

POLITECNICO DI MILANO

Scuola di Ingegneria Industriale e dell'Informazione

Corso di Laurea Magistrale in Ingegneria Biomedica



Analisi fluidodinamica
dell'aorta toracica e della radice aortica:
sviluppo di un tool semi-automatico
per la segmentazione dinamica
di immagini MRI multi-sequenza

Relatore: Prof. Emiliano VOTTA

Correlatore: Ing. Filippo PIATTI

Tesi di Laurea Magistrale di:

Silvia Ciuffreda Matr. 853779

Anno Accademico: 2017-2018

Indice

Capitolo 1 – Anatomia e fisiologia dell’aorta	1
1.1 Il sistema cardiocircolatorio	2
1.2 L’aorta	3
1.3 La radice aortica	5
1.4 Dinamica della radice aortica	7
1.5 Patologie dell’aorta	9
1.6 Tecniche chirurgiche: graft aortici	11
Capitolo 2 – La risonanza magnetica (MR)	15
2.1 La tecnica MRI	16
2.2 Componenti hardware	16
2.3 Algoritmi di acquisizione	18
2.4 PC-MRI: risonanza magnetica a contrasto di fase	19
2.4.1 Ricostruzione dell’immagine phase-contrast	22
2.4.2 Noise Marketing	23
2.4.3 VENC: velocity encoding	24
2.4.4 CINE PC-MRI	25
2.4.5 4D-FLOW PC-MRI	27
Capitolo 3 – Segmentazione dell’aorta toracica	30
3.1 Introduzione	31
3.2 La segmentazione della regione di interesse (ROI).....	32
3.3 Metodi di segmentazione automatica o semi-automatica	34
3.4 Conclusioni e definizione degli obiettivi	39

Capitolo 4 – Materiali e Metodi	41
4.1 Introduzione	42
4.2 Datasets	43
4.2.1 CINE	45
4.2.2 4D-FLOW	47
4.3 Segmentazione del bulbo aortico da immagini CINE	49
4.3.1 Fase preliminare	50
4.3.2 Segmentazione: pre-processing	52
4.3.3 Segmentazione: Region Growing	54
4.4 Segmentazione dell'aorta da immagini 4D-flow	57
4.4.1 Fase preliminare	57
4.4.2 Pre-processing	59
4.4.2.1 MAGN	59
4.4.2.2 VELOCITY e SD	61
4.4.3 Segmentazione: isolamento della polmonare	64
4.4.4 Segmentazione: clustering	66
4.4.5 Strumenti di correzione della segmentazione	67
4.5 Registrazione CINE in coordinate 4D-flow	68
4.6 ROI del bulbo aortico: voxelizzazione	72
4.7 Scelte progettuali: intersezione delle ROI a picco sistole	72
4.8 Vortici sistolici negli pseudo-seni di Valsalva	74
Capitolo 5 – Risultati	76
5.1 Segmentazione dataset CINE MRI	77
5.2 Segmentazione dataset 4D-flow MRI	83
5.3 Confronto tra segmentazione automatica e manuale	87
5.4 Cluster delle vorticosità	89
5.4.1 Vorticosità a picco sistole: dataset RO e NY	89
5.4.2 Vorticosità nel tempo: dataset RO	91
5.4.3 Vorticosità su diversi piani: dataset RO	92

5.5	Vorticosità su diversi piani: dataset RO	92
5.5.1	PSF: confronto tra dataset RO e NY	92
5.5.2	Dataset RO: valutazione temporale della vorticosità	95
5.5.3	Dataset RO: valutazione delle vorticosità su 3 piani differenti	97
Capitolo 6 – Discussioni e Conclusioni		99
6.1	Discussione dei risultati	100
6.1.1	Segmentazione semi-automatica	100
6.1.2	Confronto con la segmentazione manuale	101
6.1.3	Valutazione della vorticosità nella radice aortica	102
6.2	Aspetti Innovativi	103
6.3	Limiti e sviluppi futuri	104
6.4	Conclusioni	105
Bibliografia		107

Sommario

INTRODUZIONE L'aorta toracica può andare incontro a patologie che possono danneggiarne la parete, conducendo a rottura del vaso. Eventi di questo tipo possono verificarsi a causa di patologie cardiovascolari come l'aneurisma aortico o la dissecazione aortica, oppure a causa di malattie genetiche come la sindrome di Marfan.^{1,2,3} L'approccio chirurgico a tale problematica prevede la sostituzione del tratto di aorta danneggiato e l'inserimento di graft aortici in tessuto (Dacron) al fine di restaurare la continuità del lume. Per l'aorta ascendente e la radice aortica, sono attualmente in uso tecniche che prevedono la risospensione della valvola nativa nel graft in Dacron, note come VSRR (valve sparing root replacement). Ad oggi, esistono diverse tipologie di graft dell'aorta ascendente. Sono utilizzati graft a sezione tubulare costante e graft che presentano la ricostruzione del profilo trilobato e rigonfiato del bulbo aortico e dei seni di Valsalva.⁴ Numerosi studi hanno riportato l'importanza dei seni di Valsalva e dei moti vorticosi che in essi si creano al fine di un'ampia perfusione coronarica e della corretta e completa chiusura dei lembi della valvola aortica.^{5,6} Dal punto di vista clinico non vi è una chiara evidenza a breve termine di una maggiore efficienza della protesi a profilo trilobato rispetto al graft tubulare, ma sono in corso studi a medio-lungo termine sull'argomento.⁷

In tale panorama, un valido strumento di indagine è la risonanza magnetica nucleare (MRI), tecnica di imaging non invasiva che consente di valutare la fluidodinamica cardiovascolare e quantificarne le grandezze di interesse. La codifica in velocità caratterizza la risonanza magnetica a contrasto di fase (PC-MRI) in cui il moto dei protoni in una delle tre direzioni viene alterato dall'applicazione di un gradiente di campo magnetico che ne induce uno sfasamento degli spin di $\pm\pi$, generando immagini codificate rispetto alla velocità nelle tre direzioni. Prima dell'acquisizione, viene selezionata da un operatore la massima velocità di codifica (velocity-encoding, VENC) corrispondente ad uno sfasamento di 180° (π). L'output consiste in un set di immagini in scala di grigi la cui intensità dipende dalla velocità: i protoni stazionari appaiono grigi, quelli con elevata velocità nella direzione di propagazione del gradiente appaiono chiari e quelli con moto in direzione opposta appaiono più scuri (flow-encoding).⁸ La CINE PC-MRI consente di evidenziare la fluidodinamica cardiocircolatoria tramite un'acquisizione prospettica 2D su un piano definito, codificata in velocità utilizzando la tecnica flow-encoding mono-direzionale. Tale immagine contiene i dati

quantitativi della velocità del flusso in ogni punto del piano selezionato.⁹ La 4D-flow PC-MRI prevede invece un'acquisizione retrospettiva dinamica e tridimensionale del volume di interesse con codifica in velocità acquisita singolarmente nelle tre direzioni dello spazio, tramite variazione della direzione del gradiente (flow-encoding tridirezionale).^{8,9}

Le immagini 4D-flow e CINE sono un valido strumento per la diagnostica e il follow-up nel campo cardiovascolare poichè il flow-encoding consente la quantificazione di grandezze emodinamiche di interesse. Tuttavia, il post-processing per l'analisi delle immagini 4D-flow e CINE è complesso e ne limita l'applicabilità clinica. In questo lavoro di tesi è stato realizzato un tool Matlab (The MathWorks Inc., Natick, MA, United States) per l'estrazione della geometria di aorta toracica e radice aortica rispettivamente da set di dati 4D-flow MRI e CINE MRI. Le segmentazioni ottenute tramite il tool per 13 pazienti portatori di graft dell'aorta ascendente sono state successivamente sottoposte ad analisi fluidodinamica.

MATERIALI E METODI I 13 pazienti inclusi nello studio sono stati acquisiti da una più ampia coorte composta da pazienti sottoposti a VSRR e poi monitorati negli anni tramite MRI. I dataset inclusi consistono in due diverse categorie: 7 pazienti con graft tubulare rettilineo, reclutati presso il NY Presbyterian Hospital di New York (categoria NY) e 6 pazienti con “graft di Valsalva” e ricostruzioni del profilo trilobato, reclutati presso l'European Hospital di Roma (categoria RO). I pazienti delle due categorie sono stati sottoposti a risonanza magnetica cardiovascolare (CMR) con le medesime modalità. Per la categoria RO i dataset acquisiti comprendono immagini CINE-MRI acquisite su piani paralleli al piano della valvola aortica, lungo l'asse longitudinale del ventricolo sinistro (*long axis*), per evidenziare la struttura e la funzionalità della valvola aortica e delle strutture della radice, e immagini 4D-flow MRI, per effettuare l'analisi fluidodinamica, acquisite su un volume comprendente l'intera aorta toracica. Per la categoria NY i 7 dataset acquisiti comprendono unicamente immagini 4D-flow. Per ogni acquisizione, un opportuno valore di VENC è stato impostato dall'operatore per ognuna delle tre direzioni spaziali di codifica del flusso.

Le immagini CINE (in formato DICOM) della categoria RO sono state caricate nell'apposito tool di segmentazione e ridimensionate. Ogni immagine CINE è stata filtrata in modo da aumentare la definizione del contorno del bulbo. È stato applicato un thresholding a doppia soglia (con valori definiti dall'utente) al fine di ottenere due maschere, una in cui il contorno

del bulbo risulti visibile come un anello chiuso, una in cui la regione del bulbo risulti priva di altre regioni interne corrispondenti ad artefatti dovuti agli elevati jet sistolici. La segmentazione è stata infine ottenuta in modo automatizzato tramite l'applicazione di un algoritmo di Region Growing seguito da operazioni morfologiche. L'algoritmo implementato ha portato alla corretta segmentazione di 5 dataset su 6, con ridotto utilizzo degli strumenti di correzione manuale. Il dataset restante è stato segmentato manualmente. Le immagini 4D-flow (in formato DICOM) delle categorie RO e NY sono state caricate nell'apposito tool di segmentazione e ridimensionate. È stata calcolata l'immagine di modulo di velocità dalle tre immagini di delta – fase, secondo la seguente espressione:

$$v = \sqrt{v_x^2 + v_y^2 + v_z^2}$$

Visualizzando l'immagine di modulo di velocità, è stato selezionato tramite le apposite funzionalità del tool il frame di picco sistole (PSF, “peak systolic frame”), identificato come il frame a miglior rapporto segnale/rumore. Dall'immagine di intensità (MAGN) sono state isolate rispetto al resto le regioni codificate con grigio scuro, corrispondenti ai volumi polmonari. Tale maschera è stata utilizzata per eliminare dalle immagini di modulo di velocità (VELOCITY) le regioni “sale e pepe”. È stata calcolata inoltre l'immagine 3D di deviazione standard temporale del modulo di velocità (SD) e ad essa applicata la medesima maschera proveniente dal filtraggio della matrice MAGN.

Le matrici VELOCITY e MAGN sono state sottoposte ad un'operazione di Thresholding con la medesima soglia, selezionata dall'operatore tramite l'apposita funzionalità del tool. Le matrici così filtrate sono state integrate tra loro, al fine di includere nella segmentazione anche porzioni di aorta aventi flusso quasi statico a picco sistole, ma variabile sul resto del ciclo cardiaco. Le immagini di delta fase per la velocità in direzione testa-piedi sono state filtrate in una porzione definita dall'utente tramite Thresholding, al fine di attuare una disconnessione geometrica tra le regioni dell'aorta e dell'arteria polmonare, ad essa adiacente e difficilmente isolabile valutando unicamente il modulo di velocità. La maschera così ottenuta è stata applicata alla matrice VELOCITY-or-SD, la quale è stata poi sottoposta ad un algoritmo di Clustering per individuare la regione 3D a maggiore numerosità di pixel, ipotizzata essere l'aorta. L'algoritmo implementato ha portato alla corretta segmentazione della regione aortica in 13 dataset su 13, con l'utilizzo minimo delle funzioni di correzione manuale offerte dal tool.

La co-registrazione delle due ROI è avvenuta in modo automatico, utilizzando le informazioni spaziali contenuti nei file DICOM per costruire delle matrici di rototraslazione e portare la ROI_{bulbo} nelle coordinate della ROI_{aorta}, al fine di una successiva analisi fluidodinamica da immagini 4D-flow. Le ROI_{bulbo} relative al PSF sono state intersecate con le rispettive ROI_{aorta} di PSF, mentre le ROI_{bulbo} relative a frame diversi dal PSF, sono state considerata isolatamente, poiché le traslazioni che interessano il bulbo aortico durante il ciclo cardiaco non sono trascurabili e rendono impossibile la sovrapposizione di esso con la ROI_{aorta}, definita unicamente a PSF.

È stato utilizzato un algoritmo scritto in MATLAB per la quantificazione della Local Normalized Elicity (LNH) assunta come indicatore della vorticosità. I dati ottenuti sono stati esportati in ParaView (Kitware Inc, NY, USA) per la definizione delle linee di flusso (streamline). Su di esse, è stato effettuato un clustering per suddividere le streamline in funzione del loro grado di rotazione, rappresentativo della vorticosità del flusso nella regione indagata. Analisi statistiche dei dati ottenuti sono state effettuate tramite l'utilizzo del software GraphPad Prism 7 (GraphPad Software, Inc., La Jolla, CA, USA).

RISULTATI La segmentazione delle immagini CINE ha portato alla corretta definizione della geometria del bulbo aortico per 7 frame sistolici (PSF \pm 3) di ogni dataset RO. Per ogni dataset è stato possibile individuare il profilo trilobato e definire la posizione degli osti coronarici. Le tempistiche di segmentazione variano in funzione della quantità di modifiche manuali apportate dall'utente alla segmentazione ottenuta. Al netto di eventuali correzioni manuali, il tempo medio necessario allo svolgimento dell'algoritmo di pre-processing è di 4 s, mentre l'algoritmo di Region Growing ha richiesto un tempo medio di esecuzione di 6.5 s.

La segmentazione delle immagini 4D-flow ha consentito di ottenere la geometria aortica a PSF per i 7 dataset NY e i 6 dataset RO. In tutti i dataset è stato possibile disconnettere l'aorta ascendente dall'arteria polmonare tramite l'algoritmo semi-automatico implementato. La segmentazione di un singolo dataset, dal caricamento all'esportazione del

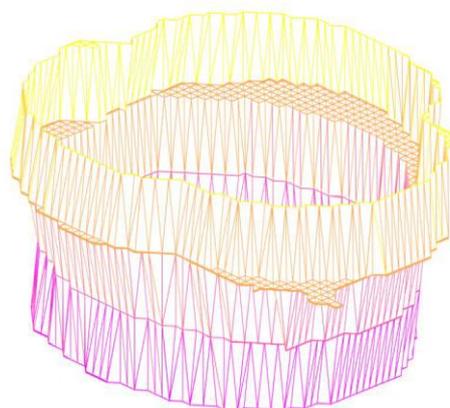


Figura 1: segmentazione del bulbo aortico a PSF dal dataset RO19

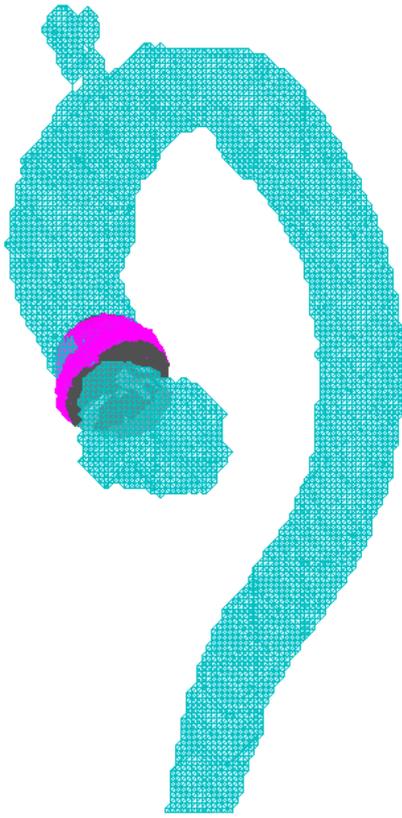


Figura 2: segmentazione completa di aorta e radice aortica relativa al dataset RO19

dataset segmentato, ha richiesto pochi minuti. Tale risultato offre un enorme vantaggio rispetto alla segmentazione manuale delle immagini 4D-flow, che può richiedere ore per la segmentazione di un solo dataset da parte di un operatore esperto. Inoltre, come predisposto dal tool, le geometrie relative al bulbo aortico sono state co-registrate con le geometrie relative all'aorta a PSF, ottenendo una ROI finale dotata di elevata accuratezza nella porzione della radice aortica.

