viene aggiunto per rappresentare la punta del ventricolo. Graficamente tale settorizzazione viene tipicamente rappresentata mediante il diagramma bull's eye (Fig. 1.13).

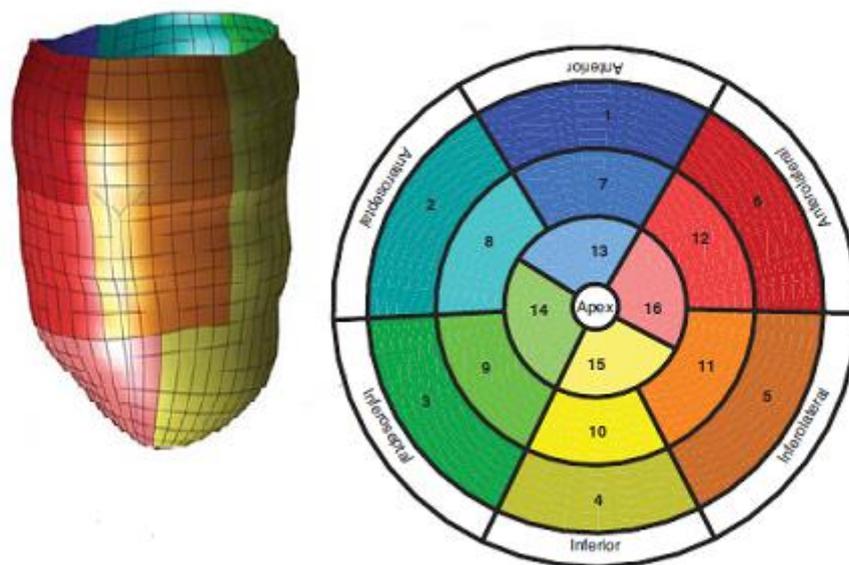


Figura 1.13: Nomenclatura e localizzazione dei segmenti miocardici in un modello a 17 segmenti.

Tale discretizzazione della geometria facilita l'analisi e lo studio della cinetica parietale: essa è infatti basata sull'intento di associare una specifica porzione del tessuto miocardico ai rami coronarici effettivamente deputati alla sua irrorazione. In tal modo risulta possibile

creare una relazione tra anomalie nel movimento del miocardio con difetti nella perfusione, e viceversa. In particolare è stato dimostrato che le regioni apicali vengono prevalentemente irrorate dall'arteria discendente sinistra (*LAD*) mentre le porzioni basali e mediane del ventricolo ricevono sangue soprattutto dall'arteria coronaria destra (*RCA*) e dall'arteria coronarica circonflessa sinistra (*LCX*) (Fig. 1.14). La porzione più apicale (segmento 17) sembra invece interessata da un'elevata variabilità in termini di fonte di irrorazione (PereztoI-Valdes 2005). Pertanto, a seconda del livello in cui si verifica l'infarto miocardico, verrà compromessa una determinata regione del ventricolo con conseguenti ripercussioni sulla mobilità cardiaca.

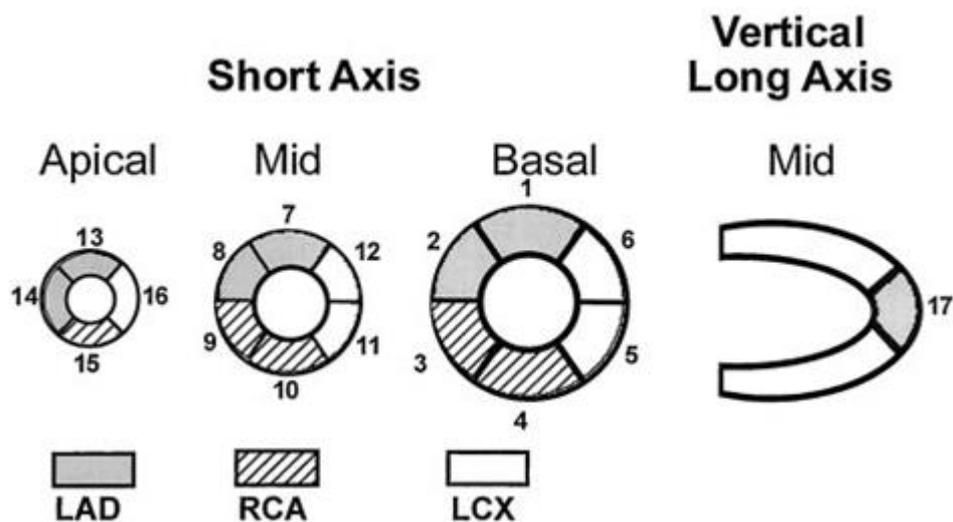


Figura 1.14: Corrispondenza tra segmenti ventricolari e arterie coronariche

## 2. STATO DELL'ARTE

La valutazione della funzione regionale del miocardio riveste notevole importanza nel campo della medicina cardiovascolare al fine di diagnosticare patologie, pianificare interventi terapeutici e prevedere esiti clinici. Originariamente la quantificazione della funzione miocardica avveniva in via sperimentale tramite l'impianto chirurgico invasivo di markers metallici all'interno del miocardio stesso per poi effettuare il tracking mediante imaging esterno (Ingels 1997). Tuttavia tale metodo è sia impraticabile a livello clinico sia inefficace a livello valutativo in quanto i marker impiantati tendono a influenzare il movimento cardiaco e a distorcere quindi l'accuratezza delle misurazioni. Attualmente, invece, svariate e consolidate tecniche di imaging non invasivo sono disponibili alle applicazioni cliniche: nonostante l'imaging di risonanza magnetica nucleare (RMN) e quello di tomografia computerizzata (CT) siano due utili alternative diagnostiche, l'ecocardiografia rimane vantaggiosa per il diffuso uso clinico dovuto alla sua portabilità, per il basso rischio e per la risoluzione temporale ottenibile relativamente alta. Tuttavia soprattutto in ambiente di ricerca per valutare la funzionalità del miocardio ci si serve della tecnica del CMR tagging, ottenuta mediante sequenze particolari tipicamente disponibili in tutte le strutture ospedaliere. Insieme alle suddette tecniche vengono poi presentati tre tipologie di algoritmi deputati al calcolo delle deformazioni a partire da elaborazioni di immagini acquisite mediante sequenze standard di cine MRI.

### 2.1 ECOCARDIOGRAFIA SPECKLE-TRACKING (STE)

L'imaging di deformazione ecocardiografico, noto anche come imaging di deformazione, rappresenta un avanzamento tecnologico rivolto a valutare oggettivamente la funzione regionale del miocardio. Inizialmente introdotto come funzione di post-processing del più consolidato *tissue Doppler imaging* (TDI) in cui i dati di velocità venivano convertiti in deformazioni e velocità di deformazione (Fig. 2.1), tali informazioni di imaging sono state più recentemente ottenute dal processamento computerizzato basato sul tracciamento degli speckle, ovvero di quei naturali riflessi acustici ottenuti in seguito alla generazione di onde ultrasoniche e di campi di interferenza (patterns) con il tessuto organico in esame. Questi speckle vengono seguiti istante dopo istante per poi essere risolti in una sequenza di

deformazione bidimensionale. Lo speckle tracking è quindi un algoritmo di post-processing 2D che si avvale delle immagini digitali in scale di grigio: tali immagini contengono pattern di speckle che sono unici. Una regione d'interesse definita dall'utente viene selezionata nella parete miocardica e all'interno di essa l'algoritmo suddivide automaticamente l'area in blocchi di pixel per tracciare i pattern di speckle stabili. Istanti consecutivi vengono analizzati ricercando la loro nuova posizione all'interno di ogni blocco mediante criteri di correlazione e la somma della differenza assoluta. Lo spostamento di tali markers acustici da istante a istante rappresentante il movimento del tessuto fornisce i dati spaziali e temporali usati per il calcolo dei vettori velocità. La variazione temporale di questi pattern genera una serie di vettori di deformazione locali e poiché questi ultimi non sono dipendenti dall'angolo d'incidenza Doppler come nel TDI, molte altre analisi di deformazioni sono disponibili, in direzione longitudinale, circonferenziale, radiale e in senso rotazionale.

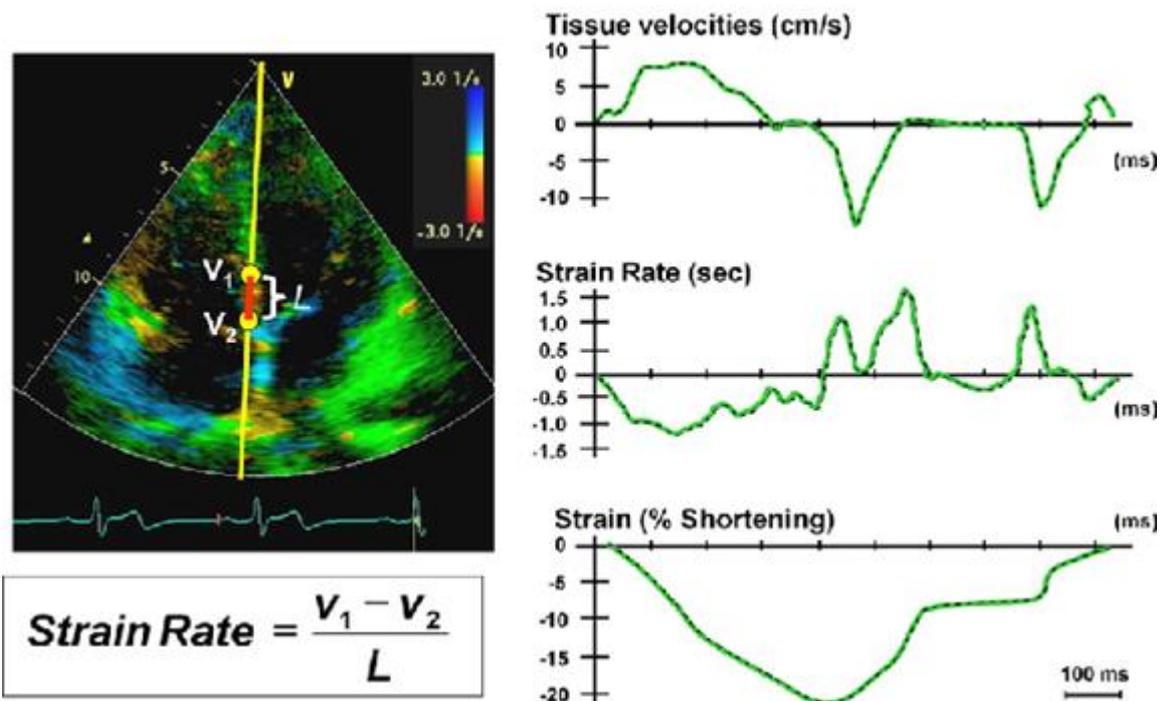


Figura 2.1: Esempi di curve di velocità, di velocità di deformazione e di deformazione per un ciclo cardiaco per un soggetto con normale funzionalità cardiaca ricavate mediante TDI.

Poiché le anomalie nel movimento della parete ventricolare provocate da ischemia sono spesso associate a spostamenti passivi, come può essere l'espansione e il recupero dei segmenti adiacenti, tale tipologia di imaging ha il vantaggio di differenziare la contrazione attiva dal movimento passivo. Esso può essere impiegato nella valutazione di stati ischemici, della dissincronia di regioni miocardiche all'interno di una terapia di risincronizzazione cardiaca, degli effetti dovuti a patologie valvolari. Complessivamente lo speckle tracking risulta altamente riproducibile e dipendente in misura minima da variabilità intraosservatore e interosservatore. Tuttavia alcuni studi hanno evidenziato la tendenza a sottostimare deformazioni longitudinali (Bansal 2008) mentre indagini di ecocardiografia a contrasto hanno mostrato elevata variabilità soggettiva nella precisione della quantificazione delle deformazioni (Lee 2008).

La STE 2D, in ultima analisi, è potenzialmente suscettibile a errori derivanti dal disallineamento dei piani o da movimenti fuori dal piano di acquisizione. Dal punto di vista tecnico, inoltre, essa risulta strettamente dipendente dal frame rate (da 60 a 110 fps) e da immagini bidimensionali di alta qualità, fattori necessari per una precisa detezione del contorno endocardico.

Una visualizzazione della distribuzione delle deformazioni miocardiche circonferenziali per mezzo di tale tecnica è fornita in Figura 2.3 (Gorcsan and Tanaka 2011).

Un nuovo e più completo approccio per la valutazione della meccanica del miocardio è fornito dalla STE 3D, la quale permette un'acquisizione di un dataset nello spazio e a sua volta un tracking del movimento reale delle pareti ventricolari. Alla necessità tecnica di ridurre il frame rate si contrappone una netta riduzione dei fattori di decorrelazione quali gli spostamenti fuori dal piano per una risultante maggiore correlazione temporale (Crosby, Amundsen et al. 2009). Tale nuova tecnica, tuttavia, soffre delle limitazioni derivanti sia dagli costi della strumentazione e della gestione della stessa sia dalla difficoltà di ottenere frame rate sufficientemente alti: pertanto non risulta diffusa quanto la più nota STE 2D.

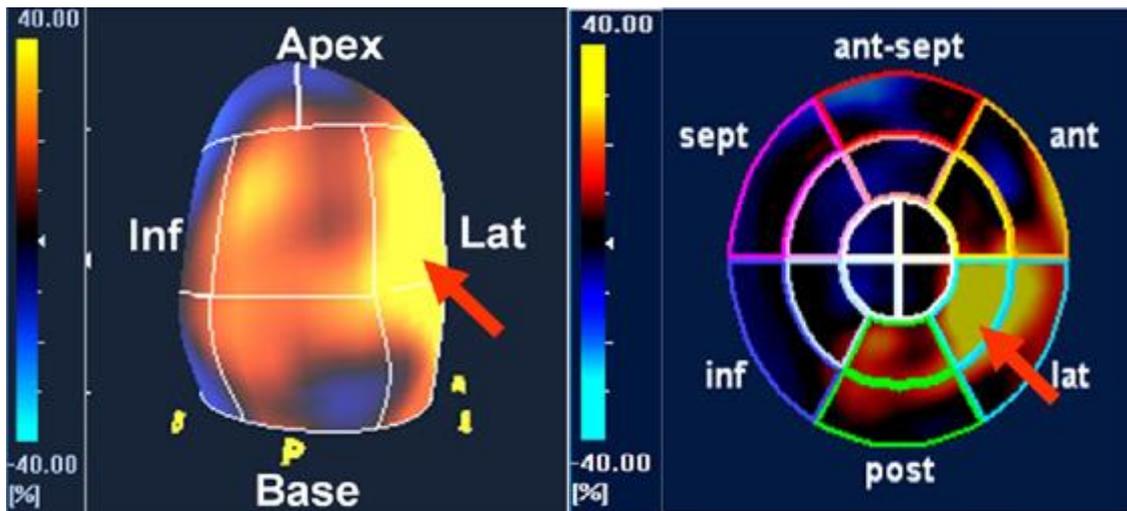
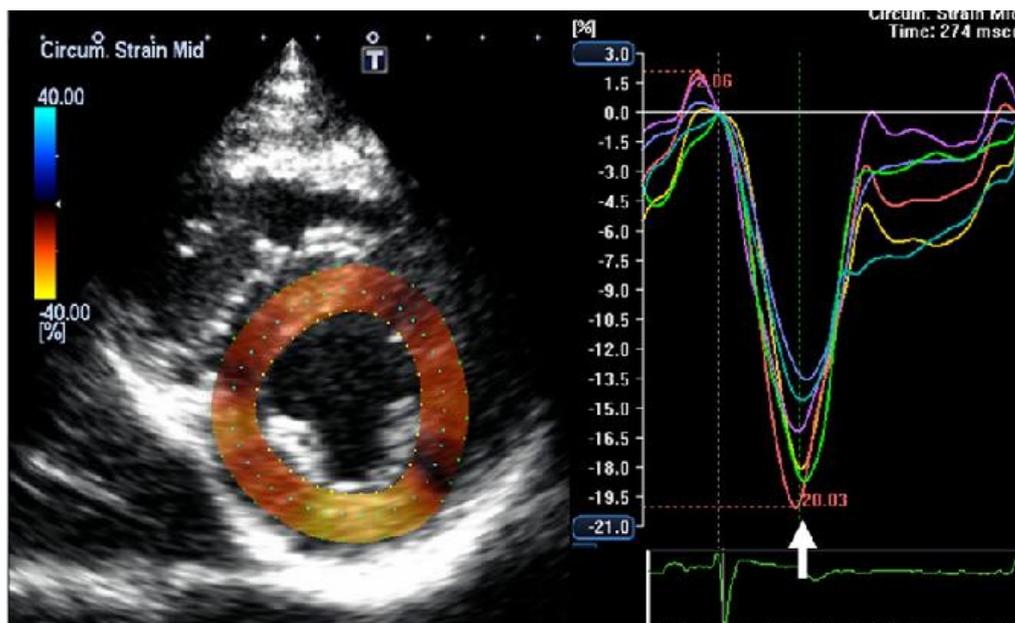


Figura 2.2: Mappe colorimetriche delle deformazioni radiali ottenute mediante 3D Speckle Tracking da un paziente affetto da LBBB (left bundle branch block). Come indicato dalla freccia il punto con attivazione meccanica più ritardata è localizzato nel segmento medio-laterale



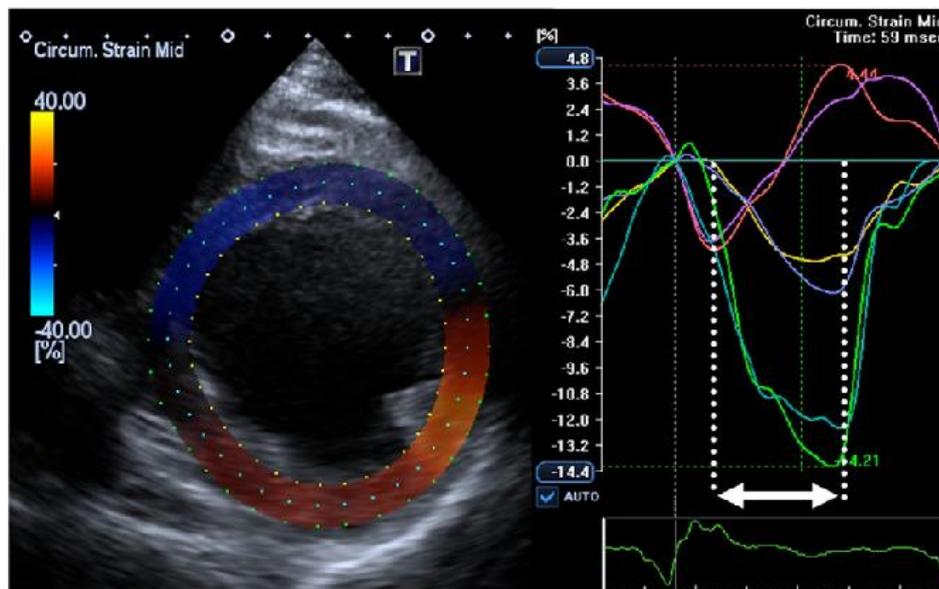


Figura 2.3: Esempio di andamento delle deformazioni circonferenziali mediante 2D STE in vista mediale asse corto per un soggetto normale (sopra) con sincronia nei picchi (freccia bianca) e per un paziente infartuato con precoce picco dei segmenti anteriori

## 2.2 CMR TAGGING

La risonanza magnetica cardiaca (CMR) rappresenta attualmente il *gold standard* nella valutazione della funzione regionale e globale del miocardio.

Diversi strumenti di quantificazione si sono sviluppati al fine di caratterizzare la disfunzione miocardica precoce e di migliorare quindi l'individuazione e la gestione di soggetti a rischio di infarto: di particolare interesse è la CMR tagging, una tecnica non-invasiva che è diventata lo strumento di riferimento per la valutazione dell'evoluzione delle deformazioni multidimensionali nel cuore umano.

Determinate regioni del miocardio vengono etichettate (*tagged*) durante la risonanza e trattate come markers durante la contrazione: queste sono ottenute all'interno del tessuto perturbando localmente la magnetizzazione per mezzo della saturazione selettiva a radiofrequenze di differenti piani perpendicolari al piano di visualizzazione precedentemente all'acquisizione dell'immagine. Tali perturbazioni generano pertanto regioni in cui il segnale ha intensità ridotta apparendo come linee scure nell'immagine acquisita. A partire da tale tecnica, Axel e Dougherty svilupparono in seguito un processo di modulazione spaziale della magnetizzazione (SPAMM) al fine di permettere

l'applicazione delle tag in due direzioni ortogonali e pertanto la generazione di una griglia 2D di markers intrinseci al tessuto.

Vengono dapprima effettuate una serie di misurazioni sparse di tale griglia a partire da diverse acquisizioni, dove ogni acquisizione fornisce le componenti del movimento delle tag in quel piano particolare di imaging, mentre in seguito questi dati vengono impiegati per ricavare il movimento nello spazio mediante il tracking dei punti di intersezione tra le tag e i contorni del ventricolo. Essendo state pensate inizialmente per analizzare la contrazione miocardica, le tag sono tipicamente generate in corrispondenza del complesso QRS dell'elettrocardiogramma (ECG): le tag risultanti seguono il movimento della parete ventricolare durante il ciclo cardiaco riflettendo pertanto la deformazione miocardica sottostante.

Nonostante tale tecnica sia promettente essa soffre di alcune limitazioni tecniche. La prima consiste nella difficoltà di tracciare le tag sull'intero ciclo cardiaco per l'attenuazione delle linee nel tempo, derivante dal fenomeno di rilassamento  $T_1$  e di recupero della magnetizzazione degli spin del tessuto (Fig. 2.4). Ciò ha portato a limitare l'applicazione di tale tecnica alla fase sistolica del ciclo cardiaco.

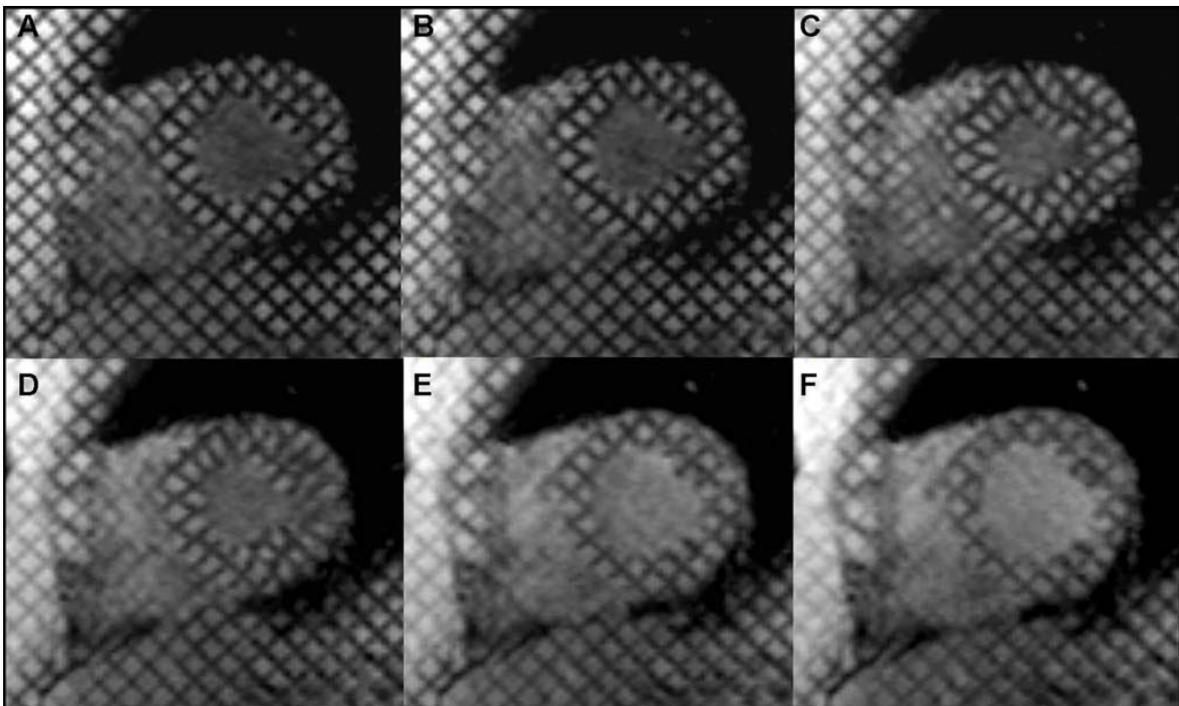


Figura 2.4: Tagging in asse corto a livello mediale sul ciclo cardiaco, dall'istante di inizio sistole (A) all'istante di telediastole(F).

Per cercare di ridurre tale limite, da un lato si sono proposte nuove sequenze di pulsazione per la generazione delle tag, come l'implementazione della precessione libera a stato stazionario (SSFP), e dall'altro si è constatato che l'incremento dell'intensità del campo magnetico prolunga la persistenza delle tag e permette un miglior contrasto (Shehata, Cheng et al. 2009).

Ulteriore limite consiste nell'intrinseca bidimensionalità: solo i movimenti nel piano di acquisizione, ottenuti come proiezioni del movimento nello spazio dei punti materiali visualizzati, possono essere ottenuti direttamente dalle immagini del tagging. Per tale ragione i dati relativi alle tag vengono acquisiti in due viste ortogonali, tipicamente in asse corto e in asse lungo, in cui però l'elemento di tessuto taggato può non essere lo stesso: pertanto il movimento in ogni vista deve essere visto come un dato parziale 2D relativo a punti differenti che contribuisce ad uno schema complessivo finalizzato alla valutazione del movimento 3D e delle deformazioni.

Comunemente le tecniche di quantificazione sono suddivise in: a) *optical flow method* (OFM) il quale segue il movimento valutando le variazioni nello spazio e nel tempo dell'intensità del segnale nell'immagine; b) metodi di segmentazione delle tag basate sul tracking delle linee; c) metodi di analisi basati sulla fase come l'analisi HARP. Quest'ultima rappresenta il metodo attualmente più diffuso per la quantificazione delle deformazioni, essenzialmente per l'alto grado di automatizzazione e di riduzione dei tempi di analisi e della soggettività dell'operatore. Dopo la decomposizione modulo-fase tale metodo filtra i picchi armonici contenuti nel dominio di frequenza dell'immagine e calcola lo spostamento delle linee di tag tracciandone l'andamento della fase nel tempo. Pertanto HARP può tracciare il movimento di un singolo punto o di un intero segmento nel tempo generando una mappa colorimetrica dinamica delle deformazioni regionali per tutto il ciclo cardiaco.

Il tagging miocardico può essere impiegato nella valutazione della contrattilità in un contesto di ischemia o nello studio dei meccanismi di rimodellamento ventricolare post-infarto, determinando cambiamenti nella funzione regionale tra aree del miocardio infartuate e non (Fig. 2.5)(Shehata, Cheng et al. 2009).

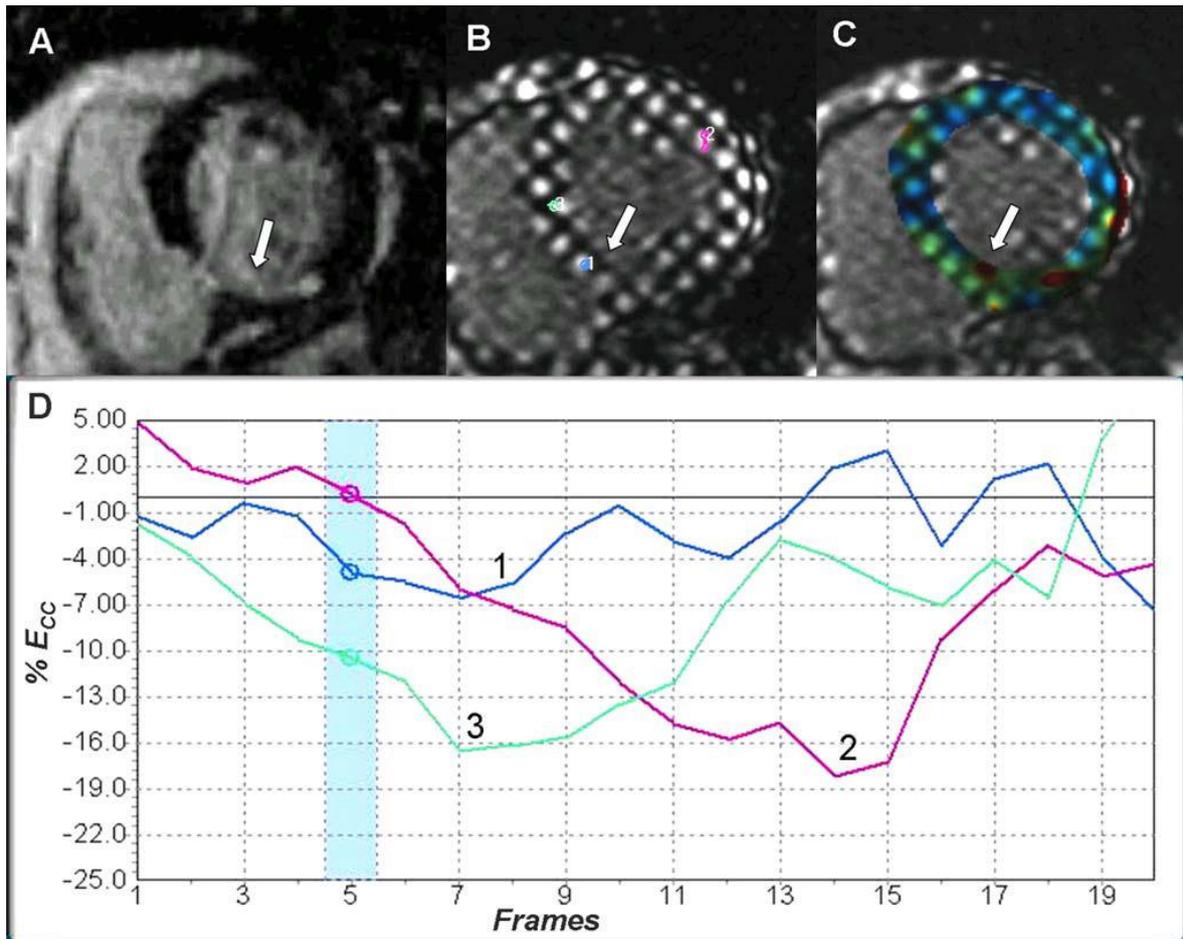


Figura 2.5: Infarto miocardico nella regione infero-settale del ventricolo sinistro. A) Immagine in asse corto ottenuta con tecnica di inversion recovery che dimostra *enhancement* ritardato nella regione infero-settale (freccia bianca) della distribuzione dell'arteria coronarica destra B) Immagini con *tags* senza e con (C) mappatura colorimetrica della disfunzione regionale. D) Curve di deformazione circonferenziale della regione infartuata (curva 1), della parete laterale (curva 2) e del miocardio adiacente non interessata da *enhancement*.

## 2.3 ALGORITMI PER IL CALCOLO DELLE DEFORMAZIONI DA SEQUENZE CINE MRI IN ASSE CORTO

In letteratura sono rintracciabili svariati lavori sulla quantificazione del movimento della parete miocardica a partire da bioimmagini, ma tutti possono essere suddivisi essenzialmente in due categorie: i primi sono basati sulla misura del cambiamento dei livelli di grigio di ogni singolo pixel (OFM) mentre i secondi operano il tracking del movimento su contorni pre-estratti. In entrambi i casi tali algoritmi godono del forte vantaggio di impiegare immagini acquisite mediante sequenze cine MRI standard, in asse corto, caratterizzate dal fatto di essere impiegate in maniera diffusa in ambiente clinico e di non richiedere quindi una strumentazione e delle sequenze di acquisizione *ad hoc*.

### 2.3.1 TRACKING BASATO SU BENDING ENERGY

*Shi et al.* (Shi and R. Todd Constabley 1996) hanno sviluppato il proprio algoritmo di tracking della geometria delle superfici endocardiche ed epicardiche a partire da dati ottenuti a partire da sequenze standard MRI e CT: per la detezione dei contorni hanno impiegato un metodo automatizzato di segmentazione iterativo in cui l'operatore è chiamato ad un'inizializzazione a metà ventricolo e nella definizione delle fette estreme mentre i contorni trovati volta per volta vengono impiegati per inizializzare frame e slice successivi. Per la generazione delle superfici del ventricolo sinistro è stato scelto come strumento la *triangolazione di Delaunay*: tale tipologia di suddivisione della superficie in elementi triangolari si basa sul fatto che dato un set di punti  $P$  in un piano ogni elemento della triangolazione  $DT(P)$  è costruito in modo che nessun punto di  $P$  si trova all'interno della circonferenza di qualsiasi triangolo in  $DT(P)$  (Fig. 2.6). Essa massimizza l'angolo minimo tra tutti gli angoli dei triangoli costruiti tendendo così a evitare di formare triangoli troppo distorti.

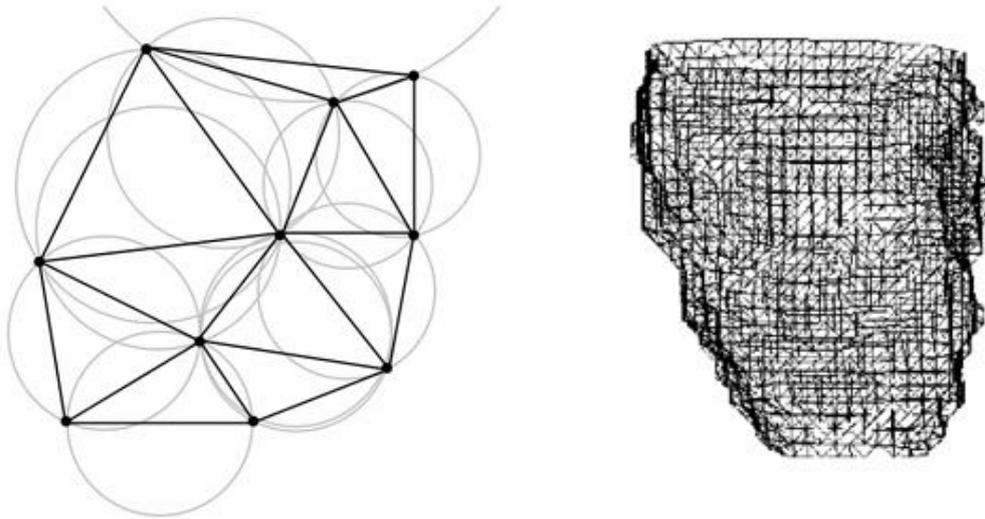


Figura 2.6: Sinistra) Esempio di applicazione nel piano della triangolazione di Delaunay con le circonferenze mostrate. Destra) Rappresentazione di una superficie endocardica Delaunay da MR.

Al fine di analizzare le proprietà di forma locali di un punto  $p$  nell'intorno di una superficie triangolata, è stata realizzata una parametrizzazione locale secondo la base:

$$\left\{ \left( \frac{\partial \mathbf{x}}{\partial u} \right) (q); \left( \frac{\partial \mathbf{x}}{\partial v} \right) (q) \right\} = \{ \mathbf{x}_u(q); \mathbf{x}_v(q) \} \quad (2.01)$$

e il relativo vettore normale al punto  $\mathbf{x}(q)=p$ , determinato da:

$$N_p = \frac{\mathbf{x}_u \times \mathbf{x}_v}{|\mathbf{x}_u \times \mathbf{x}_v|} (q) \quad (2.02)$$

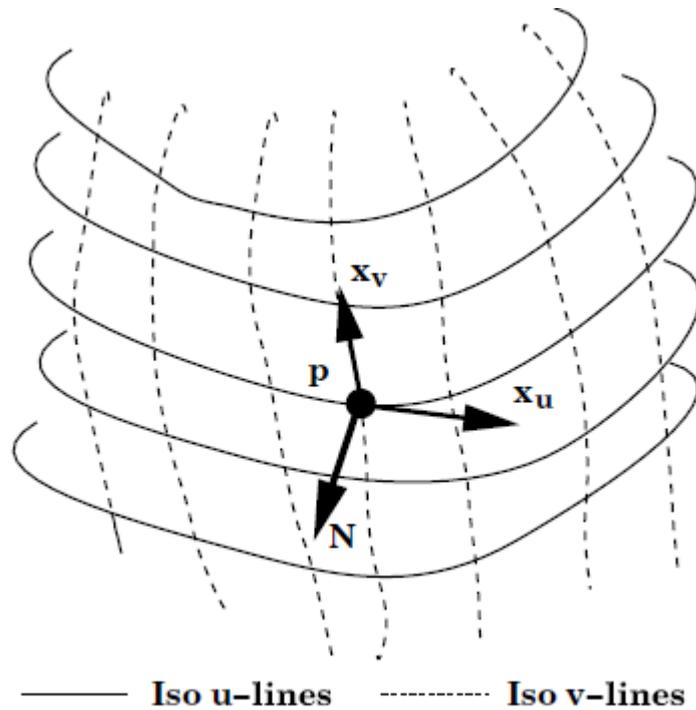


Figura 2.7: Per ogni punto  $p$  in una superficie differenziabile è possibile trovare una parametrizzazione locale  $x$ , definita dalla terna dei vettori  $u$  e  $v$  e dal vettore normale uscente  $N$  dalla superficie nel punto  $p$ .