Per valutare la bontà della segmentazione così ottenuta, comprendente aorta e radice aortica, i dati ottenuti sono stati confrontati con le segmentazioni manuali ottenute per gli stessi dataset in un precedente studio¹⁰, assunte come gold-standard. È calcolato per ognuno dei 13 dataset il coefficiente di similarità di DICE¹¹, compreso tra 0 (popolazioni dissimili) e 1 (popolazioni identiche).

$$DICE = \frac{2 * n\{ROI_{man} \cap ROI_{aut}\}}{n\{ROI_{man}\} + n\{ROI_{aut}\}}$$

Al numeratore è presente il doppio della numerosità dei pixel aventi valore 1 sia nella ROI definita manualmente che nella ROI definita automaticamente. Al denominatore è presente la somma della numerosità dei pixel di entrambe le ROI. Per un coefficiente di DICE superiore a 0.7, le due popolazioni vengono repute sufficientemente simili.¹² La media dei valori DICE 3D sui diversi dataset è di 0.792 per la categoria RO e 0.853 per la categoria NY, dimostrando che la categoria NY quando sottoposta a segmentazione automatica ha portato a risultati migliori rispetto alla categoria RO in termini di similarità rispetto al gold-standard. La stessa considerazione può essere fatta osservando il coefficiente DICE 2D: dataset NY hanno fornito valori più elevati rispetto ai dataset RO sui singoli dataset e la media calcolata per le categorie è pari 0.776 per la categoria RO e 0.823 per la categoria NY. Calcolando la media per le categorie per l'indicatore di deviazione standard, si ha una dev. std. media di 0.114 per la categoria RO e di 0.089 per la categoria NY.

La clusterizzazione delle vorticosità definite tramite streamline, è stata effettuata a PSF per la categoria NY e sui 7 frame sistolici ($PSF \pm 3$) per la categoria RO, e poi riportata in percentuale rispetto al totale delle streamline per ogni dataset. Dal confronto statistico effettuato con test di Mann-Whitman sui frame sistolici è emerso che per la categoria RO si ha un moto maggiormente vorticoso rispetto alla categoria NY: I dataset NY mostrano una percentuale elevata di streamline totalmente rettilinee (mediana 90%) e la restante percentuale è costituita quasi totalmente da streamline con angolo di rotazione superiore a 270° , dunque pienamente vorticose. Le streamline classificabili nelle due classi intermedie sono prossime allo zero. I dataset RO mostrano un numero inferiore di streamline rettilinee, con mediana al 68%, a favore di streamline con moto pienamente vorticoso (mediana 19%). Le streamline a rotazione intermedia hanno numerosità maggiore rispetto alla categoria NY ma non superano il 5% di mediana. I 4 test effettuati hanno dimostrato significatività statistica, con p-value sempre inferiore a 0.05.

Test	Mediana		p-value
	NY	RO	
$\Phi < 90^\circ$	90.73	67.57	0.0047
$90^\circ < \phi < 180^\circ$	0.16	3.06	0.0012
$180^\circ < \phi < 270^\circ$	0.00	0.83	0.0110
$\Phi > 270^\circ$	9.04	18.48	0.0350

Tabella 1: mediana e p-value calcolati per i 4 test di Mann-Whitman effettuati per le 4 classi di clusterizzazione delle vorticosità sui dati RO e NY a PSF.

Per ogni dataset RO è stato effettuato un confronto tra le clusterizzazioni sulle percentuali delle streamline relative ai 7 frame sistolici analizzati. Per la categoria $\phi < 90^\circ$ la media temporale calcolata sui dataset varia tra il 36% e il 50% (dev. std. 25.7), mentre per la categoria $\phi > 270^\circ$ varia tra il 32% e il 48% (dev. std. 19.6), con range nettamente superiori alle classi $90^\circ < \phi < 180^\circ$ (6%-14.5%, dev. std. 6.3) e $180^\circ < \phi < 270^\circ$ (0.7%-3.0%, dev. std. 3.6). Questo trend evidenzia che nel corso della fase di sistole vi sono modifiche fluidodinamiche che portano prevalentemente allo sviluppo di moti a vorticosità sviluppata anziché parziale.

DISCUSSIONI il presente lavoro di tesi ha portato allo sviluppo di un software in ambiente MATLAB per la segmentazione semi-automatica dell'aorta da immagini 4D-flow MRI, arricchito da una segmentazione semi-automatica parallela della radice aortica da immagini CINE MRI. Il tool implementato è stato testato su pazienti portatori di graft dell'aorta ascendente con o senza pseudo-seni di Valsalva. Il confronto tra segmentazione manuale e semi-automatica ha dimostrato la validità del tool implementato. Le analisi fluidodinamiche effettuate hanno mostrato che la riproduzione della forma trilobata della radice aortica porta allo sviluppo di moti altamente vorticosi, similmente al caso fisiologico. Al contrario, il moto nella radice aortica è prevalentemente rettilineo nel caso di protesi senza pseudo-seni. Tali risultati sono in accordo con studi di letteratura effettuati con segmentazione manuale. La valutazione delle modifiche dei pattern di vorticosità nella fase di sistole effettuata tramite gli strumenti sviluppati in questo lavoro di tesi, si è dimostrata in accordo con i dati di letteratura.^{7,9,10}

CONCLUSIONI Il software di segmentazione sviluppato in questo lavoro di tesi consente di acquisire in modo semi-automatico la geometria dell'aorta da dati 4D-flow MRI, con particolare dettaglio della radice aortica ottenuto da dati CINE MRI. L'automatizzazione del processo consente di limitare la variabilità inter- e intra-operatore che caratterizza la segmentazione manuale. Il software presenta un' interfaccia di facile utilizzo per consentire all'utente di interagire con le diverse funzionalità di segmentazione e co-registrazione per le due tipologie di immagini MRI. Il tool implementato può essere considerato un valido strumento per la segmentazione dell'aorta toracica al fine di consentire una più agevole e veloce analisi fluidodinamica dei dati 4D-flow e ricavarne indici emodinamici di grande interesse in ambito clinico-diagnostico. Le potenzialità delle immagini 4D-flow MRI e l'elevato grado di dettaglio delle immagini CINE MRI trovano nella segmentazione automatica combinata un valido alleato che ne consente l'accessibilità a utenti meno esperti e ne promuove l'utilizzo clinico.

Bibliografia

- ¹ Joseph S. Coselli, Paulo L. Moreno, *Descending and Thoracoabdominal Aneurysm*, in *Cardiac surgery in the adult*, 2003, pp. 1169-1190.
- ² Criado FJ, *Aortic Dissection, A 250-year Perspective*, 8th *Current Trends in Aortic and Cardiothoracic Surgery*, 6-38, 2011
- ³ Grewal N, Gittenberger-de Groot AC, *Pathogenesis of Aortic Wall Complications in Marfan Syndrome*, *Cardiovascular Pathology* 33 (2018) 62–69
- ⁴ Weltert, L., De Paulis, R., Scaffa, R., Maselli, D., Bellisario, A., & D'Alessandro, S. (2009). "Re-creation of a sinuslike graft expansion in Bentall procedure reduces stress at the coronary button anastomoses: A finite element study". *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 137(5), 1082–1087.
- ⁵ De Paulis, R., De Matteis, G. M., Nardi, P., Scaffa, R., Bassano, C., & Chiariello, L. (2002). "Analysis of valve motion after the reimplantation type of valve-sparing procedure (David I) with a new aortic root conduit". *Annals of Thoracic Surgery*, 74(1), 53–57.
- ⁶ De Paulis, R., Salica, A., Pisani, G., Morbiducci, U., Weltert, L., & Maselli, D. (2013). "Hemodynamics of the aortic valve and root: implications for surgery". *Annals of Cardiothoracic Surgery*, 2(1), 40–3.
- ⁷ Gaudino, M., Di Franco, A., Weltert, L., Benedetto, U., Lau, C., Gambardella, I., Girardi, L. N. (2017). "The role of neo-sinus reconstruction in aortic valve-sparing surgery". *Journal of Cardiac Surgery*, 32(6), 328–333.
- ⁸ M. A. Bernstein, K. F. King e X. J. Zhou, *Handbook of MRI Pulse Sequences*, Elsevier, 2004.
- ⁹ Markl M, Frydrychowicz A, Kozerke S, Hope M, Wieben O. 4D-flow MRI. *J Magn Reson Imaging*. 2012 Nov;36(5):1015-36. doi: 10.1002/jmri.23632. Review.
- ¹⁰ Gaudino M, Sturla F, Lau C, Piatti F, Weinsaft JW, Weltert L, Votta E, Galea N, Chirichilli I, Di Franco A, Catalano C, Francone M, Redaelli ACL. "Alteration in aortic flow after valve sparing root replacement with or without neo-sinuses reconstruction".
- ¹¹ Sorensen – Dice Coefficient
https://en.wikipedia.org/wiki/S%C3%B8rensen%E2%80%93Dice_coefficient
- ¹² Zijdenbos AP, Dawant BM, Margolin RA, Palmer AC. *Morphometric Analysis of White Matter Lesions in MR Images: Method and Validation*. IEEE.

Abstract

INTRODUCTION The thoracic aorta can be affected by pathologies inducing damages to the aorta wall, leading to rupture. These consequences may be caused by cardiovascular pathologies as aortic aneurism or aortic dissection, as well as by genetic pathologies, i.e. the Marfan syndrome.^{1,2,3} The surgical approach includes the substitution of the damaged portion of aorta and the insertion of a Dacron graft, to restore the lumen continuity. For the aortic root and the ascending aorta, nowadays techniques are widespread involving the resuspension of the native aortic valve into the Dacron graft (VSRR, valve sparing root replacement). Different types of graft are in use, with or without the recreation of the pseudo-sinuses of Valsalva.⁴ Many studies remark the important role of the sinuses of Valsalva and the vortexes which in them develop, for the coronaries perfusion and the correct and complete closure of the aortic valve leaflets.^{5,6} From the clinical point of view there is no clear short-term evidence of a greater efficiency of the tri-lobed graft with respect to the straight one, but studies at mid- and long- term are today in progress.⁷

In this field, the nuclear magnetic resonance (MRI) appears to be a valid instrument for diagnostic and follow-up, being non-invasive, able to capture the cardiovascular fluid dynamic and to quantify emodinamic values. The phase contrast magnetic resonance (PC-MRI) is characterized by a velocity-encoding based on the movement of the protons along one of the three directions, altered by the application of a magnetic field gradient which induces a spin phase shift of $\pm\pi$, producing images encoded with respect to the velocity in the three space directions. Before the acquisition, the operator must choose the maximum velocity to be encoded (VENC) corresponding to a phase shift of 180° (π). The output consists in a set of images in gray-scale with an intensity depending from velocity: stationary protons correspond to grey pixels, protons with high velocity in the propagation direction of the gradient appear quite white and the protons with high velocity in the direction opposite to propagation direction of the gradient appear quite dark (flow-encoding).⁸

The CINE PC-MRI allows to detect the cardiocirculatory fluid dynamic through a perspective 2D acquisition on a plane with mono-directional flow encoding. This dataset contains quantitative information about the flow velocity in each point of the selected plane.⁹ The 4D-flow PC-MRI is based on a retrospective dynamic 3D acquisition of the volume of interest with velocity encoding singularly performed in each of the three space directions,

through gradient direction variation (tri-directional flow encoding).^{8,9} 4D-flow and CINE MRI are powerful instruments for cardiovascular diagnostic and follow-up thanks to the flow encoding. However, they need a complex post-processing which may limit the clinical application of these techniques. In this thesis work, a Matlab (The MathWorks Inc., Natick, MA, United States) tool was developed for the extraction of the thoracic aorta and aortic root geometries from 4D-flow MRI and CINE MRI images, respectively. The segmentations obtained using this tool on 13 patients have been successively analysed from the fluid dynamic point of view.

MATERIALS AND METHODS The 13 patients included in this thesis study come from a widely cohort composed by VSRR patients undergoing follow-up through MRI imaging. All the patients have a Dacron graft on the ascending aorta, with resuspension of the native aortic valve. Two categories of patients have been included: 7 patients with tubular straight graft, recruited at the NY Presbyterian Hospital di New York (NY category) and 6 patients with “Valsalva graft” and reconstruction of the three-lobed profile, recruited at the European Hospital of Rome (RO category). All the 13 patients underwent cardiovascular magnetic resonance (CMR) in the same way. For the RO category each dataset includes CINE images acquired through planes parallel to the aortic valve plane, along the long axis of the left ventricle, to detect structure and functionality of the aortic valve and the aortic root, and 4D-flow images, to perform the fluid dynamic analysis on a 3D volume including the whole thoracic aorta. For the NY category the 7 acquired datasets include only 4D-flow images. For each acquisition, the proper VENC was selected by the operator for each of the three space directions.

The CINE images (in DICOM format) of the RO category were uploaded in the segmentation tool and resized. Each CINE image was filtered to enhance the definition of the root contour. Double Thresholding was performed with 2 different threshold values (user defined) to obtain two different masks, the first in which the root contour appeared as a closed ring, the secondo in which the root region resulted cleaned from other small regions due to high systolic velocities. The segmentation was finally obtained through Region Growing application, followed by morphological operations. The method succeeded in the segmentation of 5 RO dataset over 6, with minimal use of the manual correction functionalities. The remaining was segmented manually.

For both the categories RO and NY, the 4D-flow images (in DICOM format) were uploaded in the segmentation tool and resized. The velocity module image was calculated by the three delta-phase images, with the following expression:

$$v = \sqrt{v_x^2 + v_y^2 + v_z^2}$$

Through the visualization of the velocity module image, the dedicated tool functionality was used to select the peak systolic frame (PSF), identified as the frame with the higher signal to noise ratio. From the magnitude images (MAGN), dark-grey regions were detected corresponding to lung volumes. This mask permitted to eliminate “salt-and-pepper” regions from the velocity module images (VELOCITY). Moreover, the 3D temporal standard deviation image (SD) was calculated for the velocity module. The mask defined from the MAGN matrix was applied to filter the SD matrix too.

On the matrices VELOCITY and MAGN the Thresholding was applied with the same value, selected by the operator through the tool functionality. The filtered matrices were superimposed to include in the segmentation also regions of the aorta with stationary flow at PSF. The delta-phase images for the velocity in the head-foot direction were filtered only in a user-defined region through Thresholding, to geometrically disconnect the aorta region to the pulmonary artery region, difficult to disconnect evaluating the velocity module only. The obtained mask was applied to the image VELOCITY-or-SD, on which was then applied a Clustering algorithm to identify the 3D region at higher pixel numerosity, supposed to be the aorta. The developed method led to the correct segmentation of the aortic geometry in 13 datasets over 13, with minimum usage of the manual correction functionality.

The co-registration of the 2 regions of interest (ROI) was performed automatically, using the method developed with the spatial information contained in the DICOM file to build roto-traslation matrices and transpose the ROI_{bulbo} into the spatial coordinate of the ROI_{aorta} for further fluid dynamic analysis from 4D-flow images. The ROI_{bulbo} referred to the PSF was superimposed with the corresponding ROI_{aorta} at PSF, while the remaining ROI_{bulbo} were analysed without the superimposition with the aorta, because of the non-negligible displacement of the aortic root during the cardiac cycle.

A method was developed in MATLAB for the quantification of the Local Normalized Helicity (LNH) assumed as vorticity index. The obtained data were exported in ParaView (Kitware Inc, NY, USA) for the definition of the streamlines in the aorta and the aortic root. On the streamlines, a clustering was performed according to the rotation of each streamline,

representative of the flow vorticity in that portion of the ROI. On the obtained data, a statistical analysis was performed using the software GraphPad Prism 7 (GraphPad Software, Inc., La Jolla, CA, USA).

RESULTS The aortic root segmentation was correctly obtained for the RO dataset through the developed tool for 7 systolic frames ($PSF \pm 3$). For each dataset, the trilobed profile and the position of the coronary ostia were detected. The necessary time to perform the segmentation on each dataset, excluding time for manual correction, was on average 4 s for the pre-processing step and 6.5 s for the Region Growing step.

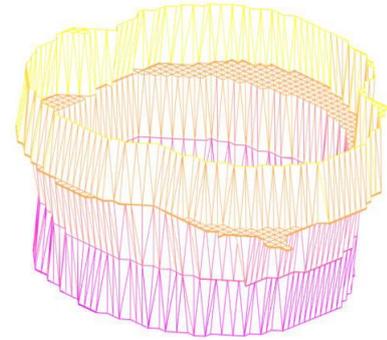


Figure 1: aortic root segmentation on PSF for the dataset RO19

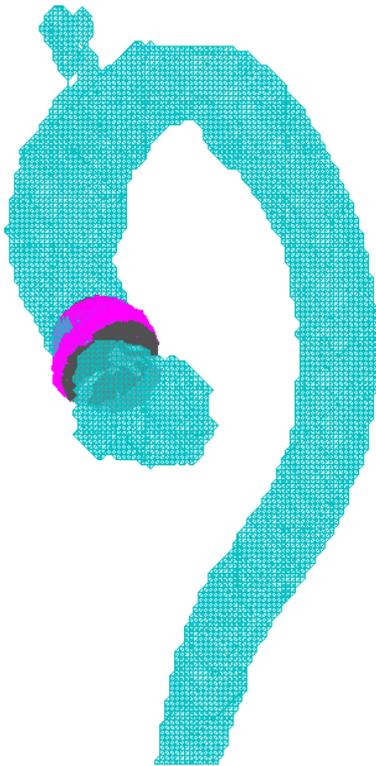


Figure 4: segmentation of aortic root and thoracic aorta for the dataset R19

From the 4D-flow images, the segmentation of the thoracic aorta was correctly defined for all the 13 patients. In each dataset the semi-automatic method succeeded in disconnect the pulmonary artery from the ascending aorta. From the upload to the export, the segmentation of a single dataset requested an average time of few minutes. This result shows the benefits of the automatic segmentation with respect to the manual segmentation, that may need hours to segment a single dataset. Moreover, the geometries of aortic root and thoracic aorta were superimposed automatically at PSF, obtaining a final ROI provided of great anatomy accuracy in the definition of the aortic root portion.

To evaluate the quality of the final segmentations, the obtained data were compared with the manual segmentations performed on the same datasets in a previous study, assumed as gold standard.¹⁰ For each of the 13 datasets the DICE coefficient was calculated. This

coefficient estimates the similarity between two populations, varying between 0 (non-similar populations) and 1 (identical populations).¹¹

$$DICE = \frac{2 * n\{ROI_{man} \cap ROI_{aut}\}}{n\{ROI_{man}\} + n\{ROI_{aut}\}}$$

At the numerator there is twice the numerosity of pixels having value equal to 1 both in the manually and automatically defined ROI. At the denominator there is the sum between the numerosity of pixel of both the ROI. For a DICE coefficient greater than 0.7, the two population can be assumed as sufficiently similar.¹² The average DICE 3D was calculated to be 0.792 for the RO category and 0.853 for the NY category, so the semi-automatic method gave better segmentation result on NY patients. The same can be said looking at the DICE 2D coefficient: the NY datasets gave greater value (mean 0.823) of the index with respect to the RO patients (mean 0.776). The mean intra-dataset standard deviation was found to be 0.089 for the NY and 0.114 for the RO category. The vorticity clustering was conducted at PSF on the NY datasets, on 7 systolic frames (PSF \pm 3) for the RO datasets and it was reported on percentage on the total number of streamlines for each dataset. From statistical comparison (Mann-Whitman test) came out that RO patients have more swirling flow with respect to NY patients: NY category results to have 90% (median value) of the streamlines with rotation lower than 90°, and the remaining percentage of the streamline with rotation greater than 270°. The RO datasets show to have about 68% (median value) of rectilinear streamlines, and 19% fully swirling (rotation $\phi > 270^\circ$) streamlines. The streamlines with not fully developed vorticity are greater for RO dataset, but they have median value inferior to 5%. The 4 performed test demonstrated statistical significance, with p-value lower than 0.05.

Test	Mediana		p-value
	NY	RO	
$\Phi < 90^\circ$	90.73	67.57	0.0047
$90^\circ < \phi < 180^\circ$	0.16	3.06	0.0012
$180^\circ < \phi < 270^\circ$	0.00	0.83	0.0110
$\Phi > 270^\circ$	9.04	18.48	0.0350

Table 1: median and p-value of the 4 Mann-Whitman tests between RO and NY at PSF on the 4 rotation classes.

For each RO patient, a comparison was done on the clustering classes along the analysed systolic frames. For the class $\phi < 90^\circ$ the dynamic average computed on the dataset varies between 36% and 50% (std. dev. 25.7), for the class $\phi > 270^\circ$ it varies between 32% and 48% (std. dev. 19.6), showing higher percentages with respect to the classes $90^\circ < \phi < 180^\circ$ (6%-14.5%, std. dev. 6.3) and $180^\circ < \phi < 270^\circ$ (0.7%-3.0%, std. dev. 3.6). This trend shows that along the systolic phase there are fluid dynamic changes leading to the development of completely swirling velocity patterns.

DISCUSSIONS This thesis project led to the development of a MATLAB software for the semi-automatic segmentation of the thoracic aorta from 4D-flow MRI images, enriched with the semi-automatic dynamic segmentation of the aortic root from CINE MRI images. The tool was tested on 13 patients having an ascending aorta graft with or without recreation of sinuses of Valsalva. The comparison between manual and semi-automatic segmentation demonstrated the good performance of the developed software. Fluid dynamic analysis showed that the reproduction of the tri-lobed shape of the aortic root lead to the development of high vorticity in the space of the sinuses, similarly to what happens in physiological conditions. On the contrary, the emodynamic in the aortic root is predominantly straight in case of graft without pseudo-sinuses. These results agree with results of previous study performed with manual segmentation. The evaluation of the changes in velocity pattern along the systole performed through the semi-automatic segmentation, demonstrated to be in accordance with literature data.^{7,9,10}

CONCLUSIONS The developed segmentation software allows to acquire semi-automatically the geometry of the aorta from 4D-flow MRI data, with greater detailing on the aortic root coming from CINE-MRI segmentation. The automatization of the process allows to reduce the inter and intra-operator variability and reduce the segmentation time that characterize the manual segmentation. The software presents a user-friendly graphic interface to allow the operator to easily perform the segmentation and co-registration operations. The developed tool can be considered a valid instrument for the segmentation of thoracic aorta to allow an easier and faster fluid dynamic analysis of the 4D-flow data and the extraction of emodynamic indexes of great interest in the clinic and diagnostic field. The fluid dynamic accuracy of the 4D-flow images and the anatomical accuracy of the CINE images found great support in this combined segmentation, which allows their accessibility to inexperienced users and promote their clinical and diagnostic application.

Bibliography

- ¹ Joseph S. Coselli, Paulo L. Moreno, *Descending and Thoracoabdominal Aneurysm*, in *Cardiac surgery in the adult*, 2003, pp. 1169-1190.
- ² Criado FJ, *Aortic Dissection, A 250-year Perspective*, 8th *Current Trends in Aortic and Cardiothoracic Surgery*, 6-38, 2011
- ³ Grewal N, Gittenberger-de Groot AC, *Pathogenesis of Aortic Wall Complications in Marfan Syndrome*, *Cardiovascular Pathology* 33 (2018) 62–69
- ⁴ Weltert, L., De Paulis, R., Scaffa, R., Maselli, D., Bellisario, A., & D'Alessandro, S. (2009). "Re-creation of a sinuslike graft expansion in Bentall procedure reduces stress at the coronary button anastomoses: A finite element study". *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 137(5), 1082–1087.
- ⁵ De Paulis, R., De Matteis, G. M., Nardi, P., Scaffa, R., Bassano, C., & Chiariello, L. (2002). "Analysis of valve motion after the reimplantation type of valve-sparing procedure (David I) with a new aortic root conduit". *Annals of Thoracic Surgery*, 74(1), 53–57.
- ⁶ De Paulis, R., Salica, A., Pisani, G., Morbiducci, U., Weltert, L., & Maselli, D. (2013). "Hemodynamics of the aortic valve and root: implications for surgery". *Annals of Cardiothoracic Surgery*, 2(1), 40–3.
- ⁷ Gaudino, M., Di Franco, A., Weltert, L., Benedetto, U., Lau, C., Gambardella, I., Girardi, L. N. (2017). "The role of neo-sinus reconstruction in aortic valve-sparing surgery". *Journal of Cardiac Surgery*, 32(6), 328–333.
- ⁸ M. A. Bernstein, K. F. King e X. J. Zhou, *Handbook of MRI Pulse Pequences*, Elsevier, 2004.
- ⁹ Markl M, Frydrychowicz A, Kozerke S, Hope M, Wieben O. 4D-flow MRI. *J Magn Reson Imaging*. 2012 Nov;36(5):1015-36. doi: 10.1002/jmri.23632. Review.
- ¹⁰ Gaudino M, Sturla F, Lau C, Piatti F, Weinsaft JW, Weltert L, Votta E, Galea N, Chirichilli I, Di Franco A, Catalano C, Francone M, Redaelli ACL. "Alteration in aortic flow after valve sparing root replacement with or without neo-sinuses reconstruction".
- ¹¹ Sorensen – Dice Coefficient
https://en.wikipedia.org/wiki/S%C3%B8rensen%E2%80%93Dice_coefficient
- ¹² Zijdenbos AP, Dawant BM, Margolin RA, Palmer AC. *Morphometric Analysis of White Matter Lesions in MR Images: Method and Validation*. IEEE.

Capitolo 1

Anatomia e fisiopatologia dell'Aorta

Questo primo capitolo ha la funzione di fornire le conoscenze in campo anatomico e funzionale necessarie per comprendere la fluidodinamica dell'aorta toracica. La prima parte del capitolo descrive l'anatomia e la fisiologia aortica, con particolare attenzione alla radice aortica. La seconda parte del capitolo si concentra sulla descrizione delle principali patologie che possono interessare l'aorta toracica. Tali patologie implicano spesso la sostituzione di un tratto dell'aorta con un graft, opportunamente modellato. In caso di sostituzione del tratto ascendente dell'aorta, se la valvola nativa non presenta patologie o danneggiamenti è possibile conservarla, tramite procedure di "Valve Sparing Aortic Root Replacement". Nella parte finale del capitolo vengono dunque descritte le principali tipologie di graft e le procedure chirurgiche ad essi associate.

1.1 Il sistema cardiocircolatorio

Il sistema cardiocircolatorio è costituito da cuore e vasi sanguigni (vene, arterie, capillari). Il cuore è un muscolo autonomo che funge da pompa del sistema grazie alla sua capacità contrattile spontanea. Produce sul flusso sanguigno una pressione sufficiente a permetterne la circolazione in tutto il corpo, garantendo la perfusione ematica per l'apporto di ossigeno e sostanze nutritive a tutte le cellule dell'organismo. Il cuore si suddivide morfologicamente in quattro camere, due *atrii* e due *ventricoli* e funzionalmente in due pompe in serie, *cuore destro* e *cuore sinistro*, che costituiscono rispettivamente l'organo di pompaggio dei circuiti polmonare e sistemico.¹

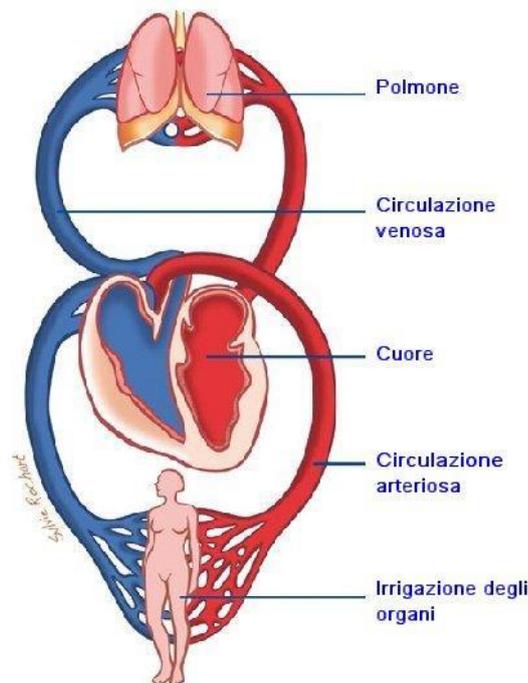


Figura 1: schema delle circolazioni sistemica (in rosso) e della circolazione polmonare (in blu).

La distribuzione del sangue ossigenato ai tessuti è veicolata dalle *arterie*, il suo ritorno alla pompa cardiaca è garantito dalle *vene*. I capillari hanno la funzione di irrorare i tessuti e permettere gli scambi nutritivi con le cellule. Le arterie sono dotate di valvole che assicurano lo scorrimento unilaterale del flusso ematico, evitandone il ritorno alla pompa cardiaca per via arteriosa.

La circolazione del sangue si suddivide in *piccolo circolo*, o *circolazione polmonare*, e *grande circolo*, o *circolazione sistemica*. Tramite il piccolo circolo il sangue viene pompato dal ventricolo destro ai polmoni per essere ossigenato e ricondotto all'atrio sinistro. La circolazione sistemica garantisce il pompaggio del sangue dal ventricolo sinistro ai diversi distretti corporei e il suo ritorno all'atrio destro per essere ricondotto ai polmoni.

Il *ciclo cardiaco* è il periodo temporale all'interno del quale si succedono le attività cardiache funzionali al pompaggio del sangue. Si suddivide nelle fasi di *diastole* e *sistole*. La prima indica la fase di rilascio del muscolo cardiaco e riempimento ventricolare, la seconda si riferisce alla fase di contrazione ventricolare ed eiezione del flusso ematico. Solitamente, la durata di un intero ciclo cardiaco è di poco inferiore a 1 secondo².

1.2 L'aorta

L'*aorta* è la principale arteria del corpo umano e ha la funzione di distribuire il sangue ossigenato alle arterie minori. Origina dal ventricolo sinistro del cuore e decorre lungo il mediastino posteriore.

La parte prossimale è detta *aorta toracica* e comprende l'*aorta ascendente*, l'*arco aortico* che si affianca alla colonna vertebrale e l'*aorta discendente* che attraversa il diaframma per poi suddividersi in *arterie iliache* e *arteria sacrale* dalla quarta vertebra lombare¹. L'aorta toracica presenta un diametro di circa 3 cm e lungo la sua lunghezza lo spessore della parete varia tra 2.28 e 2.14 mm.³

La parete aortica si può suddividere morfologicamente in tre strati, detti tuniche: una lamina connettivale esterna detta *tunica avventizia*; uno strato intermedio detto *tunica media*, ricco di fibre elastiche; lo strato più interno in cui prevalgono fibre elastiche, detto *tunica intima*, che comprende l'endotelio del vaso e il sottostante tessuto connettivo.⁴

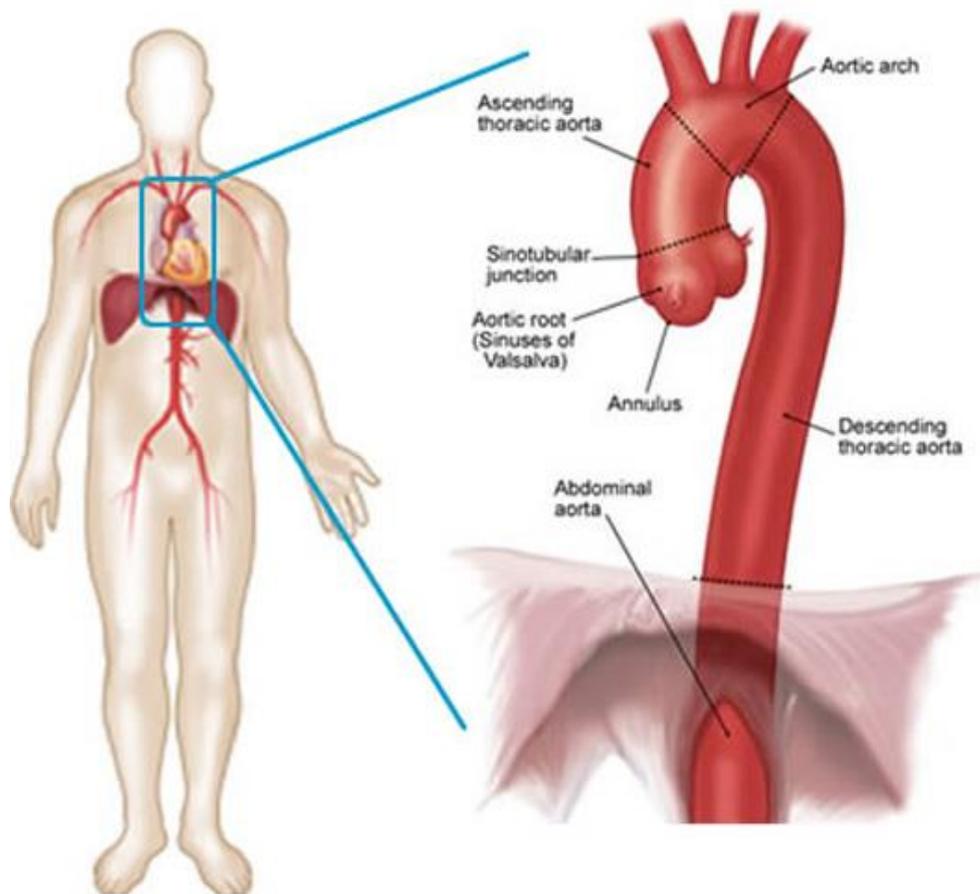


Figura 2: rappresentazione della collocazione anatomica dell'aorta toracica e dell'aorta addominale.