Sono state definite quindi le seguenti quantità nel punto  $p=(u_0, v_0)$ :

$$\begin{aligned}
 E(u_0, v_0) &= \langle \mathbf{x}_u, \mathbf{x}_u \rangle & (2.03) \\
 F(u_0, v_0) &= \langle \mathbf{x}_u, \mathbf{x}_v \rangle \\
 G(u_0, v_0) &= \langle \mathbf{x}_v, \mathbf{x}_v \rangle \\
 e(u_0, v_0) &= \langle N, \mathbf{x}_{uu} \rangle \\
 f(u_0, v_0) &= \langle N, \mathbf{x}_{uv} \rangle \\
 g(u_0, v_0) &= \langle N, \mathbf{x}_{vv} \rangle
 \end{aligned}$$

Tali quantità, che appaiono nella definizione della prima e seconda forma fondamentale della superficie, permettono la definizione della *Weingarten Mapping Matrix*:

$$[\beta] = - \begin{pmatrix} e & f \\ f & g \end{pmatrix} \begin{pmatrix} E & F \\ F & G \end{pmatrix}^{-1} \quad (2.04)$$

nota come la matrice operatore di forma, la quale determina la forma della superficie correlando la geometria intrinseca della superficie stessa alla geometria euclidea (estrinseca) dello spazio in cui è inserita. La curvatura gaussiana  $K$  e la curvatura media  $H$  della superficie possono essere definite a partire da tale matrice, nella seguente maniera:

$$K = \det[\beta] = \frac{eg - f^2}{EG - F^2}$$

$$H = \frac{\text{tr}[\beta]}{2} = \frac{eG - 2fF + gE}{2(EG - F^2)}$$

mentre le curvatures principali ne rappresentano gli autovalori, con le direzioni definite dai relativi autovettori, e possono essere calcolate in funzione delle curvatures gaussiana e media come:

$$k_1 = H + \sqrt{H^2 - K} \quad (2.05a)$$

$$k_2 = H - \sqrt{H^2 - K} \quad (2.05b)$$

Per calcolare tali quantità per ogni punto  $p$  sulla superficie discretizzata  $s$  è stata in primo luogo selezionata una collezione di punti  $r / d_c(p,r) < t$  dove  $t$  è una costante che definisce la scala di estensione dell'area intorno a  $p$  (neighborhood): questa deve essere sufficientemente estesa per evitare il rumore derivante dalla segmentazione ma abbastanza ristretta per essere sensibile alle proprietà differenziali locali. In secondo luogo le coordinate di tutti questi punti sono state ruotate al fine di ottenere un sistema di riferimento locale con il punto  $p$  situato nell'origine,  $N$  come l'asse  $z$  e i due vettori tangenti come asse  $x$  e  $y$ .  $N$  è stata però definita come la media delle normali di tutti i triangoli aventi  $p$  come nodo. A tal punto è stato realizzato il fitting di una superficie biquadratica, espressa dalla seguente funzione polinomiale:

$$z = h(x, y) = a_1x^2 + a_2xy + a_3y^2 + a_4x + a_5y$$

Nel caso di un numero di punti vicini superiore a 4, i 5 coefficienti della polinomiale possono essere calcolati con una stima ai minimi quadrati per poi essere impiegati nella *Weingarten Mapping Matrix* per il calcolo delle curvatures. La distribuzione di quest'ultime è stata valutata seguendo un approccio multi-scala, ovvero parametrizzandola al variare dell'ordine di vicini  $t$ . Dai risultati ottenuti si evince come mappe derivanti da scale più piccole (neighborhood limitato) siano più rumorose, mentre quelle derivanti da scale più grandi (neighborhood esteso) tendano a sovraregolarizzare le curvatures locali (Fig. 2.8).



Figura 2.8: Mappe colorimetriche di curvatura media di scala 1,2,3 dove i valori da negativi a positivi sono rappresentati da uno spettro continuo dal rosso al verde.

La valutazione del movimento del ventricolo è stata quindi effettuata seguendo la variazione di tali proprietà di forma nel tempo. Sotto l'ipotesi di piccole deformazioni del ventricolo sinistro in piccoli intervalli di tempo, i punti di una superficie sottocampionata vengono tracciati e accoppiati secondo un modello di minimizzazione dell'energia (*minimum bending energy*  $\varepsilon_{be}$ ):

$$\varepsilon_{be} = A \left( \frac{(k_1 - \bar{k}_1)^2 - (k_2 - \bar{k}_2)^2}{2} \right) \quad (2.06)$$

dove  $k_1, k_2$  sono le curvatures principali della superficie iniziale, i corrispondenti soprassedati sono quelle della superficie deformata e  $A$  è una costante del materiale. Tale

equazione presuppone la conoscenza dei punti corrispondenti sulla patch e porta ad una quantità che rappresenta l'energia necessaria per deformare la patch iniziale nella corrispondente al frame successivo. Questa energia rappresenta il criterio di matching: per ogni punto appartenente alla regione di ricerca  $W$ , definita come l'area attorno al punto di intersezione della normale della patch  $S$  al tempo  $t_i$  con la superficie al tempo  $t_{i+1}$ , viene calcolata la *bending energy* e il punto che minimizza tale quantità viene selezionato come punto corrispondente, secondo la seguente:

$$\bar{x} = \arg \min_{x_{w,i}} \varepsilon_{be}(x, x_{w,i}) = A \left( \frac{\left( (k_1(x) - k_1(x_{w,i})) \right)^2 - \left( k_1(x) - k_1(x_{w,i}) \right)^2 \right)}{2} \right) \quad (2.07)$$

Applicando tale processo di matching a tutti i punti si ottiene un set di vettori spostamento  $d_{init}(u, t_i) = \bar{x} - x$  per le coppie di punti corrispondenti estratti dalla sequenza di superfici 3D. Per ottenere un campo di spostamenti accurato e coerente (i risultati del matching derivano da un processo prettamente locale) è stato implementato un algoritmo di regolarizzazione basato su indici di bontà ed unicità del matching precedente:

$$m_g(x) = \varepsilon_{be}(x, \bar{x}) \quad (2.08)$$

$$m_u(x) = \frac{\varepsilon_{be}(x, \bar{x})}{\bar{\varepsilon}_{be} - \sigma_{be}} \quad (2.09)$$

dove il primo è uguale all'energia del punto selezionato e rappresenta una stima della bontà del processo mentre il secondo prevede il calcolo della *bending energy* media e della sua deviazione standard in tutti i punti di  $W$  non selezionati e rappresenta una stima dell'unicità del matching (indica cioè quanto la scelta del punto di matching è unica rispetto ai candidati all'interno dell'area di ricerca): più tali quantità tendono a zero più la scelta adottata è affidabile ed unica, rispettivamente. Per giungere ad un'unica misura di confidenza si combinano le precedenti nella seguente:

$$c(x) = \frac{1}{k_{1,g} + k_{2,g}m_g(x)} \frac{1}{k_{1,u} + k_{2,u}m_u(x)} \quad (2.10)$$

dove  $k_{1,g}, k_{2,g}, k_{1,u}, k_{2,u}$  sono fattori di scala ai fini di normalizzazione. Pertanto un matching è tanto più accurato e preciso tanto più la quantità  $c$  tende all'unità.

Per regolarizzare il campo di spostamenti è stato introdotto il nuovo funzionale:

$$d^*(u) = \arg \min_d \iint \left\{ c(u)[d(u) - d_{init}(u)]^2 + \left( \frac{\partial d(u)}{\partial u} \right)^2 \right\} du$$

dove  $u$  è il vettore parametro che rappresenta un generico punto in  $S$ ,  $d_{init}$  e  $d^*$  sono rispettivamente il vettore spostamento iniziale e finale,  $c$  la misura di confidenza mentre l'operatore differenziale può essere approssimato con uno schema alle differenze pesate (mediante i coefficienti  $\omega_i$ ) sui punti vicini al punto  $u$ :

$$\frac{\partial d(u)}{\partial u} = \sum_{i=0}^{N-1} \omega_i \{d(u) - d(u_i)\} \quad \text{con } i = 0, \dots, N-1 \quad (2.11)$$

$$\sum_{i=0}^{N-1} \omega_i = 1$$

La soluzione a tale funzionale produce un set regolare di vettori spostamento che aderisce agli iniziali accoppiamenti basati sulla forma e che varia regolarmente nello spazio della superficie (Fig 2.9).

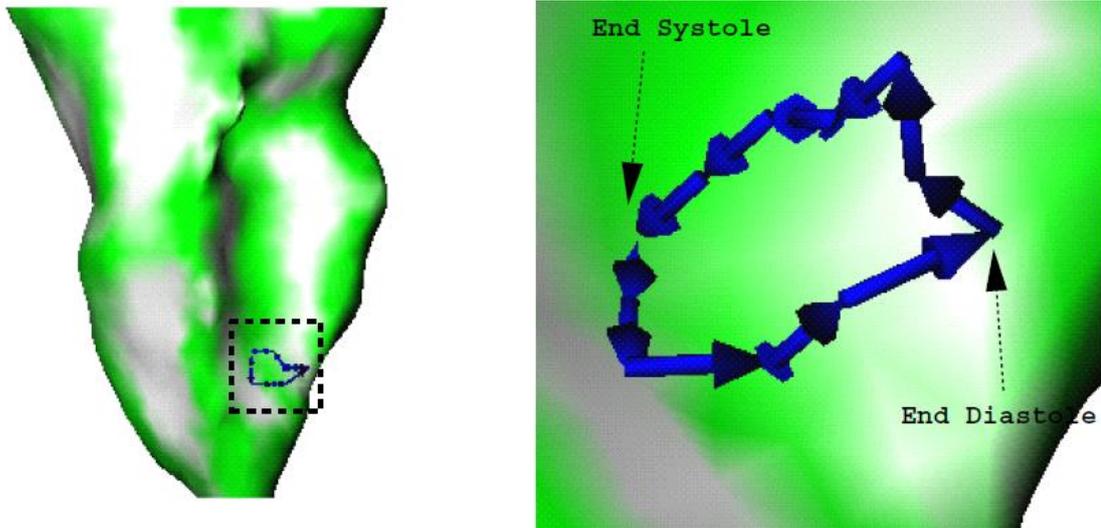


Figura 2.9: Traiettoria completa per uno punto endocardico sull'intero ciclo cardiaco sovrapposta alla mappa dell'energia potenziale della superficie endocardica all'istante di telesistole.

### 2.3.2 TRACKING CON SYMMETRIC NEAREST NEIGHBOR

Successivamente *Papademetris* (Papademetris 2000) sviluppò un sistema generale per la valutazione della deformazione di un tessuto molle a partire da sequenza di immagini MRI in cui la tecnica numerica deputata al tracking spaziale dei punti è basata su un algoritmo di shape tracking, avente come passo iniziale il metodo *Symmetric Nearest Neighbor* (SNN), procedura che permette una mappatura completa della superficie all'istante  $t_i$  con quella all'istante  $t_{i+1}$  e scevra da singolarità. Essa si articola essenzialmente in tre fasi:

- I. Per tutti i punti sulla superficie di partenza si cerca il nearest neighbor sulla superficie successiva servendosi di una metrica basata sulla distanza euclidea. In un approccio 2D per un punto  $p_1$  sulla curva  $c_1$  si cerca il punto corrispondente  $p_2$  sulla curva  $c_2$ . Poi per il punto  $p_2$  si stima il suo nearest neighbor  $\widehat{p}_1$  su  $c_1$ . Se  $p_1 = \widehat{p}_1$  allora  $(p_1, p_2)$  sono *symmetric nearest neighbor* e il matching viene validato, altrimenti scartato. Inoltre viene definito il vettore spostamento  $u(p_1) = p_2 - p_1$  e ogni punto sulla superficie  $s_1$  che ha un punto corrispondente sulla superficie  $s_2$  ha anche per definizione un vettore spostamento.
- II. Per tutti i punti su  $s_1$  che non hanno un vettore spostamento si cerca il nuovo vettore spostamento  $u_1$  mediando quelli dei vicini del primo ordine. Si trasla il punto in esame di  $u_1$  in  $\widehat{p}_1$ . Si cerca il nearest neighbor di  $\widehat{p}_1$  su  $s_2$  e lo si chiami  $p_2$ .

Si calcola il vettore  $u(p_1) = p_2 - \widehat{p}_1$  mentre  $p_2$  sarà il nuovo punto corrispondente di  $p_1$  (Fig. 2.11).

III. Si regolarizza il campo di spostamenti al fine di eliminare potenziali singolarità mediante uno tra i due seguenti approcci: uno smoothing basato sulla distanza euclidea (A) e uno basato sulla distanza di connettività (B):

- A. Per tutti i punti  $p_1$  su  $s_1$  e per le iterazioni dispari si trovi il vettore spostamento medio  $u_n$  tra quelli dei suoi vicini di primo ordine e si generi un nuovo vettore spostamento  $u(p_1) \rightarrow 0.75u(p_1) + 0.25u_n$ . Per le iterazioni pari si ripete lo step II.
- B. Per tutti i punti  $p_1$  su  $s_1$  si generi il set  $N$  contenente tutti i punti corrispondenti dei vicini del primo ordine di  $p_1$  su  $s_2$ . Si generi poi il set  $W$  contenente  $p_2$  e tutti i suoi vicini di primo ordine e per tutti questi si calcoli:

$$\widehat{p}_2 = \arg \min_{p \in W} \left( \arg \max_{q \in N} d_c(p, q) \right)$$

ovvero si cerca di trovare quel punto in  $W$  che sia il più vicino al baricentro di  $N$  secondo la connettività. Si chiami  $u(p_1) = \widehat{p}_2 - p_1$  mentre  $\widehat{p}_2$  sarà il nuovo punto corrispondente di  $p_1$  su  $s_2$ .

Il metodo B ha il vantaggio di affidarsi meno alla distanza euclidea e maggiormente alla geometria della superficie, nonostante sia computazionalmente più oneroso.

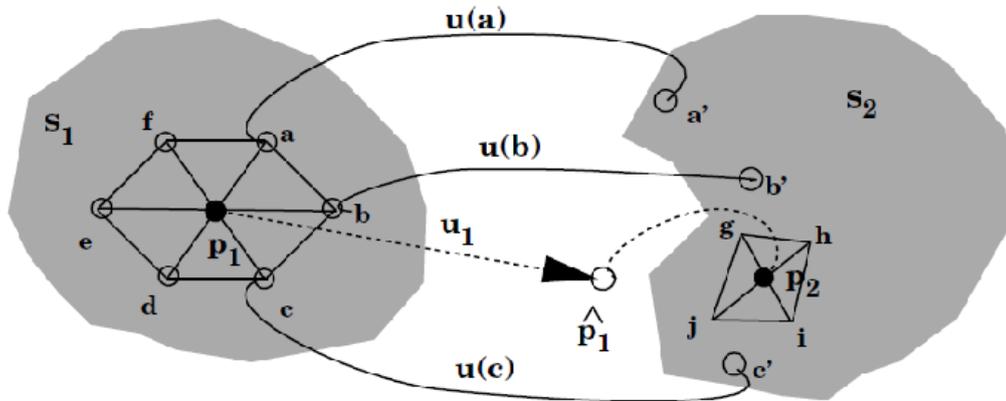


Figura 2.10: Algoritmo SNN in 3D. Una porzione della superficie  $s_1$  mostrata sulla sinistra centrata nel punto  $p_1$  avente come vicini del primo ordine  $a, b, c, d, e, f$ . Di questi  $a, b, c$  hanno SNN  $a', b', c'$  su  $s_2$  mentre i restanti compreso  $p_1$  stesso ne sono privi. Viene generata la prima stima del punto corrispondente di  $p_1$ ,  $\hat{p}_1$ , traslando lo stesso di un vettore  $u_1$  ottenuto mediando i vettori spostamento  $u(a)$ ,  $u(b)$ ,  $u(c)$ . Quindi  $\hat{p}_1$  viene mappato cercando il suo *asymmetric nearest point* su  $s_2$  ( $p_2$ ). Questo rappresenta il nuovo punto corrispondente di  $p_1$  su  $s_2$  mentre  $u(p_1) = p_2 - p_1$  è il relativo vettore spostamento.

Una volta applicato l'algoritmo SNN si procede nella costruzione di una finestra di ricerca  $W$ , contenente tutti i punti su  $s_2$  i quali hanno una distanza di connettività inferiore rispetto ad una soglia  $t$  da  $p_2$ , ovvero  $p_W \in W \mid d_c(p_2, p_W) < t$  (Fig. 2.12). Seguentemente viene implementata una ricerca in tale regione per individuare il punto  $\hat{p}_2$  con le proprietà di forma più vicine a quelle del punto selezionato  $p_1$ , ovvero si cerca quel punto che minimizza il funzionale di energia (2.06) impiegato da *Shi et al.* basato sulle curvatures principali  $k_1, k_2$ , secondo l'equazione (2.07). Il vettore spostamento stimato per ogni punto  $p_1$  risulta quindi  $u_1^m = \hat{p}_2 - p_1$ .

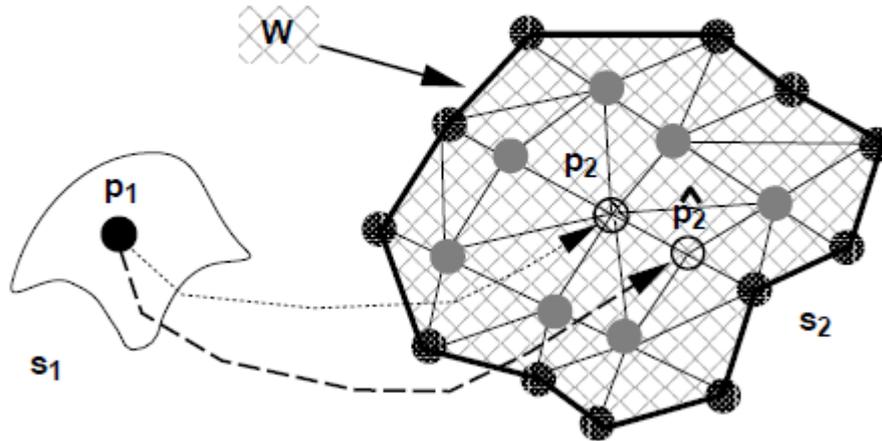


Figura 2.11: L’algoritmo di shape-tracking. Per un punto  $p_1$  sulla superficie di partenza è inizialmente generata una finestra  $W$  di punti corrispondenti plausibili attorno al punto  $p_2$  che rappresenta SNN di  $p_1$  sulla superficie deformata (in tal caso  $t=3$ ). In seguito il punto  $\hat{p}_2$  avente le proprietà di forma (in termini di curvatura) più simili a quelle di  $p_1$  viene selezionato come match point candidato.

### 2.3.3 ALGORITMO DI PARTENZA PER LA PRESENTE TESI

Per stimare la bontà del matching si utilizzano le misure (2.08),(2.09) tra le quali la prima presenta un segno negativo anteposto, rappresentando quindi una misura della ‘non-bontà’ del matching stesso.

Più recentemente *Conti et al.*(Conti, Votta et al. 2011) del dipartimento di Bioingegneria del Politecnico di Milano hanno sviluppato un tool semi-automatizzato per supportare la diagnosi di disfunzioni a carico del ventricolo sinistro da immagini di CMR. Per la detezione dei contorni endocardici è stato impiegato un metodo region-based basato sulla distribuzione del rumore dell’immagine mentre per l’epicardio un metodo edge-based basato sul gradiente dell’intensità del segnale nell’immagine. Il primo approccio prevede l’inserimento manuale nella cavità ventricolare del punto di inizializzazione, centro di una curva  $C$  la cui evoluzione è governata dalla distribuzione gaussiana:

$$p(I) = \frac{1}{\sqrt{2\pi\sigma}} \exp\left(-\frac{1}{2}\left(\frac{I(x,y) - \mu}{\sigma}\right)^2\right) \quad (2.12)$$

dove  $\mu$  e  $\sigma$  sono rispettivamente la media e la varianza del funzionale d’immagine  $I$ .

Matematicamente tale curva  $C$  è definita come quella curva centrata nel punto di inizializzazione selezionato e rappresentante lo *zero-level set* di una funzione  $\varphi$  definita su un dominio  $\Omega$  definita dalla seguente:

$$C = \{(x, y) \in \Omega: \varphi(x, y) = 0\}$$

Essa evolve secondo l'equazione (2.12) al fine di minimizzare il funzionale di immagine  $I$  (Fig 2.12A). L'evoluzione ha termine quando i termini di probabilità delle regioni interne eguagliano quelli delle regioni esterne, fino alla successiva regolarizzazione dei contorni.

Quest'ultima è stata ottenuta mediante una cinetica che non permettesse alla curvatura dei profili di eccedere il valore di quella del contorno tracciato. Tale procedura permette l'automatica inclusione delle trabecole e dei muscoli papillari che possono disturbare la visualizzazione dei contorni endocardici e che pertanto sono stati considerati parti integranti della cavità ventricolare (Fig 2.12B).

Il secondo approccio prevede l'applicazione del modello Malladi-Sethian in cui la velocità di evoluzione del contour è regolata dalla seguente legge:

(2.13)

$$\partial_t \varphi = v \nabla g \cdot \nabla \varphi - g(\lambda K - 1) |\nabla \varphi|$$

in cui  $K$  è la curvatura media,  $v$  e  $\lambda$  sono pesi mentre  $g$  rappresenta l'*edge indicator*, definito come

$$g = \left[ 1 + \left( \frac{|\nabla(I(x))|^2}{\alpha} \right)^{-1} \right] \quad (2.14)$$

ovvero una funzione non-crescente del gradiente dell'immagine iniziale  $I(x)$  in cui il parametro  $\alpha$  controlla la sensibilità al contour.

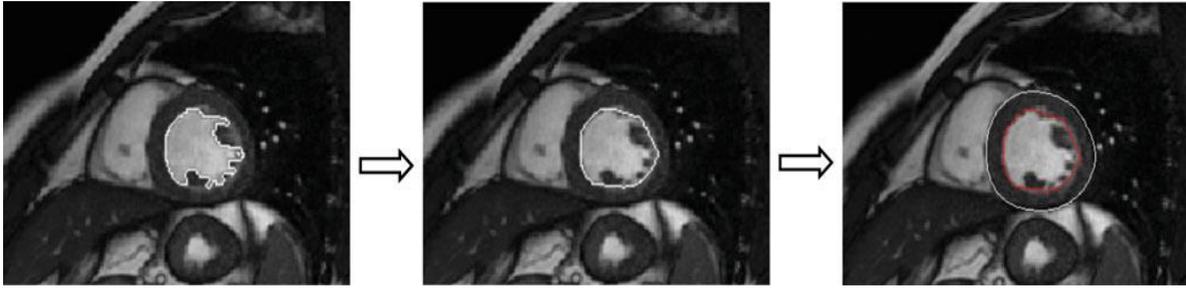


Figura 2.12: Schematizzazione della procedura per la detezione dei contorni. A) A partire dal punto di inizializzazione all'interno della cavità l'algoritmo inizia ad espandere il contour in cavità. B) In seguito un algoritmo per la regolarizzazione dei contorni viene applicato al fine di includere trabecole e muscoli papillari ottenendo quindi come risultato il contorno della superficie endocardica (bianco). C) Il modello Mellani-Sethian è applicato per la detezione del contorno epicardico (bianco) a partire da quello endocardico (rosso).

Nello studio sono stati calcolati volume e massa del miocardio, secondo un approccio di somma discreta di fette tridimensionali, e valutata la *wall motion* ventricolare: in corrispondenza della slice medio-ventricolare all'istante di fine diastole (*ED*) la sezione è stata suddivisa in sei segmenti per ognuno dei quali è stata calcolata la *regional fractional area* (*RFA*) come area locale percentuale (*REDA*) (Fig. 2.13).

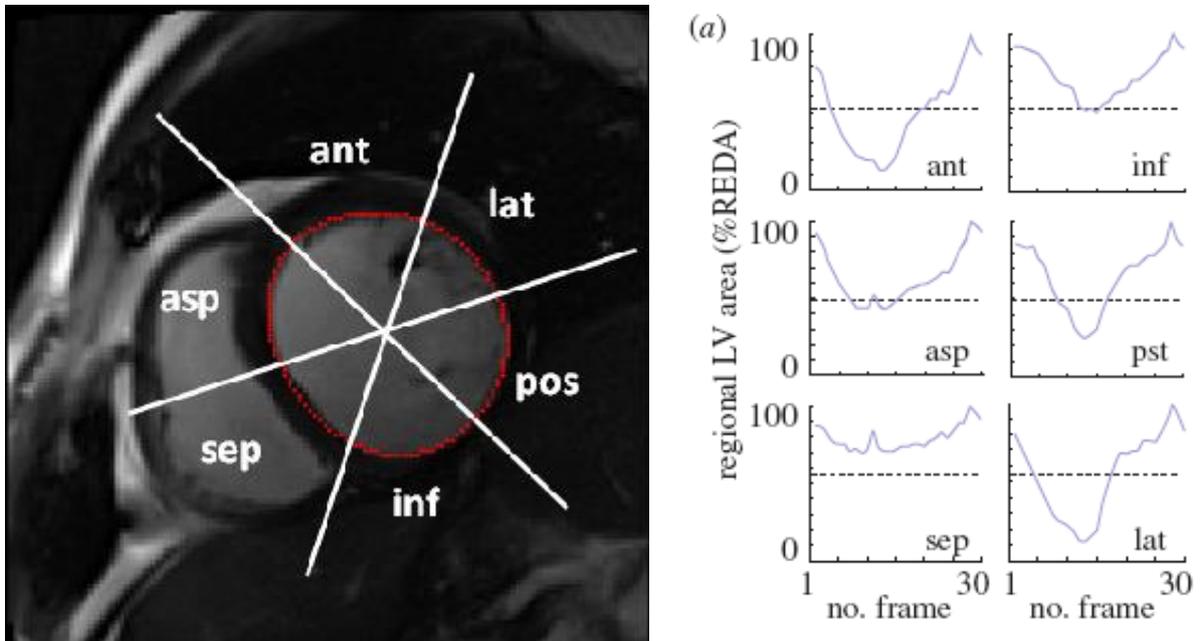


Figura 2.13: (a) Schematizzazione della definizione dei sei settori per l'interpretazione di *wall motion*: ant, anteriore; asp, antero-settale; sep, settale; inf, inferiore; pos, posteriore; lat, laterale; (b) Esempio di curve regionali *wall motion* ottenute dalla detezione dell'endocardio nel ciclo cardiaco per una slice a metà ventricolo.

La *regional fractional area change* (*RFAC*), tipico indice del movimento della parete (Mor-Avi 2000), è stata quantificata per i sei settori di ogni slice come differenza tra i valori massimi e minimi di *RFA*, secondo la seguente:

$$RFAC = \frac{REDA - RESA}{REDA} = \frac{FAC}{REDA}$$

Conseguentemente tali valori sono stati impiegati per definire la wall motion di ogni segmento come fisiologica ( $RFAC > 50\%$ ) o anormale ( $RFAC < 50\%$ ).

Le deformazioni locali nel miocardio sono state calcolate secondo le seguenti fasi:

- I. A partire dai dati segmentati è stato impiegato un metodo di ricostruzione slice-based per ottenere superfici endocardiche ed epicardiche 3D regolari e discretizzate secondo elementi triangolari a tre nodi (Fig. 2.14 a,b).
- II. All'istante di telediastole (ED) le superfici sono state suddivise in sei settori longitudinali e tre circonferenziali per un totale di 18 settori. Per ogni settore sono stati individuati i suoi 8 vertici e calcolate le curvatures come in Vieira&Shimada (Vieira and Shimada 2005) (Fig. 2.14 c).

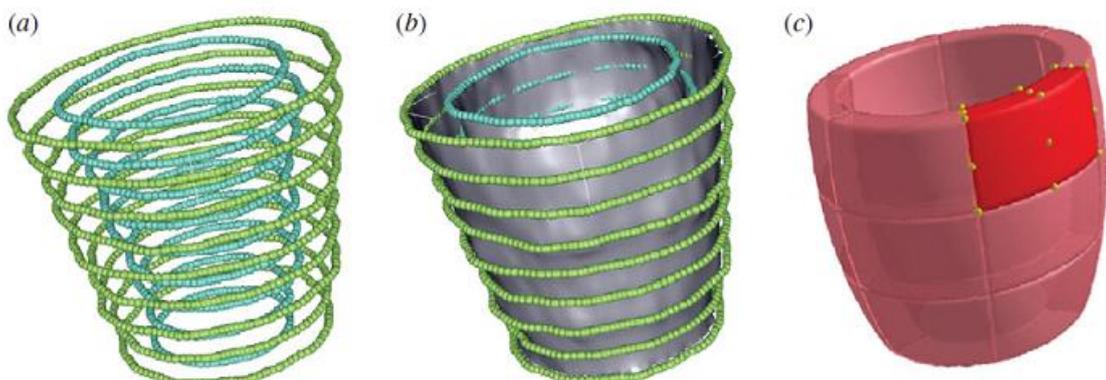


Figura 2.14: (a)Punti ottenuti dal campionamento dei contorni endocardici (blu) ed epicardici (verde). (b) Superfici endocardiche ed epicardiche tridimensionali e regolarizzate. (c) Sketch dei segmenti in cui è stato settorizzato il ventricolo.

- III. Per tutti i nodi di ogni settore si è implementata una ricerca *nearest neighbor* assumendo che la posizione di un dato punto  $p$  e le sue proprietà di forma varino con continuità nell'arco del ciclo cardiaco e che pertanto subisca piccole deformazioni in intervalli di tempo ristretti. Data  $\mathbf{x}_{t,i}$  la posizione del generico nodo  $i$  al tempo  $t$  sulla superficie triangolata la nuova posizione  $\mathbf{x}_{t+1,i}$  all'istante  $t+1$  è quella che minimizza il seguente funzionale:

$$\begin{aligned} \varphi(\mathbf{x}_{t+1}, \mathbf{x}_t, \mathbf{x}_0) = & a_1 \left( |\mathbf{x}_{t+1,i} - \mathbf{x}_t|^2 \right) + a_2 \left( (K_{t+1,i}^1 - K_{t,i}^1)^2 \right) + (K_{t+1,i}^2 - K_{t,i}^2)^2 + \\ & a_3 \left( |\mathbf{x}_{t+1,i} - \mathbf{x}_0|^2 \right) \end{aligned} \quad (2.15)$$

dove  $K_1$  e  $K_2$  sono le componenti principali del tensore di curvatura,  $\mathbf{x}_0$  è la posizione all'istante ED e  $a_1, a_2, a_3$  sono tre coefficienti scalari definiti in base al peso che si vuole dare ai termini relativi: il primo rappresenta lo spostamento euclideo del punto  $p$ , il secondo la variazione nella forma locale in termini di curvatures principali mentre il terzo entra in gioco durante la fase diastolica modellizzando il ritorno del punto tracciato alla sua posizione iniziale.

- IV. Un campo di spostamenti continuo è stato generato all'interno di ogni settore trattando quest'ultimo come elemento finito esaedrico a otto nodi. E' stato definito un sistema di coordinate locale  $\mathbf{s}=(s_1, s_2, s_3)$  in cui  $s_1, s_2, s_3$  sono allineati rispettivamente lungo la direzione circonferenziale, radiale e assiale di un sistema di riferimento cilindrico con l'asse  $z$  diretto come l'asse del ventricolo. Coordinate e spostamenti di ogni punto nel settore sono stati calcolati interpolando quelli degli otto vertici mediante funzioni di forma lineari:

$$\begin{cases} \mathbf{x}(\mathbf{s}) = \sum_{i=1}^8 N_i(\mathbf{s}) \cdot \mathbf{x}_i \\ \mathbf{u}(\mathbf{s}) = \sum_{i=1}^8 N_i(\mathbf{s}) \cdot \mathbf{u}_i \end{cases} \quad (2.16)$$

Seguentemente il tensore sforzo viene calcolato, al centro del settore, come

$$\mathbf{E} = \frac{1}{2}(\mathbf{C} - \mathbf{I}) = \frac{1}{2}(\mathbf{F}^T \mathbf{F} - \mathbf{I}) = \frac{1}{2}[(\mathbf{H} + \mathbf{I})^T (\mathbf{H} + \mathbf{I}) - \mathbf{I}] = \frac{1}{2}[\mathbf{H} + \mathbf{H}^T + \mathbf{H}^T \mathbf{H}] \quad (2.17)$$

dove  $\mathbf{C}$  è il tensore di sforzo simmetrico di Cauchy-Green,  $\mathbf{F}$  è il tensore gradiente di deformazione definito come la derivata della posizione corrente  $\mathbf{x}$  rispetto alla posizione iniziale  $\mathbf{X}$ ,  $\mathbf{H}$  è il tensore gradiente di spostamento dato da:

$$\mathbf{H} = \frac{\partial \mathbf{u}}{\partial \mathbf{X}} = \frac{\partial \mathbf{u}}{\partial \mathbf{s}} \cdot \frac{\partial \mathbf{s}}{\partial \mathbf{X}} = \sum_{i=1}^8 \mathbf{U}_i \frac{\partial N_i}{\partial \mathbf{s}} \cdot \mathbf{J}^{-1} \quad (2.18)$$

dove  $\mathbf{J}$  è la matrice jacobiana che mappa le coordinate globali in quelle locali, ovvero  $\mathbf{J} = \partial \mathbf{x} / \partial \mathbf{s}$ .

- V. Per i sei vertici dell'estremità basale dell'endocardio e per i sei vertici della sua estremità apicale è stato calcolato l'angolo di rotazione medio in funzione del tempo. In un sistema di riferimento ortonormale esso è definito come:

$$\theta_{rot}(t) = \frac{1}{6} \sum_{i=1}^6 \left[ \tan^{-1} \frac{y_i(t)}{x_i(t)} - \tan^{-1} \frac{y_i(0)}{x_i(0)} \right]$$

in cui valori positivi corrispondono a rotazioni antiorarie viste dall'apice. La torsione ventricolare è stata quindi calcolata come:

$$torsione(t) = \theta_{rot}^{apical} - \theta_{rot}^{basal}$$

Il metodo per il calcolo delle deformazioni è stato testato sia mediante l'impiego di un fantoccio virtuale sia valutandolo su un paziente sano e due pazienti ischemici con diverso grado di severità della patologia. (Fig 2.15).

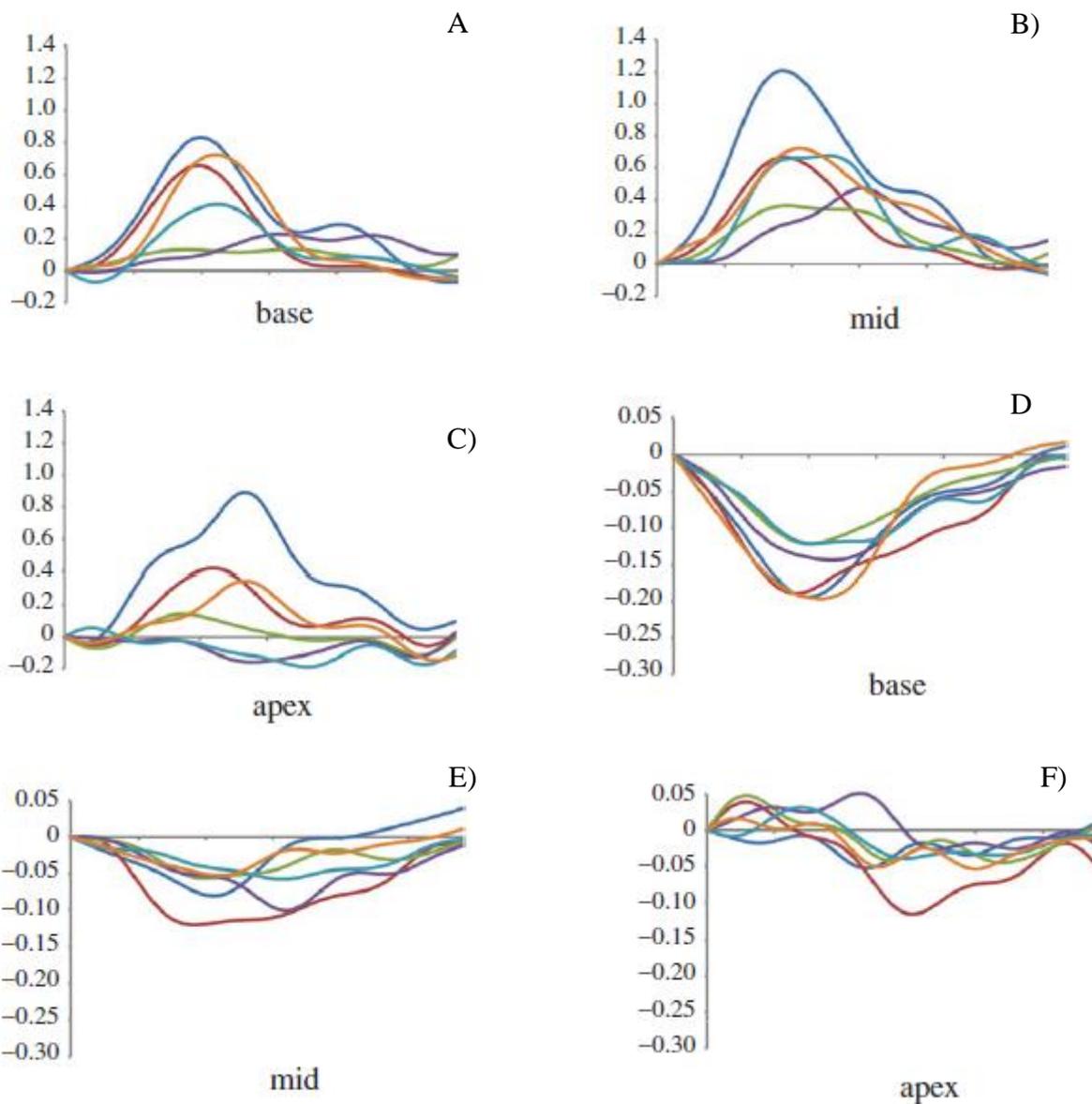


Figura 2.15: Curve di deformazione radiale (A-C) e circonferenziale (D-F) per i sei settori del livello basale, mediale ed apicale del primo dei due soggetti patologici indagati.