L'aorta ascendente è il tratto compreso tra cuore e arco aortico (5-7 cm). Origina dalla valvola semilunare aortica del ventricolo sinistro del cuore e si sviluppa verso l'alto. Al livello della valvola aortica, si distinguono morfologicamente i tre seni aortici di Valsalva a cui segue un rigonfiamento del vaso, il bulbo aortico. Dal bulbo aortico hanno origine le arterie coronariche destra e sinistra, funzionali all'irrorazione del cuore. Un ulteriore rigonfiamento è rappresentato dal grande seno aortico, di forma ovale.¹

L'arco aortico è il tratto che collega aorta ascendente e discendente. Descrive un arco a concavità inferiore che origina a livello della 2^a articolazione sterno costale destra e si dirige verso la zona posteriore sinistra fino al livello della 4^a vertebra toracica, dove ha inizio l'aorta discendente. Il punto di passaggio da arco ad aorta discendente è spesso rappresentato da una restrizione detta *istmo aortico* a cui segue una dilatazione del vaso detta *fuso aortico*. Dall'arco aortico si sviluppano, in direzione del capo, il tronco brachiocefalico, l'arteria

carotide comune sinistra e l'arteria succlavia sinistra. Questi vasi permettono la perfusione di collo, testa, arti superiori e parte superiore del torace.

L'aorta discendente si suddivide in *toracica* e *addominale*, posizionate rispettivamente a monte e a valle del passaggio nel diaframma a livello della dodicesima vertebra toracica. L'aorta toracica si origina al livello dell'istmo aortico e da essa si dipartono le arterie bronchiali, pericardiche, mediastiniche esofagee, intercostali e freniche superiori. L'aorta addominale origina al livello dello iato aortico del diaframma; da essa diparte il tronco celiaco, le arterie mesenteriche superiore e inferiore, le arterie freniche superiori, le arterie surrenali, genitali e lombari. Si biforca nelle arterie iliache destra e sinistra per poi terminare nell'arteria sacrale media, che decorre anteriormente all'osso sacro.

Durante il ciclo cardiaco la parete aortica è soggetta a variazioni di pressione (80-120 mmHg) che determinano oscillazioni del suo raggio. In particolare, in fase di sistole l'aorta subisce notevole dilatazione, grazie alla natura elastica della sua parete. Tale dilatazione è funzionale allo smorzamento della pulsatilità del flusso ematico (data dalla pulsatilità del pompaggio cardiaco), permettendo di convertire parte dell'energia cinetica del flusso sanguigno in energia potenziale.

1.3 La radice aortica

La prima porzione anatomico-funzionale dell'aorta è la *radice aortica*, il tratto che si estende dai punti di inserzione dei foglietti valvolari alla giunzione sinotubulare (STJ).⁵

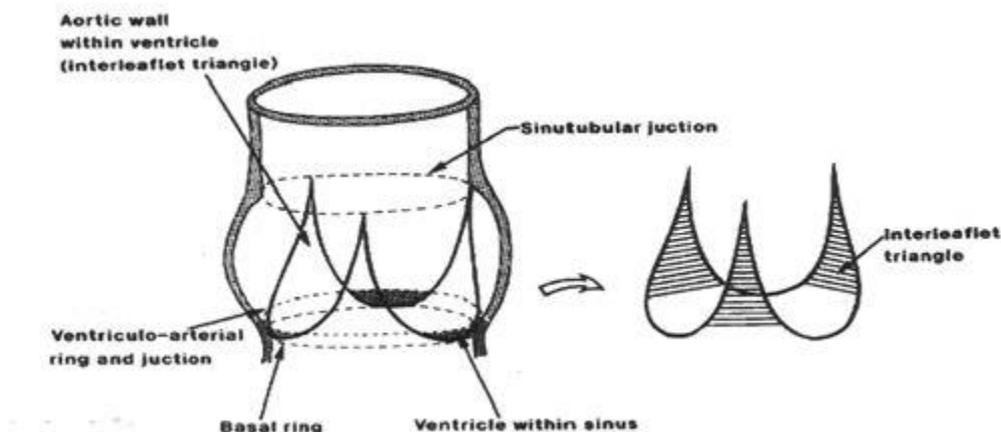


Figura 3: schema anatomico della radice aortica, delimitata dall'anello basale e dalla giunzione sinotubulare.

La radice aortica può essere suddivisa in quattro sub-strutture anatomico-funzionali:

- I tre foglietti valvolari (o cuspidi valvolari) che dal punto di vista emodinamico segnano il punto di passaggio tra ventricolo e aorta. Connessi alla parete aortica tramite tessuto fibroso, il loro movimento determina l'apertura e la chiusura della valvola aortica durante il ciclo cardiaco, permettendo l'eiezione del sangue in aorta in fase di sistole e impedendo il ritorno del sangue verso il cuore in fase di diastole;⁶
- dal punto di vista morfologico, la linea di separazione tra ventricolo e aorta è invece determinata dall'*annulus aortico*, un anello fibroso che circonda l'orifizio della valvola e costituisce il punto di inserzione dei foglietti valvolari;
- A valle dell'annulus, sono presenti i tre *seni di Valsalva*, caratterizzati da una forma rigonfiata a coppetta, delimitati prossimalmente dai punti di attacco dei lembi valvolari alla parete (che terminano superiormente nelle commissure) e distalmente dalla STJ. La parete dei seni ha una composizione quasi identica alla parete aortica pur avendo spessore inferiore. I tre seni sono denominati coronarico destro, sinistro e non-coronarico, in relazione alle arterie coronariche che da essi originano. Durante il ciclo cardiaco una porzione del flusso sanguigno rimane intrappolato nei seni, evitando il contatto tra la parete del vaso e i foglietti valvolari in fase di eiezione, mentre in fase di riempimento determina un rigonfiamento dell'arco aortico, che agevola la completa chiusura della valvola aortica. In letteratura si ipotizza che un ulteriore ruolo dei seni di Valsalva sia quello di ridurre gli stress agenti sui lembi valvolari e favorire la perfusione delle arterie coronariche, grazie ai vortici che in essi si sviluppano in fase di eiezione;^{7,8}
- La zona di passaggio dalla radice aortica all'aorta ascendente consiste nella *giunzione sinotubulare* (STJ). Essa rappresenta il punto di attacco dei lembi valvolari alla parete ed è costituita principalmente da tessuto elastico.

1.4 Dinamica della radice aortica

Gli studi condotti in vivo su 8 pecore da Dagum e colleghi hanno evidenziato la presenza di 4 pattern di deformazione della radice aortica nel corso del ciclo cardiaco: una deformazione circonferenziale che interessa l'annulus, una deformazione circonferenziale all'altezza delle commissure, che interessa quindi la giunzione sinotubulare, una deformazione longitudinale e una di tipo torsionale che determina lo sviluppo di sforzi di taglio sulle pareti della radice (come mostrato in Figura 4).⁹ In particolare, gli studi di Brewer et al. hanno evidenziato che nel corso del ciclo cardiaco il bulbo è interessato da una variazione di diametro del 16%.¹⁰

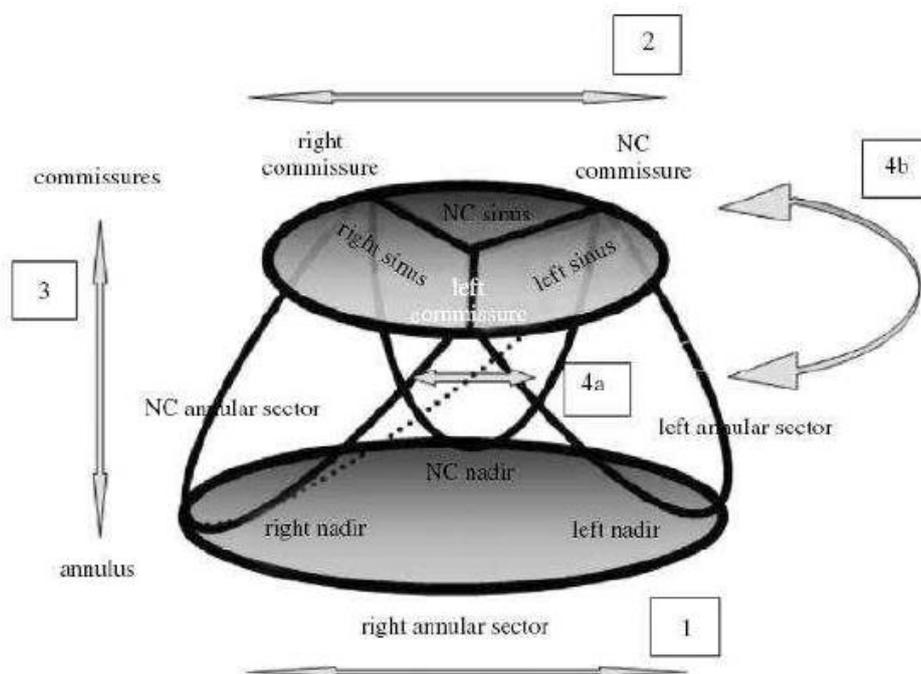


Figura 4: schema della struttura della radice aortica con rappresentazione delle quattro modalità di deformazione della radice evidenziate dallo studio di Dagum et. Al: deformazione circonferenziale dell'annulus (1), deformazione circonferenziale della giunzione sinotubulare (2), deformazione longitudinale delle pareti (3), deformazioni torsionali e a taglio (4a e 4b).

Le deformazioni di ciascuna regione variano durante il ciclo cardiaco, identificabili in contrazione isovolumetrica (IVC), eiezione (E), rilasciamento isovolumetrico (IVR) e diastole (D). Nel corso della IVC si osserva dilatazione asimmetrica della base, del $4,8 \pm 2,3\%$ nel settore non coronarico e del $11,2 \pm 2,5\%$ nella parte sinistra dell'annulus.

La deformazione longitudinale interessa in modo uniforme le pareti delle regioni destra, sinistra e non coronarica. In questa fase del ciclo cardiaco si riscontra un'elongazione longitudinale della radice, priva di torsione e una rapida espansione della STJ.

Durante l'eiezione aumenta la dilatazione a livello delle commissure e la base si contrae ancora in modo asimmetrico, con deformazioni del $-9,7\pm 1,5\%$ nel settore sinistro, del $-9,4\pm 2,2\%$ nel settore destro e del $-3,9\pm 1,1\%$ nel settore non-coronarico. La parete della radice aortica è soggetta ad azioni di taglio non uniformi, che determinano torsione in senso antiorario per le zone commissurali non-coronarica e coronarica sinistra, in senso orario per la zona commissurale destra. In questa fase non si osservano deformazioni longitudinali e la radice aortica, inizialmente di forma trilobata, assume una forma circolare.

In letteratura, si ipotizza che questo fenomeno favorisca la massimizzazione dell'eiezione ventricolare e la minimizzazione della turbolenza e degli sforzi di taglio sui foglietti valvolari. Durante la IVC, aumenta la contrazione circonferenziale della radice e si osservano deformazioni torsionali e una compressione della parete in direzione longitudinale, simmetrica nelle tre regioni destra, sinistra e non-coronarica. I tre seni di Valsalva si contraggono simmetricamente mentre l'annulus è interessato da una contrazione asimmetrica.

In fase diastolica la radice aortica si espande in direzione circonferenziale e si allunga in direzione longitudinale, mentre la base si espande quasi simmetricamente, salvo una deformazione leggermente inferiore nel settore non-coronarico.

La radice è invece interessata da torsione e taglio che agiscono in direzioni opposte rispetto a quanto accade nella fase di eiezione, determinando un processo di recupero che riporta la radice aortica verso la sua configurazione di equilibrio di fine diastole, con forma a tronco di cono¹¹. La presenza di molteplici modalità di deformazione nella radice aortica favorisce l'ottimizzazione dell'emodinamica transvalvolare, la massimizzazione dell'eiezione e la riduzione degli sforzi di tagli sui foglietti valvolari.

1.5 Patologie dell'aorta

- **Aneurisma dell'aorta toracica (AAT):** dilatazione patologica dell'aorta toracica, costituisce il 25% dei casi di aneurisma aortico e ha solitamente forma saccolare. La sua insorgenza è attribuibile all'aterosclerosi, alla medionecrosi cistica provocata da malattie congenite del tessuto (sindrome di Marfan o di Ehlers-Danlos), alla sifilide tardiva e a traumi toracici non perforanti. L'AAT è spesso difficile da diagnosticare poiché non può raggiungere dimensioni notevoli senza dare manifestazioni cliniche.

L'intervento chirurgico è normalmente raccomandato in caso di aneurismi del diametro di 6 cm (anche meno in caso di soggetti con sindrome di Marfan), al fine di prevenire la rottura della parete aortica a cui l'AAT spesso conduce. La chirurgia effettuata in questi casi consiste nella resezione della sacca aneurismatica e nel successivo posizionamento di una protesi in materiale sintetico.¹²

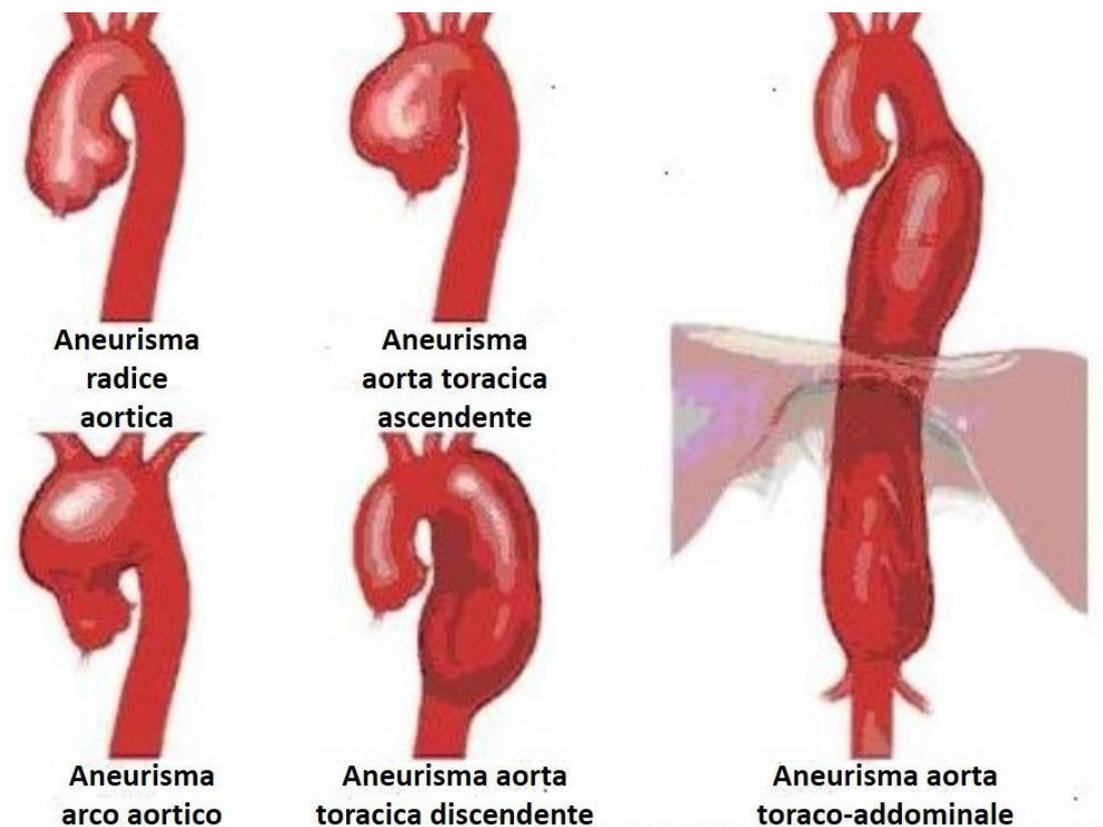


Figura 5: rappresentazione delle diverse tipologie di aneurisma aortico, in funzione della zona interessata.

- **Dissecazione aortica:** Detta anche dissezione, è una malattia vascolare poco frequente, caratterizzata da elevata mortalità se non trattata con chirurgia d'urgenza. Si sviluppa a causa di una lesione dello strato più interno dell'aorta, tramite cui il sangue può fluire tra gli strati della parete aortica, determinandone la separazione. Si verifica quindi uno slaminamento della tonaca intima del vaso, con sviluppo di uno secondo lume, detto "falso lume".

Le diverse tipologie di dissecazione si possono suddividere secondo la classificazione di Stanford, in funzione del tratto di aorta interessato. La dissecazione di **Tipo A** interessa l'aorta ascendente e/o l'arco aortico, quella di **Tipo B** interessa l'aorta discendente, distalmente all'arteria succlavia sinistra¹³.

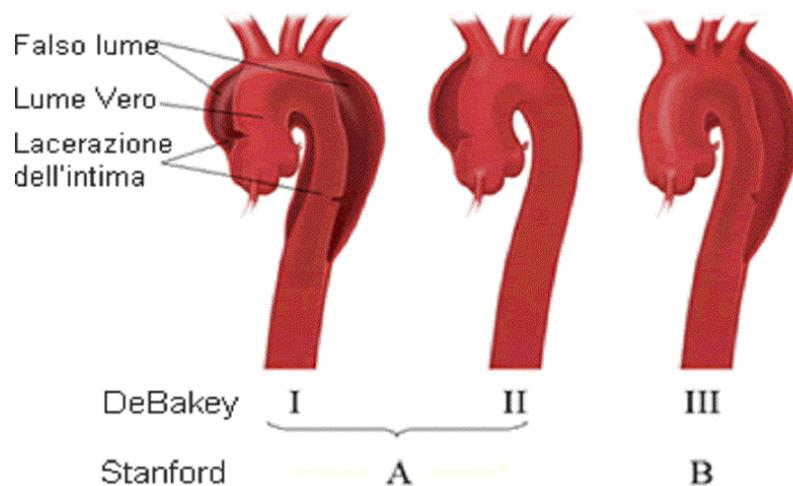


Figura 6: anatomia e classificazione della dissecazione aortica secondo le classificazioni di De Bakey e Stanford.

- **Sindrome di Marfan:** malattia ereditaria causata da anomalie genetiche a danno del tessuto connettivo, caratterizzata dalla mancata produzione di fibrillina, proteina che contribuisce alla costituzione dei tessuti elastici. Tale patologia può interessare diversi apparati, tra cui quello cardiovascolare in cui può indurre dilatazione aortica e prolasso della valvola mitralica. I soggetti affetti da questa sindrome possono presentare lembi valvolari di dimensioni troppo elevate rispetto all'area da coprire. Di conseguenza, i lembi fluttuano all'indietro quando il ventricolo si contrae. Inoltre, la parete dell'aorta e della radice aortica può presentare scarsa elasticità e risulta indebolita. Questa condizione può portare dopo anni all'insorgenza di aneurismi aortici. Inoltre, la dilatazione al livello della radice aortica può indurre insufficienza nella valvola aortica¹⁴.

1.6 Tecniche chirurgiche: graft aortici

L'approccio chirurgico standard in caso di dilatazione aneurismatica dell'aorta ascendente con valvola danneggiata, è la procedura di Bentall, descritta da H. Bentall e A. De Bono e utilizzata dal 1968.¹⁵

La procedura di Bentall prevede la sostituzione del tratto aneurismatico con un graft in Dacron e la sostituzione della valvola aortica con una valvola meccanica o biologica, collegata al graft stesso. Nel corso degli anni questa procedura ha subito notevoli miglioramenti dal punto di vista tecnico e clinico, come l'introduzione di un rivestimento proteico sulla superficie del graft in Dacron per limitare la coagulazione sanguigna in fase operatoria¹⁶ e l'utilizzo del cosiddetto bottone coronarico che ha contribuito alla riduzione della perdita di sangue in fase chirurgica e alla riduzione della formazione di pseudoaneurismi tardivi.¹⁷

Tuttavia, l'impiego di una valvola meccanica comporta l'utilizzo di farmaci anticoagulanti per tutta la vita del paziente, con rischi emorragici e tromboembolici, rendendo questo tipo di valvola inappropriato per pazienti giovani o con patologie a livello arterioso (come Sindrome di Marfan o aterosclerosi). L'utilizzo di valvole biologiche ha invece diverse controindicazioni, relative ai rischi di fallimento a lungo termine e mancata integrazione.¹⁸

Nel 1992 T. David ha descritto una nuova procedura ricostruttiva dell'aorta ascendente in cui la valvola aortica nativa (presumibilmente sana) viene conservata e risospesa all'interno del graft aortico durante la chirurgia per l'impianto del graft.¹⁹

La tecnica chirurgica di David prevede quindi la risospensione dell'annulus aortico in una protesi tubulare in Dacron, tramite sternotomia mediale, cannulazione centrale, bypass cardiopolmonare in ipotermia, cross/clamping aortico e protezione del tessuto miocardico tramite cardioplegia anterograda a freddo.²⁰



Figura 7: rappresentazione di graft aortico in Dacron a sezione circolare costante lungo la sua lunghezza.

Tale graft in Dacron di forma tubulare a diametro costante non ricrea la geometria naturale del bulbo e dei seni di Valsalva. Secondo De Paulis e colleghi, queste strutture sono di fondamentale importanza per il corretto funzionamento della valvola e per la sua integrità: durante il ciclo cardiaco una parte del flusso di eiezione permane nello spazio dei seni, riducendo gli stress agenti sui lembi valvolari e favorendo la perfusione delle coronarie. In fase di riempimento invece, il rigonfiamento dei seni agevola la completa chiusura della valvola.²¹ Numerosi studi sono stati condotti al fine di determinare l'incidenza dell'assenza dei seni di Valsalva sulla salute della valvola e sull'emodinamica della radice aortica, a breve e lungo termine, ma la questione è ancora aperta.²²

Alla fine degli anni 90 è stato introdotto sul mercato un nuovo modello di graft in Dacron detto "graft di Valsalva": la nuova protesi è un condotto standard in Dacron la cui parte prossimale, a livello del bulbo aortico, presenta una porzione espandibile, con corrugazioni nella direzione dell'asse longitudinale del condotto stesso, come mostrato in Figura 8. La porzione espandibile ha lunghezza pari al diametro del graft e la geometria corrugata fornisce una compliance del 30% circa sotto pressurizzazione. La zona di sutura tra la parte corrugata e il resto del condotto cilindrico, ricrea la giunzione sinotubulare e un sottile collare a livello prossimale funge da punto di sutura per il collegamento con la valvola aortica.²³

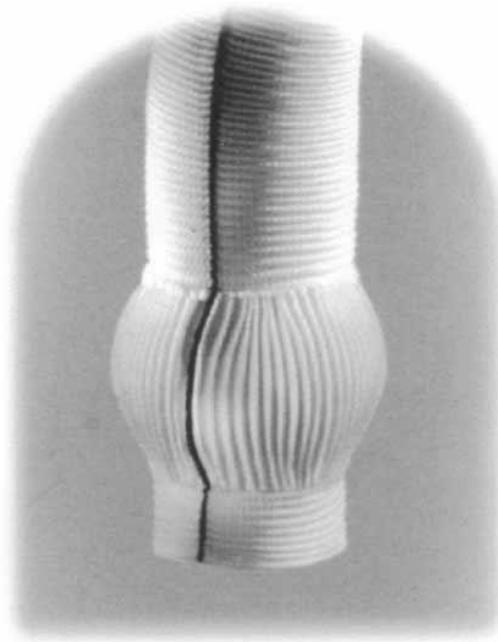


Figura 8: Graft in Dacron di Gelweave-Valsalva, con ricostruzione anatomica degli pseudoseni di Valsalva.

In tal modo, la protesi riproduce degli “pseudoseni” di Valsalva che permettono alla valvola nativa di aprirsi e chiudersi con una dinamica molto più simile a quella fisiologica rispetto al condotto standard.^{21, 22}

L’importanza della riproduzione dei seni di Valsalva è ancora oggi oggetto di discussione: in uno studio del 2013, De Paulis e colleghi hanno evidenziato che gli pseudoseni di Valsalva contribuiscono alla completa apertura della valvola, mentre in assenza di essi si osserva una riduzione dell’EOA (*Effective Orifice Area*) dovuta alla non completa apertura. Questa condizione agisce a sfavore di una corretta emodinamica in aorta, poiché riduce la superficie di eiezione della gittata cardiaca.²⁴

Con uno studio dei pattern di stress sui lembi valvolari tramite un modello agli elementi finiti, Weltert et al. Hanno evidenziato che i seni di Valsalva hanno un ruolo cruciale nell’ottimizzazione dell’emodinamica nell’arco aortico poiché minimizzano le perdite di energia durante la sistole. Questo riduce i rischi di complicazioni post-operatorie come emorragie e aneurismi tardivi.²³

Dal punto di vista clinico, uno studio di Gaudino e colleghi su pazienti con protesi in Dacron senza pseudoseni di Valsalva ha evidenziato che lo stato fisiologico della valvola aortica a breve termine non viene inficiato dall'assenza dei seni di Valsalva ma auspica studi su pazienti con follow-up più lungo e con maggiore evidenza statistica, per indagare l'esito a lungo termine per entrambe le configurazioni di questo impianto, con o senza pseudoseni di Valsalva.²⁰

Capitolo 2

La risonanza magnetica (MR)

Nel seguente capitolo si introduce la tecnica della risonanza magnetica nucleare (MRI) e se ne descrivono i principi fisici di funzionamento, la strumentazione, gli algoritmi di acquisizione. Viene introdotta e descritta la risonanza magnetica a contrasto di fase (PC-MRI) e vengono illustrate nello specifico le tecniche CINE PC-MRI e 4D-flow PC-MRI. Queste ultime sono di grande utilità per la diagnostica e il follow-up nel campo delle patologie cardiovascolari, in quanto consentono un'indagine non invasiva del distretto cardiotoracico e permettono di effettuare valutazioni anatomico-funzionali e quantificare grandezze emodinamiche di interesse.

2.1 La tecnica MRI

La risonanza magnetica nucleare è una tecnica di imaging largamente utilizzata in ambito clinico-diagnostico dagli anni '80. Il suo funzionamento si basa sulla precessione (rotazione dell'asse di rotazione di un corpo attorno ad un secondo asse) dello spin di protoni (o di altri nuclei dotati di momento magnetico) quando questi sono sottoposti ad un campo magnetico.²⁵

In passato, data la scarsa risoluzione delle immagini ed i numerosi artefatti, tale tecnica di imaging era scarsamente utilizzata per indagini nel campo cardiovascolare. Le apparecchiature di ultima generazione forniscono invece una risoluzione delle immagini più elevata, consentono di limitare gli artefatti e garantiscono elevata discriminazione di tessuti molli, rendendo tale tecnica largamente applicabile al distretto cardiocircolatorio.²⁶

La risonanza magnetica rappresenta una tecnica di indagine non invasiva e utilizza radiazione magnetica non ionizzante, consente acquisizioni riproducibili di volumi e sezioni con qualsiasi orientamento e permette di indagare aspetti morfologici e funzionali del distretto di interesse. Presenta tuttavia un rapporto costo-efficacia elevato rispetto ad altri metodi di imaging utilizzati nel distretto cardiovascolare, come l'elettrocardiografia.

2.2 Componenti hardware

Un apparecchio per la risonanza magnetica comprende i seguenti componenti (Figura 9):

- un magnete per la generazione del campo magnetico statico (B_0) per allineare i protoni lungo l'asse del campo stesso. Oggi sono largamente utilizzati magneti a semiconduttore che superano i 7 Tesla (T) per i sistemi *whole body* mentre per emissioni al di sotto dei 0.3 T si utilizzano magneti di tipo resistivo;
- un sistema elettronico per perturbare l'allineamento dei protoni nel campo magnetico B_0 ;

- un sistema, dotato di bobine, per la trasmissione e la ricezione a radiofrequenza (RF). Il sistema di ricezione consiste in una bobina in grado di ricevere l'energia emessa dai protoni in forma di risonanza magnetica. Al fine di ridurre le interferenze e ottimizzare il rapporto segnale rumore (SNR), le bobine a radiofrequenza sono progettate appositamente per il distretto corporeo di interesse;
- tre gradienti di campo magnetico, generati da tre rispettive bobine, il cui ruolo è quello di modificare l'omogeneità del campo B_0 nello spazio. Solitamente tali bobine generano campi magnetici nel range 50-80 mT/m e commutano in frazioni di millisecondo;
- un sistema computerizzato in grado di rielaborar il segnale, tramite amplificazione e digitalizzazione per fornire come output un'immagine.

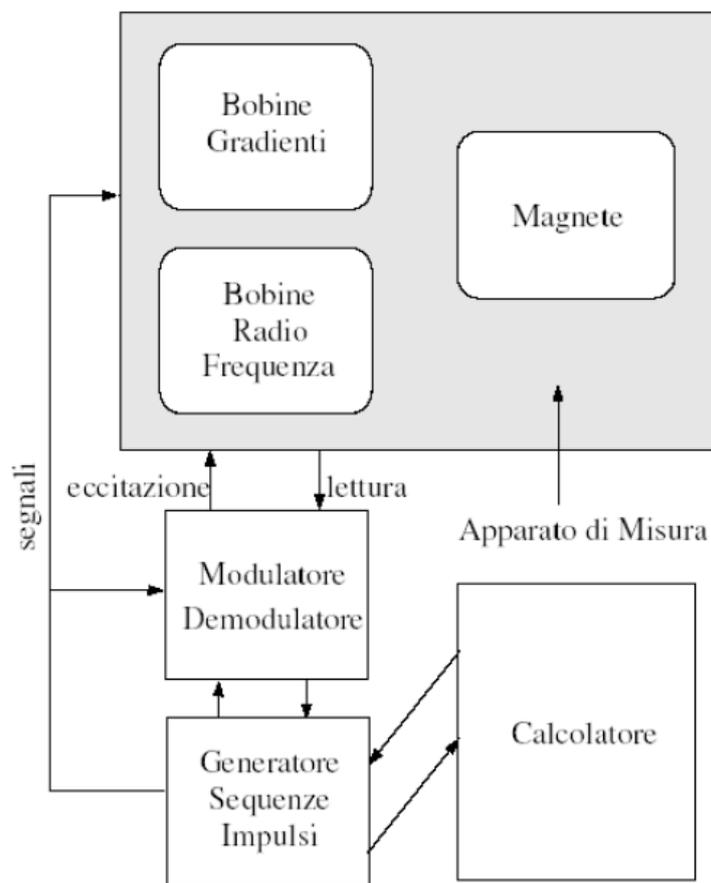


Figura 9: schema della strumentazione hardware di un apparecchio di risonanza magnetica nucleare.

Solitamente vengono utilizzati tre parametri per descrivere il sistema di risonanza magnetica:

- l'ampiezza massima del gradiente, misurata in Tesla su metro [T/m];
- il tempo impiegato dal gradiente per raggiungere il picco massimo di ampiezza [ms];
- la velocità con cui il gradiente raggiunge il picco massimo di ampiezza [T/m/s].

2.3 Algoritmi di acquisizione

L'attività pulsatile del cuore ne determina il continuo movimento durante il ciclo cardiaco, che può essere fonte di artefatti da movimento in una acquisizione di risonanza magnetica. Spostamenti lungo la direzione del gradiente principale sono fonte di bordi ripetuti nell'immagine, spostamenti nella direzione del gradiente di lettura determinano offuscamento dell'immagine.

Vengono quindi impiegati specifici algoritmi di acquisizione al fine di ridurre gli artefatti dovuto al battito cardiaco. Tramite la sincronizzazione tra il sistema di acquisizione e l'elettrocardiografia, tali algoritmi controllano il movimento delle strutture cardiache durante il ciclo e assicurano che ogni impulso RF avvenga sempre allo stesso istante del ciclo cardiaco. La sincronizzazione può essere effettuata tramite due tecniche:

- *Gating prospettico*: in ogni ciclo cardiaco, l'acquisizione inizia dopo il complesso QRS con un ritardo fissato rispetto all'onda R ("trigger delay") e termina all'80% del ciclo cardiaco. Ad ogni trigger avviene l'acquisizione di una o più linee di codifica di fase;
- *Gating retrospettivo*: viene generata una serie di impulsi RF in sequenza con simultanea registrazione dell'ECG e del tempo di generazione di tali impulsi. Le due acquisizioni vengono associate in un secondo momento.