### 3. METODI

Il presente lavoro di tesi verte sullo sviluppo e sull'ottimizzazione di un algoritmo per il calcolo delle deformazioni locali del ventricolo sinistro a partire da immagini CMR. Esso viene presentato in forma completamente automatizzata mediante l'impiego di una interfaccia grafica completa, al fine di permettere l'utilizzo delle procedure di estrazione ed elaborazioni dei dati MRI a partire dal lavoro di *Conti et al.* descritto nel Capitolo precedente, per mezzo di uno strumento user-friendly al personale clinico. Esso è stato interamente sviluppato in ambiente MATLAB<sup>®</sup> (The Mathworks, Inc., Natick, MA, USA). L'algoritmo è stato quindi testato su un gruppo di 6 pazienti di cui si dispone dei dati di deformazione ottenuti tramite CMR tagging, utilizzati come *gold standard* per validare le deformazioni calcolate.

Il percorso logico seguito si articola essenzialmente in tre fasi principali: la costruzione della geometria del ventricolo, il calcolo della curvatura e il calcolo delle deformazioni. Per ognuna di esse si è attuata un'analisi di sensitività volta al miglioramento o al perfezionamento degli algoritmi impiegati da *Conti et al.* (Conti, Votta et al. 2011) e alla proposta di eventuali soluzioni alternative. L'intero processo di calcolo delle deformazioni radiali e circonferenziali è stato quindi condensato in un unico software automatizzato e velocizzato, in modo che i tempi di attesa derivanti dall'esecuzione delle singole operazioni diventino compatibili con un'applicazione *real-time*. Nei seguenti paragrafi vengono presentate ed analizzate in dettaglio le singole fasi costituenti tale processo, all'interno delle quali sarà descritta parallelamente l'implementazione della rispettiva interfaccia grafica. Di seguito è proposto un diagramma di flusso illustrante la *pipeline* dell'intero lavoro in cui sono evidenziati i dati di input e di output al sistema e lo stadio iniziale di segmentazione, come unica vera operazione eseguita e controllata dall'utente.

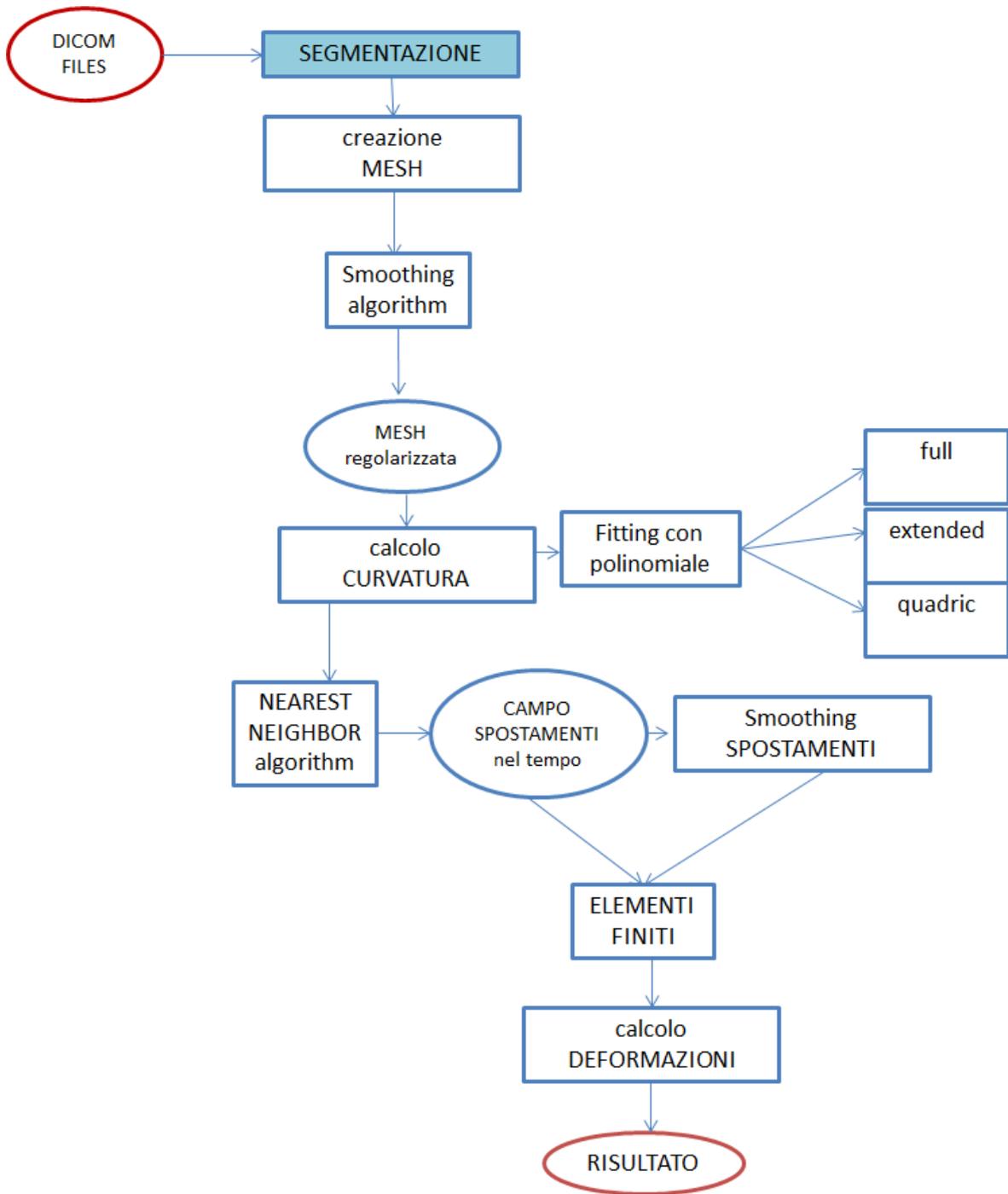


Tabella 1: Diagramma di flusso di tutte le fasi in cui il lavoro si è articolato

### 3.1 SEGMENTAZIONE

Preliminarmente allo sviluppo dell'algoritmo è stato necessario segmentare le immagini DICOM di 6 pazienti sottoposti a CMR presso il Cardiocentro Ticino di Lugano, inseriti in uno studio diretto alla valutazione degli effetti della dissincronia sulla funzionalità regionale del ventricolo. Tali soggetti sono stati quindi interessati da fenomeni di mancata sincronia cardiaca di origine sia ischemica che non ischemica.

Le acquisizioni CMR sono state effettuate impiegando uno scanner Siemens 3T. Sono state acquisite nel tempo tre slice standard in asse lungo (2,3,4 camere) e uno stack di 18 slice in asse corto a partire dall'anello atrio-ventricolare fin sotto l'apice mediante una sequenza GR (*Gradient Recalled Echo*) (acquisition matrix 256x216, repetition time = 60.4 ms, echo time = 1.32 ms, flip angle = 36°). Quest'ultima è caratterizzata da 25 frame campionati nell'arco dell'intero ciclo cardiaco, slice dallo spessore di 8 mm distanziate tra loro da una distanza di 7.2 mm (con un overlap quindi di 0.8 mm) e una risoluzione spaziale nel piano di 1.372 mm per pixel.

I contorni ventricolari sono stati ricostruiti segmentando la superficie endocardica ed epicardica di tutte le sezioni del ventricolo disponibili in asse corto e per tutti i frame acquisiti. A seguito dell'identificazione della slice più basale, come la prima fetta sotto il piano della valvola aortica, e della slice più apicale come l'ultima fetta in cui il ventricolo risulta visibile. In analogia a quanto fatto da *Conti et al.* (Conti, Votta et al. 2011), il tracciamento semi-automatico è stato realizzato mediante un software sviluppato dal Laboratorio di elaborazione dati, segnali e immagini biomediche presso il Dipartimento di Bioingegneria del Politecnico di Milano.

La detezione del profilo endocardico è stata basata sulla conoscenza preliminare della distribuzione statistica dei livelli di grigio nelle immagini cliniche, descritta nel capitolo precedente ed espressa dall'equazione (2.12). L'inizializzazione è richiesta in corrispondenza della prima slice e consiste nel selezionare un punto all'interno della cavità ventricolare: l'algoritmo procede processando le slice successive inizializzandole con il contorno ottenuto alla fetta precedente opportunamente ridimensionato.

Nei casi in cui il risultato della segmentazione non si sia rilevato soddisfacente l'utente è intervenuto o modificando i parametri di espansione del profilo, quali raggio del cerchio di inizializzazione e il numero di iterazioni, o correggendo manualmente i contorni sull'immagine.

Per il tracciamento della superficie epicardica, invece, si è utilizzato il modello descritto dalle equazioni (2.13,2.14) che include un termine di evoluzione dipendente dalla curvatura, un termine di propagazione dell'espansione e uno di convezione basato sul gradiente dell'immagine  $I$ . All'istante iniziale viene richiesta un'inizializzazione del profilo mentre nei frame successivi l'inizializzazione è ottenuta applicando una procedura di 'erosione' morfologica del contorno epicardico ottenuto all'istante precedente. L'evoluzione del contorno giungerà ad uno stato stazionario nell'istante in cui i termini geometrici e di espansione eguagliano il contributo convettivo. Analogamente all'endocardio, la regolarizzazione è stata effettuata applicando un movimento di curvatura modificato. Rispetto all'identificazione del profilo endocardico, la detezione dei contorni epicardici è risultata problematica per diversi fattori quali il basso contrasto con la regione polmonare posteriore alla struttura ventricolare e la presenza di punti in cui la superficie epicardica si assottiglia a tal punto da diventare difficilmente identificabile. Pertanto l'intervento dell'utente è risultato più consistente, andando ad introdurre un sensibile grado di variabilità operatore-dipendente e contribuendo ad allargare i tempi dedicati al processo di segmentazione.

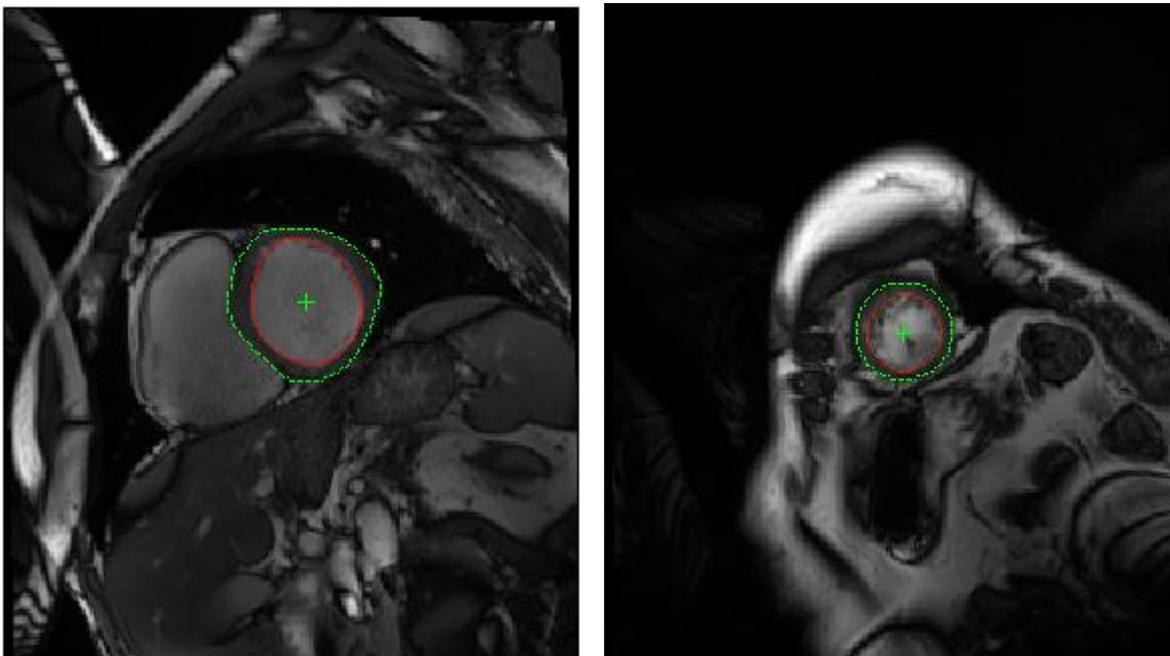


Figura 3.1: Risultato del tracciamento del contorno endocardico ed epicardico per la slice basale (sinistra) ed apicale (destra) del primo frame del paziente CRT002

### 3.2 GENERAZIONE DELLA MESH

Il file contenente i dati da segmentazione relativi al singolo paziente rappresenta l'ingresso vero e proprio al tool sviluppato. Data la possibile rumorosità dei contorni, legata essenzialmente alla limitata risoluzione nel piano, si è cercato di rendere la distribuzione dei punti intorno al baricentro di ogni slice più uniforme, in modo da evitare la presenza di addensamenti o lacune di punti: a tal fine si è realizzata un'interpolazione degli stessi mediante una serie di Fourier seguita da un suo ricampionamento basato sulla coordinata angolare, una volta passati ad un sistema di riferimento polare. Al decrescere di tale angolo quindi si ottiene un campionamento dei punti più fitto e nel caso specifico si è fissato il numero di campioni a 36 corrispondente ad un punto ogni  $10^\circ$ . Risulta chiaro come da tale scelta dipenda sia il numero sia la forma degli elementi della mesh risultante: un eccessivo campionamento circonferenziale, preponderante rispetto alla densità di punti imposta in direzione longitudinale dalla distanza tra le slice, porterebbe ad una mesh ad elementi notevolmente compressi in senso verticale e quindi con cattivo *aspect ratio*. In seguito è

fornito un esempio che permette di apprezzare il miglioramento derivante dal campionamento in serie di Fourier rispetto al contour originale (Fig 3.2).

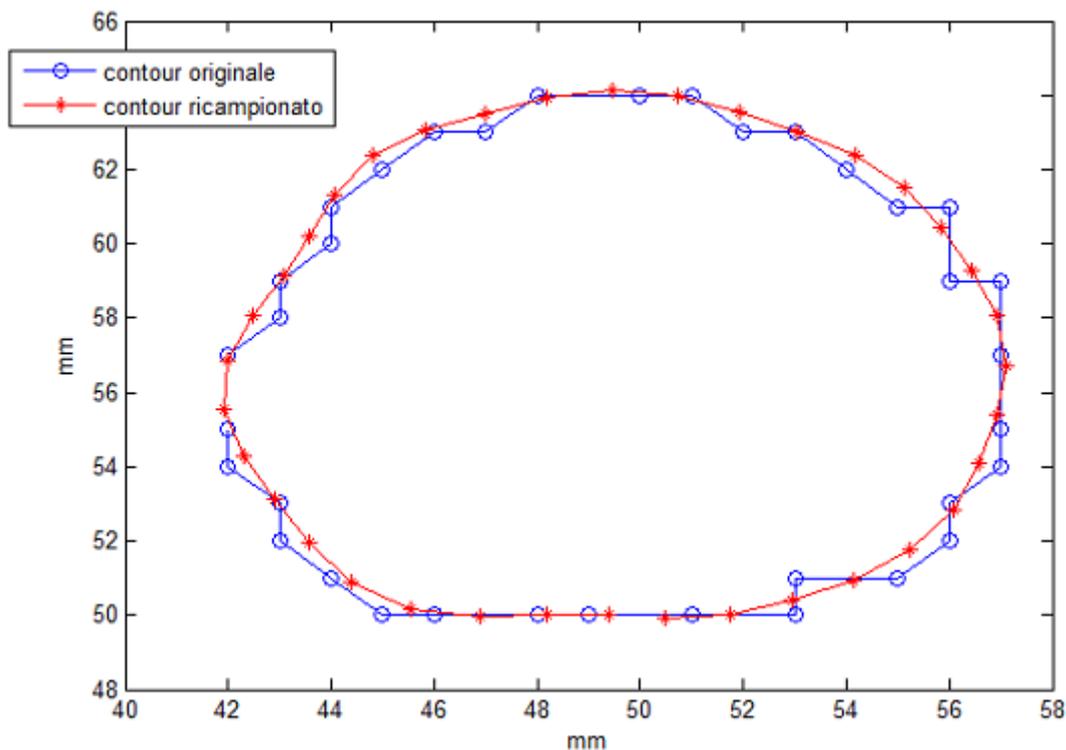


Figura 3.2: Illustrazione del campionamento della slice apicale dell'endocardio del paziente CRT001. Contour prodotto dalla segmentazione (blu) e contour derivante da un ricampionamento a  $10^\circ$  dopo interpolazione con serie di Fourier (rosso).

Ottenuto tale risultato per ogni piano ventricolare per il contorno endocardico e per quello epicardico, è stata creata una matrice di connettività in modo che punti situati in posizioni corrispondenti su slice successive vengono connessi a formare un reticolo di elementi triangolari, a partire dalla slice più basale scendendo verso l'apice. Come illustrato dalla Figura 3.3 il primo elemento generato a partire dalle prime due slice viene formato connettendo rispettivamente i punti  $i$ ,  $i+1$ ,  $i+N+1$ , dove  $N$  rappresenta il numero di campioni per slice, ordinati in senso antiorario: tale criterio di numerazione deve essere rispettato per ogni elemento della mesh al fine di garantire l'equiversità delle normali ai singoli elementi. Il secondo elemento nascerà dalla connessione dei nodi  $i$ ,  $i+N+1$ ,  $i+N$  in cui il nodo  $i+N$  rappresenta il primo nodo nella seconda slice, e così iterativamente.

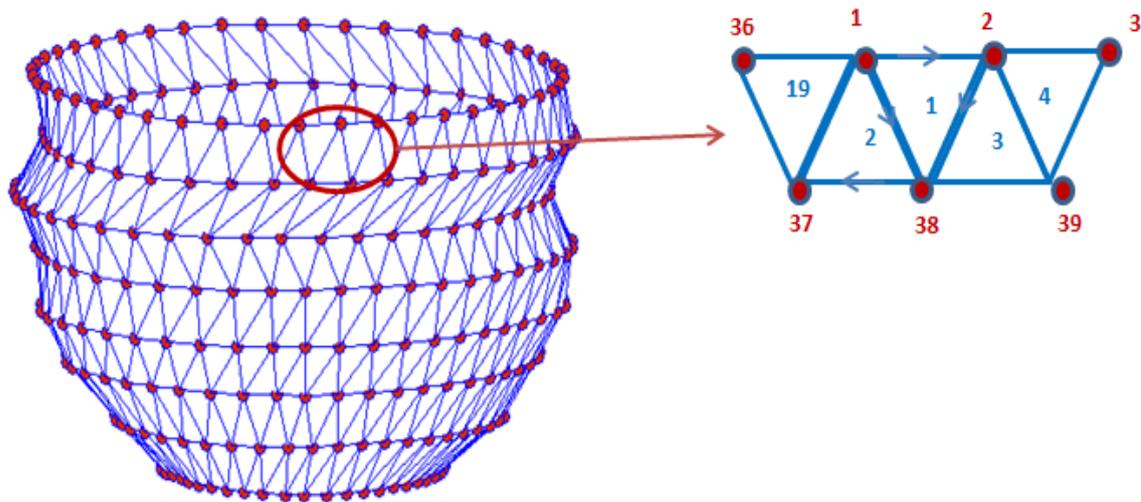


Figura 3.3: Illustrazione del procedimento di costruzione della mesh. L'elemento 1 nasce dalla connessione ordinata dei nodi 1,2,38, l'elemento 2 dai nodi 1,38,37 e procedendo in analogia iterativamente per tutti i nodi di ogni singola slice. Si ricorda come la connettività segua un criterio di numerazione ordinata in senso antiorario cosicché l'elemento 1 verrà indicato, per esempio, come costituito dai nodi [1 2 38].

Il maggiore limite reso visibile dalla costruzione della mesh consiste nella sua distorsione in presenza di disallineamento delle fette ventricolari: questa complicazione è essenzialmente legata alla tecnica di estrazione dei punti a partire da immagini esclusivamente in asse corto. Durante la scansione MR, infatti, ogni slice viene acquisita nel tempo durante un'apnea del paziente, pertanto un disallineamento delle fette può essere causato da vari fattori tra i quali la diversità delle singole apnee e il movimento del paziente durante tra apnee stesse. L'inevitabile traslazione delle fette produce come risultato visibile una geometria dai profili spigolosi ed irregolari che da un lato si discostano dall'effettiva morfologia del ventricolo e dall'altro inficiano l'affidabilità delle fasi successive dell'algoritmo, *in primis* il calcolo delle curvature, che è fortemente dipendente dalla regolarità della mesh generata.

### 3.3 REGOLARIZZAZIONE DELLA MESH

#### 3.3.1 ALGORITMI DI SUDDIVISIONE

Allo scopo di ottenere una distribuzione di curvature regolare, è stato necessario procedere all'infittimento e alla regolarizzazione della mesh costruita come descritto nel paragrafo precedente. A tal proposito ci si è serviti di uno degli algoritmi di suddivisioni adottati da *Goktepe et al.* (Göktepe, Bothe et al. 2009). Essi si raggruppano essenzialmente in due classi, in base alle modalità di generazione dei nuovi nodi: schemi di interpolazione e schemi di approssimazione.

La prima classe include schemi in cui la posizione iniziale dei nodi della mesh grezza di partenza viene conservata durante il processo di infittimento. Il risultato dell'iterazione di tale algoritmo di suddivisione consiste in una mesh di elementi triangolari più regolari, tuttavia non elimina le discontinuità nella derivata nei punti originari della superficie di partenza e non contribuisce, inoltre, ad una variazione graduale della sua curvatura nello spazio.

La seconda classe include schemi che ad ogni iterazione introducono un nuovo intero set di posizioni nodali: i nodi di partenza quindi non mantengono le proprie posizioni iniziali, e il processo di refinement della mesh genera degli errori di approssimazione che crescono al crescere del numero di iterazioni dell'algoritmo. Contrariamente agli algoritmi di interpolazione, gli schemi di approssimazione possono generare superfici limite di classe  $C^1$ , aventi cioè derivata seconda continua, e dotate pertanto di curvature ben definite. Nella Figura 3.6 è possibile comparare direttamente i risultati derivanti da tre iterazioni dello schema interpolante e di quello approssimante a partire dalla medesima mesh di controllo.

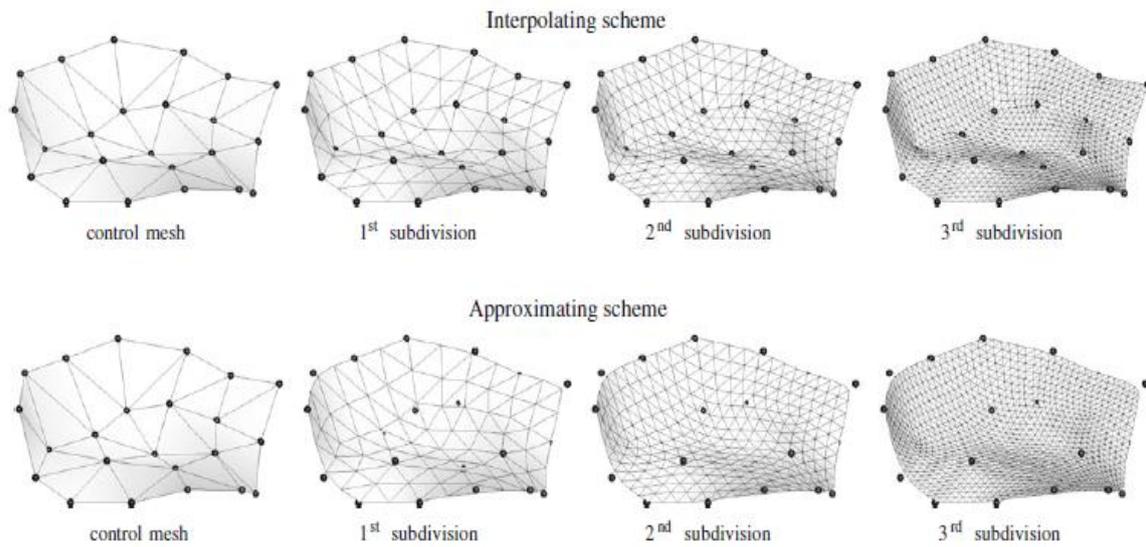


Figura 3.4: Schema di interpolazione (sopra) e di approssimazione (sotto) basato su una mesh di controllo di 23 nodi (sinistra) e il risultato di tre interazioni dell’algoritmo. Il primo genera superfici contenenti tutti i punti originari ma la cui derivata prima non è continua nei punti originari, il secondo genera superfici non contenenti tutti i nodi di partenza ma di classe  $C^1$  (Göktepe, Bothe et al. 2009).

Tali schemi approssimazione si basano su una fase di generazione di nuovi punti e una seconda fase di aggiornamento delle coordinate dei punti iniziali.

La prima si articola nei seguenti due passi:

- a) Per ogni nodo della mesh all’inizio della  $k$ -esima iterazione viene definita una maschera formata da tutti gli elementi cui il nodo appartiene (Fig. 3.5).
- b) Le coordinate dei punti alla  $k+1$ -esima iterazione vengono calcolate come media pesata delle coordinate nodali degli  $N$  nodi appartenenti alla maschera alla  $k$ -esima iterazione; Ai nodi  $\mathbf{x}_0^k$  vengono assegnate nuove coordinate  $\mathbf{x}_0^{k+1}$  secondo la seguente relazione:

$$\mathbf{x}_0^{k+1} = (1 - vw)\mathbf{x}_0^k + \sum_{i=1}^N w\mathbf{x}_i^k$$

dove  $w$  è il peso impiegato, in genere funzione della valenza  $v$  del nodo originario, ovvero dal numero di lati ad esso connessi (Loop 1987).

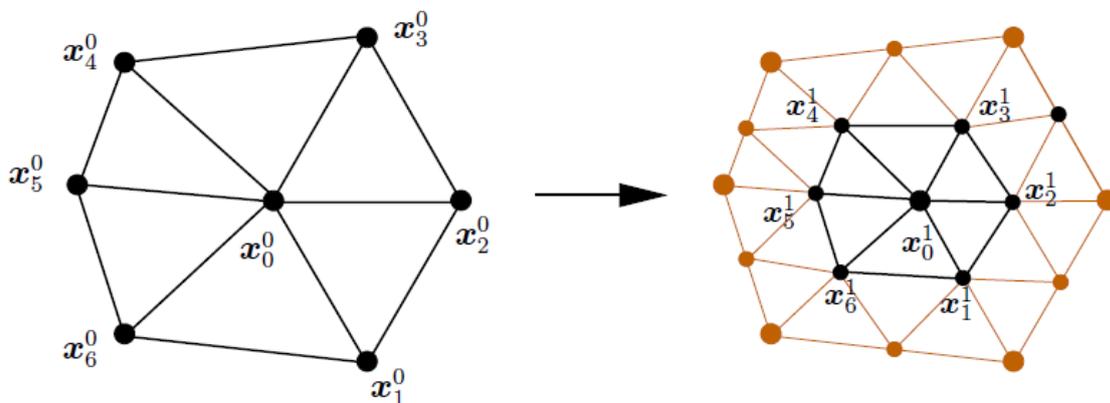


Figura 3.5: Aggiornamento delle coordinate nodali in uno schema di approssimazione: (sinistra) Maschera usata per l'aggiornamento del nodo  $x_0$  all'iterazione 0. (destra) La stessa maschera mostrata in una porzione più ampia della mesh a valle dell'aggiornamento delle coordinate.

La tecnica di generazione dei nuovi punti, invece, si articola nei seguenti tre passi:

- a) Gli elementi triangolari sulla superficie sono selezionati a coppie, in modo da ottenere delle nuove maschere di refinement composte da due triangoli con un lato in comune (Fig. 3.6a);
- b) Sul lato comune ai due triangoli della maschera viene generato un nuovo nodo, le cui coordinate sono date dalle media pesate delle coordinate dei quattro nodi della maschera di partenza, secondo la seguente relazione (Fig. 3.6b-3.7b):

$$x_I^{k+1} = \frac{1}{8} [3x_0^k + x_{I-1}^k + 3x_I^k + x_{I+1}^k]$$

- c) Essendo ogni lato esterno di una singola maschera lato interno della maschera adiacente, viene ripetuta tale operazione per tutti i quattro lati; in tal maniera da ognuno dei due triangoli vengono formati quattro nuovi triangoli una volta connessi i quattro nodi di partenza con i nuovi cinque nodi generati (Fig. 3.6c).

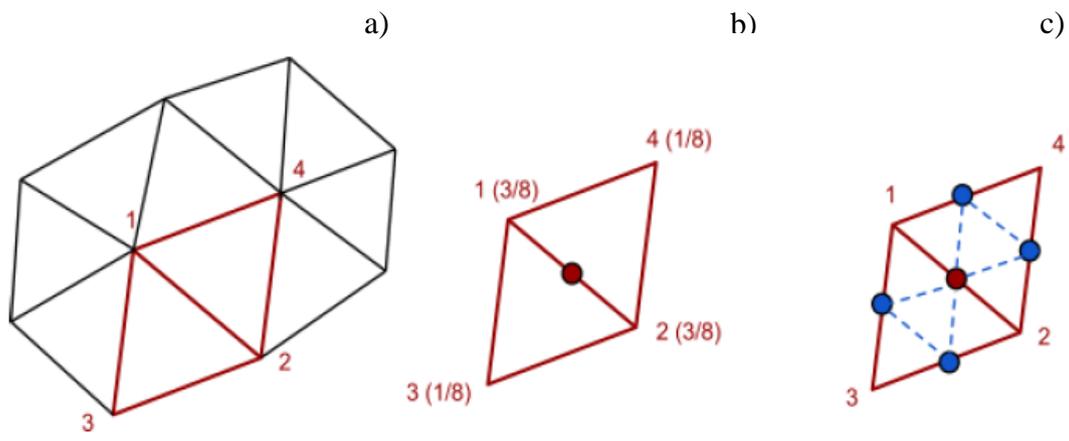


Figura 3.6: a) Maschera di affinamento per la suddivisione. I numeri in rosso rappresentano gli indici dei nodi appartenenti alla maschera. B) Un nuovo nodo è generato sul lato comune mediante media pesata delle coordinate dei nodi della maschera. In parentesi sono

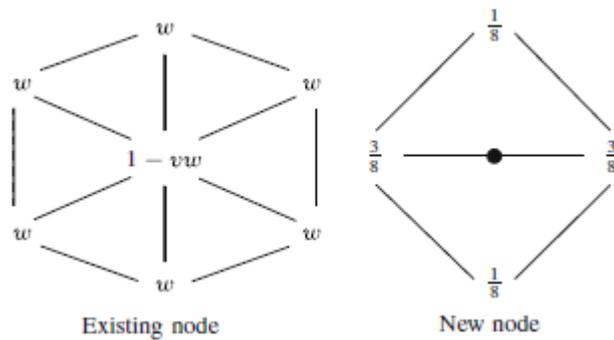


Figura 3.7: Maschera di affinamento della mesh per algoritmi di approssimazione. (Sinistra) Schema di aggiornamento per la posizione dei nodi originari. (Destra) Schema di costruzione dei nuovi nodi, come per gli schemi di interpolazione.

### 3.3.2 TRATTAMENTO DELLE BOUNDARY

Data la sua struttura, l'algoritmo di suddivisione necessita di una modifica per trattare i bordi delle superfici (*boundary*), in quanto in questi casi non è possibile la costruzione della maschera preliminare alla costruzione dei nuovi elementi. Nella nostra applicazione, al fine di ovviare a tale problema, si è impiegata la tecnica del *mirroring*, che consiste nel servirsi di nodi artificiali (fittizi) per generare delle immagini speculari della mesh originale rispetto al bordo considerato.

In particolare, per ciascun segmento al bordo viene generato un vertice temporaneo, la cui posizione è definita dalle seguenti, in riferimento alla Fig. 3.8:

$$x_4^0 = x_5^0 + x_0^0 - x_6^0 \quad x_3^0 = x_0^0 + x_2^0 - x_1^0$$

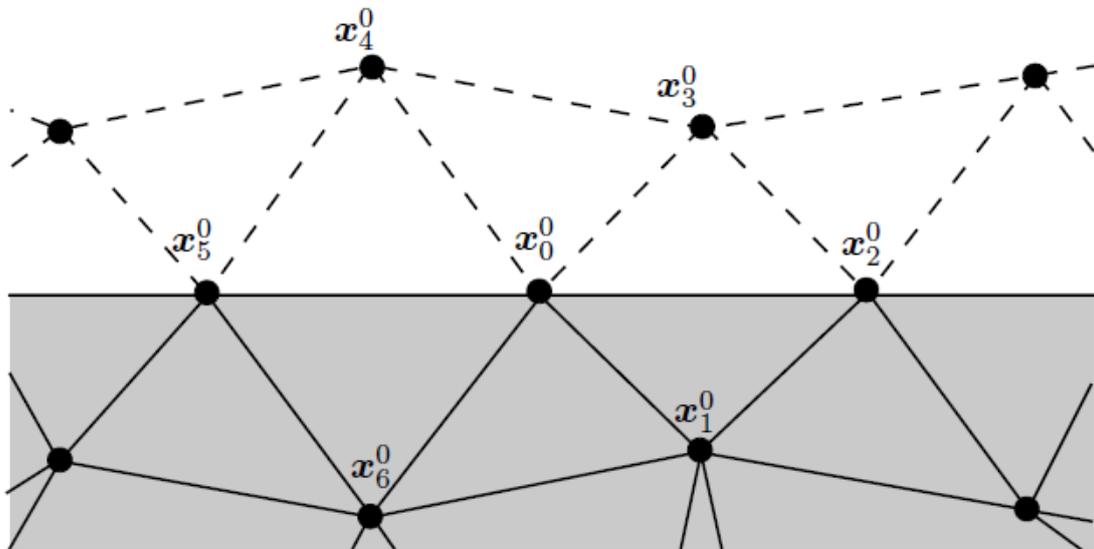


Figura 3.8: Procedimento di mirroring effettuato al bordo (Cirak 2000).

In tal maniera è possibile creare delle maschere di refinement fittizie che permettono di calcolare la posizione dei nuovi nodi situati sui lati di bordo, applicando l'algoritmo di suddivisione descritto anche per la boundary.

Anteponendo la necessità di disporre di mesh dai contorni essenzialmente regolari, anche se caratterizzate da un sensibile errore di approssimazione rispetto alla possibilità di avere geometrie più fedeli alla struttura di partenza ma non regolari, si è scelto per il nostro set di pazienti di impiegare come algoritmo di suddivisione quello approssimante.

### 3.3.3 CALCOLO DEI VOLUMI VENTRICOLARI

Per la seconda classe di schemi introdotti nel paragrafo 3.3.1 l'errore di approssimazione viene quantificato mediante differenti norme, come quella dell'errore quadratico medio o dell'errore medio. Nel nostro caso abbiamo quantificato la variazione volumetrica subita dalla mesh per tutti i 6 pazienti esaminati, in modo da apprezzare le variazioni del volume ventricolare al variare del numero di iterazioni dell'algoritmo. Il valore del volume iniziale è stato calcolato come somma discreta dei volumi dei cilindroidi costruiti nella cavità ventricolare, aventi come area  $A$  quella contenuta dal profilo endocardico sul singolo piano in asse corto e altezza lo spessore della fetta  $th$  (*Disk Summation Method*)(Rudski, Lai et al. 2010). I volumi vengono estrusi a partire dalla slice basale per tutti i piani eccetto quello apicale (Fig 3.9), come espresso dalla seguente relazione:

$$V_{iniz} = \sum_{i=1}^{numslice-1} A_i * th$$

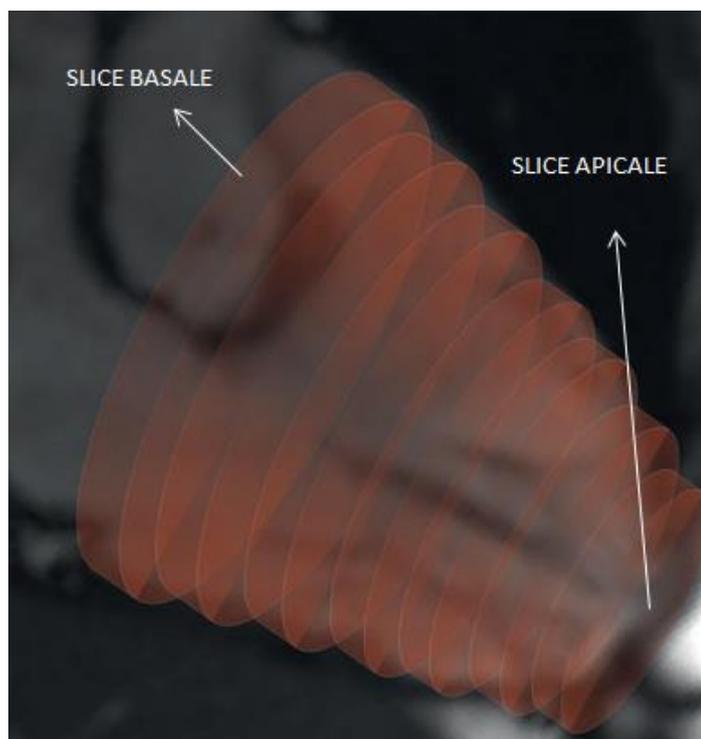


Figura 3.9: Illustrazione del Disk Summation Method. A partire dai contorni su ogni *slice* vengono creati cilindroidi dalla base all'apice aventi altezza pari allo spessore della *slice* stessa.

Nelle seguenti tabelle sono raccolti i risultati relativi al calcolo dei volumi della cavità ventricolare secondo il *Disk Summation Method* (DSM), dei volumi racchiusi dalla mesh di partenza e della variazione tra quelle regolarizzate mediante l'applicazione di 1 e 2 iterazioni dell'algorithm di suddivisione e quella iniziale. I volumi sono stati calcolati agli istanti di fine diastole (ED) e di fine sistole (ES) (Tab. 2).

PAZIENTE	$V_{DSM}$ [ml]	DIASTOLE		
		$V_{MESH}$ [ml]	$\Delta V$ [%]	
			1 ITER	2 ITER
<b>CRT001</b>	120	134	-5.4	-6.6
<b>CRT002</b>	229	237	-1.8	-2.1
<b>CRT003</b>	154	153	-2.0	-2.4
<b>CRT004</b>	239	239	-3.0	-3.5
<b>METH003</b>	103	95	-1.9	-2.3
<b>METH004</b>	167	167	-2.8	-3.4

PAZIENTE	V <sub>DSM</sub> [ml]	SISTOLE		
		V <sub>MESH</sub> [ml]	ΔV [%]	
			1 ITER	2 ITER
<b>CRT001</b>	80	92	-6.4	-7.5
<b>CRT002</b>	158	173	-1.8	-2.2
<b>CRT003</b>	104	108	-3.0	-3.5
<b>CRT004</b>	201	208	-3.3	-3.9
<b>METH003</b>	59	58	-2.2	-2.7
<b>METH004</b>	99	114	-3.5	-4.1

Tabella 2: Volumi della cavità ventricolare calcolati mediante Disk Summation Method, volumi della mesh di partenza e le relative variazioni volumetriche in seguito all'applicazione di 1 e 2 iterazione dell'algoritmo di approssimazione registrate per gli istanti di fine diastole (ED) (sopra) e fine sistole (ES) (sotto) per tutti i pazienti in esame.

Comparando le prime due colonne si può quantificare l'errore commesso nel calcolo del volume ottenuto come somma discreta di cilindroidi e quello della mesh generata, il quale in media risulta del 4% a fine diastole e del 6% a fine sistole rispetto al volume calcolato mediante DSM: la mesh generata, quindi, tende da un lato a sovrastimare sempre il volume ventricolare a fine sistole e a fine diastole e dall'altro a sovrastimarne maggiormente in corrispondenza della fine sistole. Analizzando inoltre le variazioni percentuali si nota come al crescere delle iterazioni si perde più volume anche se dalla differenza tra le variazioni rilevate a diverso grado di smoothing della mesh si evince come tale comportamento vada rapidamente a regime, assestandosi su valori medi del 4% per entrambi gli istanti rilevati. Infine si rileva come per il paziente CRT001 la regolarizzazione della mesh produca una sottostima del volume non trascurabile (7% circa): tale scostamento in valore può essere in prima analisi spiegato alla luce di una geometria fortemente disallineata tra le fette. E' chiaro quindi come al crescere di tale effetto maggiore sarà la porzione di ventricolo "tagliata" dall'algoritmo di regolarizzazione e maggiore risulterà la sottostima del suo volume. Tale sottostima tende tuttavia a compensare la marcata e contraria sovrastima del volume ventricolare dovuta alla mesh rispetto al valore di volume ottenuto da DSM. A scopo esemplificativo si riportano i risultati relativi al frame iniziale di un paziente (CRT002) della geometria endocardica ed epicardica (Fig. 3.10).

Da tali illustrazioni è possibile apprezzare come ad ogni iterazione il numero di elementi totale della mesh quadruplica mentre i profili tendono a regolarizzarsi sempre più, andando ad eliminare di fatto quelle discontinuità derivanti dalla connessione forzata di punti non perfettamente allineati.

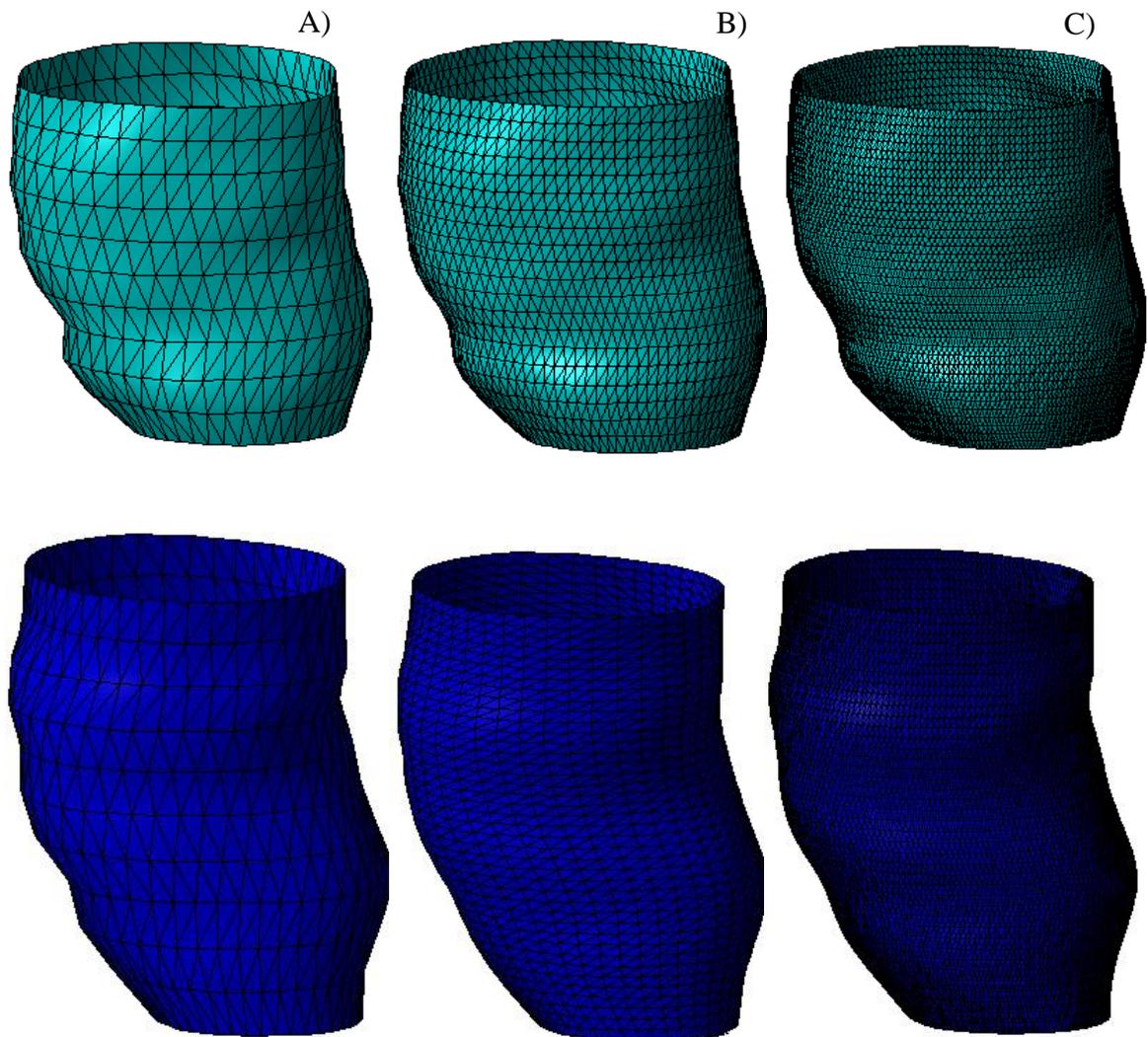


Figura 3.10: (A) Rappresentazione della geometria ricostruita dell'epicardio (sopra) e dell'endocardio (sotto) al frame iniziale del paziente CRT003 con 0 (A),1(B),2(C) iterazioni dell'algorithm di suddivisione. Il numero di elementi passa da 495 (A), 1440(B) e 3600(C).

L'intero processo di costruzione della mesh della superficie endocardica ed epicardica e di smoothing delle stesse è stato implementato in un'interfaccia grafica che permettesse, una volta caricato il file Matlab derivante dalla segmentazione, di calcolare e visualizzare sia entrambe le mesh di partenza sia quelle regolarizzate per ogni frame acquisito. Le geometrie endocardiche ed epicardiche ricostruite e rielaborate possono quindi essere visualizzate istante per istante, in sequenza nel tempo, singolarmente o contemporaneamente. In ogni istante, inoltre, è possibile visualizzare i triangoli della mesh direttamente sulla geometria generata. Il calcolo della mesh iniziale viene effettuato nell'istante di caricamento del paziente mentre quello della mesh regolarizzata nell'istante in cui l'operatore preme il pulsante corrispondente nel pannello dedicato; in entrambi i casi il calcolo viene esteso per tutti i frame e per entrambe le superfici (endo ed epicardiche). Infine sono presenti due ulteriori funzioni: la prima permette di salvare la mesh generata esportandola in un file contenente le coordinate dei nodi e la loro connettività; la seconda invece permette il calcolo e la visualizzazione della curva del volume della cavità ventricolare. Qualora il pulsante corrispondente venga premuto a valle della regolarizzazione della mesh, tale funzione fornisce in aggiunta dati sulla variazione di volume percentuale subita dalla mesh.

Esempi illustranti tali funzioni dell'interfaccia vengono proposti mediante i seguenti snapshot, a valle del calcolo. Il primo mostra la superficie endocardica meshata senza applicazione dell'algoritmo di raffinamento mentre il secondo mostra entrambe le superfici con l'epicardio in trasparenza ad un' iterazione dell'algoritmo di rifiniment della mesh.

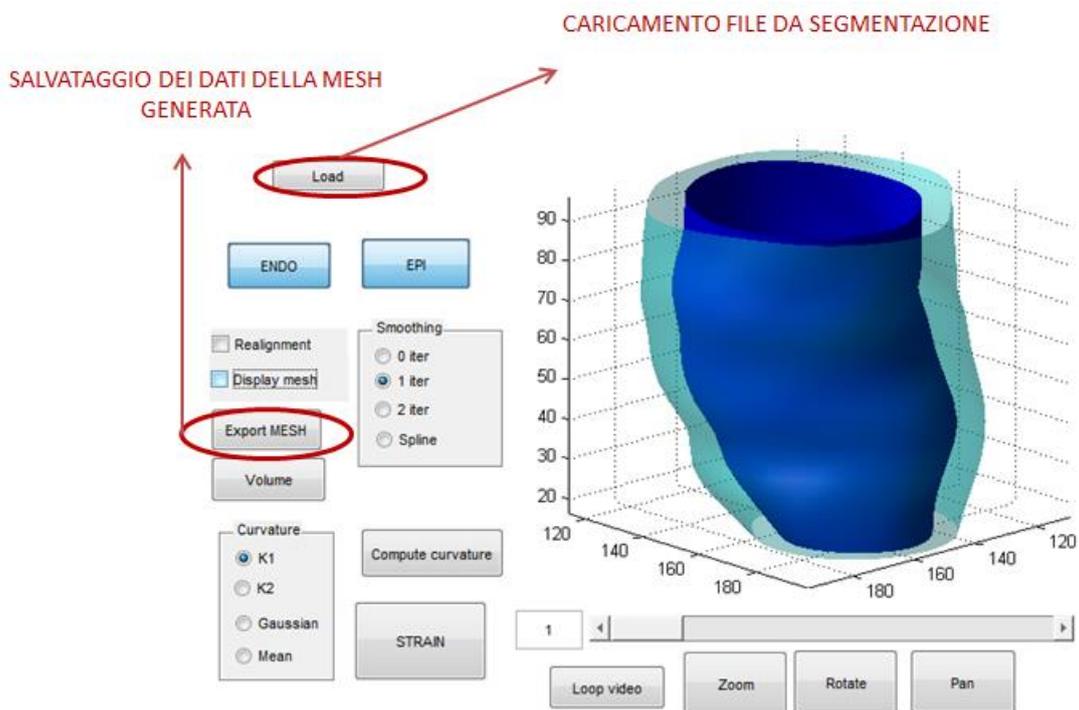
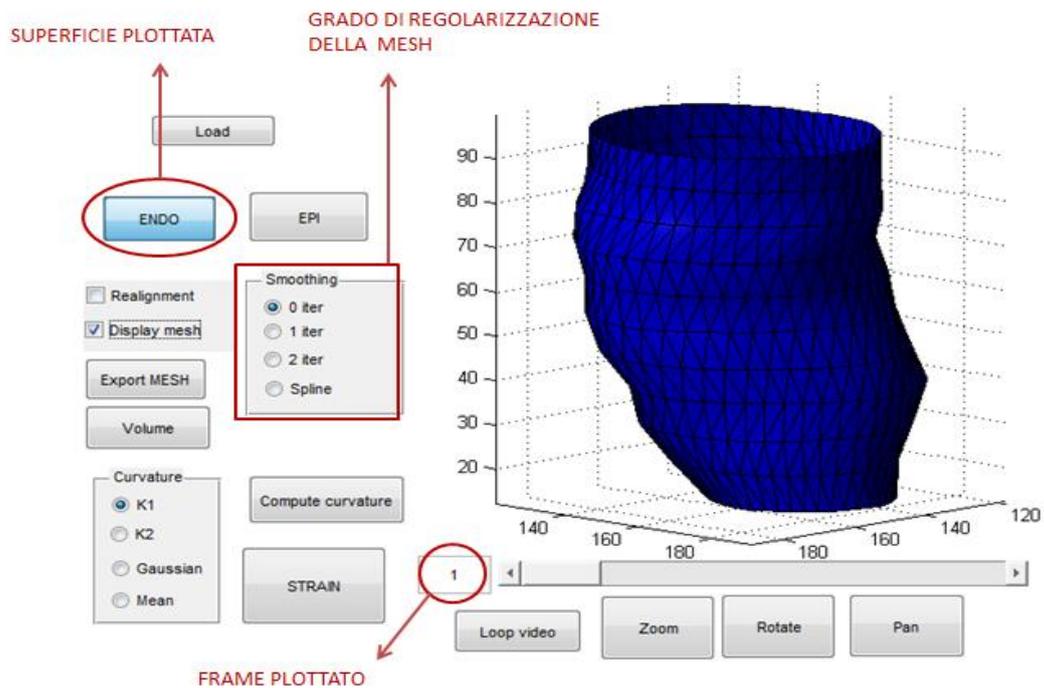


Figura 3.11:(Sopra) Snapshot dell'interfaccia durante la visualizzazione della superficie endocardica ricostruita con la mesh sovrapposta. Le funzioni relative al calcolo e alla visualizzazione delle superfici nonché al processo di regolarizzazione della mesh sono evidenziate. (Sotto) Snapshot dell'interfaccia durante la visualizzazione simultanea della superficie endocardica ed epicardica ricostruite e regolarizzate con un iterazione dell'algorithm di smoothing. Le funzioni relative al caricamento dei dati provenienti dal processo di segmentazione e al salvataggio della mesh sono evidenziate.

### CALCOLO DELLA CURVA DI VOLUME

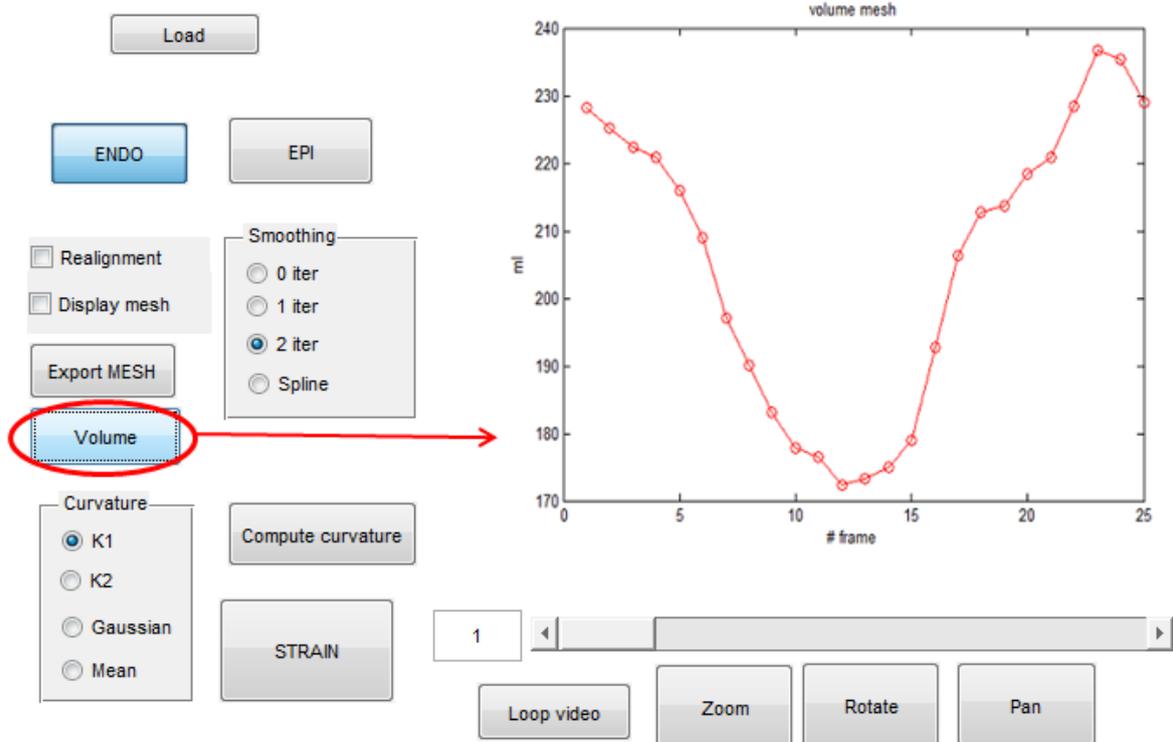


Figura 3.12: Snapshot dell'interfaccia durante la visualizzazione della curva di volume della cavità ventricolare;

Una volta integrati i singoli algoritmi, si è attuato un processo di ottimizzazione dei tempi di calcolo rivolto alle fasi computazionalmente più critiche: la generazione di nuovi punti all'interno dell'algoritmo di suddivisione e della struttura dati necessaria ad essa. Tali tempi, infatti, tendono a dilatarsi notevolmente al passaggio dalla prima alla seconda iterazione, in quanto il numero di elementi quadruplica oltrepassando i 10.000 elementi complessivi. Di seguito si riportano i tempi relativi alle singole fasi del processo di costruzione e regolarizzazione della mesh del ventricolo di un paziente rappresentativo (CRT002); questi si riferiscono sia al calcolo effettuato per un singolo frame sia a quello totale (per entrambe le superfici e per tutti e 25 i frame).

	TEMPO per frame [s]	TEMPO totale [s]
<b>MESH 0 ITER</b>	0.04	2.1
<b>MESH 1 ITER</b>	0.5	25.7
<b>MESH 2 ITER</b>	3.5	179.5
<b>TOTALE</b>	4.1	207.3

Tabella 3: Tempi di calcolo necessari alle fasi di costruzione e regolarizzazione di un singolo frame della mesh (colonna 2), per tutti i frame ed entrambe le superfici (colonna 3) del ventricolo di un paziente rappresentativo (CRT002)

Dai dati raccolti dalla Tab. 3 è chiaro come l'86% circa del tempo totale necessario al calcolo della mesh sia dovuto alla seconda iterazione dello smoothing, mentre la geometria di partenza viene ricostruita e visualizzata quasi istantaneamente. Inoltre è possibile che l'operatore si reputi sufficientemente soddisfatto della prima iterazione di smoothing e pertanto non necessiti di effettuare la seconda iterazione, andando così a risparmiare la maggior parte del tempo di calcolo dedicato.

In conclusione un tempo globale di calcolo intorno ai 3 minuti può ritenersi ragionevole per un'applicazione clinica; a questo andrà sommato il tempo necessario all'elaborazione delle due successive fasi di calcolo della curvatura e delle deformazioni.

### 3.4 CALCOLO DELLA CURVATURA

L'ottenimento di geometrie endocardiche ed epicardiche regolarizzate mediante l'applicazione dell'algoritmo di approssimazione ha consentito di procedere al calcolo della distribuzione spaziale del tensore di curvatura. Analogamente a quanto fatto da *Vieira e Shimada* (Vieira and Shimada 2005) ci si è serviti di un algoritmo in grado di calcolare la curvatura in corrispondenza di ogni nodo della mesh. Supponendo che ogni punto nodale rappresenti un campionamento rumoroso di una superficie regolarizzata a tratti, si è dapprima creata una ridotta sottomesh (*patch*) attorno al singolo punto in esame; su di essa si è realizzato in seguito un fitting mediante una funzione polinomiale, in modo da fornire così una buona approssimazione della geometria di partenza attorno al punto considerato, fatta eccezione per i contorni più spigolosi e meno regolari.

L'algoritmo per il calcolo delle curvatures riceve in ingresso le coordinate spaziali dei nodi, la loro connettività in elementi triangolari e le normali ai nodi di ognuno di questi elementi, e fornisce in uscita le due curvatures principali,  $K1$  e  $K2$ , ad ogni nodo.

E' necessario effettuare tale calcolo a ciascun nodo preliminarmente al calcolo della curvatura vero e proprio. A partire dal set di punti e dalla loro matrice di connettività per ogni elemento si calcolano i vettori normalizzati dei suoi lati  $e_1, e_2, e_3$  e da essi la matrice  $\theta$  contenenti gli angoli dell'elemento visti da suoi vertici e le normali  $n$  agli elementi, definite dalle seguenti:

$$\theta = [\arccos(e_1 \cdot -e_3) \quad \arccos(e_2 \cdot -e_1) \quad \arccos(e_3 \cdot -e_2)]$$
$$n = e_1 \times e_3$$

Gli elementi della matrice  $\theta$  rappresentano i pesi nel calcolo della normale  $n_i$  al nodo  $i$ , ottenuta come media pesata delle normali agli elementi contenenti il nodo in esame:

$$n_i = \frac{\sum_{j \in F(i)} \theta_j n(F_j)}{\|\sum_{j \in F(i)} \theta_j n(F_j)\|}$$

dove la sommatoria viene calcolata sugli elementi contenenti il nodo  $i$ ,  $\mathbf{n}(F_j)$  rappresenta il vettore normale alla faccia incidente  $F_j$  mentre  $\theta_j$  è l'angolo formato dai lati della faccia  $F_j$  incidenti nel nodo  $i$  (Fig. 3.15).

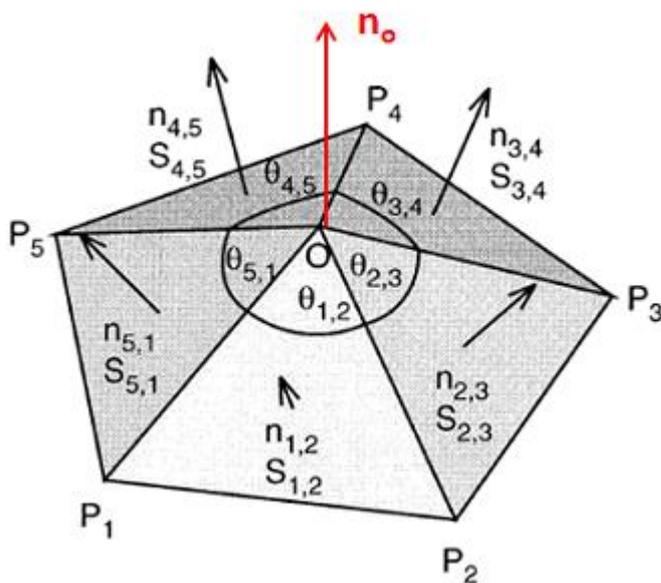


Figura 3.13: Rappresentazione del metodo per il calcolo della normale ad un dato nodo  $O$ . Questa viene calcolata come media pesata tra le normali  $\mathbf{n}_{i,i+1}$  degli elementi  $S_{i,i+1}$  contenenti il nodo  $O$ . I pesi sono dati dagli angoli  $\theta_{i,i+1}$  formati dai lati incidenti in  $O$  dell'elemento  $S_{i,i+1}$ .

Successivamente per ogni punto della mesh di partenza si costruisce la relativa patch, ovvero una maschera costituita dai punti vicini del primo e del secondo ordine. I vicini del primo ordine sono definiti come gli altri due punti dei triangoli contenenti il nodo  $i$ , i vicini del secondo ordine sono i vicini del primo ordine dei vicini del primo ordine del nodo  $i$  e così iterativamente (Fig 3.14). Al fine di un'analisi di sensitività sul calcolo delle normali ai nodi, si è impiegato un metodo alternativo: una volta generata la suddetta patch per ogni nodo, si è calcolata la normale insistente su di esso, come normale al *best fit plane* dei vertici, ovvero a quel piano che minimizza le distanze ortogonali di tutti i nodi della patch. Si è quindi valutata l'eventuale variazione in termini di curvature ottenute ma non si è registrata alcuna differenza significativa tra le due soluzioni utilizzate.

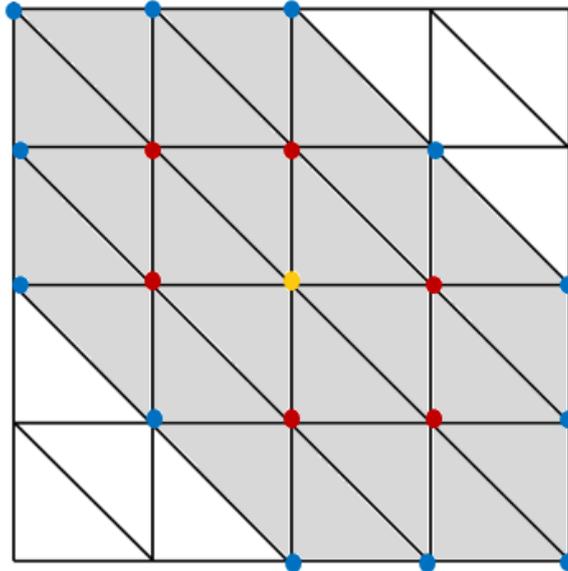


Figura 3.14: Esempio di mesh triangolare in cui è stata estratta la patch relativa al nodo centrale (giallo). In quest'ultima si sono evidenziati i vicini del primo ordine (rosso) e del secondo ordine (blu).

Generalmente l'estensione della patch dipende da quanto il set di punti iniziale è fitto, ovvero dalla densità dei nodi: laddove la densità di punti è elevata sarà possibile creare una patch di vicini di ordine maggiore mentre nelle aree della mesh più rade sarà necessario limitare il grado di neighborhood per mantenere un buon livello di localizzazione. Nel nostro caso, invece, dato che i punti estratti dalla segmentazione sono distribuiti in maniera sufficientemente uniforme, la stessa tipologia di patch di vicini al secondo ordine è stata utilizzata per tutti i nodi dell'intera mesh.

Analogamente a quanto fatto da *Shi et al.*(1996) si è definita una terna locale alla patch, secondo la parametrizzazione espressa dalle equazioni (2.01,2.02): scelto arbitrariamente un vettore  $u$ , si è ottenuta la terna degli assi  $u, v, n$  del sistema di coordinate locali mediante prodotti vettoriali con il vettore  $n$  normale al nodo.

Successivamente viene calcolata la matrici di rotazione e traslazione al fine di trasformare le coordinate dei nodi appartenenti alla patch in un sistema locale centrato nel nodo  $i$  e orientato secondo la terna  $u, v, n$ . Esse sono definite come:

$$\mathbf{Q} = \begin{bmatrix} u_i^T \\ v_i^T \\ w_i^T \end{bmatrix} \quad \mathbf{T} = -\mathbf{x}_i$$

e la nuova posizione  $\mathbf{u}_j$  dei vertici vicini sarà data da:  $\mathbf{u}_j = \mathbf{Q}\mathbf{x}_j + \mathbf{T}$

A tal punto, in analogia all'approccio seguito da *McIvor et al.*(McIvor 1997), si è realizzato un fitting ai minimi quadrati dei vertici della patch mediante differenti funzioni polinomiali: una *quadric*, una *quadric extended* e una *quadric full*, rispettivamente definite da:

$$\begin{aligned} h_{quadric}(u, v) &= au^2 + buv + cv^2 \\ h_{extended}(u, v) &= au^2 + buv + cv^2 + du + ev \\ h_{full}(u, v) &= au^2 + buv + cv^2 + du + ev + f \end{aligned}$$

tra cui la prima rappresenta l'approccio al calcolo della curvatura usato da *Conti et al.*(2011), fortemente dipendente dal piano ottenuto mediante *total least square* di cui ci si serve per calcolare accuratamente la normale al singolo nodo; la seconda permette di tenere in considerazione inaccurately derivante dal calcolo della normale alla patch mentre la terza permette di rimuovere il vincolo per cui il centro dei punti è costretto a giacere nel piano di fitting, contribuendo a limitare il rumore relativo. Applicando un'interpolazione con una superficie descritta da una polinomiale *quadric* per un set di punti uniformemente distanziati l'accuratezza del calcolo della curvatura risulta essere  $O(h^2)$ (Meek 2000).

Definendo quindi  $\mathbf{x}=(u,v,h(u,v))$  si impiegano le relazioni (2.03) per il calcolo della seconda forma fondamentale (2.04), descritta nel Paragrafo 2.2, necessaria al calcolo delle curvatures principali. Ottenuti i coefficienti delle polinomiali interpolanti il calcolo delle curvatures media gaussiana  $K$  e media  $H$  per ognuna di esse e si riduce alle seguenti equazioni:

$$K = 4ac - b^2 \quad H = a + c$$

$$K = \frac{4ac - b^2}{(1 + d^2 + e^2)^2} \quad H = \frac{a + c + cd^2 + ae^2 - bde}{(1 + d^2 + e^2)^{3/2}}$$

delle quali le prime sono valide per la *quadric* mentre le seconde sono valide per la *extended quadric* e la *full quadric*. Le curvatures principali, si ricorda, sono immediatamente ricavabili dalle equazioni (2.05a,b).

### 3.4.1 ANALISI DI SENSITIVITA' SU MESH SFERICHE

Al fine di valutare l'accuratezza dell'algorithmo per il calcolo della curvatura al variare delle approssimanti impiegate si è effettuata un'analisi di sensitività su geometrie elementari, i cui valori di curvatura sono noti a priori. Si sono impiegate sfere di 20 mm di raggio caratterizzate da mesh con diverso livello di infittimento: una mesh grezza (716 elementi), una fitta (2838 elementi) e una mista, ovvero avente settori con diverso grado di infittimento della mesh (1930 elementi) (Fig.3.15).

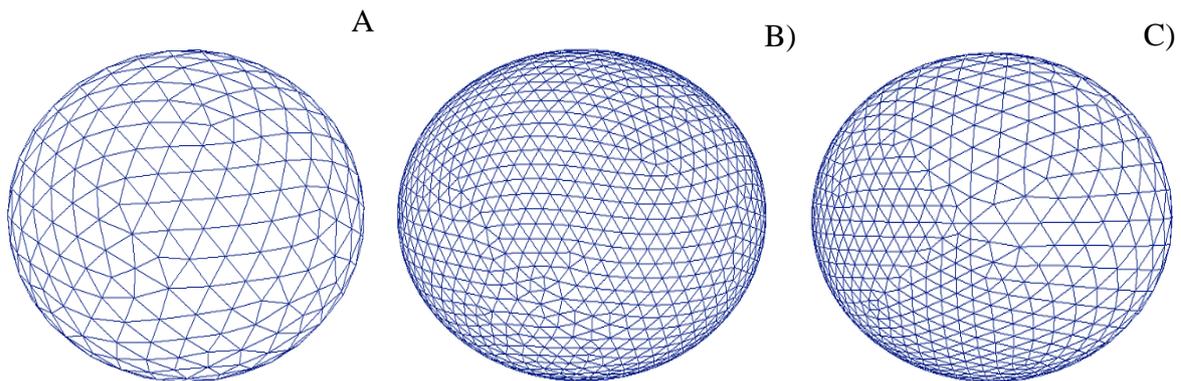
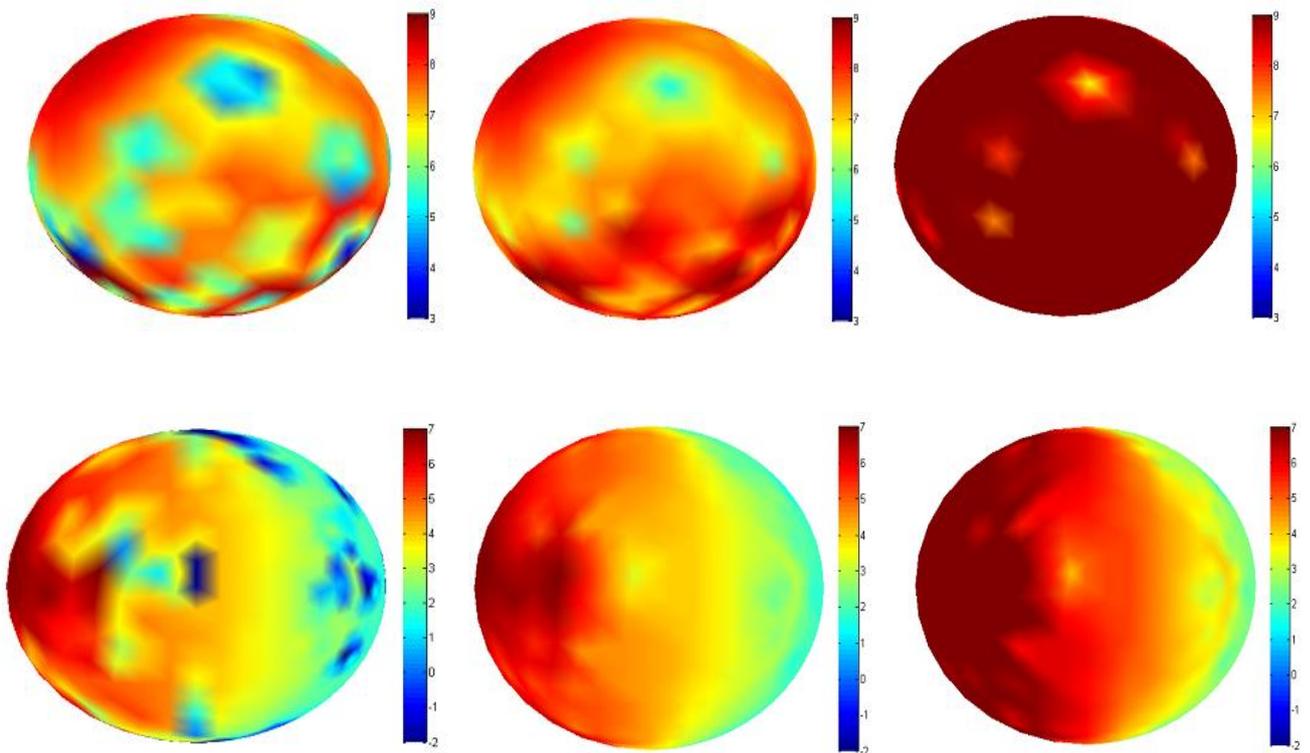


Figura 3.15: Rappresentazione delle tre tipologie di mesh utilizzate per l'analisi di sensitività dell'algorithmo per il calcolo della curvatura.(A) Mesh grezza di 716 elementi. (B) Mesh fitta di 2838 elementi. (C) Mesh mista di 1930 elementi.

Per una sfera di raggio 20 mm le due curvatures principali e la curvatura media sono uguali in valore e pari al reciproco del raggio, ovvero a  $0.05 \text{ mm}^{-1}$ . La curvatura gaussiana, data dal prodotto delle due curvatures principali, è pari a  $0.0025 \text{ mm}^{-2}$ .

Curvatures principali, medie e gaussiana sono state calcolate per ogni tipo di mesh e per ogni tipo di approssimante e i relativi valori sono stati comparati con quelli analitici.

Di seguito si riportano delle rappresentazioni in mappatura colorimetrica della scarto percentuale tra la curvatura gaussiana analitica e quella calcolata mediante fitting con quadric e extended quadric per la sfera con mesh fitta di 2838 elementi e con mesh mista di 1930 elementi .



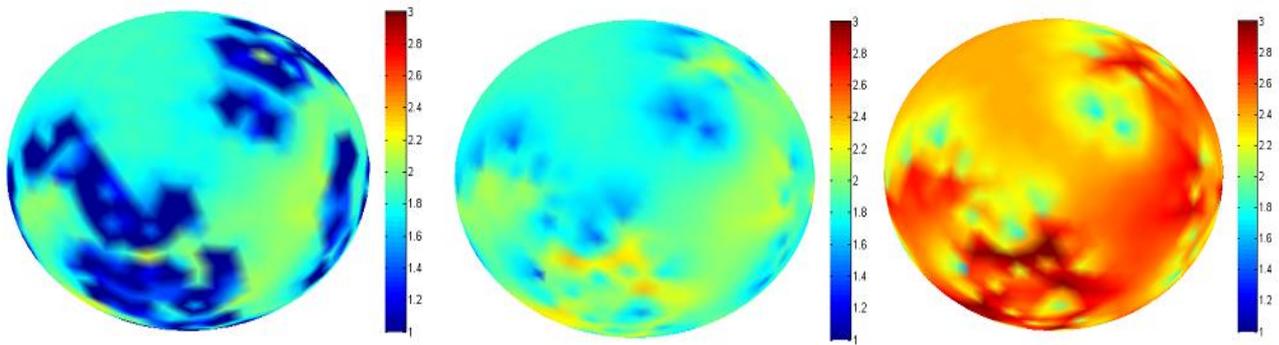


Figura 3.16: Mappe colorimetriche dello scarto percentuale tra la curvatura gaussiana calcolata mediante fitting con polinomiale *quadric* (sinistra), *quadric extended* (centro), *quadric full* (destra) e il suo valore esatto per la sfera con mesh fitta (sopra), con mesh mista (mezzo) e con mesh sparsa (sotto).