Un'ulteriore fonte di artefatti è costituita dal respiro che determina uno spostamento ciclico della gabbia toracica. Il ciclo respiratorio ha una durata di diversi secondi e ciò rende impossibile una sincronizzazione tra ciclo respiratorio e acquisizione perché i tempi di acquisizione sarebbero troppo elevati. Nella pratica clinica si effettuano quindi acquisizioni in apnea, quando le condizioni del paziente lo permettono, in caso di gating prospettivo. In

caso di gating retrospettivo, viene registrata la posizione del diaframma nel tempo, così da consentire la ricostruzione dell'immagine successivamente, a partire dal medesimo istante respiratorio.

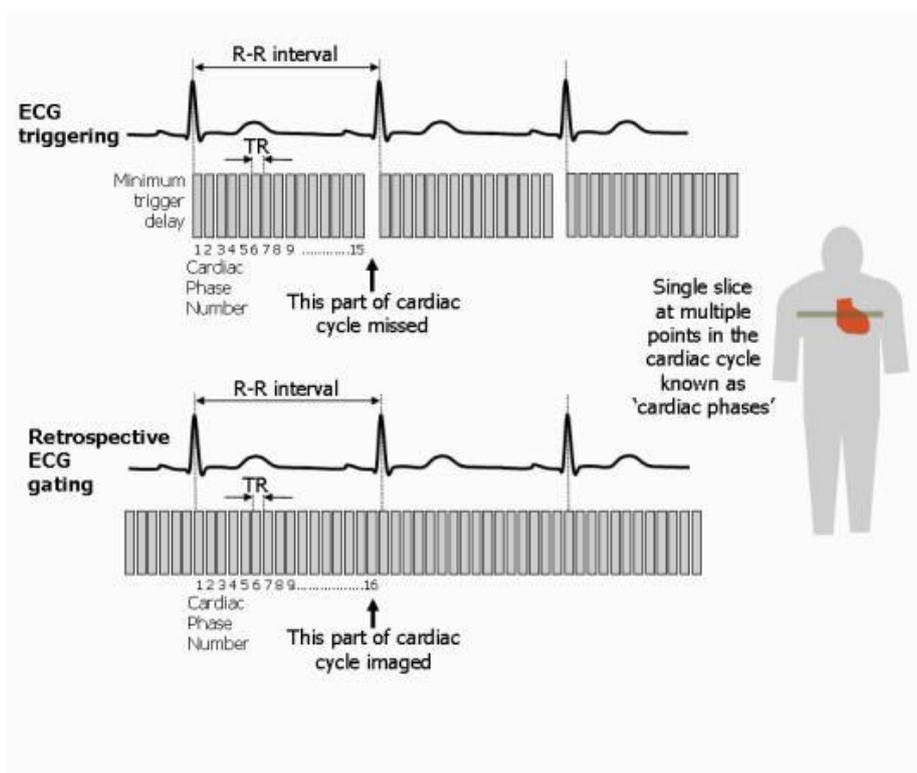


Figura 10: gating prospettico e retrospettivo a confronto: nel gating prospettico l'emissione degli impulsi è limitata ad una frazione ridotta dell'intervallo RR, nel gating retrospettivo l'emissione degli impulsi copre l'intera durata del ciclo RR.

2.4 PC-MRI: risonanza magnetica a contrasto di fase

La risonanza magnetica a contrasto di fase permette di acquisire in modo non invasivo immagini contenenti informazioni riguardanti il moto di fluidi. Viene quindi utilizzata per ottenere informazioni accurate sulla fluidodinamica cardiovascolare e da queste valutare lo stato clinico del paziente. La PC-MRI fornisce una caratterizzazione spazio-temporale ottimale dell'emodinamica grazie alla buona risoluzione spaziale che caratterizza questa tecnica di imaging e alla possibilità di ottenere set di dati tempo-dipendenti.²⁷

La tecnica PC-MRI si basa sul “flow encoding”: lo sfasamento nel movimento dei protoni prodotto dall’applicazione di un campo magnetico, permette l’acquisizione di una forma d’onda che codifica informazioni sul movimento di un fluido nella fase del segnale MR.²⁸ Applicando un gradiente di campo magnetico (G) viene alterata la frequenza di risonanza degli spin. Di conseguenza, nuclei situati in punti diversi dello spazio generano campi magnetici con moto di precessione a frequenze diverse. Questa variazione di frequenza determina un accumulo di fase dipendente dall’istante temporale in cui essa avviene e dallo sfasamento utilizzato per ricavare le informazioni relative al movimento dei nuclei.

I gradienti FE permettono di codificare l’informazione in termini di velocità, accelerazioni o maggiori componenti derivate di moto. Uno dei gradienti più utilizzati per la codifica in velocità è il gradiente bipolare, formato da due lobi di uguale area e polarità opposta. In tal modo, l’area netta sottesa alla curva in un periodo (due lobi) è nulla: ciò consente di evitare un accumulo netto di fase in caso di spin stazionari. Spin che si muovono nella direzione del gradiente determinano un accumulo di fase non nulla, proporzionale alla velocità. (Fig. 11)

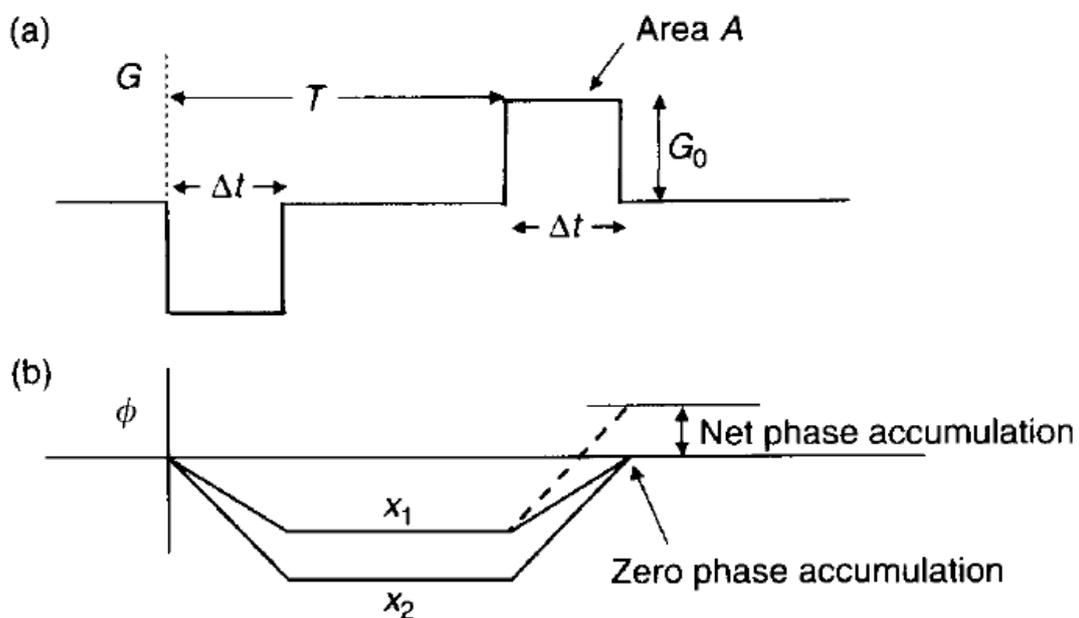


Figura 11: l’andamento temporale del gradiente bipolare di velocity-encoding(a) genera un accumulo di fase netta pari a zero in caso di spin stazionari (b). In caso di spin in moto da x_1 a x_2 si genera un accumulo di fase netta diversa da zero (linea tratteggiata).²⁸

L'accumulo di fase dipende linearmente dall'area sottesa ai lobi del gradiente. Al tempo intercorrente tra i due lobi ed alla velocità dello spin lungo la direzione del gradiente. Uno spin immerso in un gradiente di campo magnetico accumula una fase data da:

$$\varphi(t) = \gamma \int_0^t G(u)x(u)dx = \gamma(m_0 x_0 + m_1 v_0 + \dots + \frac{1}{n!} m_n \left(\frac{d^n x}{dt^n}\right)_{t=0} + \dots) \quad (2.1)$$

con γ momento giromagnetico, m_n n-esimo gradiente di momento della curva gradiente-tempo, x_0 e v_0 rispettivamente posizione e velocità iniziali dello spin lungo la direzione del gradiente. La forma d'onda di codifica viene di solito scelta in modo tale da annullare tutti i momenti di ordine inferiore a quello desiderato. Per la forma d'onda bipolare per velocity encoding si ha $m_0 = 0$ ed m_1 calcolato come:

$$m_1 = \int_{t=0}^{\Delta t} -G_0 t dt + \int_{t=T}^{T+\Delta t} G_0 t dt = \frac{G_0}{2} (-\Delta t^2 + (T + \Delta t)^2 - T^2) = G_0 \Delta t T \quad (2.2)$$

In cui $G_0 \Delta t$ è l'area di un lobo, A . Si può dunque riscrivere m_1 come:

$$m_1 = AT \quad (2.3)$$

Questa scrittura di m_1 è stata ricavata per un lobo rettangolare in $t = 0$ ma si può dimostrare che essa ha validità generale.

Combinando le equazioni 1 e 3 si ottiene la seguente equazione:

$$\varphi(t) = \gamma m_1 v = \gamma AT v \quad (2.4)$$

La differenza di fase risulta quindi:

$$\Delta\varphi(t) = \gamma \Delta m_1 v \quad (2.5)$$

2.4.1 Ricostruzione dell'immagine phase-contrast

I dati in uscita dal macchinario vengono elaborati tramite ricostruzione in serie di Fourier, assegnando quindi ad ogni pixel un valore di modulo (magnitudine) e di fase. Nelle comuni immagini MR vengono utilizzate solo le immagini di magnitudine, mentre la ricostruzione di fase viene scartata. Quest'ultima si rivela invece utile se si vogliono ottenere informazioni sul moto di fluidi: la mappa di fase permette di codificare l'immagine in velocità tramite gradiente bipolare. Questa tecnica permette ad esempio l'angiografia a contrasto di fase, in cui è possibile ottenere informazioni su modulo e direzione della velocità del flusso nello spazio.

Le immagini di fase sono spesso affette da disturbi dovuti al sistema di acquisizione o ad inevitabili effetti fisici. Tali disturbi possono inficiare la qualità dell'informazione contenuta nell'immagine, rendendola difficilmente interpretabile. Per ovviare a questo problema si acquisiscono in genere due set di dati, ottenuti con diverso gradiente di flow-encoding. Calcolando la differenza pixel per pixel tra i due set di dati si costruisce l'immagine in differenza di fase. In tal modo il contributo utile della differenza di fase viene accentuato e i disturbi ridotti.

Per ricostruire l'informazione di fase, si applica pixel per pixel l'operazione di arcotangente (\arctan), funzione periodica che presenta discontinuità in $(n + \frac{1}{2})\pi$ con n intero positivo. La funzione può essere quindi definita su intervalli limitati come $[-\frac{\pi}{2}, +\frac{\pi}{2}]$. L'intervallo viene generalmente esteso a $[-\pi, +\pi]$ nel caso della risonanza magnetica, tramite un'arcotangente a quattro quadranti. Ogni valore di differenza di fase esterno a tale intervallo viene sottoposto ad aliasing (51). Considerando un generico pixel dell'immagine, il suo valore complesso nelle due immagini, acquisite con differente gradiente di flow-encoding, risulta:

$$Z_1 = x_1 + iy_1 = \rho_1 e^{i\varphi_1} \quad (2.6)$$

$$Z_2 = x_2 + iy_2 = \rho_2 e^{i\varphi_2} \quad (2.7)$$

La differenza di fase tra le due immagini risulta quindi:

$$\Delta\varphi = \angle\left(\frac{Z_1}{Z_2}\right) = \angle(\rho_1\rho_2 e^{i(\varphi_1-\varphi_2)}) = \arctan\left(\frac{\text{Im}(Z_1 Z_2^*)}{\text{Re}(Z_1 Z_2^*)}\right) \quad (2.8)$$

Combinando le ultime tre espressioni si ottiene:

$$\Delta\varphi = \arctan\left(\frac{x_2 y_1 - x_1 y_2}{x_1 x_2 + y_1 y_2}\right) \quad (2.9)$$

In tal modo si ottiene un'immagine in scala di grigi codificata in velocità: i protoni stazionari appaiono grigi, quelli in movimento nella direzione di propagazione del gradiente appaiono più chiari e i protoni in moto nella direzione contraria a quella di propagazione del gradiente appaiono più scuri.²⁹

2.4.2 Noise Masking

L'immagine di differenza di fase così ottenuta può contenere rumore, di entità notevole. In particolare, le regioni in cui non è presente segnale, cioè occupate da aria, sono di tipo sale e pepe (mentre nelle immagini di magnitudine appaiono nere) e rendono difficili le successive elaborazioni dell'immagine. È importante quindi eliminare questo tipo di rumore. La rimozione del rumore può essere effettuata tramite due strategie, partendo dall'immagine di magnitudine:

$$M = \sqrt{|Z_1 Z_2^*|} \quad (2.10)$$

Le due strategie sono le seguenti:

1. Applicare l'immagine di magnitudine a quella di differenza di fase, come maschera:

$$\Delta\varphi_{masked} = M \cdot \Delta\varphi \quad (2.11)$$

In Figura 12 è illustrato il risultato ottenuto con questo primo metodo.

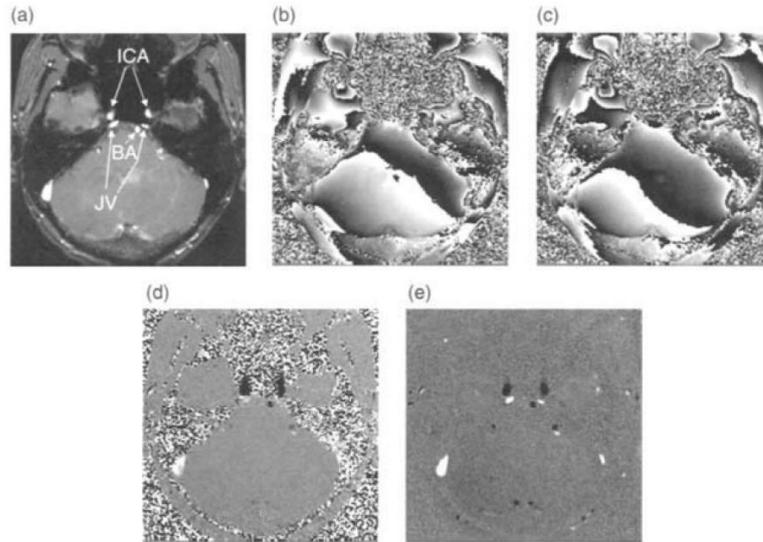


Figura 12: Immagini assiali della testa di un individuo sano: Immagine di magnitude in cui sono visibili le arterie carotidi interne (ICA), la vena giugulare (JV) e l'arteria basilare (BA) [a]; prima e seconda immagine di fase [b,c]; immagine di differenza di fase ottenuta dalle due precedenti [d]; differenza di fase corretta attraverso la (2.11) [e] ²⁸.

- Utilizzare l'immagine di magnitude, dopo opportuna sogliatura, per stabilire la maschera da applicare all'immagine di differenza di fase:

$$mask = \begin{cases} 1, & M > soglia \\ 0, & altrimenti \end{cases} \quad (2.12)$$

$$\Delta\phi_{masked} = mask \cdot \Delta\phi \quad (2.13)$$

2.4.3 VENC: velocity encoding

Grazie al gradiente FE, nella PC-MRI la velocità viene tradotta in fase dell'immagine. Tipicamente si utilizza un gradiente bipolare in modo da ottenere una fase linearmente proporzionale alla velocità. Il FE agisce quindi come un gradiente di velocity-encoding. La capacità di velocity-encoding del sistema dipende dalla variazione di momento (Δm_1) del gradiente tra le due immagini di fase acquisite, che vanno a comporre l'immagine di differenza di fase.