Dalle distribuzioni ottenute si possono trarre essenzialmente due considerazioni: la prima è che l'algoritmo con fitting mediante *quadric extended* e *quadric full* sembra essere leggermente più accurato in termini di errore massimo commesso, riducendo quindi le aree in cui il fitting con *quadric* produce valori di curvatura che si allontanano considerevolmente dal valore atteso; in secondo luogo è evidente come il fitting con *quadric extended* e *quadric full* riesca a gestire meglio variazioni della morfologia degli elementi all'interno della stessa mesh rispetto a quello realizzato con la semplice *quadric*. Tale effetto è stato reso evidente mantenendo costanti i valori estremi della barra colorimetrica al variare dei tre i tipi di fitting (Fig. 3.16)

Al fine di valutare la robustezza dell'algoritmo al variare dei medesimi parametri (livello di infittimento della mesh e tipologia della funzione polinomiale con cui si realizza il fitting) si è aggiunto al set di punti iniziale del rumore distribuito gaussianamente in tutte le direzioni e . Si è valutata la risposta in termini di valore di curvatura gaussiana mediato su tutti i nodi e di errore quadratico medio rispetto al valore analitico esatto: tali quantità si sono registrate in funzione della deviazione standard del rumore, i cui valori sono stati fatti partire dallo 0.2% del raggio della sfera.

In seguito si riportano i risultati graficati relativi alla mesh fitta e a quella mista (Fig. 3.17).

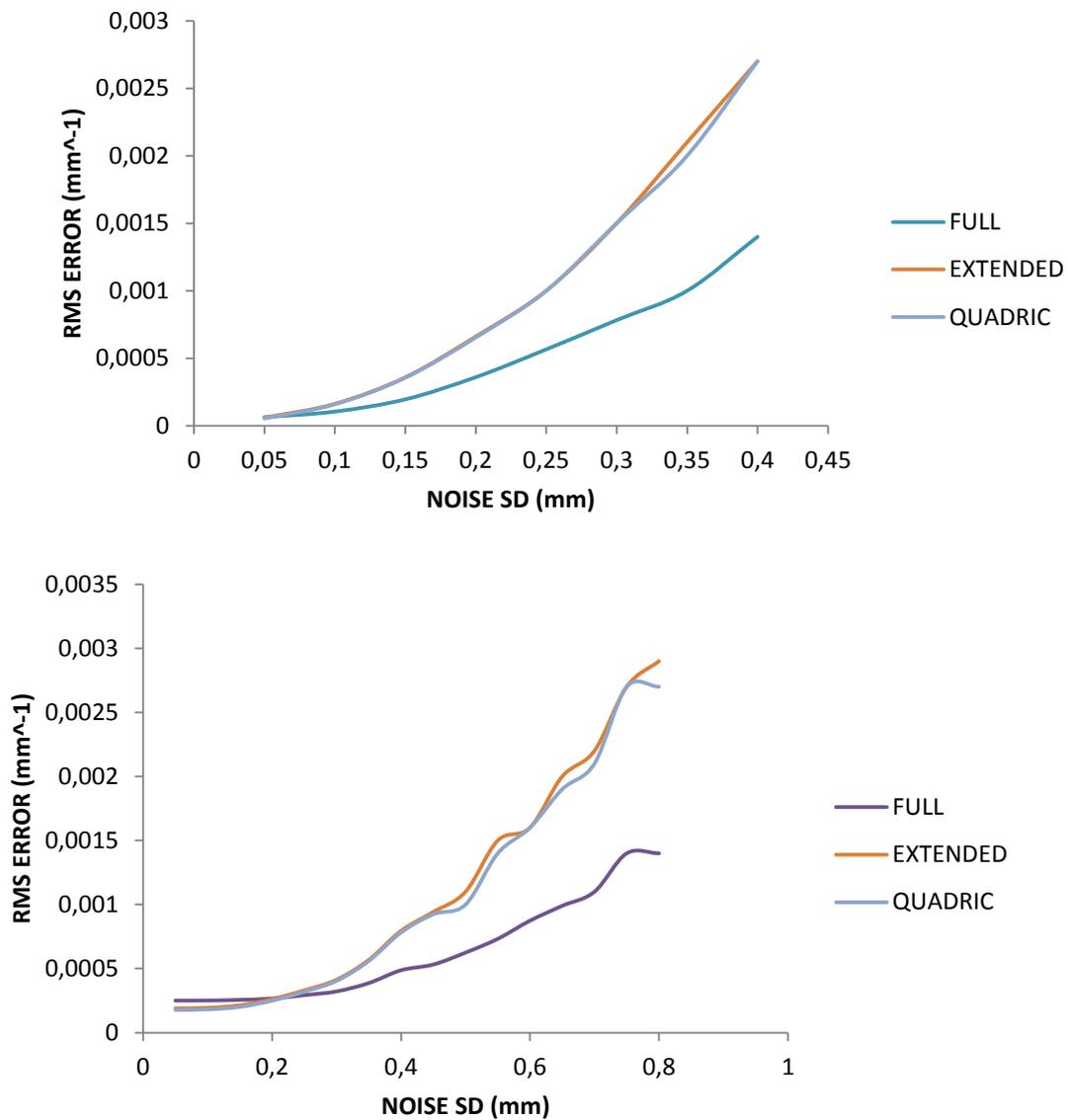


Figura 3.17: Andamento dell'errore quadratico medio commesso sul calcolo della curvatura gaussiana dall'algoritmo in funzione della deviazione standard del rumore applicato al set di dati iniziale al variare delle tre tipologie di fitting investigate per la sfera con mesh fitta (sopra) e mista (sotto).

Tali andamenti dimostrano come in entrambi le tipologie di mesh l'algoritmo che utilizza un fitting con quadric full riesce a contenere meglio l'effetto del rumore, soprattutto quando questo cresce considerevolmente fino al 4% del raggio della sfera. Tuttavia è da notare come per esigui valori di rumore l'errore commesso dalle tre tipologie di fitting è essenzialmente paragonabile.

Analogamente a quanto implementato da *Huangfu et al.* (Huangfu 2012), si è introdotto un controllo sul calcolo delle normali a partire dai coefficienti delle funzioni polinomiali approssimanti. In particolare per le funzioni *quadric extended* e *full*, si è ricalcolata la normale corretta nel sistema di riferimento locale, secondo la seguente relazione:

$$\tilde{\mathbf{n}}_2 = \left( \frac{-d}{\sqrt{d^2 + e^2 + 1}}, \frac{-e}{\sqrt{d^2 + e^2 + 1}}, \frac{1}{\sqrt{d^2 + e^2 + 1}} \right)$$

Si è valutato l'angolo  $\alpha$  compreso tra la normale corretta  $\mathbf{n}_2$  e quella stimata inizialmente  $\mathbf{n}_1$  e si è iterato il processo aggiornando la normale al singolo nodo con quella ricavata a partire dalla precedente relazione. Si è eseguito tale controllo fintantoché l'angolo tra le normali non scendesse sotto un valore di tolleranza  $\varepsilon$ , come espresso dalla seguente relazione:

$$\alpha = \arccos(\mathbf{n}_1, \mathbf{n}_2) > \varepsilon$$

Per tutte le tipologie di mesh e per i tre tipi di fitting impiegati si è calcolata la differenza tra il valore di curvatura gaussiana ottenuto con e senza la correzione delle normali: per la mesh fitta e per quella mista si sono registrati differenze dell'ordine di  $10^{-5}$ , mentre per la mesh grezza tali differenze diminuiscono di un ordine di grandezza. Pertanto, alla luce di tali risultati, si è deciso di non appesantire il calcolo della curvatura con la correzione dei normali in quanto il miglioramento ottenibile sarebbe trascurabile.

Sulla base delle considerazioni esposte l'algoritmo utilizzando la polinomiale *quadric full* è stato impiegato per calcolare la distribuzione della curvatura sulla superficie endocardica ed epicardica in ogni frame di tutti i pazienti investigati. Curvature principali, medie e gaussiane sono state calcolate sia per la mesh regolarizzata sia per quella grezza.

Di seguito sono riportati i risultati relativi al calcolo della curvatura media del paziente CRT003 all'istante di fine sistole con diverso grado di infittimento della mesh.

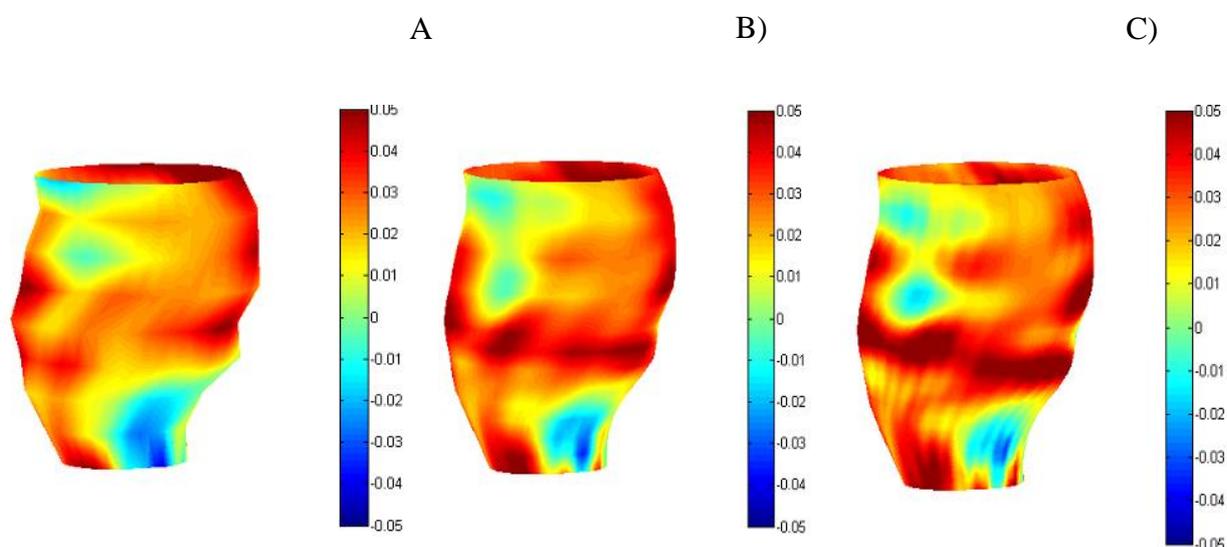


Figura 3.18: Rappresentazioni della distribuzione di curvatura media sulla superficie endocardica del paziente CRT003 all'istante di fine sistole. (A) Mesh non regolarizzata. (B) Mesh con un iterazione di regolarizzazione. (C) Mesh con due iterazioni di regolarizzazione.

Dai risultati presentati è evidente come il processo di regolarizzazione applicato alla mesh porti a delle variazioni di curvatura più graduali nelle aree di cambio di concavità, anche se i valori ottenuti non sembrano differire particolarmente all'infittirsi della mesh. Inoltre le variazioni di curvatura in istanti successivi risultano meno brusche e più attenuate, portando ad ottenere un campo di deformazioni globalmente migliore, in quanto lo spostamento dei punti della mesh verrà valutato valutando prioritariamente i cambiamenti nella forma locale del ventricolo.

Tale algoritmo è stato integrato nell'interfaccia sviluppata e inserito in cascata a quello relativo al calcolo e alla regolarizzazione della mesh. Anche in questa fase il calcolo della curvatura viene realizzato al momento della pressione sul pulsante corrispondente ed esteso a tutti i frame e ad entrambe le superfici ventricolari del paziente in esame. La visualizzazione della curvatura è alternabile a seconda che l'utente voglia esaminare la distribuzione delle curvature principali, medie o gaussiane: ciò è stato reso possibile mediante l'introduzione di un pannello di pulsanti dedicato. Il plot delle curvature può avvenire ancora una volta in modalità manuale, in cui l'utente seleziona il frame interessato, oppure in progressione temporale. L'elevato numero di gradi di libertà offerti da tale tipologia di interfaccia permette da un lato di assolvere a più richieste possibili da parte dell'operatore e dall'altro di lasciare quel grado di arbitrarietà nell'utilizzo del tool utile sia a non vincolare la sequenza delle operazioni eseguibili sia ad accrescerne la facilità di fruizione. Di seguito vengono riportati alcuni esempi illustranti tale interfaccia durante il processing realizzato a valle del calcolo delle curvature (Fig. 3.19)

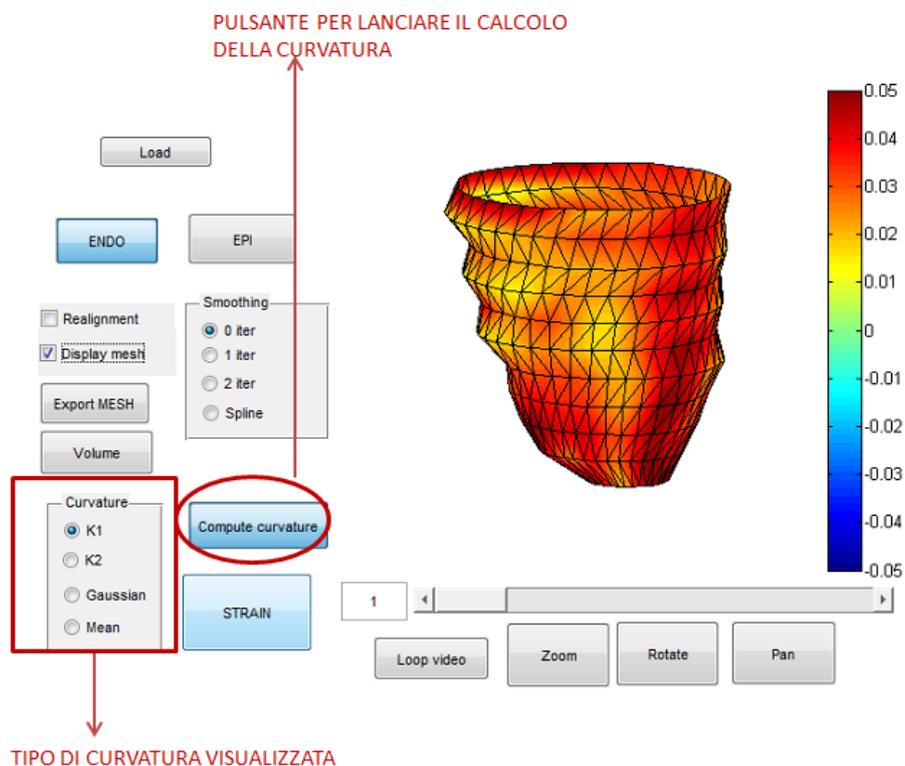


Figura 3.19: Snapshot dell'interfaccia durante la visualizzazione della distribuzione della curvatura principale sulla mesh non regolarizzata della superficie endocardica al frame iniziale del paziente CRT004. Le funzioni di avvio del calcolo della curvatura e di visualizzazione delle stesse sono messe in evidenza.

In analogia a quanto fatto per la fase di generazione e smoothing della mesh, si è dapprima cercato di ottimizzare i tempi computazionali dedicati e in seguito si sono registrati gli stessi in modo da quantificare l'intervallo di attesa medio dell'operatore giunto a questo stadio dell'algoritmo globale (Tab. 4)

		<b>TEMPO</b>	<b>TEMPO</b>
		<b>per frame</b>	<b>totale</b>
		<b>[s]</b>	<b>[s]</b>
MESH 0 iter	CURVATURA	0.12	5.9
MESH 1 iter	CURVATURA	0.55	25.02
MESH 2 iter	CURVATURA	3.5	170
<b>TOTALE</b>		4,2	200.9

Tabella 4: Tempi di calcolo necessari alle fasi di calcolo della curvatura e delle normali ai nodi (per entrambe le superfici) di un singolo frame (colonna3), per tutti i frame e per entrambe le superfici (colonna 4) del ventricolo di un paziente rappresentativo (CRT002).

Dai dati registrati appare chiaro come i tempi di calcolo crescano quadraticamente al procedere delle iterazione dello smoothing fino a richiedere poco più di 3 minuti per il calcolo e la visualizzazione della distribuzione della curvatura sulle superfici maggiormente regolarizzate.

Sommando tali tempi di calcolo a quelli rilevati per la fase di generazione e smoothing della mesh (Tab. 3) il processo fino a tale stadio richiede un tempo inferiore ai 6 minuti complessivi.

### 3.5 CALCOLO DELLE DEFORMAZIONI

Ottenute le curvatures delle superfici ventricolari per ogni paziente, l’algoritmo globale è stato completato in analogia a quanto fatto da *Conti et al.*(Conti, Votta et al. 2011). In primo luogo la geometria ricostruita ed elaborata in tutti gli istanti del ciclo cardiaco di ciascun paziente è stata discretizzata e suddivisa in settori; in seguito il campo degli spostamenti è stato ricavato punto per punto mediante una tecnica di tracking spaziale mentre le deformazioni nelle tre direzioni sono state calcolate seguendo un approccio ad elementi finiti.

#### 3.5.1 DISCRETIZZAZIONE DEL VENTRICOLO

Le superfici endocardiche ed epicardiche sono state suddivise in tre settori longitudinali, denominati come basale, mediale ed apicale, e in sei settori circonferenziali, in modo da ottenere una discretizzazione risultante di 18 quadranti (Fig 3.20a). La denominazione dei settori circonferenziali viene tipicamente illustrata servendosi del diagramma *bull’s eye*, in cui i settori sono disegnati concentricamente e la direzione longitudinale viene resa radialmente procedendo dall’esterno (base) verso il centro (apice), come descritto nel Paragrafo 1.5. (Fig 3.20b).

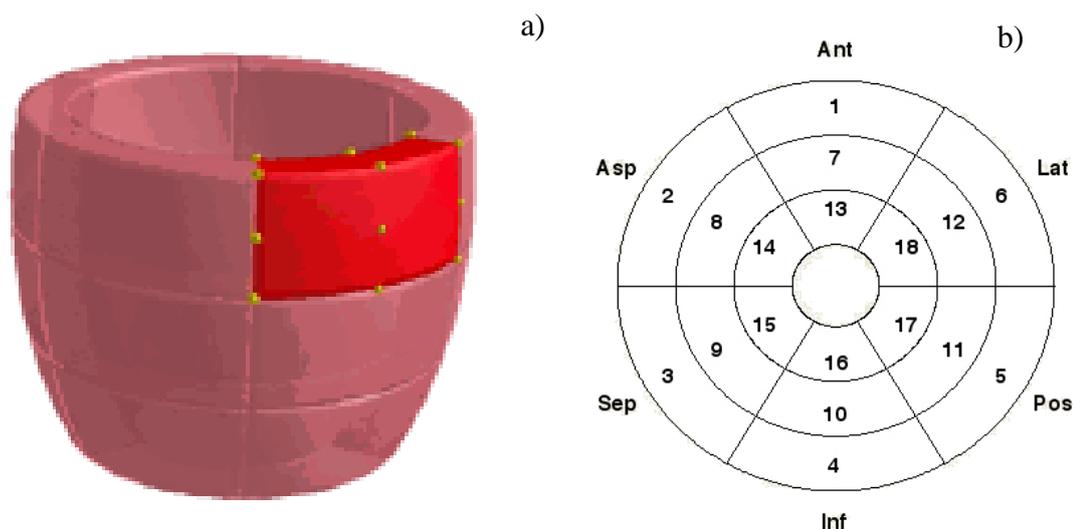


Figura 3.20: (a) Sketch dei settori individuati dopo la discretizzazione del ventricolo. (b) Bull’s eye illustrante la numerazione e la denominazione dei settori. Il settore 8, per esempio, è il mediale antero-settale. Per la denominazione di ogni settore si faccia riferimento al par. 1.5

Per ottenere tale discretizzazione, per entrambe le superfici endocardiche ed epicardiche il set di punti iniziale è stato suddiviso in 7 livelli, in modo che punti aventi distanza da una data quota inferiore ad un valore di tolleranza appartenessero allo stesso livello. Per ognuno di questi si è passati in un sistema di coordinate cilindriche e si sono individuati i nodi aventi coordinata angolare più vicina ai valori di  $n \cdot 30^\circ$  con  $n=0,1 \dots 11$ . In tale maniera si è ottenuto un campionamento di 12 punti per livello e un totale quindi di 84 punti. Ogni singolo settore preso isolatamente è quindi costituito da 9 punti sulla faccia endocardica e 9 punti su quella epicardica, per un totale di 18 punti.

Ai fini del calcolo delle deformazioni, invece, ogni settore è stato generato connettendo punti corrispondenti ma appartenenti a diverse superfici, fornendo così all'elemento sviluppo in senso radiale. A partire da essi si sono individuati i suoi otto vertici in modo da disporre di una geometria discretizzata in elementi esaedrici a otto nodi (Fig. 3.20a-3.21).

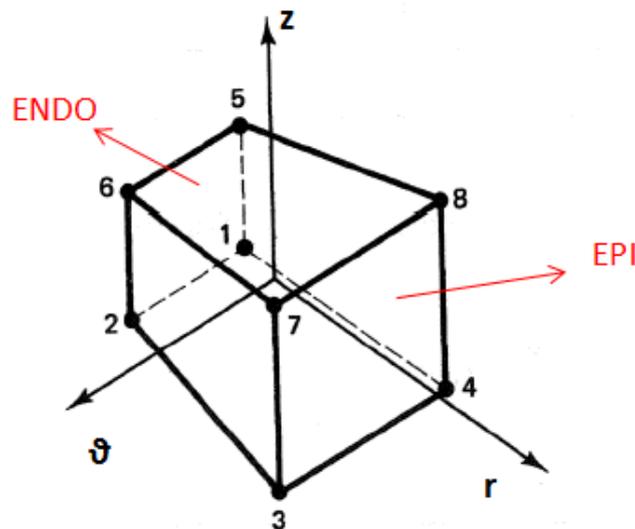


Figura 3.21: Rappresentazione elemento esaedrico a otto nodi, in cui sono indicate la faccia endocardica e quella epicardica

### 3.5.2 TRACKING SPAZIALE

Per ognuno degli 84 punti generati dalla discretizzazione di una singola tipologia di superficie si è utilizzato l'algoritmo di ricerca *Nearest Neighbor* (NN), mediante il quale si sono seguite le posizioni dei singoli vertici attraverso l'intero ciclo cardiaco. L'ipotesi alla base di tale procedura consiste nell'assumere che la posizione di un dato punto  $P$  sulla superficie del ventricolo e la forma locale di tale superficie in  $P$  varino con continuità lungo il ciclo cardiaco e pertanto siano sottoposti a spostamenti contenuti in un intervallo di tempo sufficientemente ridotto.

Tale algoritmo di tracking spaziale dei punti nel tempo si articola essenzialmente in quattro fasi:

- I. Per tutti i vertici  $i$  del set di partenza viene implementata una ricerca dei punti aventi distanza dal vertice  $i$  inferiore ad una soglia (distanza caratteristica). La ricerca viene iterata accrescendo percentualmente il valore di soglia fintantoché non viene raggiunto un numero minimo di punti prestabilito (10).
- II. Per ogni punto della nuvola generata al passo I vengono calcolate le curvatures principali.
- III. Definendo  $\mathbf{x}_t$  la posizione del punto  $P$  sulla superficie  $S_t$  all'istante  $t$ , all'istante successivo  $t+1$  la superficie si è deformata e il punto  $P$  si è spostato in nuova posizione  $\mathbf{x}_{t+1}$ , la quale viene stimata come quella posizione cercata all'interno della nuvola che minimizza il funzionale di energia espressa dalla (2.15). Lo spostamento quindi del punto  $P$  sarà definito dallo scalare  $d=\mathbf{x}_{t+1}-\mathbf{x}_t$
- IV. Il campo di spostamenti derivante dal tracking spaziale viene regolarizzato al fine di evitare movimenti incoerenti dei punti

I pesi impiegati nella definizione del funzionale di minimizzazione e la distanza soglia per la ricerca dei punti vengono direttamente definiti dall'utente e i relativi valori sono raccolti nella Tab.5.

<b>DISTANZA CARATTERISTICA [mm]</b>	4
<b>PESO DISTANZA</b>	0.1
<b>PESO CURVATURE</b>	0.9

Tabella 5: Valori dei coefficienti del funzionale di minimizzazione e della distanza caratteristica usati nell'implementazione dell'algoritmo di Nearest Neighbor e direttamente definiti dall'utente.

Dai valori presentati si evince come sia stata data più importanza alla variazione della forma locale della geometria, in termini di curvature principali, rispetto allo spostamento quantificato dalla distanza euclidea dei punti.

Il termine di ritorno, descritto nella parte del Paragrafo 2.2 dedicata all'approccio seguito da Conti et al. (2011), è costruito in modo che venga attivato a partire dall'istante di fine sistole e cresca linearmente fino al termine del ciclo cardiaco: in tal maniera i punti trackati istante per istante sono in un certo senso spinti a tornare alla posizione di partenza.

Esso è definito dalle seguente relazione:

$$a_3 = \begin{cases} 0 & t < 0.4 * F \\ \frac{1}{F} (t - 0.4F) & t > 0.4 * F \end{cases}$$

dove  $F$  rappresenta il numero totale dei frame. Nello specifico si suppone che la fase sistolica sia terminata una volta giunti al 40% del ciclo campionato. La ricerca NN, in ultima analisi, fornisce la posizione degli 84 vertici sulla superficie endocardica e degli 84 vertici sulla superficie epicardica in funzione del tempo, così come i relativi spostamenti.

Successivamente è stato ricostruito un campo di spostamenti continuo modellando ogni settore come elemento finito isoparametrico a 8 nodi. A tal proposito si è proceduto analogamente a quanto descritto nel punto IV dell'approccio seguito da *Conti et al.* (Conti, Votta et al. 2011) nel paragrafo 2.3. Si è definito quindi un sistema cilindrico di coordinate locali  $\mathbf{s}=(s_1, s_2, s_3)$  indicanti rispettivamente la direzione circonferenziale, radiale ed assiale, parallela all'asse lungo del ventricolo. Campo di spostamenti  $\mathbf{u}$  e posizione  $\mathbf{X}$  all'interno di ogni settore sono definiti dall'equazione (2.16), mediante interpolazione degli stessi per mezzo di funzioni di forma lineari  $N$ . Il calcolo del tensore simmetrico di deformazione di Cauchy-Green  $\mathbf{E}$  avviene mediante il tensore gradiente di deformazione  $\mathbf{H}$  definito dall'equazione (2.18) in funzione della matrice Jacobiana  $\mathbf{J}$ , degli spostamenti nodali e dalle derivate delle funzioni di forma.

Di seguito si riportano le equazioni risolventi richiamate:

$$\mathbf{H} = \frac{\partial \mathbf{u}}{\partial \mathbf{X}} = \frac{\partial \mathbf{u}}{\partial \mathbf{s}} \cdot \frac{\partial \mathbf{s}}{\partial \mathbf{X}} = \sum_{i=1}^8 \mathbf{U}_i \frac{\partial N_i}{\partial \mathbf{s}} \cdot \mathbf{J}^{-1} \quad \text{dove } \mathbf{J} = \frac{\partial \mathbf{X}}{\partial \mathbf{s}}$$

$$\mathbf{E} = [\mathbf{H} + \mathbf{H}^T + \mathbf{H}^T \mathbf{H}]$$

L'output dell'intero algoritmo consiste nella visualizzazione delle curve di deformazione nel tempo nelle tre direzioni e in corrispondenza del livello basale, del livello mediale e di quello apicale. Alternativamente i risultati vengono presentati frame per frame mediante mappe colorimetriche sul diagramma bull's eye.

Di seguito vengono riportati i risultati relativi alle deformazioni circonferenziali del ventricolo di un paziente rappresentativo (CRT002), sia in termini di curva di deformazione nel tempo sia mediante il diagramma bull's eye riferito all'istante di fine sistole, ovvero all'istante in cui si registra il picco di contrazione sistolica.

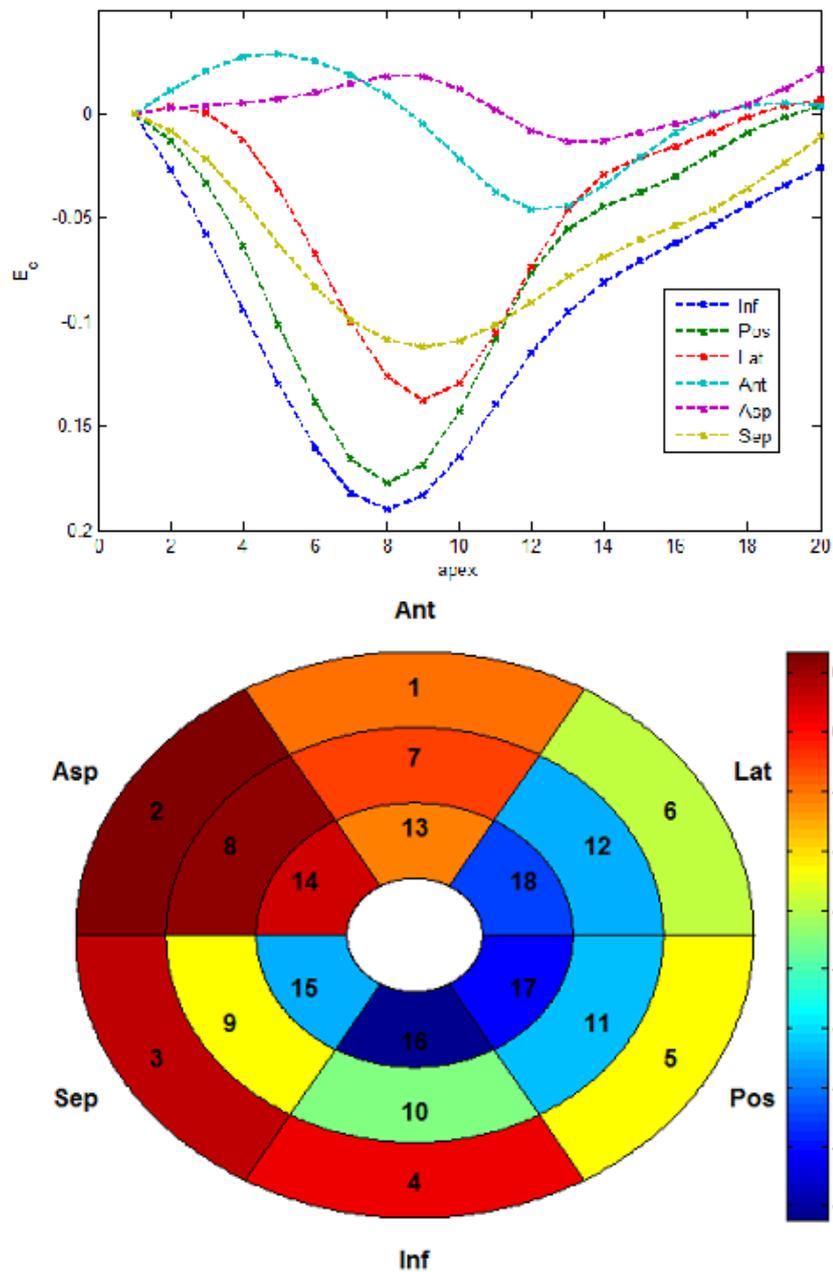


Figura 3.22 : (Sopra) Rappresentazione delle curve di deformazione circonferenziale nel tempo per i sei settori del livello apicale di un paziente rappresentativo (CRT002). (Sotto) Bull's eye illustrante la distribuzione delle deformazioni circonferenziali in tutti i settori del ventricolo all'istante di fine sistole. I valori della barra colorimetrica sono di deformazione negativa.

### 3.5.3 REGOLARIZZAZIONE DEL CAMPO DI SPOSTAMENTI

Ottenuto il campo di spostamenti dalla fase di tracking spaziale dei nodi, si è implementato un algoritmo finalizzato a regolarizzarne la distribuzione spaziale, in modo da evitare la presenza di movimenti incoerenti tra punti adiacenti. Tipico caso è rappresentato dalle traiettorie di due punti adiacenti che, nel passaggio al frame successivo, si intersecano producendo uno spostamento non fisicamente realizzabile (Fig. 3.23).

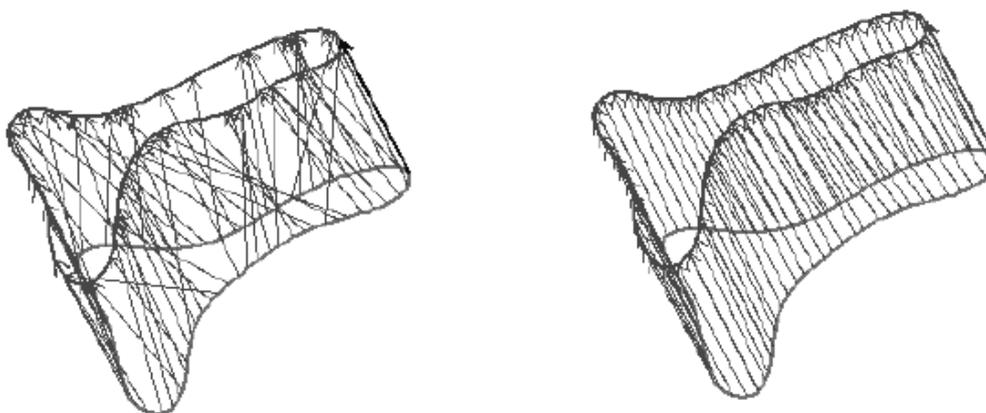


Figura 3.23: Effetto del processo di regolarizzazione degli spostamenti. Sono rappresentate le traiettorie dei punti appartenenti ad un anello mitralico prima (sinistra) e dopo (destra) la regolarizzazione.

A tal proposito si è proceduto analogamente all'approccio seguito da *Shi et al.* (1996) descritto nel Paragrafo 2.3, operando la regolarizzazione del campo di spostamenti sulla mesh grezza, ovvero su un sottocampione della mesh su cui si è effettuato il tracking.

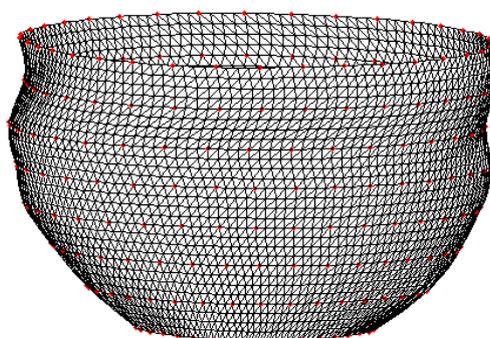


Figura 3.24: Rappresentazione del campionamento della mesh regolarizzata effettuato selezionando i nodi della mesh grezza (in rosso).

Il processo di regolarizzazione è basato essenzialmente sull'idea di pesare maggiormente gli spostamenti dei punti nodali su cui il matching operato nell'algoritmo di tracking risultò più affidabile. Gli indici di valutazione del tracking, mediante i quali pesare il campo di spostamenti, sono stati calcolati punto per punto secondo le equazioni (2.08) e (2.09). Il primo ( $m_g$ ) fornisce una stima sulla bontà del matching e coincide con il valore del funzionale di energia (2.15) calcolato nel suo punto di minimo, ovvero nel punto identificato come *nearest neighbor* del nodo in esame all'istante successivo. Il secondo ( $m_u$ ) rappresenta una stima dell'unicità del matching e si basa sull'energia media e sulla sua deviazione standard calcolata nei punti della nuvola di ricerca non selezionati come *nearest neighbor*. I valori di tali indici sono stati calcolati per ogni nodo della mesh grezza per ogni frame e tali informazioni sono state poi combinate in un indice di confidenza, definito come

$$c(\mathbf{x}) = \frac{1}{k_{1,g} + k_{2,g}m_g(\mathbf{x})} \cdot \frac{1}{k_{1,u} + k_{2,u}m_u(\mathbf{x})}$$

dove  $k_{1,g}, k_{2,g}, k_{1,u}, k_{2,u}$  sono i fattori di scala calcolati a fini di normalizzazione frame per frame. Mediante tale indice, quindi, si conferisce maggior peso alle zone della mesh in cui il matching è risultato più accurato e più preciso.

La regolarizzazione è stato quindi realizzato mediante una procedura iterativa nel tempo, secondo il seguente sistema di equazioni lineari:

$$\begin{cases} d(\mathbf{x})_{new} = (1 - c'(\mathbf{x}))d(\mathbf{x})_{old} + c'(\mathbf{x}) \sum_{i=0}^{N-1} \omega_i d(\mathbf{x}_i) \\ c'(\mathbf{x}) = \frac{1}{c(\mathbf{x}) + 1} \end{cases}$$

dove  $\mathbf{x}$  è il vettore che rappresenta la posizione di un generico punto all'interno della superficie sottocampionata,  $d_{new}$  e  $d_{old}$  sono rispettivamente il vettore spostamento finale e iniziale,  $c$  la misura di confidenza calcolata in precedenza mentre  $\{\omega_i\}$  rappresenta il set di

coefficienti i cui valori sono funzione del numero di vicini  $N$ , come definito dalla seguente relazione:

$$\omega_i = \frac{1}{N}$$

Le coordinate dei nuovi nodi della mesh sono quindi facilmente ricavabili dalla seguente relazione:

$$\mathbf{x}_{new} = d(\mathbf{x})_{new} + \mathbf{x}_0$$

dove  $\mathbf{x}_0$  indica la posizione del punto all'istante iniziale.

La nuova mesh e il nuovo campo di spostamenti sono stati poi diviso in 18 settori, come illustrato nel paragrafo precedente, per procedere al calcolo delle curve di deformazione circonferenziale regionale. Si è operato quindi un confronto qualitativo tra i risultati ottenuti con la regolarizzazione del campo di spostamenti e quelli privi di regolarizzazione.