Inoltre, nella PC-MRI è necessario che l'operatore definisca un'ulteriore parametro, la velocità di aliasing, denominato VENC (velocity-encoding), positivo e inversamente

proporzionale a Δm_1 . Dimensionalmente, la VENC è una velocità, misurata di solito in [cm/s], corrispondente allo sfasamento di 180° (π).

$$VENC = \frac{\pi}{|\gamma \Delta m_1|} \quad (2.14)$$

Ricordando la (2.5) la differenza di fase può quindi essere riscritta come:

$$\Delta\varphi = \frac{v}{VENC} \pi \quad (2.15)$$

Poiché l'intervallo di variabilità di $\Delta\varphi$ è $[-\pi, +\pi]$, valori sensati di velocità possono essere calcolati solo se $v \leq |VENC|$. Quindi se la VENC è troppo bassa, l'informazione acquisita sul flusso è affetta da aliasing, se invece la VENC è troppo elevata, la sensitività è bassa e con essa il rapporto segnale-rumore (SNR). I valori di VENC selezionati dall'operatore devono variare in base al vaso da analizzare e generalmente vengono scelti circa il 30% maggiori rispetto al massimo picco di velocità atteso. Scelta adeguatamente la VENC, si può infine calcolare la velocità come:

$$v = \frac{\Delta\varphi}{\pi} VENC \quad (2.16)$$

Il segno di $\Delta\varphi$ determina quindi il segno di v , indicando la direzione del flusso.

2.4.4 CINE PC-MRI

Per studiare la fluidodinamica cardiocircolatoria si utilizza tradizionalmente una tecnica MRI bidimensionale (2D PC-MRI) in cui l'acquisizione della velocità avviene attraverso un unico piano, perpendicolare o parallelo al piano di imaging selezionato, utilizzando la tecnica flow-encoding in modo mono-direzionale. L'immagine di differenza di fase è fornita dalla sottrazione di due dataset acquisiti consecutivamente l'uno all'altro. Tale immagine contiene i dati quantitativi della velocità del flusso in ogni punto del piano selezionato.³⁰

L'acquisizione del dato CINE PC-MRI deve avvenire in totale apnea del paziente per minimizzare gli artefatti da movimento, in particolare quelli dovuti alla respirazione. Risulta dunque impossibile acquisire tutto il dataset necessario all'elaborazione CINE in una sola apnea. L'acquisizione avviene quindi su più fasi di apnea (della durata di circa 10-20 secondi ciascuna) e in sincrono con la misurazione ECG (*ECG-gated k-space segmented data acquisition*). I dati acquisiti vengono poi combinati tra loro ad ottenere un unico ciclo temporale, rappresentante la media delle informazioni ottenute sui diversi cicli acquisiti.

L'acquisizione di un singolo ciclo temporale avviene in modo discreto, su istanti temporali definiti. Il numero di frame temporali acquisiti per ogni ciclo cardiaco determina quindi la risoluzione temporale dell'acquisizione. L'onda R viene considerata come istante iniziale. L'intero ciclo, rappresentato da un intervallo RR viene suddiviso in 10-20 segmenti, in base alla sequenza cardiaca del paziente. Il processo di acquisizione descritto, è illustrato schematicamente in Figura 13.

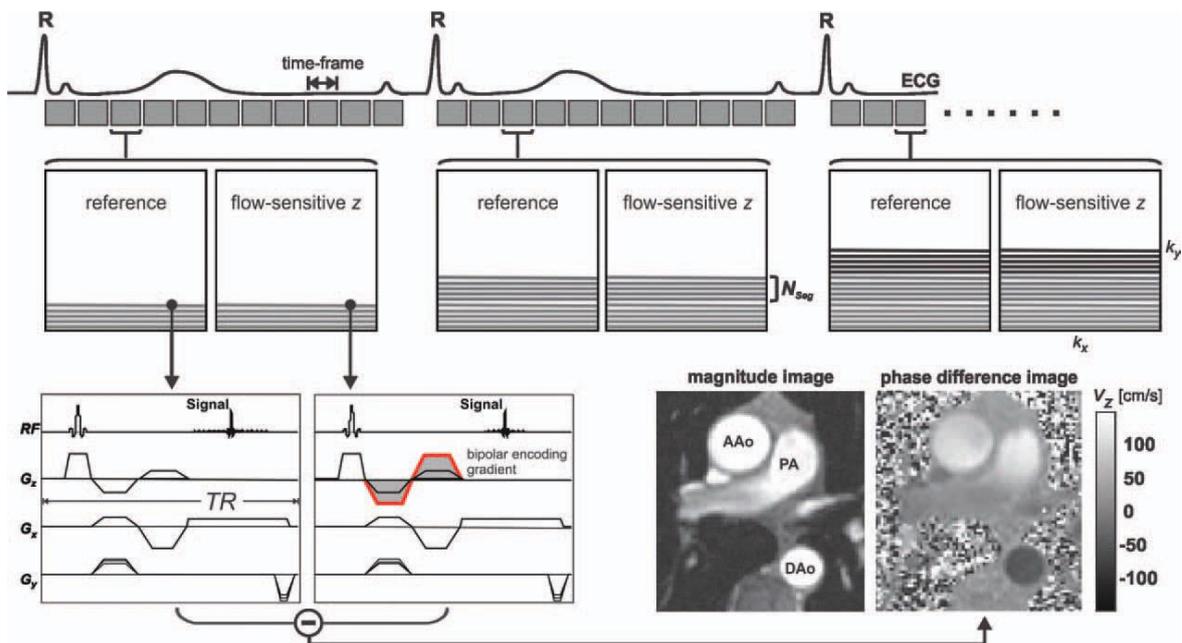


Figura 13: Rappresentazione schematica dell'acquisizione del dato CINE: acquisizione consecutiva di diversi cicli cardiaci in ECG-gating (in alto), a cui segue il calcolo dell'accumulo di fase come sottrazione tra due differenti acquisizioni (in basso a sinistra). In funzione della fase accumulata, viene costruita l'immagine di differenza di fase (in basso a destra). In tal caso, a titolo esemplificativo è mostrato il risultato ottenuto dall'acquisizione effettuata sul piano normale agli assi longitudinali di aorta ascendente (AAo) e discendente (DAAo), in cui è visibile l'arteria polmonare (PA).³⁰

2.4.5 4D-FLOW PC-MRI

Nella 4D-flow PC-MRI le singole immagini di codifica spaziale vengono costruite con la medesima procedura della CINE PC-MRI tradizionale: l'immagine di differenza di fase ha i medesimi parametri di acquisizione (matrice, campo, dislocazione delle immagini, ecc.) delle CINE. Ciò che differenzia le due tecniche di imaging è la tridimensionalità e tri-direzionalità dell'acquisizione del dato 4D-flow:

- L'area di acquisizione di un dataset 4D-flow PC-MRI è tridimensionale, intesa come acquisizione combinata su piani consecutivi dello spazio;
- La codifica della velocità avviene nelle tre dimensioni canoniche dello spazio: vengono acquisiti tre distinti set di immagini di contrasto di fase, costruite tramite flow-encoding nelle tre direzioni. Per le diverse direzioni possono essere scelte VENC diverse (acquisizione *multivenc*).²⁸

Inoltre, l'acquisizione 4D-flow viene acquisita a respiro libero. A valle dell'acquisizione, i dataset vengono sovrapposti tra loro tenendo conto dei movimenti del torace durante le diverse fasi del respiro. In fase di acquisizione il respiro viene monitorato tramite “navigator gating” applicato agli spostamenti del diaframma: alla fine di ogni ciclo cardiaco il “navigator pulse” (NAV) viene emesso e registra la fase del ciclo respiratorio corrente in funzione della posizione del diaframma. L'acquisizione di un dataset 4D-flow completo dura circa 20 minuti, con risoluzione temporale di 40-50 ms.³⁰

In fase di post-processing, dal dataset 4D-flow è possibile ricavare il modulo di velocità come composizione vettoriale delle velocità calcolate nelle tre direzioni dello spazio:

$$v = \sqrt{v_x^2 + v_y^2 + v_z^2} \quad (2.17)$$

In Figura 14 è illustrato schematicamente il processo di acquisizione del dato 4D-flow.

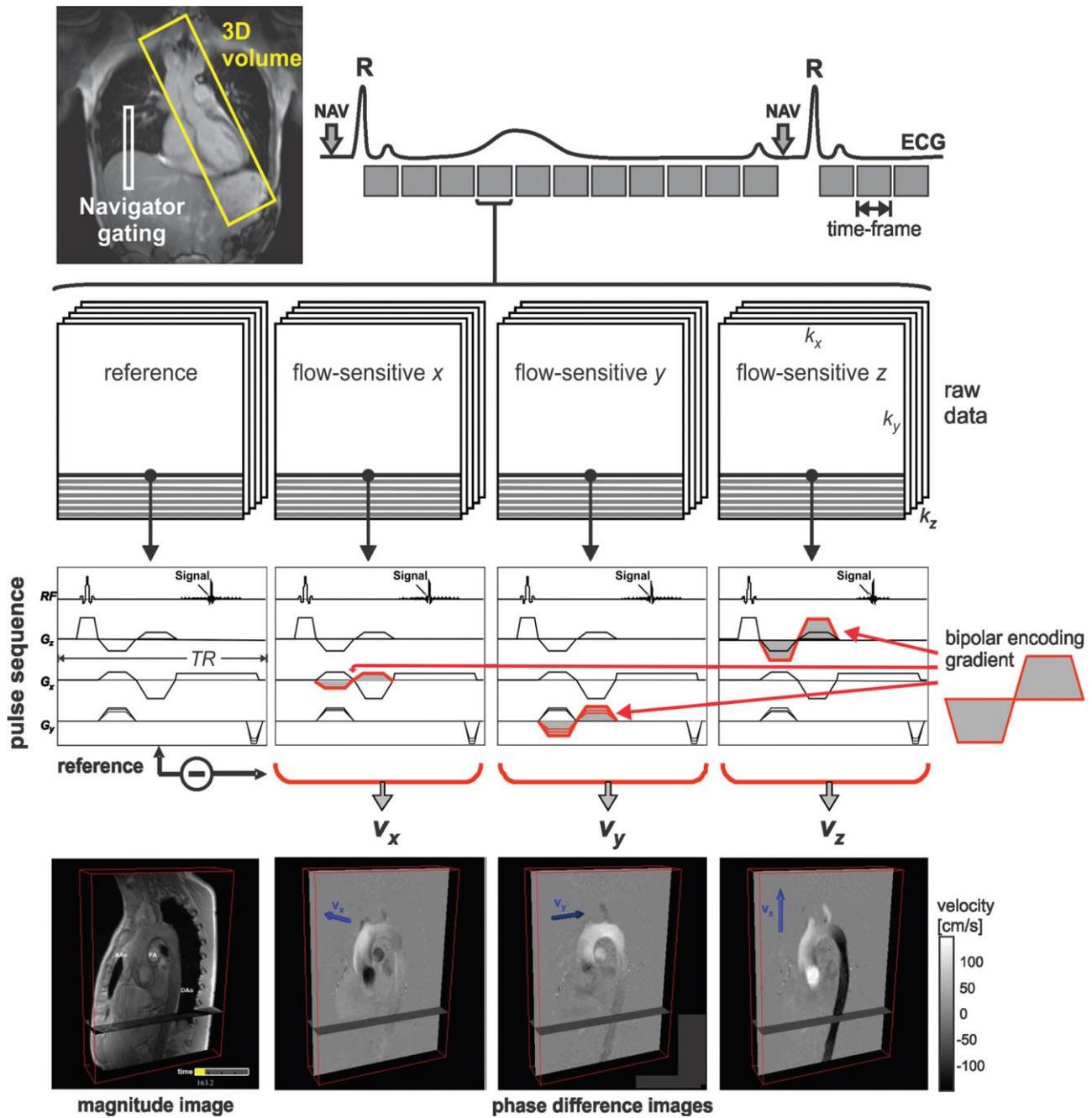


Figura 14: schema di acquisizione del dato 4D-flow PC-MRI: acquisizione volumetrica 3D su un volume definito in navigator-gating consente l'acquisizione del dato grezzo di velocità nelle tre direzioni dello spazio tramite flow-encoding (in alto). Tale dato grezzo viene elaborato, calcolando la differenza di fase rispetto alla sequenza di riferimento (al centro). In tal modo si ottengono tre diverse immagini codificate in velocità nelle tre rispettive direzioni dello spazio, oltre all'immagine di intensità (magnitude image) acquisita separatamente. In questo esempio è riportata un'acquisizione sagittale relativa all'aorta toracica e addominale.³⁰

Come per l'acquisizione CINE, si acquisiscono in modo discreto diversi cicli cardiaci. Al termine della sequenza di acquisizione, si hanno un numero di acquisizioni per ogni istante del ciclo pari al numero di cicli cardiaci considerato. In tal modo si hanno informazioni sul comportamento medio del cuore o dei vasi del distretto cardiaco, poiché il dataset è realizzato mediando più cicli. Il risultato è la sequenza di tutti gli istanti di un solo ciclo.

Rispetto alla tradizionale CINE PC-MRI, la 4D-flow PC-MRI offre notevoli vantaggi: permette di acquisire un campo di velocità tridimensionale nel tempo, non necessita della scelta a priori di un piano di analisi, offre tecniche di visualizzazione e quantificazione più avanzate. D'altro canto, la 4D-flow PC-MRI ha una maggiore predisposizione agli artefatti da movimento, tempi di acquisizione più lunghi, post-processing più complesso e meno intuitivo rispetto alla 2D PC-MRI.

Ad oggi, la ricerca in questo settore è principalmente orientata alla riduzione di tali svantaggi. Inoltre, oggetto di discussione è l'affidabilità dei dati ottenuti a causa delle molteplici fonti di artefatti, dell'acquisizione mediata su diversi cicli cardiaci e della compresenza di patologie che possono generare una fluidodinamica anomala. Diversi studi sia in vitro che in vivo, hanno però confermato sperimentalmente l'affidabilità di questa tecnica di imaging.^{31, 32}

Capitolo 3

Segmentazione dell'aorta toracica

Questo capitolo è dedicato alla descrizione degli algoritmi e delle tecniche di segmentazione dell'aorta toracica a partire da immagini 4D-flow PC-MRI e CINE PC-MRI. Viene definito il concetto di Region of Interest (ROI) applicato al caso di interesse. Inoltre, vengono descritti i principali risultati riportati in letteratura sul tema della segmentazione aortica e a partire da essi vengono illustrati gli obiettivi del presente lavoro di tesi.

3.1 Introduzione

Per numerose patologie che interessano il distretto aortico, vi è l'esigenza clinica di misurare o stimare parametri morfologici ed emodinamici che forniscono informazioni sulla funzionalità cardiovascolare del paziente e sul suo stato di salute. Per tali ragioni, la valutazione fluidodinamica del sistema cardiovascolare è entrata a far parte della odierna routine clinica ed è oggetto di numerosi studi.^{33, 34}

L'aorta presenta una morfologia complessa e tortuosa: dimensioni e spessore variabili lungo la sua lunghezza, diramazioni in diversi punti del vaso, curvature non planari. Inoltre, la dinamica di eiezione del sangue dal ventricolo sinistro in fase di sistole presenta una fluidodinamica complessa, durante la quale il flusso sanguigno assume un regime di moto transiente da laminare a turbolento.³⁵ La presenza di patologie cardiovascolari e/o endoprotesi per la cura di tali patologie, come graft, stent e valvole aortiche artificiali, induce lo sviluppo di pattern di flusso differenti rispetto a quelli tipici fisiologici in termini quantitativi e morfologici.