Analogamente a quanto fatto fino a tale stadio, l'algoritmo deputato al calcolo delle deformazioni locali del ventricolo è stato integrato nell'interfaccia e inserito in coda all'algoritmo risultante dalle precedenti fasi analizzate.

L'avvio del calcolo delle deformazioni avviene tramite la pressione del relativo pulsante e l'output può venire rappresentato sia in termini di curva di deformazione nel tempo, sia in termini di bull's eye. Viene inoltre chiesto all'utente se vuole salvare i dati delle deformazioni elaborati. Anche in questo caso è stato quantificato il tempo computazionale richiesto per l'implementazione di tale fase dell'algoritmo: in media vengono richiesti circa 1 minuto e mezzo se al passo precedente non viene eseguito il calcolo delle curvature, altrimenti il tempo richiesto per il calcolo delle deformazioni diventerebbe quasi istantaneo (2 secondi circa). Nel primo caso, volendo valutare esclusivamente l'andamento delle deformazioni senza soffermarsi sulla distribuzione delle curvature sull'intera mesh, i tempi derivanti dal calcolo completo di quest'ultime vengono limitati ai soli punti considerati dall'algoritmo di tracking, portando l'intero algoritmo ad elaborare le informazioni sulle deformazioni in 4 minuti e mezzo circa. Volendo, invece, includere la fase intermedia del calcolo delle curvature realizzato sull'intera mesh regolarizzata su 2 iterazioni, i tempi

totali aumentano senza superare tuttavia la soglia dei 6 minuti globali rimanendo tuttavia più che ragionevoli per un'applicazione *real-time* da parte del personale clinico. Qualora si effettui il calcolo delle deformazioni operando sulla mesh regolarizzata tramite una sola iterazione di smoothing i tempi totali scendono al di sotto del minuto (Tab.6).

<b>1 ITER</b>	<b>TEMPO con curvatura [s]</b>	<b>TEMPO senza curvatura [s]</b>
<b>MESH</b>	25.7	25.7
<b>CURVATURA</b>	25.02	/
<b>DEFORMAZIONI</b>	2	31.1
<b>TOTALE</b>	53	57

<b>2 ITER</b>	<b>TEMPO con curvatura [s]</b>	<b>TEMPO senza curvatura [s]</b>
<b>MESH</b>	179.5	179.5
<b>CURVATURA</b>	170	/
<b>DEFORMAZIONI</b>	2	98
<b>TOTALE</b>	351	277

Tabella 6: Tempi di calcolo globali e relativi alle singole fasi dell'algoritmo registrati operando su una mesh regolarizzata da 1 (sopra) e 2 (sotto) iterazioni di smoothing. E' stato aggiunto il caso che non include il calcolo della curvatura per tutti i nodi della mesh.

L'aggiunta della fase di regolarizzazione degli spostamenti si è tradotta in un incremento medio dei tempi computazionali di 3 secondi circa, da ritenersi quindi non influente sul computo del tempo di calcolo globale.

Infine si riporta di seguito un ultimo snapshot relativo alla fase finale del calcolo delle deformazioni.

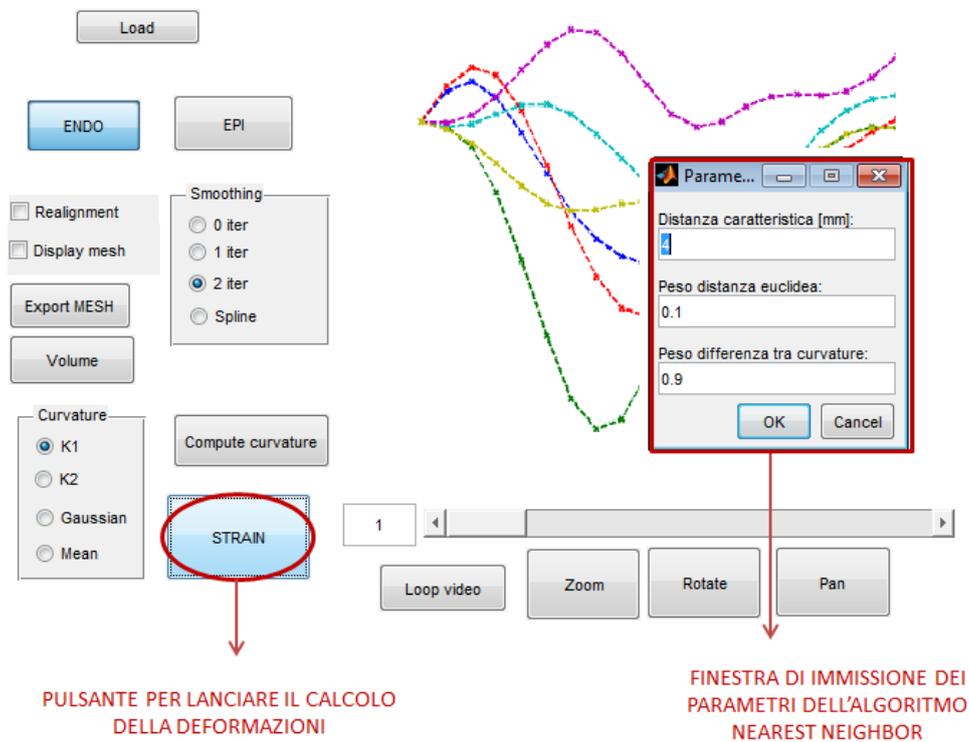


Figura 3.25: Snapshot dell'interfaccia durante il calcolo delle deformazioni. Le funzioni di avvio del calcolo della deformazioni e la finestra di inserimento dei parametri relativi all'algorithm NN sono in evidenza.

## 4. RISULTATI

### 4.1 TEST DI VALUTAZIONE DELLA WALL MOTION:

#### RFAC vs DEFORMAZIONI

Preliminarmente alla validazione dei risultati con i dati dal tagging, si è effettuata un'indagine su un diverso set di 10 pazienti cardiopatici, sottoposti a RMN presso l'ospedale Niguarda di Milano, allo scopo di valutare il grado di matching tra il *Wall Motion Score Index* (WMSI), e due indici di valutazione della funzione cardiaca: la deformazione circonferenziale e la *Regional Fraction Area Change* (RFAC). Il WMSI è un indice della mobilità miocardica assegnato ad ogni settore ventricolare dal clinico durante la visualizzazione in sequenza delle immagini acquisite (Tab. 7).

WMSI	CINETICA del settore
1	NORMALE
2	LEGGERMENTE IPOCINETICO
3	SEVERAMENTE IPOCINETICO
4	ACINETICO
5	DISCINETICO

Tabella 7: Wall Motion Score Index e significato degli indici che può assumere

La RFAC, come descritto nel Paragrafo 2.3, è definita come la differenza di area  $\Delta S$  nel piano della singola slice sottesa dal bordo endocardico tra l'istante di fine diastole e quello di fine sistole, valutata in percentuale della *Regional End Diastolic Area* (REDA) (Fig.4.1). Per come è definita, la RFAC ha come limite intrinseco la perdita di affidabilità in caso di disallineamento dei piani ventricolari in asse corto. In tali situazioni, infatti, lo spostamento del baricentro della sezione della cavità ventricolare genera un'ulteriore variazione di area non imputabile al movimento della parete miocardica ma alla sola traslazione del piano di acquisizione. In tal modo, come illustrato in Figura 4.2, la RFAC rileva una riduzione fittizia del movimento del settore ventricolare situato nella direzione

dello spostamento del baricentro e un corrispondente incremento del movimento del settore posto in direzione opposta.

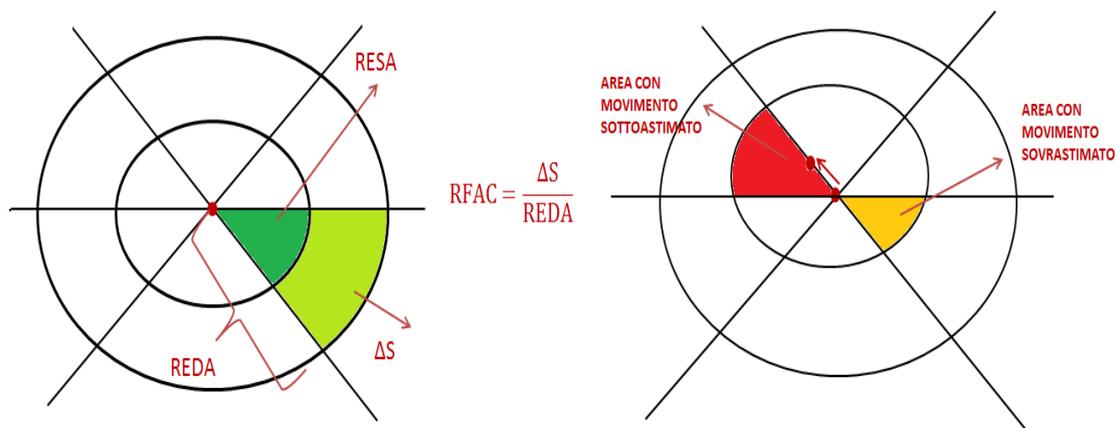


Figura 4.1: (Sinistra) Rappresentazione schematica della *Regional Fractional Area Change* (RFAC). (Destra) Illustrazione dell'effetto del disallineamento sulla variazione di area calcolata mediante la RFAC

A partire dalle immagini in asse corto segmentate di ciascun paziente si sono quindi calcolate sia le deformazioni in direzione circonferenziale per mezzo dell'algoritmo sviluppato sia la RFAC come indice della wall motion regionale ventricolare. La RFAC è stata calcolata mediante il medesimo software impiegato per la segmentazione per una slice a livello basale, una a livello mediale (all'altezza dei muscoli papillari) e una a livello apicale, per ciascuno dei 10 pazienti in esame. La wall motion risultante è stata classificata come normale/anormale, imponendo come soglia un valore di RFAC del 50% (wall motion normale se  $> 50\%$ , anormale se  $< 50\%$ ) (Shanewise, Robert M. Savage et al. 1999) mentre per le deformazioni è stato impiegato un valore soglia del 12%, come valore di contrazione di picco al di sotto del quale la cinetica del settore in esame è stata valutata anormale (Hopp, Gjesdal et al. 2007). Per il WMSI, invece, sono stati considerati anormali i settori caratterizzati da qualsiasi grado di alterazione della cinetica (Tab. 8).

	<b>NORMAL</b>	<b>ABNORMAL</b>
<b>WMSI</b>	1	2-3-4-5
<b>RFAC[%]</b>	$\geq 50$	$< 50$
<b>Ec [%]</b>	$\leq -12$	$> -12$

Tabella 8: Soglie impiegate per la valutazione della wall motion come normal ed abnormal per lo score clinico (WMSI), la RFAC e le deformazioni circolari.

Per ogni paziente si è calcolata per entrambi gli indici sia la percentuale di settori classificati coerentemente con il WMSI, sia la differenza percentuale tra il numero di settori correttamente classificati con i due indici (Tab. 8).

<b>PAZIENTE</b>	<b>MATCH RFAC</b>	<b>MATCH DEF</b>	<b><math>\Delta V</math> MATCH [%]</b>
	<b>[%]</b>	<b>[%]</b>	<b>(DEF-RFAC)</b>
<b>01</b>	72.2	72.2	0
<b>02</b>	50.0	61.1	11.1
<b>03</b>	77.8	94.4	16.7
<b>04</b>	88.9	88.9	0
<b>05</b>	44.4	66.7	22.3
<b>06</b>	66.7	87.5	20.8
<b>07</b>	72.2	77.8	5.6
<b>08</b>	61.1	66.7	5.6
<b>09</b>	66.7	83.3	16.7
<b>10</b>	83.3	83.3	0
<b>MEDIA</b>	68.3	78.2	9.9

Tabella 9: Risultati relativi alla percentuale di settori classificati coerentemente con il WMSI per i dati ottenuti da RFAC e per i dati di deformazione circolari.

Dai valori presentati emerge come in tutti i pazienti analizzati il grado di accordo con il WMSI risulta superiore al 65%, per entrambi gli indici, ma anche i dati ottenuti dalle curve di deformazione circolari per mezzo del tool sviluppato hanno un accordo migliore (+10% circa) con il WMSI rispetto alla RFAC. Si è mostrato in tal maniera come le deformazioni circolari possono ritenersi superiori nella capacità descrittiva della funzione locale del ventricolo sinistro.

## 4.2 VALIDAZIONE CON CMR TAGGING

Per ognuno dei sei pazienti sottoposti a CMR presso il Cardiocentro Ticino di Lugano sono stati calcolati gli andamenti delle deformazioni in direzione circonferenziale nel tempo, a partire dalla geometria ricostruita e regolarizzata mediante due iterazioni dell'algoritmo di suddivisione descritto nel Paragrafo 3.3. Tali andamenti sono stati quindi comparati con i dati relativi derivanti da CMR tagging, al fine di valutare il grado di corrispondenza dei risultati ottenuti mediante il tool sviluppato con quelli provenienti dal *gold standard*.

Per ogni settore di ciascun paziente si è calcolato l'errore quadratico medio commesso (RMSerror) e la differenza assoluta nel picco di deformazione sistolica ( $\Delta E_{peak}$ ) tra i valori di deformazione circonferenziale ( $E_{cc,tool}$ ) calcolati con il presente algoritmo rispetto a quelli ottenuti dal tagging ( $E_{cc,tag}$ )

Il primo è definito come:

$$RMSerror = \frac{\sum_{n=2}^{11} \sqrt{E_{cc,tag}^2(n) - E_{cc,tool}^2(n)}}{10}$$

mentre il secondo è espresso dalla seguente relazione:

$$\Delta E_{peak} = \left| \min_n(E_{cc,tag}(n)) - \min_n(E_{cc,tool}(n)) \right|$$

dove  $n$  rappresenta il numero di frame all'interno della fase sistolica del ciclo cardiaco.

In entrambi i casi il calcolo è stato limitato alla sola fase sistolica, per la ridotta affidabilità dei dati derivanti da MRI tagging in fase diastolica, come discusso nel Paragrafo 2.2. Si è fornito inoltre un indice della bontà della stima delle deformazioni calcolate in ogni settore sulla base dei valori assunti dalla differenza percentuale del picco, secondo la logica descritta in Tabella 10, al fine di poter fornire una valutazione della stima al livello del singolo paziente, per tutti i pazienti in esame.

<b>BONTA'</b>	$\Delta E_{\text{peak}}$
<b>OTTIMA</b>	$\leq 2 \%$
<b>BUONA</b>	2 - 4%
<b>SCARSA</b>	$> 4\%$

Tabella 10: Indici di bontà della stima delle deformazioni calcolate sulla base della variazione percentuale ottenuta in corrispondenza del picco sistolico

Di seguito sono presentate le curve di deformazione in direzione circonferenziale a livello basale, mediale e apicale del paziente per il quale si sono ottenuti valori di matching migliori (CRT003) (Fig. 4.2). I risultati relativi agli altri cinque pazienti sono disponibili in Appendice.

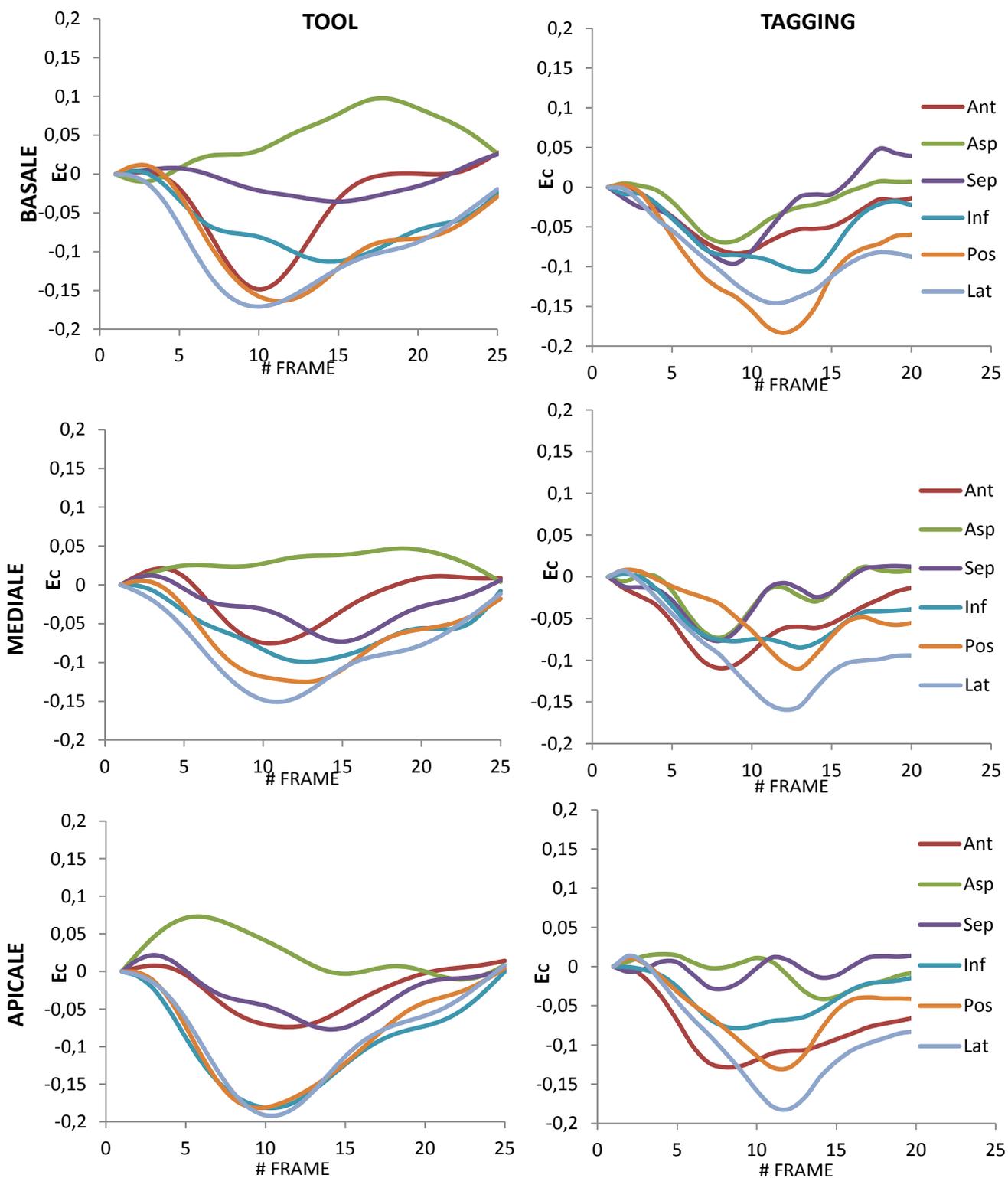


Figura 4.2: Risultati relativi alle deformazioni in direzione circonferenziale per ogni settore del livello basale (sopra), mediale (mezzo) e apicale (sotto) del paziente CRT003. La comparazione è tra le curve ottenute dall'algorithmo sviluppato (sinistra) e quelle ottenute da CMR tagging (destra). Ant: Anteriore; Asp: Antero-settale; Sep: Settale; Inf: Inferiore; Pos: Posteriore; Lat: Laterale.

Fatta eccezione per il settore antero-settale, per il quale in ogni livello le deformazioni calcolate testimoniano una cinetica dissincrona per cui le fibre miocardiche in quella regione si allungano in sistole piuttosto che contrarsi, è possibile ravvisare una discreta analogia tra i pattern delle curve di deformazione sistolica ottenute mediante il presente algoritmo con quelle derivanti da CMR tagging. Con entrambi i metodi, infatti, è possibile riconoscere che i valori di deformazioni per il settore settale e antero-settale sono ridotti in tutti e tre i livelli, a testimonianza di una acinesia in quella porzione di miocardio. Anche il contiguo settore anteriore, soprattutto a livello medio-basale, denuncia una contenuta contrazione durante la fase sistolica mentre per i settori posteriori e laterali la cinetica non sembra affetta da anomalie evidenti. Per questi ultimi due settori, inoltre, sembra che vi sia uno sfasamento temporale nei picchi di contrazione di uno-due frame, tale per cui la cinetica rilevata mediante MRI tagging risulta leggermente in ritardo rispetto a quella calcolata mediante il tool sviluppato.

Per quanto riguarda il paziente con il grado peggiore di matching (METH003), le cui curve di deformazione circonferenziale sono raccolte in Appendice, si sono rilevate due forti discrepanze. In primo luogo i settori anteriori e antero-settali nei livelli medio-basali dimostrano andamenti pressoché contrapposti nelle due tecniche, in quanto quello anteriore, per esempio, presenta una deformazione positiva (discinesia) secondo il tool e una cinetica di contrazione normale secondo il tagging. In secondo luogo i settori rivolta verso la parete libera a livello apicale denunciano una differenza tra i picchi di deformazione superiore al 10%, contribuendo a peggiorare il grado di matching relativo.

Ciò viene confermato da un'analisi quantitativa del matching tra i due metodi comparati: questa è stata effettuata valutando l'errore quadratico medio commesso, presentato in Tabella 11, e le differenze assolute nelle deformazioni di picco in fase sistolica, illustrate in Tabella 12, per ciascun settore ventricolare di ciascun paziente indagato.

<b>RMSError [%]</b>	<b>CRT001</b>	<b>CRT002</b>	<b>CRT003</b>	<b>CRT004</b>	<b>METH003</b>	<b>METH004</b>
<b>BASAL-ANT</b>	3.5	1.0	1.3	0.9	4.1	3.1
<b>BASAL-ASP</b>	1.5	1.5	3.0	0.6	5.7	0.5
<b>BASAL-SEP</b>	6.2	1.7	1.4	0.2	1.0	1.3
<b>BASAL-INF</b>	5.1	3.5	3.9	0.8	1.6	3.3
<b>BASAL-POS</b>	3.9	2.5	4.6	3.4	3.6	3.5
<b>BASAL-LAT</b>	4.7	2.5	4.3	2.5	4.1	4.4
<b>MID-ANT</b>	2.1	2.8	2.2	2.3	4.5	0.2
<b>MID-ASP</b>	5.2	2.7	1.4	0.4	3.7	0.8
<b>MID-SEP</b>	4.2	2.0	0.5	0.9	1.7	3.8
<b>MID-INF</b>	5.1	2.5	1.1	2.8	4.4	2.6
<b>MID-POS</b>	4.4	2.9	2.4	1.7	3.9	4.0
<b>MID-LAT</b>	3.0	3.7	3.3	5.8	4.9	2.0
<b>APICAL-ANT</b>	1.9	2.3	3.5	3.8	2.6	0.9
<b>APICAL-ASP</b>	4.3	1.0	0.6	0.8	2.5	1.9
<b>APICAL-SEP</b>	3.5	0.9	0.7	0.7	2.5	4.3
<b>APICAL-INF</b>	3.1	1.0	1.2	0.8	7.3	5.7
<b>APICAL-POS</b>	3.9	2.7	3.9	3.5	5.5	4.8
<b>APICAL-LAT</b>	3.3	2.8	4.6	4.1	6.7	4.4
<b>MEDIA</b>	3.8	2.6	2.5	2.2	3.9	2.8

Tabella 11: Errore quadratico medio percentuale calcolati in fase sistolica per ciascun settore dei sei pazienti indagati.

<b><math>\Delta E_{\text{peak}}[\%]</math></b>	<b>CRT001</b>	<b>CRT002</b>	<b>CRT003</b>	<b>CRT004</b>	<b>METH003</b>	<b>METH004</b>
<b>BASAL-ANT</b>	5.8	2.3	3.4	1.7	9.3	0.4
<b>BASAL-ASP</b>	0.8	0.9	0.6	0.3	3.4	2.0
<b>BASAL-SEP</b>	9.1	9.0	0.6	0.9	1.4	3.0
<b>BASAL-INF</b>	7.5	4.1	8.2	6.1	4.6	4.8
<b>BASAL-POS</b>	0.6	0.9	3.2	0.3	1.1	2.7
<b>BASAL-LAT</b>	4.6	2.0	0.6	1.2	3.6	5.3
<b>MID-ANT</b>	0.3	4.4	1.4	7.1	12.9	0.7
<b>MID-ASP</b>	0.7	7.7	6.1	0.6	10.0	0.2
<b>MID-SEP</b>	6.6	6.7	1.8	1.0	0.5	6.2
<b>MID-INF</b>	7.8	3.8	1.1	7.9	1.5	0.3
<b>MID-POS</b>	5.9	3.9	1.6	5.9	3.7	0.8
<b>MID-LAT</b>	7.5	4.4	0.1	13.8	2.6	2.0
<b>APICAL-ANT</b>	10.3	1.2	4.5	3.0	0.7	2.9
<b>APICAL-ASP</b>	0.2	3.0	3.4	1.6	7.2	3.2
<b>APICAL-SEP</b>	9.9	7.4	5.1	4.3	0.3	1.2
<b>APICAL-INF</b>	6.7	4.3	0.2	2.0	11.1	7.0
<b>APICAL-POS</b>	2.1	1.4	0.8	10.8	6.7	9.0
<b>APICAL-LAT</b>	9.1	1.0	1.1	14.5	19.8	10.9
<b>MEDIA</b>	5.3	3.9	2.4	4.6	5.5	3.4

Tabella 12: Variazione in valore assoluto della differenza tra i picchi percentuali di contrazione per ciascun settore dei sei pazienti indagati.

Dai valori raccolti nella Tabella 10 è possibile identificare quali segmenti nell'intero arco sistolico hanno avuto matching più elevato mentre i dati della Tabella 11 stimano la bontà del matching sulla base della sola contrazione di picco del singolo settore ventricolare. Combinando i due tipi di informazione il paziente che ha offerto matching più elevato è stato il CRT003, mentre i dati relativi ai pazienti CRT001 e METH003 hanno messo in luce sia una scarsa corrispondenza media tra i settori sia la presenza di picchi di contrazione a fine sistole fortemente distanti (in particolare il settore basale vicini al setto e il settore anteriore apicale per CRT001 e per i settori mediali antero-settali e quelli basali sulla parete libera per METH003). E' necessario segnalare, tuttavia, come questi due pazienti sono quelli caratterizzati da una geometria ricostruita maggiormente disallineata, la quale può aver portato a errori nel calcolo delle curvature inficiando in tal maniera la successiva fase del calcolo delle deformazioni. A tale scopo si forniscono le rappresentazioni delle geometrie endocardiche ricostruite e regolarizzate di tali pazienti, dalle quali si può apprezzare l'evidente disallineamento dei piani medio-basali nel primo, e di quelli basali nel secondo (Fig 4.3).

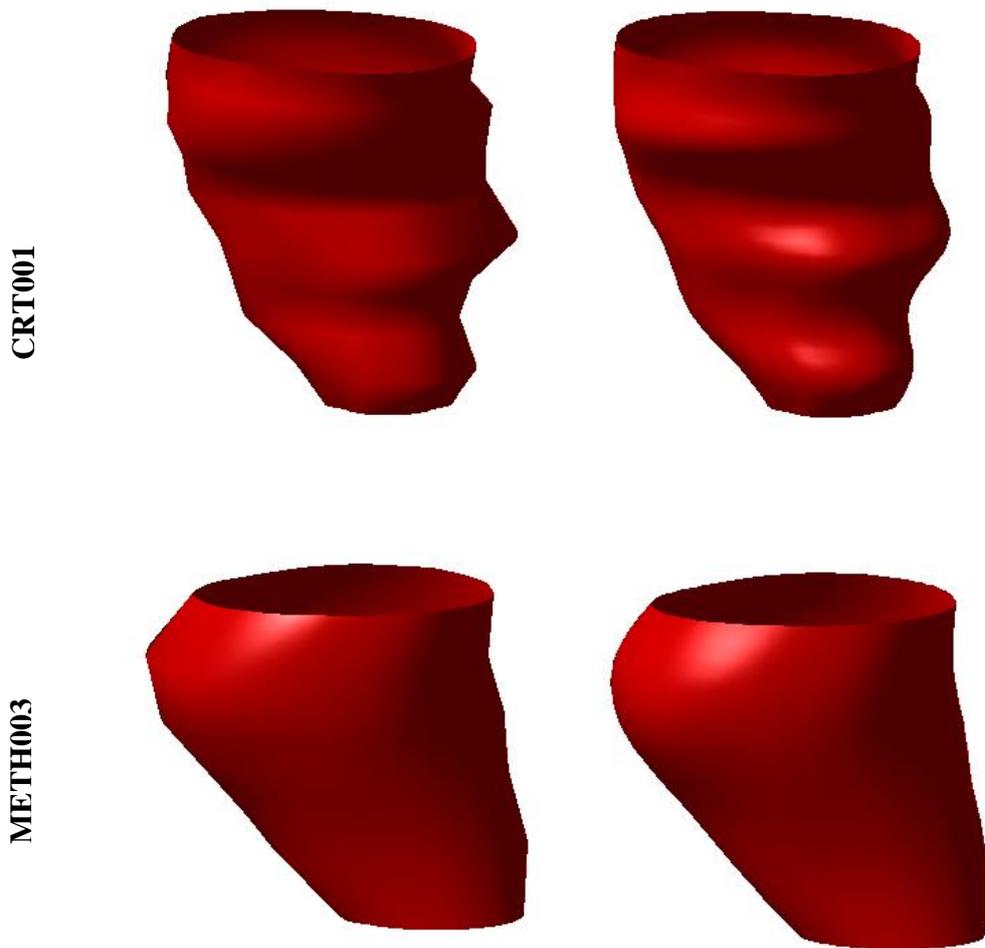


Figura 4.3: Rappresentazione delle geometrie endocardiche ricostruite (sinistra) e regolarizzate con due iterazioni dell'algoritmo di smoothing (destra) del paziente CRT001 (sopra) e del paziente METH003 (sotto)

L'errore quadratico medio globale è risultato inferiore al 3%, mentre la differenza media dei picchi sale al 4% circa. In figura 4.4 si riporta un grafico che fornisce una panoramica sui risultati di tutti i pazienti espressi mediante gli indici di bontà del matching definiti nella Tabella 9.

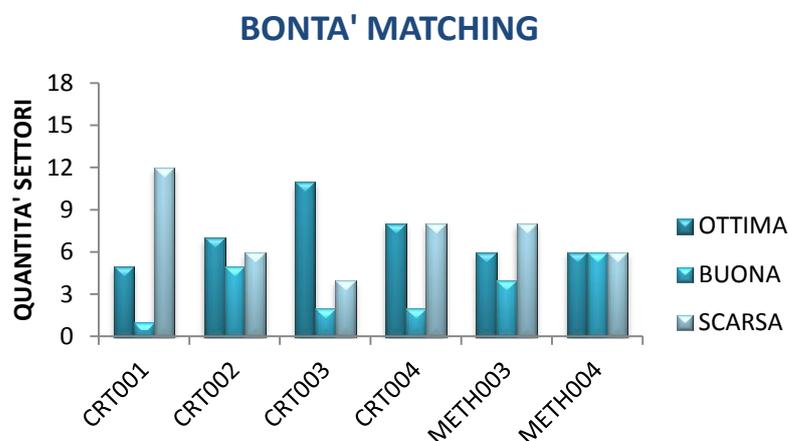


Figura 4.4: Istogramma illustrante il grado di bontà del matching basato sulla differenza assoluta dei picchi di deformazione, per tutti i sei pazienti indagati.

Da tali risultati si evince come in 3 pazienti su 6 il numero di settori con matching ottimo è risultato maggiore rispetto al numero dei settori con matching medio e scarso separatamente mentre in 5 pazienti su 6 il numero dei settori con matching soddisfacente ha superato il 50%. Nei pazienti con geometria disallineata (CRT001 e METH003 in particolare), invece, un matching insoddisfacente è risultato preponderante in termini di settori. In un unico paziente su 6, inoltre, il numero di settori con matching elevato ha superato il 50% (CRT003 con 61.1%).

Classificando la cinetica dei singoli settori come presentato in Tabella 13 si è valutata la loro distribuzione per ogni paziente e per entrambi i metodi di indagine (Fig. 4.5) e si è calcolato il matching dei risultati ottenuti, inteso come percentuale di corrispondenza tra le cinetiche valutata settore per settore. In Figura 4.6 è mostrato sia il matching globale per i diversi pazienti, indipendentemente cioè dalla tipologia di cinetica del settore, sia il matching per ogni classe di cinetica considerata e per tutti i pazienti indagati

CINETICA del settore	$E_{\text{peak}}$ [%]
NORMALE	$\leq -12$
IPOCINETICO	-12 - 0
DISCINETICO	$> 0$

Tabella 13: Classi in cui si è suddivisa la cinetica dei settori ventricolari analizzati con i corrispondenti valori di deformazioni di picco.

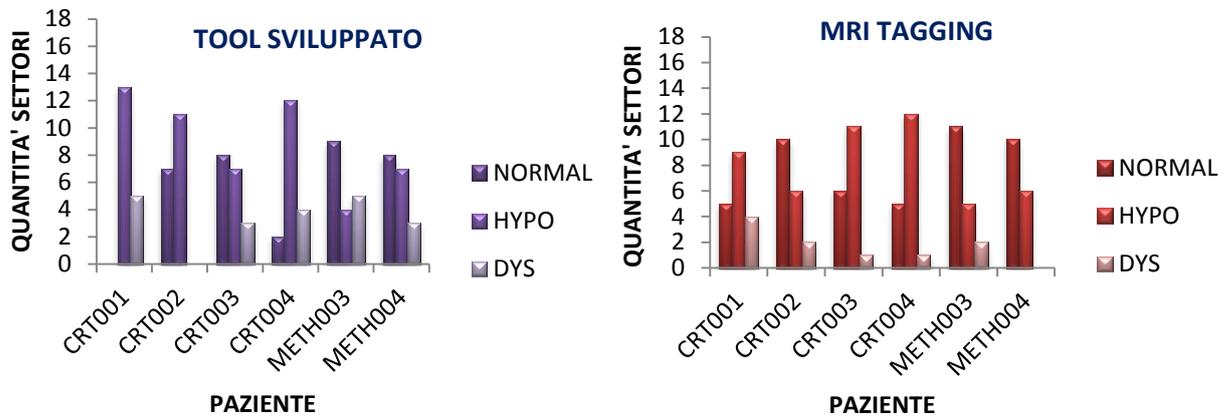


Figura 4.5: Rappresentazione della distribuzione delle cinetiche dei settori ventricolari per ogni paziente indagato mediante il tool sviluppato (sinistra) e MRI tagging (destra).

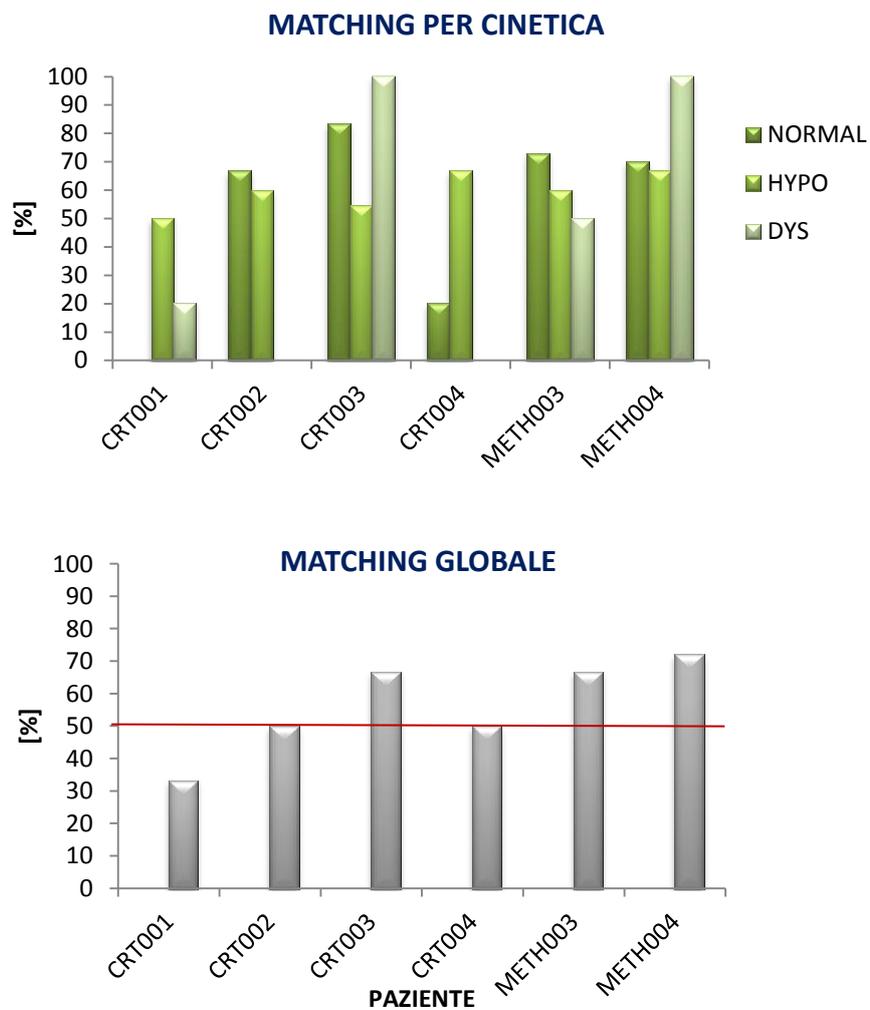


Figura 4.6: Rappresentazione dei risultati ottenuti in termini di matching analizzato settore per settore indipendentemente dalla classe cinetica (sotto) e al variare di quest'ultima (sopra).

Sulla base dei risultati ottenuti dal matching calcolato per cinetica si possono trarre essenzialmente due considerazioni. Il matching tra i settori ipocinetici risulta mediamente più elevato (60%) rispetto a quello tra le altre due tipologie di cinetica, e risulta inoltre distribuito più uniformemente nei sei pazienti indagati. Ciò può essere in prima analisi imputabile al range più esteso di deformazioni che cadono all'interno della classe di ipocinesia. Differentemente il matching tra settori discinetici è risultato molto più variabile, passando da valori ottimali (per CRT003 e METH004) a valori nulli (CRT002 e CRT004), indicanti cioè una mancanza completa di corrispondenza tra i settori discinetici rilevati dai due metodi di indagine. Tale minore uniformità può essere statisticamente spiegabile dalla bassa percentuale di settori discinetici presenti mediamente tra i tre livelli ventricolari di ogni paziente, per entrambe le tecniche, come è possibile notare dai grafici in Figura 4.5.

I valori di matching globale, invece, forniscono informazioni sul grado medio di successo del matching nei singoli pazienti: in 3 pazienti su 6 è risultato superiore al 50%, in 2 su 6 pari al 50%, mentre ha registrato il minimo per il paziente più fortemente disallineato (CRT001), a rafforzamento delle considerazioni esposte in precedenza. Inoltre è da segnalare come per uno dei due pazienti maggiormente disallineati (METH003) si è riscontrato un matching globale comunque elevato (66.7%): tale dato può essere in prima analisi spiegato dalla distribuzione fortemente non uniforme del matching lungo i 18 settori del paziente, per cui si rilevano dei valori di scostamento molto elevati, ma in media le differenze non portano ad un mismatching dei settori.

#### **4.2.1 DEFORMAZIONI CON REGOLARIZZAZIONE DEGLI SPOSTAMENTI**

Il calcolo delle deformazioni in direzione circonferenziale è stato quindi effettuato applicando l'algoritmo di regolarizzazione del campo degli spostamenti esposto nel Paragrafo 3.5.3 ed è stata ripetuta la stessa analisi qualitativa sulle curve ottenute e quantitativa sugli indici di confronto con i dati derivanti da CMR tagging. In Figura 4.7 si riportano le curve di deformazione calcolate a seguito della regolarizzazione degli spostamenti comparate con le corrispondenti senza regolarizzazione, per il paziente che ha denunciato variazioni maggiori tra i due casi (CRT004).

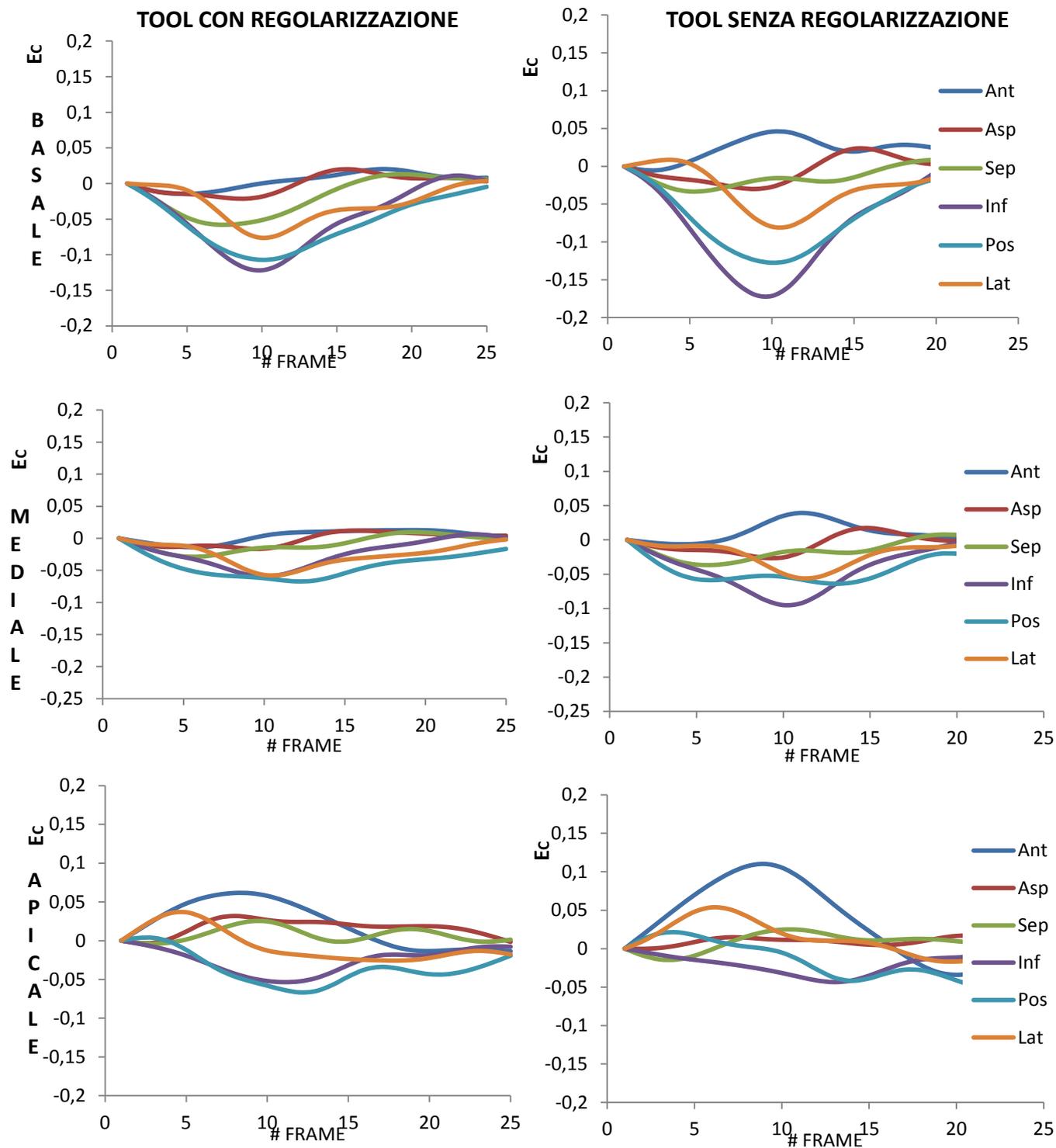


Figura 4.5: Curve di deformazione circolari del paziente CRT004 calcolate per i tre livelli ventricolari con (sinistra) e senza (destra) applicazione dell'algoritmo di regolarizzazione del campo degli spostamenti.

Da una prima analisi di questo confronto appare chiaro come il processo di regolarizzazione degli spostamenti tenda a contenere mediamente i picchi di deformazione dei settori, come è evidente per il settore inferiore basale e quello anteriore apicale. Le deformazioni massime dei settori appartenenti allo stesso livello tendono quindi ad avere valori maggiormente uniformati preservando comunque lo stesso andamento temporale. Per meglio valutare le differenze si sono ricalcolati i valori mediati in fase sistolica, di errore quadratico medio (Tab. 14) e di differenza assoluta di picco (Tab. 15) tra le deformazioni ottenuti da spostamenti regolarizzati e quelle da tagging, per tutti i settori di tutti i sei pazienti indagati.

<b>RMSError [%]</b>	<b>CRT001</b>	<b>CRT002</b>	<b>CRT003</b>	<b>CRT004</b>	<b>METH003</b>	<b>METH004</b>
<b>BASAL-ANT</b>	1.3	2.5	2.6	1.2	1.7	1.6
<b>BASAL-ASP</b>	3.9	0.5	0.5	0.5	0.4	2.0
<b>BASAL-SEP</b>	3.4	2.7	0.6	0.8	5.2	4.0
<b>BASAL-INF</b>	3.2	2.2	3.3	1.9	5.9	5.5
<b>BASAL-POS</b>	4.0	2.8	4.0	2.2	5.1	4.7
<b>BASAL-LAT</b>	3.0	3.1	4.4	1.7	5.2	4.0
<b>MID-ANT</b>	1.5	2.9	2.3	1.5	4.7	0.4
<b>MID-ASP</b>	5.5	1.4	2.1	0.7	3.6	0.9
<b>MID-SEP</b>	4.5	2.2	0.4	1.1	1.7	3.5
<b>MID-INF</b>	3.0	2.5	1.2	1.6	3.7	2.7
<b>MID-POS</b>	4.1	2.8	2.5	1.8	4.1	4.0
<b>MID-LAT</b>	1.7	3.6	3.0	5.6	5.0	2.4
<b>APICAL-ANT</b>	3.1	0.9	3.2	1.6	3.2	2.0
<b>APICAL-ASP</b>	2.7	1.7	1.7	0.9	6.7	0.6
<b>APICAL-SEP</b>	6.1	0.5	1.9	1.5	4.4	2.0
<b>APICAL-INF</b>	3.5	2.1	1.8	0.8	3.8	3.3
<b>APICAL-POS</b>	3.9	2.2	4.2	2.9	3.5	2.6
<b>APICAL-LAT</b>	3.6	2.3	3.9	5.0	2.7	5.3
<b>MEDIA</b>	3.4	2.1	2.4	1.9	3.9	2.8

Tabella 14: Errore quadratico medio percentuale calcolato in fase sistolica per ciascun settore dei sei pazienti indagati, dopo l'applicazione dello smoothing degli spostamenti.

$\Delta E_{\text{peak}}[\%]$	CRT001	CRT002	CRT003	CRT004	METH003	METH004
<b>BASAL-ANT</b>	5.7	2.9	1.9	1.8	9.3	0.8
<b>BASAL-ASP</b>	1.3	0.7	0.8	0.9	3.4	2.3
<b>BASAL-SEP</b>	9.4	9.3	1.6	2.7	1.4	1.5
<b>BASAL-INF</b>	2.9	3.0	5.8	1.2	4.6	3.8
<b>BASAL-POS</b>	0.9	3.2	1.9	1.2	1.1	1.8
<b>BASAL-LAT</b>	4.6	3.0	0.8	1.1	3.6	3.7
<b>MID-ANT</b>	0.4	4.3	0.9	6.6	12.9	0.3
<b>MID-ASP</b>	0.2	5.0	6.5	0.4	10.0	0.8
<b>MID-SEP</b>	6.5	7.5	1.3	0.8	0.5	5.1
<b>MID-INF</b>	2.9	3.2	0.5	4.4	1.5	0.5
<b>MID-POS</b>	4.3	3.9	2.4	5.3	3.7	0.5
<b>MID-LAT</b>	4.0	5.1	4.0	13.6	2.6	2.9
<b>APICAL-ANT</b>	9.0	0.2	5.3	2.5	0.7	1.9
<b>APICAL-ASP</b>	1.1	4.8	4.8	1.4	7.2	3.6
<b>APICAL-SEP</b>	8.6	0.6	6.9	5.3	0.3	5.2
<b>APICAL-INF</b>	8.1	5.9	0.8	0.3	11.1	5.3
<b>APICAL-POS</b>	4.1	0.9	1.0	5.9	6.7	3.1
<b>APICAL-LAT</b>	4.2	0.7	1.2	12.0	19.8	11.2
<b>MEDIA</b>	4.3	3.5	2.6	3.7	5.5	3.0

Tabella 15:Variazione in valore assoluto della differenza tra i picchi percentuali di contrazione per ciascun settore dei sei pazienti indagati, dopo l'applicazione della regolarizzazione degli spostamenti.

Confrontando i dati di errore quadratico medio, mediati su tutti i settori di uno specifico paziente, si nota come in 4 pazienti su 6 la regolarizzazione porta ad una riduzione media dell'errore commesso di 0.4 punti percentuali, mentre per i restanti pazienti il risultato è rimasto invariato. Relativamente alla differenza delle deformazioni di picco, il processo di regolarizzazione degli spostamenti porta ad un miglioramento medio di 0.9 punti percentuali in 3 pazienti su 6, non alterando invece i dati per gli altri pazienti. Servendosi dei medesimi indici di bontà definiti in Tabella 10, si è ricalcolata la distribuzione del grado di matching in termini di numero di settori per i sei pazienti analizzati.

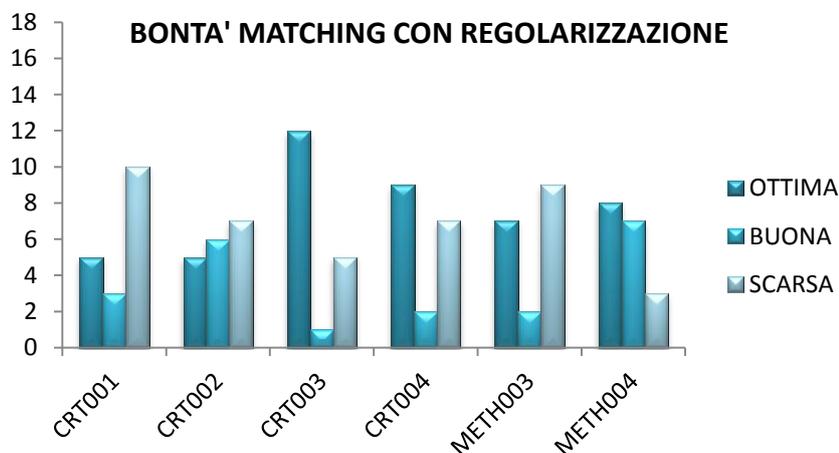


Figura 4.6: Istogramma illustrante il grado di bontà del matching, a seguito dell'applicazione della regolarizzazione del campo degli spostamenti, per tutti i sei pazienti indagati.

Comparando tali risultati con quelli presentati in Figura 4.4 si trova come in 5 pazienti su 6 (83%) la regolarizzazione degli spostamenti si è tradotta in un lieve miglioramento globale del matching. Per esempio, per il paziente METH004 il numero di settori con matching buono è aumentato dell'11% a fronte di un decremento dei settori con matching scarso del 16.7%.

Si è rieseguita infine l'analisi sul matching basato sulle classi di cinetica dei settori ventricolari, definite in Tabella 13. Solo in 2 pazienti su 6 la regolarizzazione ha prodotto un lieve miglioramento in termine di percentuale di matching. Per il paziente CRT003 il matching ha subito variazioni per un unico settore ventricolare, il quale ha prodotto un incremento del matching globale del 5.5% (1/18) e un relativo incremento del matching sulla classe di cinetica normale del 16.7% (1/6). Analogamente anche il paziente CRT004 si è registrato un uguale miglioramento del matching globale e un sensibile incremento del matching sulla classe ipocinetica dell'8.3%. In un unico caso il processo di regolarizzazione ha prodotto dei peggioramenti del matching: per il paziente METH003 il settore basale risulta avere cinetica normale, diversamente da quanto ottenuto dal tagging, e ciò produce una riduzione del matching globale del 5.5%, insieme ad una riduzione del matching sulla classe discinetica del 50% (Fig. 4.8).

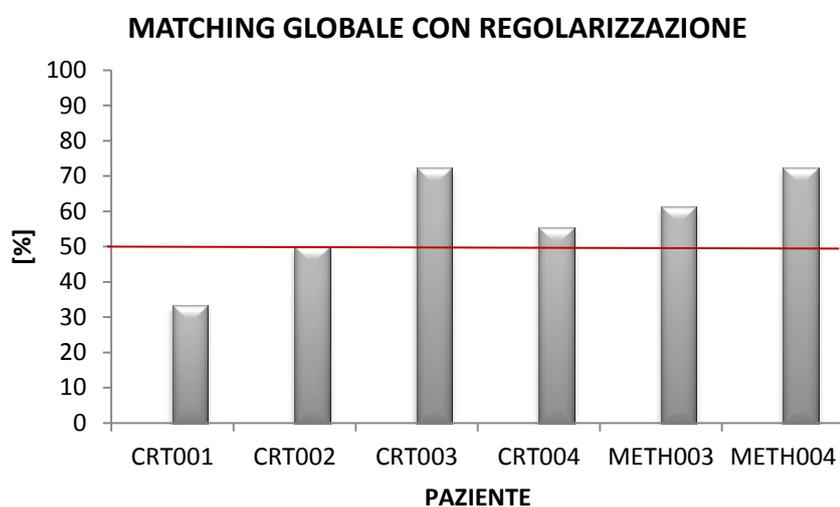
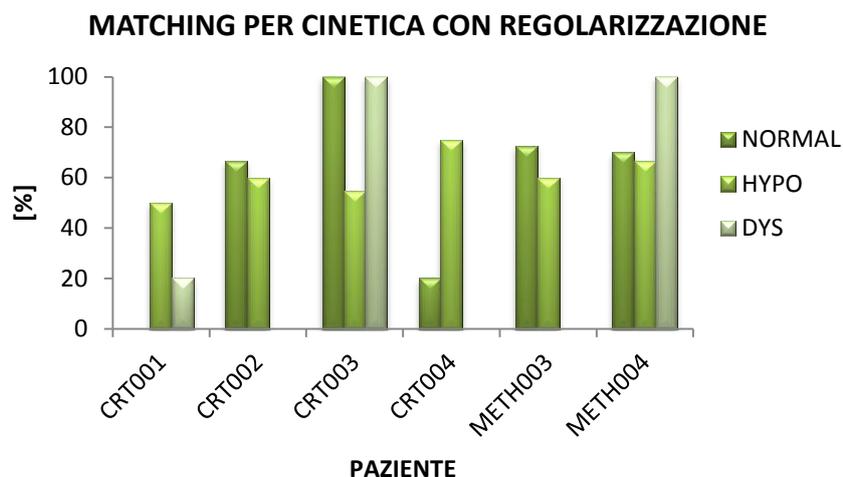


Figura 4.8: Rappresentazione dei risultati ottenuti in termini di matching analizzato settore per settore indipendentemente dalla classe cinetica (sotto) e al variare di quest'ultima (sopra)

Tali variazioni portano ad avere 5 pazienti su 6 (83.3%) con un matching globale dei settori almeno del 50%.

Globalmente risulta quindi come l'applicazione dell'algoritmo di regolarizzazione degli spostamenti produca mediamente lievi miglioramenti in termini di matching con i dati usati come *gold standard* sulla maggior parte dei pazienti indagati, a fronte di un incremento dei tempi di calcolo da ritenersi trascurabile (nell'ordine dei 3 secondi circa).

## 5. CONCLUSIONI E SVILUPPI FUTURI

Il presente lavoro si inserisce nell'ambito delle valutazioni della funzionalità cardiaca del ventricolo sinistro a partire da immagini cliniche in pazienti interessati da eventi ischemici o da altre patologie del miocardio ventricolare. L'attività svolta è stata finalizzata allo sviluppo e all'ottimizzazione di un tool diagnostico realizzato da *Conti et al.* (2011) deputato al calcolo delle deformazioni locali nel ventricolo sinistro a partire da immagini in asse corto acquisite mediante una sequenza di risonanza magnetica (MRI) standard. L'algoritmo del calcolo delle deformazioni è stato implementato in una interfaccia grafica user-friendly che permette di abbattere sia il grado di complessità di utilizzo sia i tempi di computazionali globali: le operazioni per l'ottenimento dei dati di deformazione richiedono globalmente circa 5 minuti, mentre in precedenza le singole fasi costituenti l'algoritmo erano eseguite separatamente per un tempo di attesa globale superiore ai 30 minuti.

A partire dalle immagini DICOM di 6 pazienti sottoposti a CMR presso il Cardiocentro Ticino di Lugano si sono ricostruite le geometrie ventricolari e si sono processate in modo da ricavare i valori di deformazione circonferenziale per ognuno dei 18 settori in cui è tipicamente suddiviso il ventricolo stesso. I risultati ottenuti sono stati interpretati alla luce del confronto con i dati derivanti da CMR tagging, ritenuti il *gold standard* nella quantificazione della funzione regionale del ventricolo sinistro. Tale comparazione, tuttavia, è stata circoscritta alla sola fase sistolica, per i limiti caratterizzanti la tecnica del tagging: a causa dell'attenuazione delle tag nel tempo, infatti, il valore della deformazione stimata perde di affidabilità nella fase diastolica del ciclo cardiaco, quando il tracking delle tag sia fa sempre più difficoltoso. Sul campione di pazienti in esame si è calcolato settore per settore l'errore quadratico medio sugli istanti di sistole e la differenza assoluta delle deformazioni misurate all'istante di picco tra le deformazioni ottenute dal tool sviluppato e quelle dal tagging. In media il primo è risultato inferiore al 3%, mentre lo scostamento medio dei picchi è risultato pari al 4% circa. Il matching è stato considerato soddisfacente per una differenza tra i picchi inferiore al 4% e debole per valori superiori al 4%. I risultati hanno mostrato come per un unico paziente il matching ottimo supera il 50% mentre in cinque pazienti su sei il numero di settori con matching soddisfacente è risultato superiore al 50%. La corrispondenza tra i dati di deformazioni è stata valutata, inoltre, sulla base

della cinetica del singolo settore, differenziando quindi quelli a cinetica normale da quelli ipocinetici e discinetici. I valori di deformazione ottenuti dimostrano un matching tra i settori ipocinetici maggiore rispetto agli altri (60%), mentre globalmente la corrispondenza settore per settore ha avuto un esito superiore al 50% in 5 pazienti su 6. Questi risultati sono stati inoltre rielaborati a seguito della regolarizzazione del campo di spostamenti. Si è rilevato che tale processo di regolarizzazione ha portato ad una riduzione media dell'errore quadratico medio di 0.4 punti percentuali su 4 pazienti su 6 e dello scostamento dei picchi di 0.9 punti percentuali in 3 pazienti su 6. I risultati del matching basato sulla differenza assoluta dei picchi hanno dimostrato come in 5 pazienti su 6 la regolarizzazione degli spostamenti si è tradotta in un lieve miglioramento globale del matching. In particolare, per il paziente METH004 il numero di settori con matching elevato è aumentato dell'11%. Alla luce di tali risultati la regolarizzazione del campo di spostamenti operata, non influenzando sui tempi di calcolo globali, è stata valutata come utile al miglioramento dei dati di deformazione calcolati con il tool sviluppato.

Il matching con i dati da MRI tagging è risultato molto soddisfacente per un paziente su sei, mediamente soddisfacente per 3 pazienti su 6 e insufficiente per i restanti due pazienti: si è dimostrato, tuttavia, come i risultati peggiori fossero relativi quei pazienti maggiormente affetti dal disallineamento dei piani ventricolari, errore che si ripercuote e si amplifica nelle fasi successive di trattamento dei dati.

L'algoritmo ha utilizzato come dati input i contorni endocardici ed epicardici provenienti dalla precedente segmentazione delle immagini CMR: tali informazioni si sono rilevate di importanza critica in quanto dalla qualità dei dati estratti dalle immagini di risonanza dipende il grado di affidabilità di tutte le successive fasi dell'algoritmo. I risultati della generazione della mesh, del calcolo delle curvature e del tracking degli spostamenti, infatti, risultano fortemente inficiati nel caso in cui il set di punti di partenza sia caratterizzato da elevato rumore.

Il fatto di utilizzare esclusivamente informazioni derivanti dalla segmentazione di immagini su piani in asse corto ha rappresentato il principale limite allo sviluppo del tool: una mancanza di informazioni derivanti da immagini su piani in asse lungo può produrre fenomeni di disallineamento delle slice ventricolari, come effetto della possibile non perfetta apnea o dei movimenti del paziente nel momento dell'acquisizione. Tale complicanza si è resa visibile una volta ricostruita la geometria delle superfici

endocardiche ed epicardiche, in particolare dai loro profili spigolosi e irregolari. Conseguentemente mesh dalla geometria irregolare producono risultati inaffidabili in termini di curvature e quindi di deformazioni calcolate. La correzione del posizionamento relativo delle slice ventricolari mediante informazioni estratte dalle viste in asse lungo (4 camere e 2 camere) può produrre miglioramenti in termini di allineamento dei piani in asse corto, e pertanto maggiore fedeltà della geometria discretizzata. Tali limiti legati alle immagini acquisite possono essere affrontati e risolti seguendo diversi approcci: la segmentazione 3D, l'unione delle informazioni provenienti dalla segmentazione 2D su piani in asse corto e piani in asse lungo, e il riallineamento dei piani in asse corto. Diversi studi si sono focalizzati sul prim approccio, essenzialmente basata sull'evoluzione di un modello di volume statistico che si deforma in modo da operare un best fit dei contorni sulle immagini 2D. (Andreopoulos and Tsotsos 2008; Heimann and Meinzer 2009; O'Brien X 2011). Alternativamente è possibile operare la segmentazione su tutti i piani acquisiti (sia in asse lungo sia in asse corto) e unire tali informazioni al fine di creare una mesh tridimensionale (Swingen, Seethamraju et al. 2003; Lötjönen, Järvinen et al. 2008; Säring, Relan et al. 2009). Questo approccio richiede tuttavia di segmentare un numero piuttosto elevato di immagini: al fine quindi di evitare di dilatare eccessivamente i tempi dedicati alla segmentazione, alcuni studi hanno preferito impiegare le informazioni in asse lungo per generare dei movimenti correttivi che, applicati ai piani ventricolari in asse corto, permettessero di eliminare il fenomeno del disallineamento (Lötjönen, Pollari et al. 2005; Carminati 2012).

A livello delle singole fasi costituenti l'algoritmo, è possibile rafforzare l'affidabilità del tracking spaziale operato sui punti, applicando un controllo in senso opposto (*Symmetric Nearest Neighbor*), in analogia a quanto fatto da *Papademetris et al.*(2000) e discusso nel Paragrafo 2.3. Mediante tale operazione è possibile migliorare l'accuratezza degli spostamenti calcolati ma il vantaggio ottenibile deve essere rapportato all'incremento dei tempi computazionali derivanti dall'eseguire il tracking su tutti i punti della mesh per due volte (avanti e indietro nel tempo).

Infine, per validare ulteriormente l'algoritmo invece di confrontare i risultati con dati anch'essi estratti ed elaborati a partire da immagini bidimensionali di risonanza magnetica, affette pertanto dai limiti discussi in precedenza, è possibile pensare di effettuare la validazione dell'algoritmo di tracking attraverso phantom sia numerici che fisici. Nel

primo caso la validazione consisterebbe nel confrontare i dati di spostamento con quelli provenienti da simulazioni ad elementi finiti, eseguite in modo che riproducano gli aspetti salienti della funzione del ventricolo sinistro, ossia l'accorciamento circonferenziale e longitudinale, l'ispessimento radiale della parete e la torsione (Sermesant, Peyrat et al. 2008; Walker, Ratcliffe et al. 2008; Nordsletten, Niederer et al. 2011).

Se da un lato è complesso modellizzare computazionalmente la meccanica ventricolare, dall'altro la validazione su ventricoli fisici presenta diversi limiti. Infatti la presenza di marker fisici sulla struttura ventricolare, comunemente realizzati in materiale metallico (titanio), preclude l'utilizzo della risonanza magnetica come metodo di acquisizione e pertanto il movimento delle parete miocardica viene osservato ed analizzato in fluoroscopia. Tipicamente tale tipologia di studi viene eseguita su cuore di cane o ovino, anche se è possibile pensare di impiegare un ventricolo sintetico (silicone) con marker MRI-compatibili (McCulloch 1987; Chuong 1991; Kindberg 2009).

Infine è ovviamente necessario estendere la casistica analizzata, applicando l'algoritmo su un set di pazienti maggiore e quindi statisticamente più significativo.

In conclusione, il presente lavoro pur con i limiti sopra discussi derivanti dall'esclusivo utilizzo immagini acquisite in asse corto, ha portato allo sviluppo di un utile strumento che permette la valutazione della geometria e la quantificazione delle deformazioni locali del ventricolo sinistro con buona accuratezza, attraverso un'interfaccia user-friendly e automatizzata che si presta ad un impiego quasi *real-time* da parte di utenti clinici.

## 6. BIBLIOGRAFIA

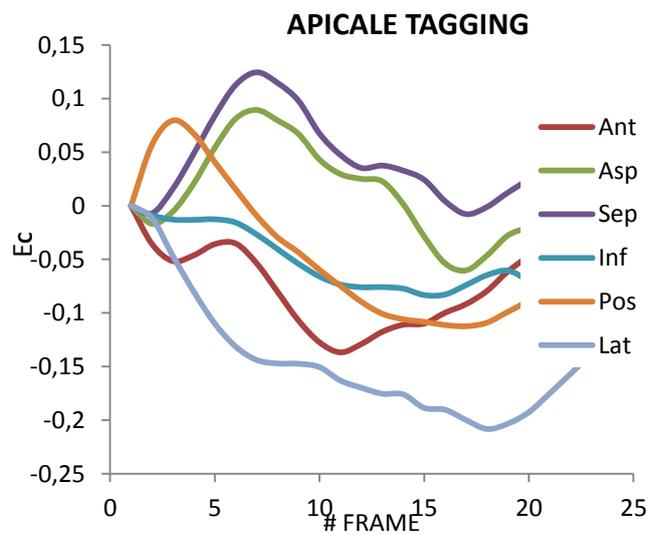
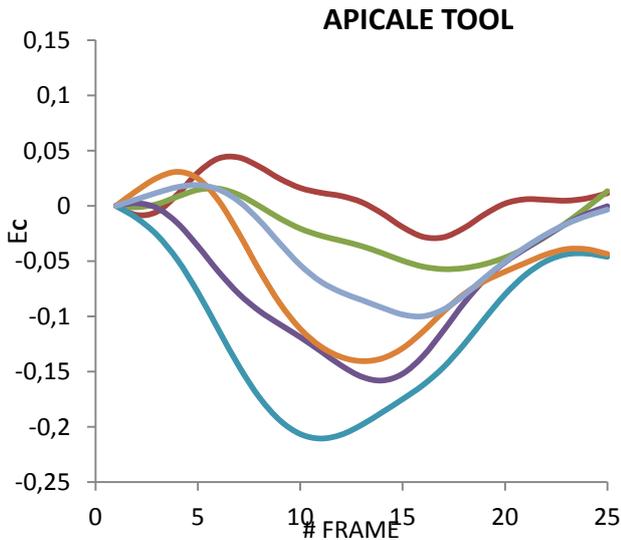
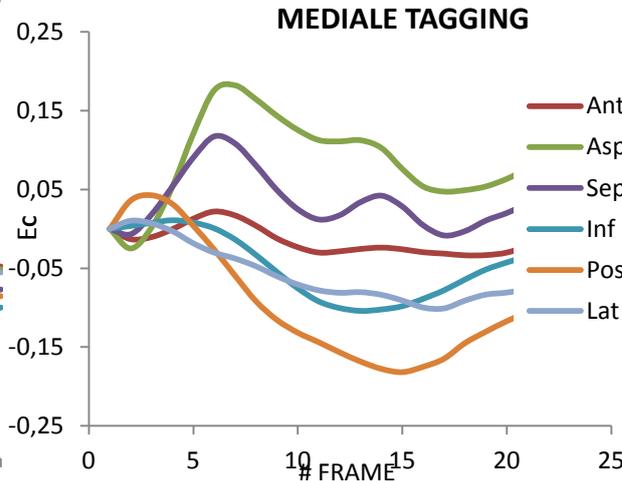
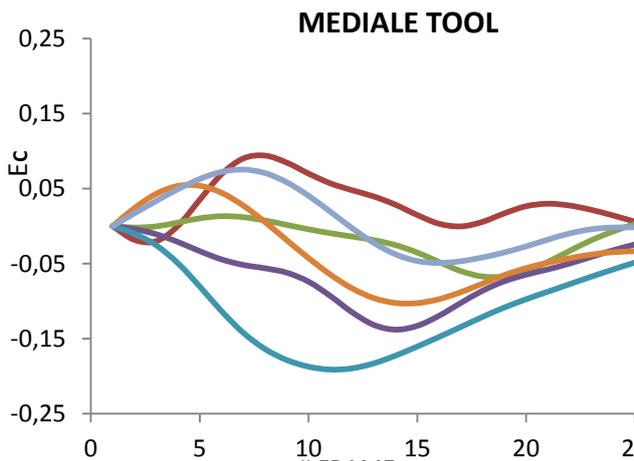
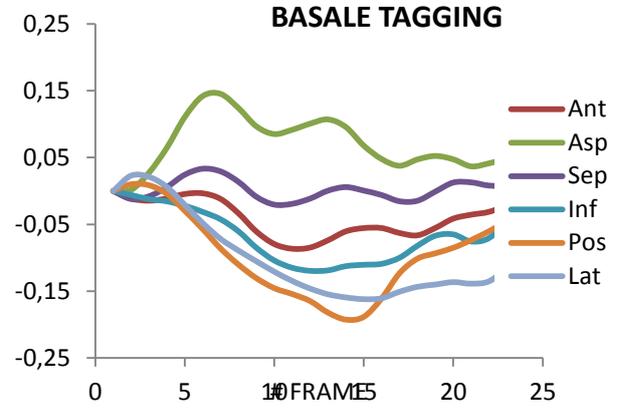
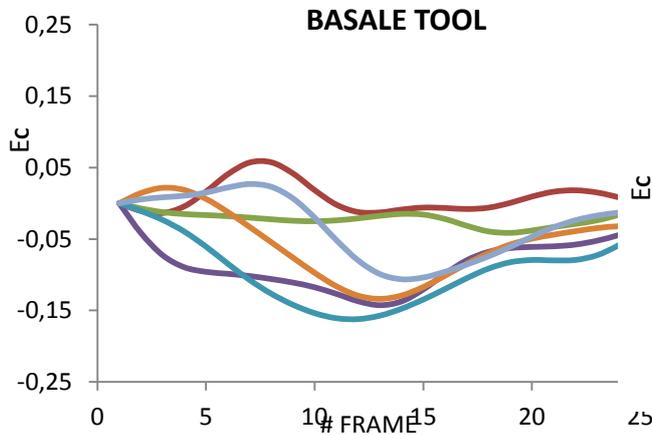
- Andreopoulos, A. and J. K. Tsotsos (2008). "Efficient and generalizable statistical models of shape and appearance for analysis of cardiac MRI." *Medical Image Analysis* **12**(3): 335-357.
- Bansal, M. (2008). "Feasibility and accuracy of different techniques of two-dimensional speckle based strain and validation with harmonic phase magnetic resonance imaging."
- Carlsson M, U. M., Mosen H, Buhre T, Arheden H. (2007). "Atrioventricular plane displacement is the major contributor to left ventricular pumping in healthy adults, athletes, and patients with dilated cardiomyopathy."
- Carminati, M. C. M., Francesco;Caiani, Enrico G (2012). "Automated Motion Artifacts Removal between Cardiac Long- and Short-axis Magnetic Resonance Images."
- Chuong, C. (1991). "Regional deformation and contractile function in canine right ventricular free wall."
- Cirak, F. (2000). "Subdivision surfaces: a new paradigm for thin-shell finite-element analysis."
- Conti, C. A., E. Votta, et al. (2011). "Left ventricular modelling: a quantitative functional assessment tool based on cardiac magnetic resonance imaging." *Interface Focus* **1**(3): 384-395.
- Crosby, J., B. H. Amundsen, et al. (2009). "3-D Speckle Tracking for Assessment of Regional Left Ventricular Function." *Ultrasound in Medicine & Biology* **35**(3): 458-471.
- Ferrazzi, P. (2000). "Approcci non convenzionali."
- Göktepe, S., W. Bothe, et al. (2009). "Anterior mitral leaflet curvature in the beating ovine heart: a case study using videofluoroscopic markers and subdivision surfaces." *Biomechanics and Modeling in Mechanobiology* **9**(3): 281-293.
- Gorcsan, J. and H. Tanaka (2011). "Echocardiographic Assessment of Myocardial Strain." *Journal of the American College of Cardiology* **58**(14): 1401-1413.
- Heimann, T. and H.-P. Meinzer (2009). "Statistical shape models for 3D medical image segmentation: A review." *Medical Image Analysis* **13**(4): 543-563.
- Hopp, E., O. Gjesdal, et al. (2007). "Global longitudinal strain measured by two-dimensional speckle tracking echocardiography is closely related to myocardial infarct size in chronic ischaemic heart disease." *Clinical Science* **113**(6): 287.
- Huangfu, Y. a. Z. (2012). "A New Method for Estimation of Normal Vector and Curvature Based on Scattered Point Cloud."
- Ingels, N. (1997). "Technology and health care".
- Kindberg, K. (2009). "Transmural strains in the ovine left ventricular lateral wall during diastolic filling."
- Lee, K. (2008). "Effect of echocardiographic contrast on velocity vector imaging myocardial tracking."
- Loop, C. T. (1987). *Smooth subdivision surfaces based on triangles*. Department of Mathematics, University of Utah.
- Lötjönen, J., M. Pollari, et al. (2005). "Correction of Motion Artifacts From Cardiac Cine Magnetic Resonance Images1." *Academic Radiology* **12**(10): 1273-1284.
- Lötjönen, J. M. P., V. M. Järvinen, et al. (2008). "Evaluation of cardiac biventricular segmentation from multiaxis MRI data: A multicenter study." *Journal of Magnetic Resonance Imaging* **28**(3): 626-636.
- McCulloch, A. (1987). "Left ventricular epicardial deformation in isolated arrested dog heart."
- Mclvor, G. (1997). "A comparison of local surface geometry estimation methods."
- Meek, D. S. a. D. J. W. (2000). "On surface normal and Gaussian curvature approximations given data sampled from a smooth surface."

- Merli (2008). *Architettura del miocardio.*
- Mor-Avi, V. S., Kirc (2000). " Normal values of regional left ventricular endocardial motion multicenter color kinesis study."
- Nastasia, S. (2009). *Implementazione e validazione di algoritmi per l'elaborazione delle immagini di risonanza magnetica per lo sviluppo di un modello biomeccanico della geometria ventricolare post-operatoria*
- Nordsletten, D. A., S. A. Niederer, et al. (2011). "Coupling multi-physics models to cardiac mechanics." *Progress in Biophysics and Molecular Biology* **104**(1-3): 77-88.
- O'Brien X, M. (2011). " A novel model-based 3D time left ventricular segmentation technique."
- Oki T, T. T., Mishiro Y, Yamada H, Abe M, Onose Y, Watatsuki T, Iuchi A, Ito S. (1999). "Pulsed Tissue Doppler Imaging of Left Ventricular Systolic and Diastolic Wall Motion Velocities to Evaluate Differences Between Long and Short Axes in Healthy Subjects."
- Papademetris, X. (2000). *Estimation of 3D LV deformation from medical images using biomechanical models.*
- Perezto-Valdes, O. (2005). "Correspondence between left ventricular 17 myocardial segments and coronary arteries." *European Heart Journal* **26**(24): 2637-2643.
- Rudski, L. G., W. W. Lai, et al. (2010). "Guidelines for the Echocardiographic Assessment of the Right Heart in Adults: A Report from the American Society of Echocardiography." *Journal of the American Society of Echocardiography* **23**(7): 685-713.
- Säring, D., J. Relan, et al. (2009). "3D Segmentation of the Left Ventricle Combining Long- and Short-axis MR Images." *Methods of Information in Medicine* **48**(4): 340-343.
- Sengupta, P. P., J. Korinek, et al. (2006). "Left ventricular structure and function: basic science for cardiac imaging." *J Am Coll Cardiol* **48**(10): 1988-2001.
- Sengupta, P. P., A. J. Tajik, et al. (2008). "Twist Mechanics of the Left Ventricle." *JACC: Cardiovascular Imaging* **1**(3): 366-376.
- Sermesant, M., J.-M. Peyrat, et al. (2008). "Toward Patient-Specific Myocardial Models of the Heart." *Heart Failure Clinics* **4**(3): 289-301.
- Shanewise, C., Aronson, J. Stewart, Richard L. Weiss, Jonathan B. Mark,, P. S.-R. Robert M. Savage, Joseph P. Mathew,, et al. (1999). "ASE/SCA Guidelines for Performing a Comprehensive Intraoperative Multiplane Transesophageal Echocardiography Examination: Recommendations of the American Society of Echocardiography Council for Intraoperative Echocardiography and the Society of Cardiovascular Anesthesiologists Task Force for Certification in Perioperative Transesophageal Echocardiography."
- Shehata, M. L., S. Cheng, et al. (2009). "Myocardial tissue tagging with cardiovascular magnetic resonance." *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance* **11**(1): 55.
- Shi, P., Albert J. Sinusas, and E. R. R. Todd Constable, and James S. Duncan (1996). "Point Tracked Quantitative Analysis of LV motion from 3D image sequences."
- Sponitz, H. (2000). "Macro desing,structure and mechanics of the left ventricle."
- Swingen, C. M., R. T. Seethamraju, et al. (2003). "Feedback-assisted three-dimensional reconstruction of the left ventricle with MRI." *Journal of Magnetic Resonance Imaging* **17**(5): 528-537.
- Taber, L., Yang,M, Podszus,WW. (1996). "Mechanics of ventricular torsion."
- Tanwar, V. S., M. P. Chand, et al. (2013). "Common variant in FUT2 gene is associated with levels of vitamin B(12) in Indian population." *Gene* **515**(1): 224-228.
- Thakur, G. A., S. M. Sengupta, et al. (2013). "Maternal smoking during pregnancy and ADHD: a comprehensive clinical and neurocognitive characterization." *Nicotine Tob Res* **15**(1): 149-157.

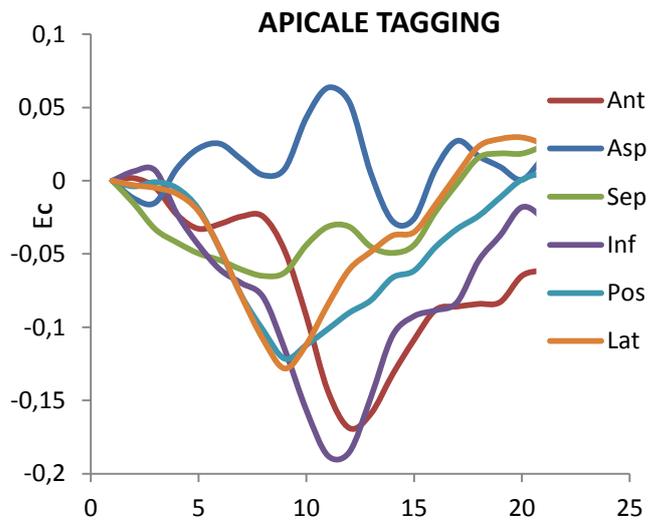
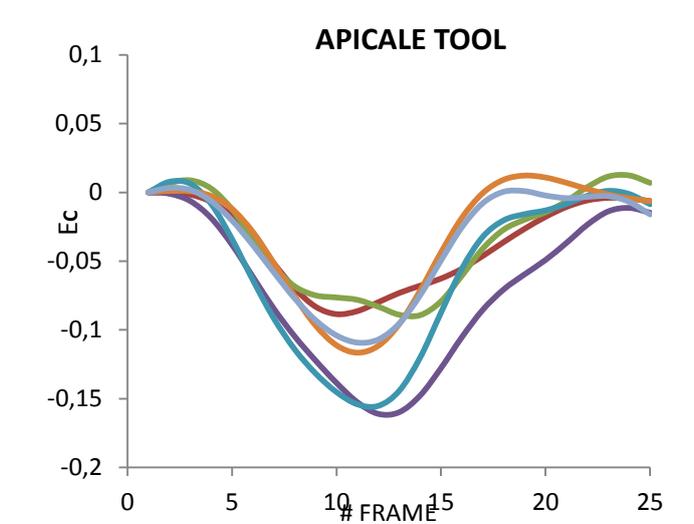
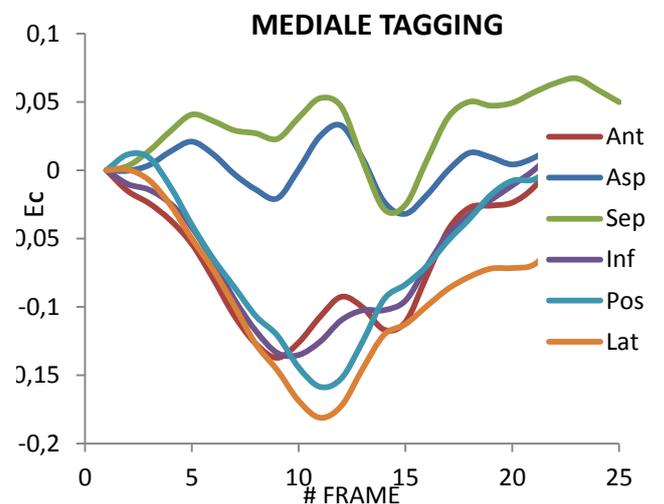
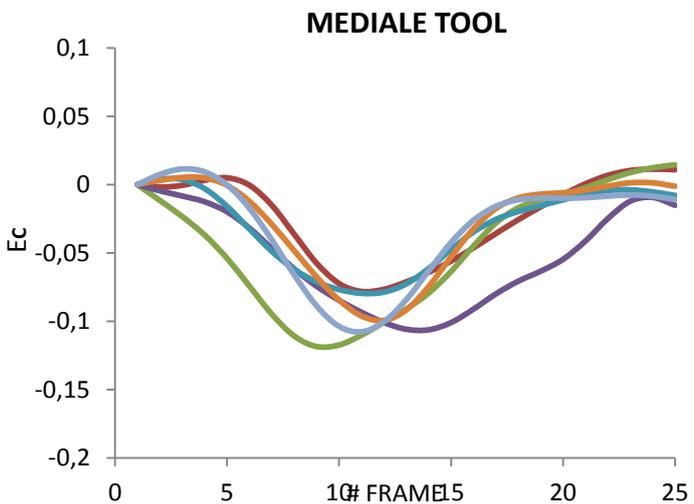
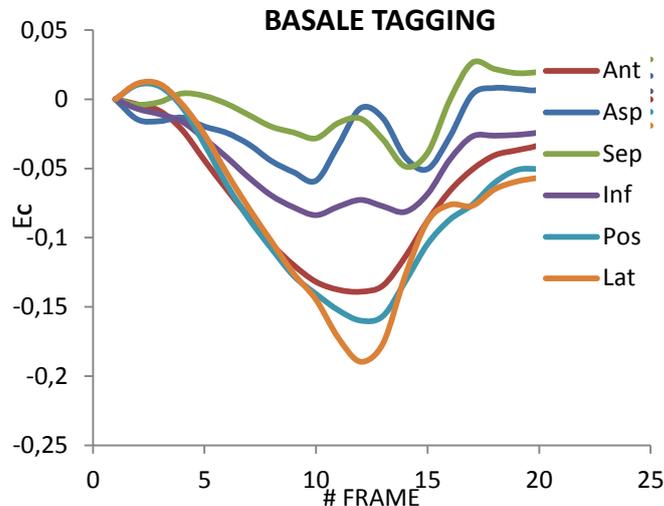
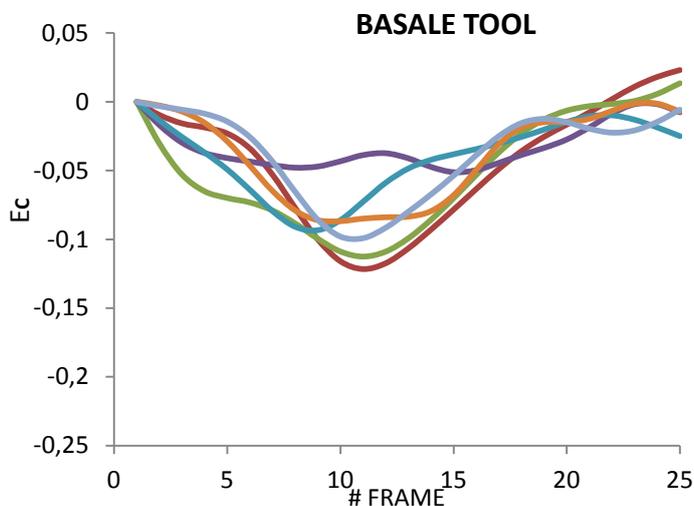
- Vieira, M. and K. Shimada (2005). "Surface mesh segmentation and smooth surface extraction through region growing." *Computer Aided Geometric Design* **22**(8): 771-792.
- Walker, J. C., M. B. Ratcliffe, et al. (2008). "Magnetic resonance imaging-based finite element stress analysis after linear repair of left ventricular aneurysm." *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* **135**(5): 1094-1102.e1092.

# 7. APPENDICE

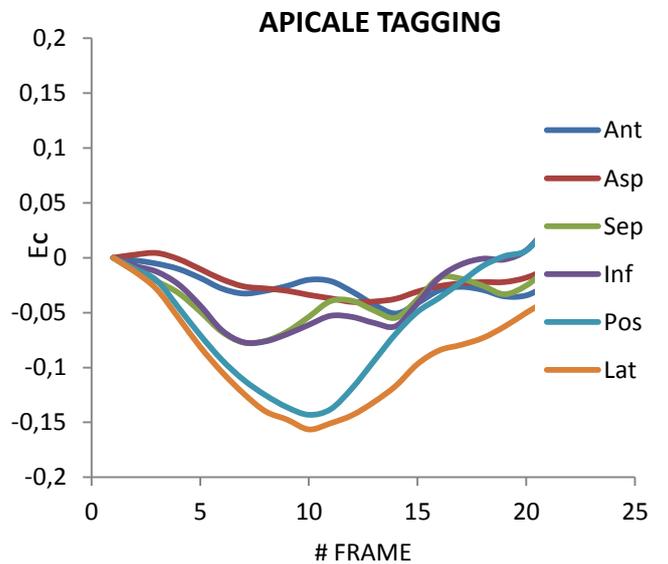
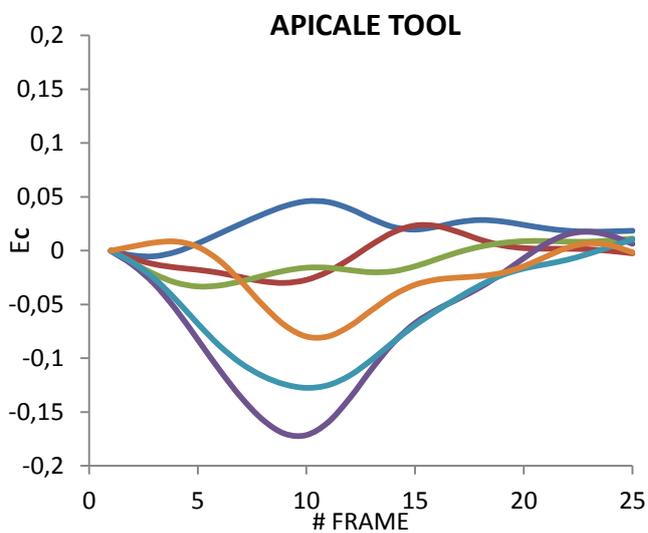
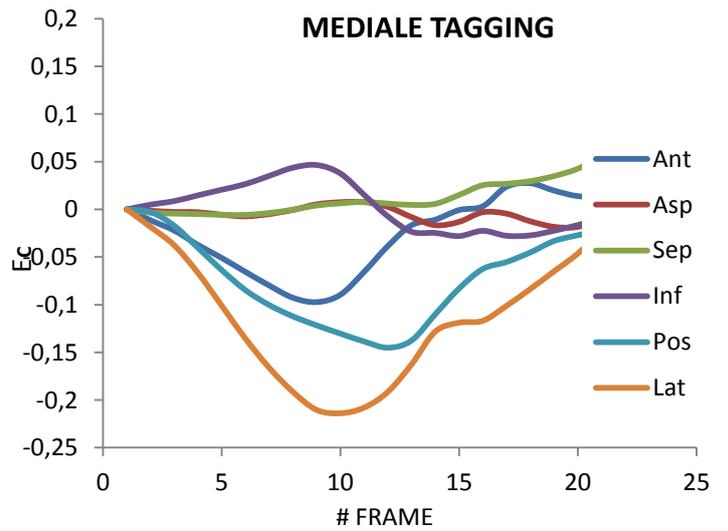
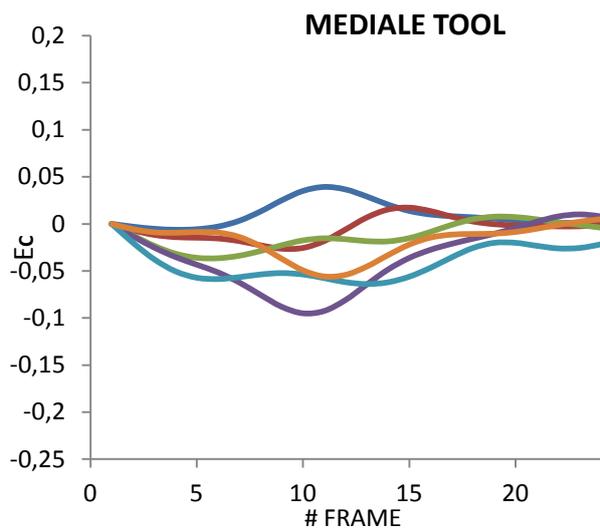
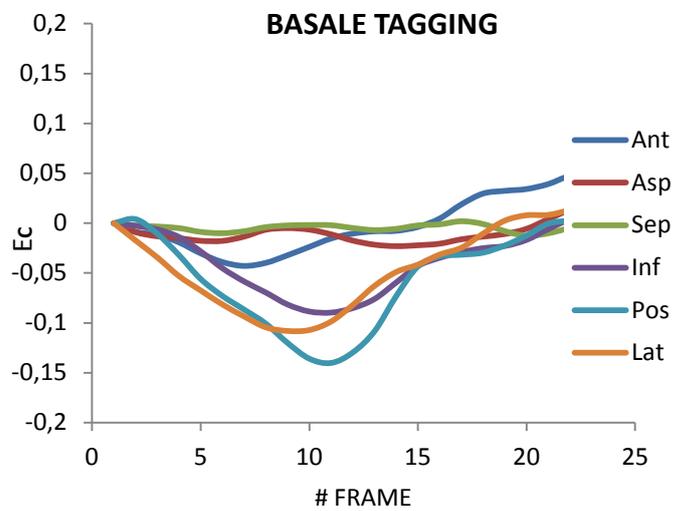
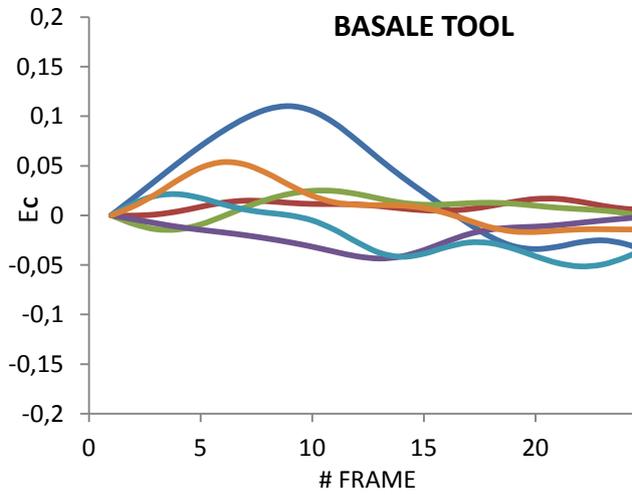
## PAZIENTE CRT001 SENZA SMOOTHING



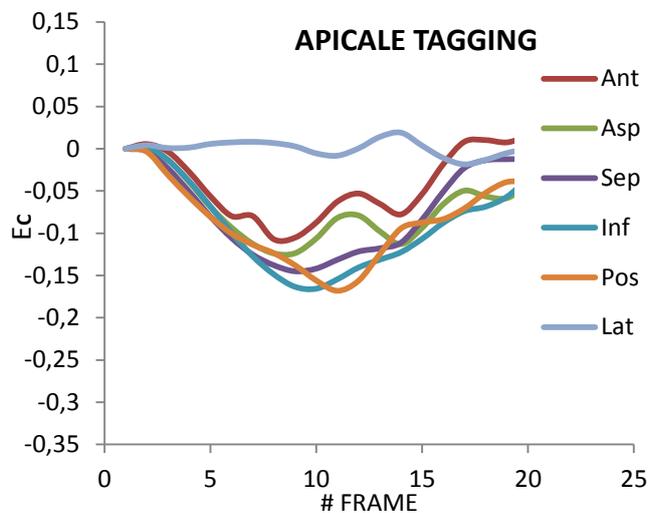
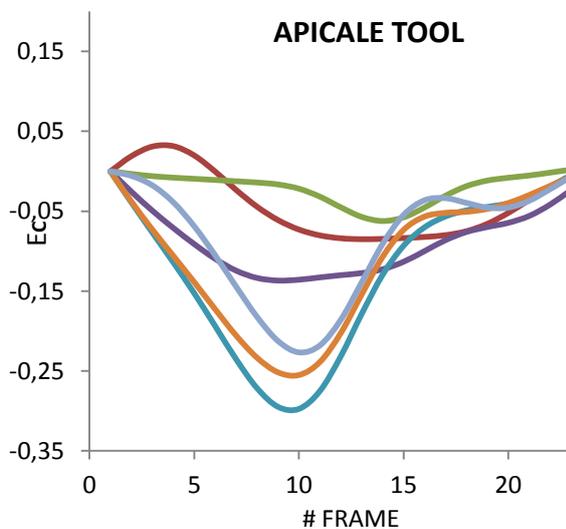
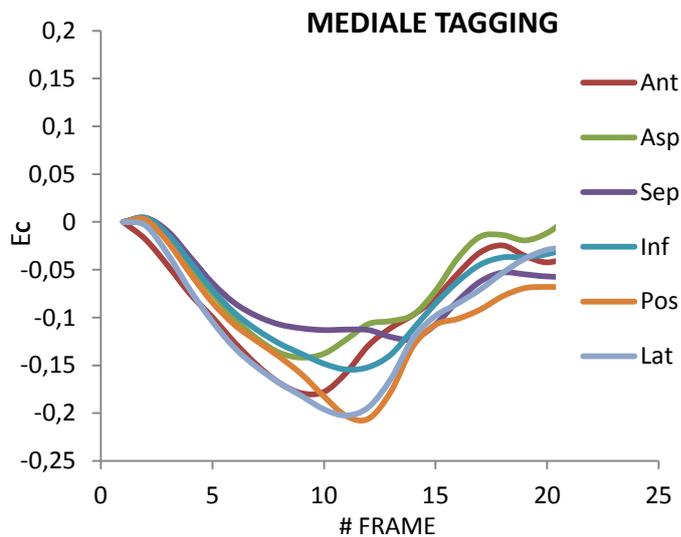
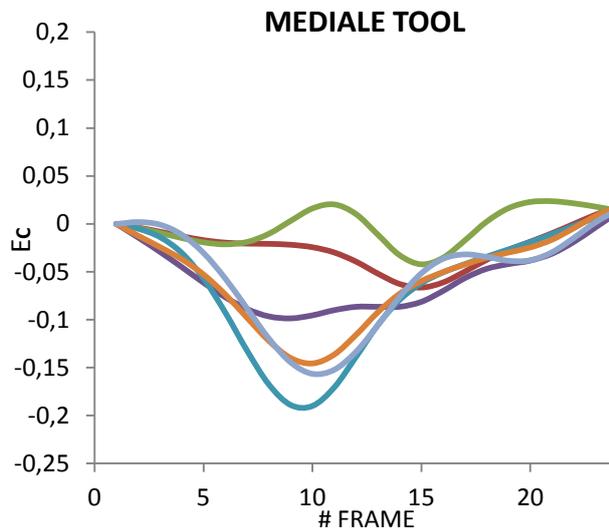
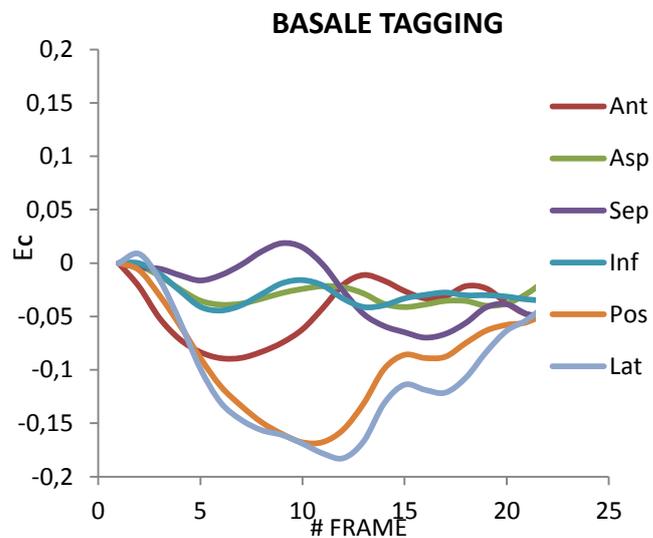
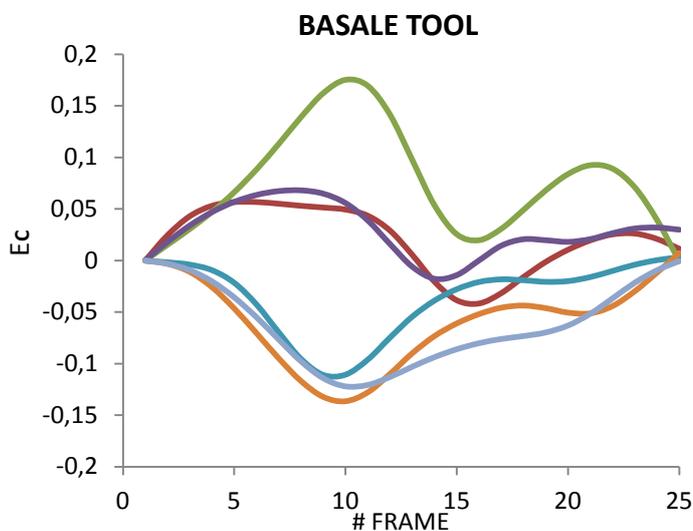
**PAZIENTE CRT002 SENZA SMOOTHING**



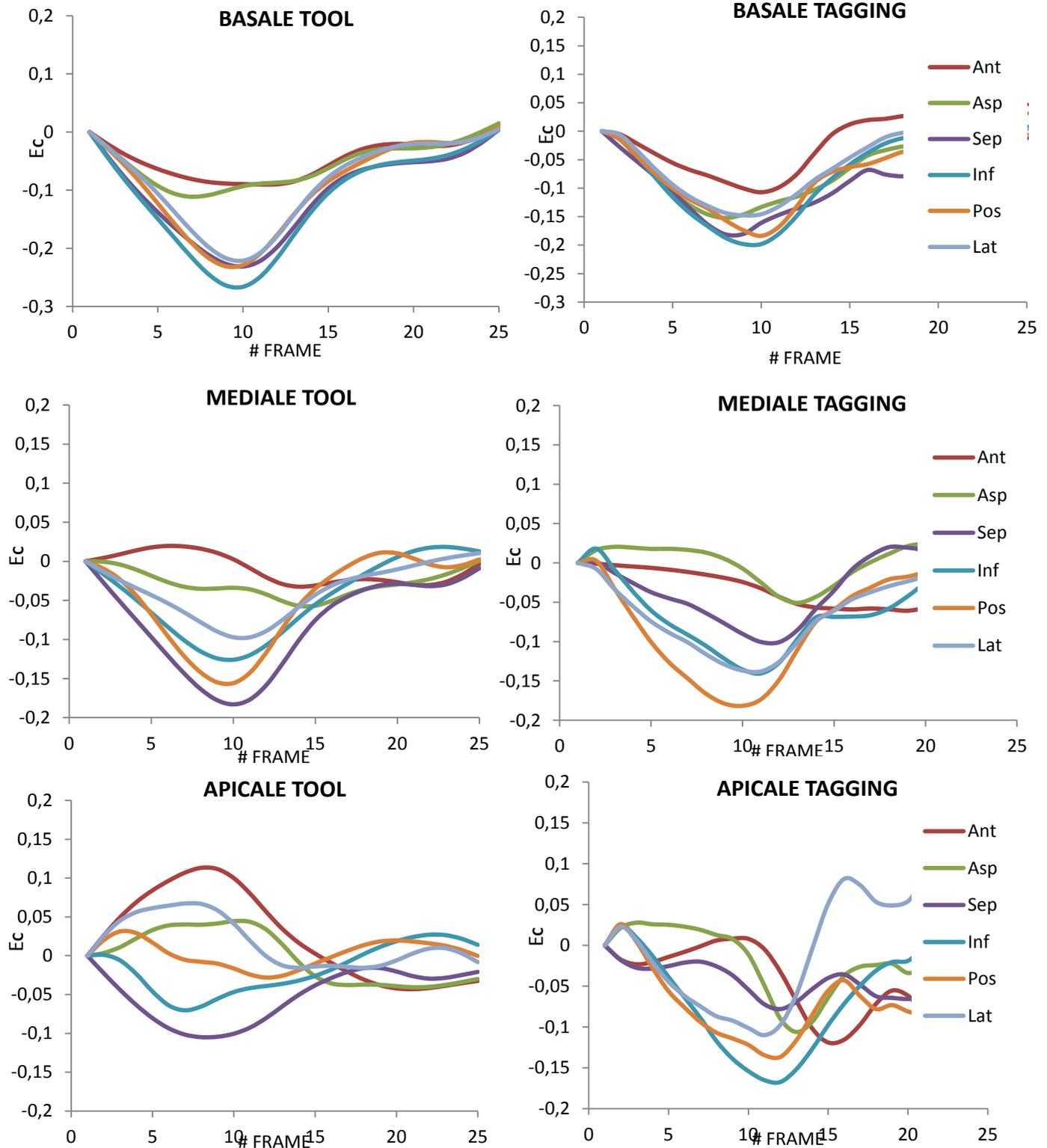
**PAZIENTE CRT004 SENZA SMOOTHING**



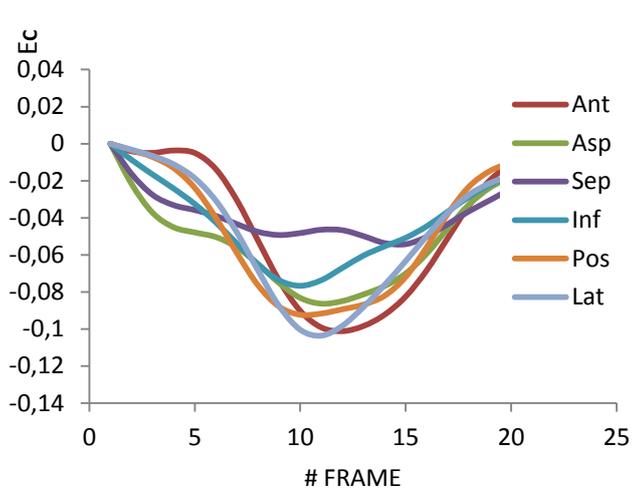
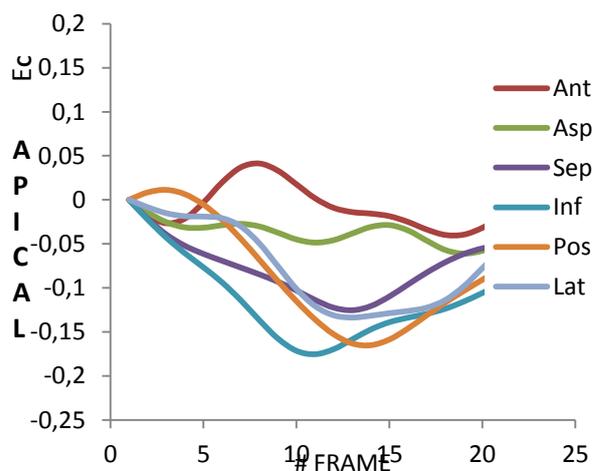
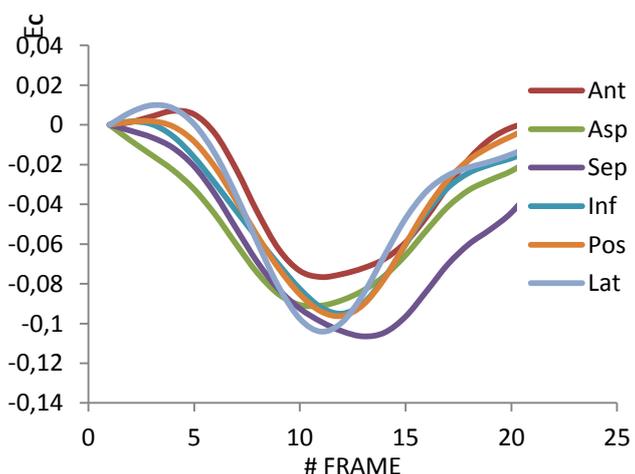
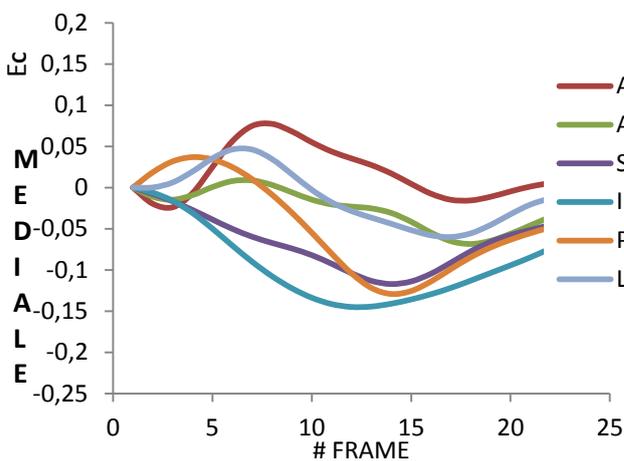
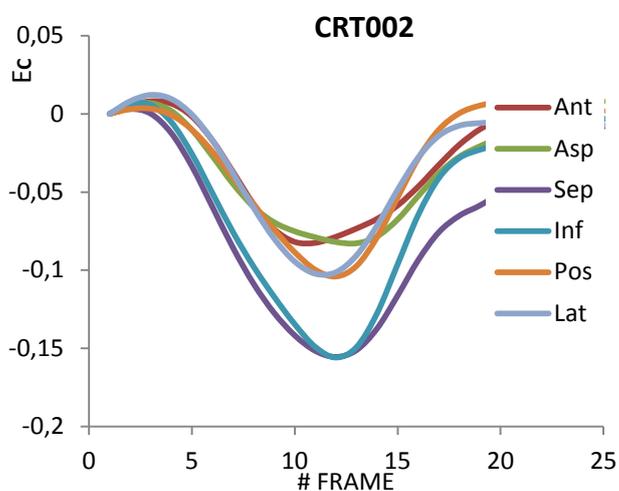
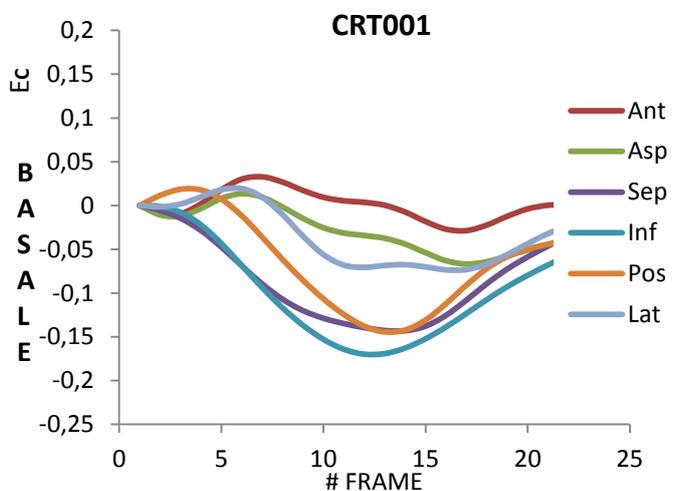
# PAZIENTE METH003 SENZA SMOOTHING



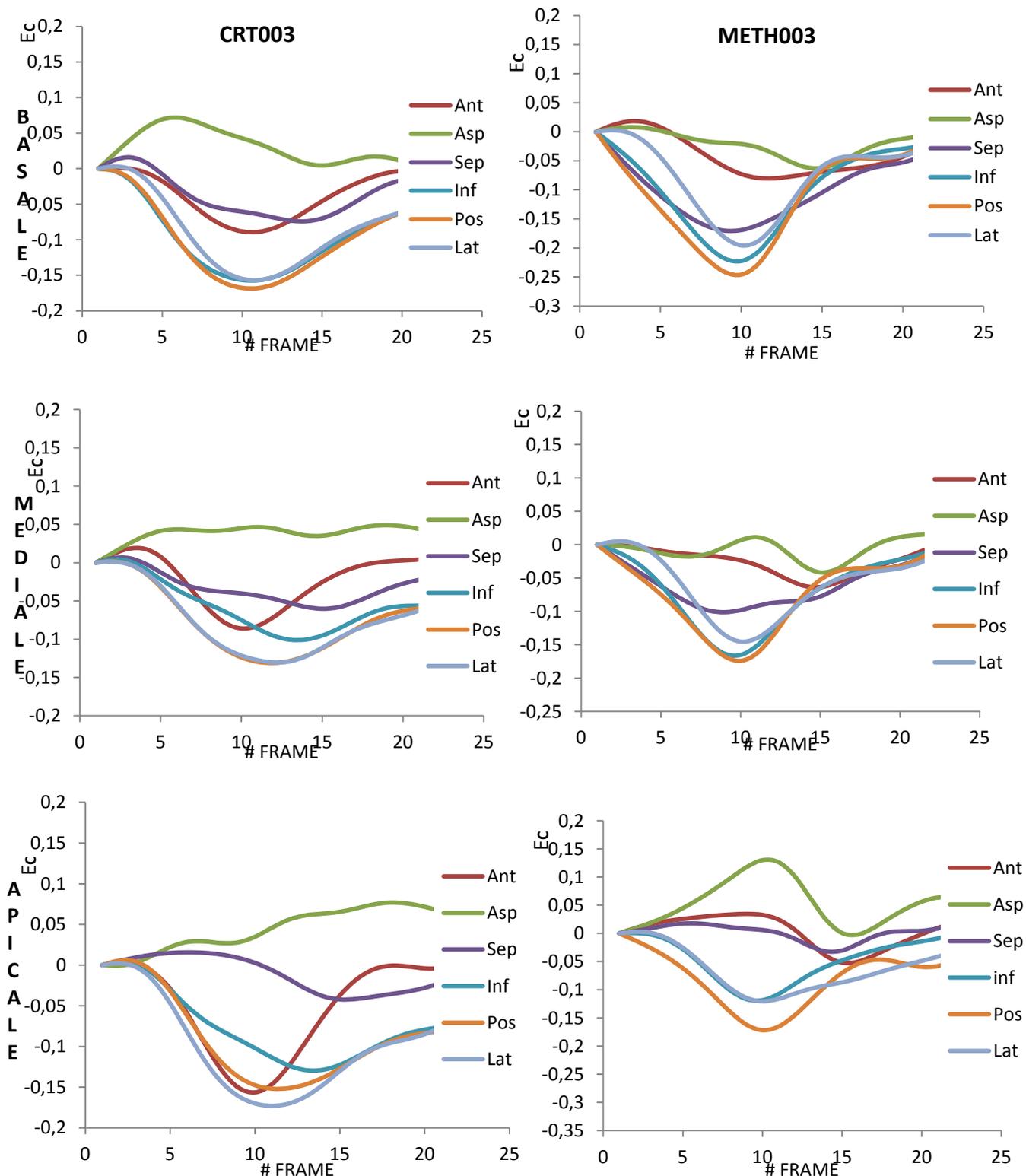
**PAZIENTE METH004 SENZA SMOOTHING**



# PAZIENTE CRT001-CRT002 CON SMOOTHING



# PAZIENTE CRT003-METH003 CON SMOOTHING



**PAZIENTE METH004 CON SMOOTHING**