Tramite la 4D-flow PC- MRI è possibile oggi indagare la complessa emodinamica aortica: numerosi studi hanno evidenziato come sia possibile effettuare quantificazioni di parametri di flusso come velocità, vorticità ed eccentricità e parametri di parete come il Wall Shear Stress (WSS), in soggetti sani o patologici.^{36, 37, 38}

Diverse pubblicazioni descrivono l'applicazione della 4D-flow PC-MRI per la caratterizzazione della fisiopatologia aortica in caso di patologie come aneurismi dell'aorta discendente e dissezione aortica^{39, 40}, alterazioni morfologiche dell'aorta toracica⁴¹, per valutare l'efficacia di procedure chirurgiche nel distretto di interesse e per indagare il funzionamento di devices impiantati nel distretto di interesse.⁴²

Inoltre, numerose applicazioni della risonanza magnetica al distretto cardiocircolatorio sono supportate dall'uso di agenti di contrasto, come il Gadolinio, somministrati per via endovenosa al paziente prima dell'acquisizione e facilmente eliminati dall'organismo in seguito. La Contrast Enhanced Magnetic Resonance Angiography (CE-MRA) è ad oggi

una tecnica clinica utilizzata di routine, ampiamente validata, non invasiva che consente di analizzare la morfologia tridimensionale del distretto cardiovascolare e rilevare eventuali malformazioni o patologie.^{43, 44}

L'utilizzo della 4D-flow PC-MRI basata sulla codifica in velocità, si è rivelata una valida alternativa alla CE-MRA per ottenere una angiografia dettagliata senza l'utilizzo di agenti di contrasto, permettendo inoltre l'acquisizione di informazioni sulla fluidodinamica e la direzionalità del flusso di sangue.^{45, 46}

In particolare, la 4D-flow PC-MRI si rivela utile per lo studio del follow-up di protesi cardiovascolari impiantabili: consentendo la quantificazione di variabili emodinamiche in modo non invasivo, essa permette di effettuare valutazioni sulla performance della protesi impiantata e di confrontare pattern fluidodinamici di soggetti portatori di protesi e soggetti sani, in modo da evidenziarne similarità e differenze in termini quantitativi.⁵⁰

3.2 La segmentazione della regione di interesse (ROI)

Per poter effettuare un'analisi dei parametri emodinamici dell'aorta toracica, è necessario innanzitutto definirne la geometria: effettuare la segmentazione di un oggetto definendone il contorno. Nel caso di interesse, a partire dalle immagini 4D-flow PC-MRI è necessario segmentare manualmente l'aorta toracica su tutti i segmenti temporali del bulbo cardiaco. A livello pratico, il processo di segmentazione consiste nella definizione di una regione di interesse, detta ROI (Region Of Interest) ovvero la porzione dell'immagine o del volume che contiene le informazioni di interesse per il caso applicativo. La ROI viene quindi definita come una maschera tridimensionale in cui le celle (*voxels*) appartenenti all'area di interesse hanno valore pari a 1 e le celle non appartenenti ad essa hanno valore pari a 0.

$$valore = \begin{cases} 1 & voxel \in ROI \\ 0 & altrove \end{cases}$$

Definita la ROI, è possibile applicarla ai dati di interesse, in tal caso un dataset 4D-flow, per poter effettuare le successive valutazioni di grandezze morfologiche o fluidodinamiche.

Nella pratica clinica, la ROI aortica viene ottenuta tramite segmentazione manuale a partire da immagini 4D-flow opportunamente filtrate per aumentare la distinzione tra lume aortico e strutture circostanti. Numerosi studi su emodinamica e morfologia aortica a partire da immagini 4D-flow riportano l'utilizzo della segmentazione manuale per ottenere la ROI aortica.

Nel lavoro di Sherrah et al. è stata effettuata una quantificazione dinamica del volume di sangue e della velocità in aorta lungo il ciclo cardiaco a partire da immagini 4D-flow MRI multi-VENC tramite ROI definite manualmente come porzioni dell'aorta ascendente e discendente, su pazienti affetti da dissezione cronica dell'aorta discendente.⁴⁷

Piatti et al. hanno condotto uno studio sulle alterazioni fluidodinamiche indotte dalla presenza di valvola aortica bicuspidale (BAV) a partire da immagini 4D-flow PC-MRI. Tramite un tool semi-automatico sviluppato in MATLAB⁴⁸, i dati 4D-flow sono stati pre-processati e filtrati in modo da ridurre l'aliasing e massimizzare il rapporto segnale-rumore. È stata quindi ottenuta l'immagine di modulo di velocità come combinazione vettoriale dei valori di velocità nelle tre direzioni, pixel per pixel.

Tramite osservazione di tale dataset, un operatore ha selezionato l'istante temporale dove si presenta il più alto rapporto segnale-rumore, ipotizzato come l'istante rappresentativo dell'istante di picco sistole. Il contorno del lume aortico è stato quindi definito manualmente dall'operatore su tutte le immagini para-sagittali del volume 4D-flow di picco sistole, definendo su ognuna di esse una ROI bidimensionale. La combinazione di tutte le ROI bidimensionali ha fornito infine la ROI 3D del lume aortico come matrice binaria.⁴⁹

Gaudino et al. hanno condotto uno studio sulla fluidodinamica aortica in vivo su pazienti che hanno subito interventi di sostituzione del tratto di aorta ascendente con impianto di un graft in Dacron e conservazione della valvola aortica nativa, con o senza ricostruzione dei seni di Valsalva. La popolazione di pazienti è stata messa a confronto con una popolazione di controllo composta da pazienti sani. Per questo studio, le operazioni pre-processing e filtraggio dei 30 datasets 4D-flow sono state effettuate con le stesse tecniche utilizzate da Piatti et al. nello studio descritto precedentemente.

Inoltre, la segmentazione dei dati 4D-flow è stata coadiuvata dall'utilizzo di immagini CINE-MRI acquisite longitudinalmente e trasversalmente rispetto al tratto di eiezione dal

ventricolo sinistro (LVOT, left ventricle outflow tract). L'utilizzo delle immagini CINE ha consentito una più accurata segmentazione della regione del bulbo aortico, scarsamente individuabile dalle sole immagini 4D-flow.⁵⁰

La segmentazione manuale garantisce una rilevazione accurata e precisa del contorno dell'aorta e rappresenta attualmente il gold standard della pratica clinica. Tuttavia risulta dispendiosa in termini temporali: possono essere necessarie anche alcune ore per segmentare le immagini relative ad un solo istante temporale. Inoltre, tale tecnica è affetta da elevata variabilità –intra e –inter operatore.

Per tali ragioni, nell'ultimo decennio sono stati condotti numerosi studi al fine di sviluppare metodi di segmentazione automatica o semi-automatica per definire la geometria dell'aorta toracica a partire da immagini 4D-flow PC-MRI.

3.3 Metodi di segmentazione automatica o semi-automatica

La segmentazione automatica dell'aorta da immagini 3D di risonanza magnetica o tomografia computerizzata è una sfida ancora aperta nel campo dell'industria clinica ed è stata ampiamente indagata nel corso degli ultimi decenni. Vi sono numerosi fattori che possono ostacolare la corretta segmentazione automatica dell'aorta toracica dalle immagini cliniche: diversità anatomica tra diversi soggetti, omogeneità del dato, qualità dell'immagine, rumore, natura dell'input, basso contrasto e caratteristiche intrinseche all'immagine stessa.⁵¹

Gli algoritmi di segmentazione attualmente esistenti per l'aorta, possono essere classificati come automatici o semi-automatici. I metodi semi-automatici richiedono input dall'utente umano (selezione di punti, scelta di parametri) e forniscono buoni risultati se interagiscono con un utente esperto. I metodi di segmentazione automatica non richiedono alcuna interazione con l'utente. Essi forniscono la possibilità di processare diversi dataset con pari accuratezza, non risentono degli effetti dell'affaticamento o dell'inesperienza dell'utente, né vengono influenzati dalle caratteristiche di contrasto del videoterminale.⁵²

Le strategie sviluppate per la segmentazione dell'aorta sono per lo più semi-automatiche, con necessità di inizializzazione manuale o calibrazione di parametri. Nel caso specifico della segmentazione dell'aorta toracica, è importante descrivere alcune tipologie basilari di approccio semi-automatico frequentemente utilizzate:

- Metodi di *Thresholding*: dato un valore soglia t , i pixel dell'immagine vengono classificati come appartenenti alla ROI se il loro valore è maggiore o uguale a t , come non appartenenti alla ROI se il loro valore è minore di t . Nella maschera binaria i pixel corrispondenti assumono rispettivamente valore 1 e 0. La scelta della soglia può essere effettuata dall'utente o determinata da metodi automatici come il criterio di Otsu. Ipotizzando che nell'immagine siano presenti due soli classi di pixel, tale metodo calcola iterativamente la soglia ottimale, definita come quella che minimizza la varianza intra-classe e massimizza la varianza inter-classe.⁵³
- Gli algoritmi di *Region Growing* sfruttano proprietà simili tra pixel adiacenti come criterio di scelta per l'ammissione dei pixel alla ROI. A partire da uno o più pixel selezionati, detti seed, i pixel circostanti vengono analizzati e annessi o meno alla ROI in funzione di una proprietà del pixel stesso, come la distanza dal seed di riferimento o il livello di grigio. Il metodo è iterativo e termina quando nessun nuovo pixel viene annesso alla ROI.
- Gli algoritmi di *Clustering* si basano sul raggruppamento di oggetti dell'immagine che presentano tra essi delle similarità rispetto ad altri oggetti dell'immagine. In particolare, questo metodo può essere applicato per identificare tutte le regioni di un'immagine. Per regione si intende un gruppo di pixel adiacenti e omogenei rispetto a una proprietà (ad esempio il livello di grigio), completamente circondati da pixel disomogenei rispetto a tale proprietà.

Tali metodi basilari di segmentazione possono essere integrati tra loro per ottenere metodi più robusti e performanti su specifici campi d'applicazione.

Bock et al. hanno ottenuto l'angiografia tridimensionale mediata nel tempo, da immagini 4D-flow MRI. Le regioni a basso rapporto segnale-rumore (come l'aria nei polmoni e fuori dal torace) sono state abbattute a valore nullo con una maschera ottenuta tramite thresholding dell'immagine di intensità del dataset 4D-flow. La soglia di thresholding è stata scelta come il valore corrispondente al 10% del valore massimo della singola immagine di intensità.

Ulteriori operazioni di "masking" sono state operate sull'immagine del modulo quadratico della velocità ottenuta dalle 3 immagini di velocità. La media temporale è stata ottenuta come combinazione delle immagini relative al singolo segmento temporale e su di essa sono state poi apportate ulteriori operazioni per evidenziare le strutture cardiovascolari con flusso ematico elevato e sopprimere i segnali di background.⁵⁴

Nel suo progetto di tesi, S. Pirola ha sviluppato un tool in MATLAB per la segmentazione semi-automatica dell'aorta toracica da immagini 4D-flow PC-MRI, mettendo a disposizione dell'utente diversi metodi di segmentazione: un algoritmo di thresholding, un algoritmo di region growing 2D ed uno 3D ed infine un algoritmo ottenuto dalla combinazione di thresholding e region growing 2D applicati alla matrice di modulo di velocità e alla matrice di deviazione standard del modulo di velocità nel tempo. Nella prima, è possibile distinguere l'aorta dai tessuti circostanti ma non dai polmoni, a causa di valori di video-intensità molto simili. Viene quindi sfruttata la matrice di deviazione standard temporale per distinguere il volume aortico dal volume polmonare.⁵⁵

Bustamante et al. hanno presentato un primo studio incentrato sullo sviluppo e la validazione di un metodo completamente automatico per la segmentazione e l'analisi fluidodinamica di grandi vasi toracici da immagini 4D-flow MRI. La tecnica di segmentazione utilizzata è denominata "*atlas-based segmentation*" e prevede l'utilizzo di una segmentazione-atlante effettuata semi-automaticamente su un paziente tramite definizione dell'immagine angiografica (contorno di aorta, vena cava e arteria polmonare) da un dataset 4D-flow MRI. Questo "atlante" viene generato una sola volta e può guidare la segmentazione di un numero arbitrario di "input dataset". Il metodo, sviluppato in MATLAB, prevede che l'atlante venga riportato sul frame (istante temporale) di picco sistole del dataset da segmentare, in particolare sull'immagine 3D data dal prodotto tra modulo di velocità e intensità, tramite

registrazione non rigida. Il frame di picco sistole viene identificato come quello con il maggior rapporto segnale-rumore. La segmentazione automatica del frame sistolico dell'input dataset viene quindi ottenuta come deformazione dell'atlante. L'atlante registrato sul picco sistolico, viene poi utilizzato per segmentare anche le immagini relative ai frame diversi dal picco sistolico.⁵⁶

Il metodo di registrazione non rigida utilizzato in questo studio è l'algoritmo di Morphon, basato sulla stima iterativa degli spostamenti locali per adattare una “*source image*” (il dataset da segmentare) ad una “*target image*” (la segmentazione atlante).⁵⁷

Un secondo studio di Bustamante et al. descrive un metodo di segmentazione, ricavato come modifica del precedente, per ottenere una angiografia 3D, che si articola nei seguenti step:

1. Definizione dell'immagine costruita come prodotto tra intensità e modulo di velocità per ogni frame temporale del dataset 4D-flow;
2. Definizione dell'angiografia tramite calcolo delle “proiezioni di massima intensità” (MIP) del dato di velocità sull'intero ciclo cardiaco in modo da includere informazioni spaziali e temporali sull'emodinamica aortica in una singola immagine.

Nello stesso studio viene presentato un ulteriore metodo di segmentazione che consente di ottenere una angiografia 4D (temporale), articolato nei seguenti step:

1. Definizione dell'immagine costruita come prodotto tra intensità e modulo di velocità per ogni istante temporale del dataset 4D-flow;
2. Tutti gli istanti temporali vengono registrati con uno specifico istante, quello a metà diastole, quando il cuore è in un momento intermedio alle fasi di inizio e fine della diastole ventricolare;
3. Ogni istante temporale viene trasformato in modo da ottenere un'immagine contenente la morfologia dell'istante di metà diastole e l'informazione fluidodinamica del frame specifico;
4. L'angiografia 3D viene ricavata tramite MIP del modulo di velocità su tutti i frame; Questa immagine presenta un elevato contrasto in ogni area del sistema cardiovascolare dove si è avuto flusso sanguigno almeno in un istante del ciclo cardiaco.

La morfologia corrisponde a quella di uno specifico frame temporale del ciclo cardiaco;

5. Viene effettuato un ulteriore step di registrazioni dove l'immagine di intensità relativa al frame di metà diastole viene registrata su tutti gli altri frame temporali. Le trasformate così ottenute vengono applicate alle angiografie 3D di ogni frame, ottenendo in tal modo una angiografia 4D, con risoluzione spaziale e temporale.⁵⁸

Una pubblicazione di Volonghi et al. descrive un metodo di segmentazione sviluppato in ambiente Python⁵⁹ per la segmentazione dell'aorta toracica da immagini PC-MRI. Tale metodo prevede una fase preliminare di regolarizzazione dell'immagine e rimozione del rumore a cui segue la fase di segmentazione basata su di un "*marching cubes algorithm*" applicato all'immagine modulo di velocità per generare una superficie approssimante il contorno dell'aorta toracica. Per effettuare questo step viene selezionato un valore soglia di velocità corrispondente ad un terzo del massimo di velocità in aorta, valore molto simile al valore di velocità del flusso sanguigno in prossimità delle pareti del vaso. In questa fase l'utente può applicare manualmente degli spostamenti in alcuni punti della parete per modellare la superficie a suo piacimento. Segue quindi l'applicazione di un "*fast marching level set method*" che consente di definire una più regolare superficie del vaso. Per regolarizzare e smussare ulteriormente la superficie viene applicato un algoritmo basato su curve di livello detto "*Geodesic Active Contour*" (GAC) formulato come minimizzazione di una funzione di energia: la superficie estratta corrisponde alla curva di livello zero della funzione energetica implicita.⁶⁰

Nello studio di Perrson et al. è stato definito un metodo per la segmentazione automatica 3D di vasi sanguigni a partire da immagini 4D-flow MRI che utilizza una combinazione delle informazioni di intensità dell'immagine e di velocità. L'algoritmo di segmentazione ha formulazione variazionale basata su curve di livello con una funzione derivata da proprietà fisiche dei dati, come modulo di velocità, discontinuità della velocità nello spazio e variazioni dell'intensità nello spazio. Il metodo, testato su dataset clinici, ha dato prova di buona stabilità numerica e buone performance di segmentazione in aree ad alto contenuto di rumore ed è inoltre in grado di distinguere regioni con identica intensità, grazie all'utilizzo della funzione di velocità.⁶¹

3.4 Conclusioni e definizione degli obiettivi

Numerosi studi hanno descritto metodi automatici e semi-automatici per la segmentazione dell'aorta toracica da dati 4D-flow MRI. Numerosi sono gli aspetti che richiedono ancora approfondimenti e perfezionamenti.

Una delle problematiche che spesso interessa la segmentazione automatica o semi-automatica dell'aorta, è la corretta definizione del bulbo aortico e dei seni di Valsalva. Come discusso nel *Capitolo 1*, i pattern fluidodinamici che si sviluppano in fase sistolica all'interno dei seni di Valsalva, sono di fondamentale importanza per l'emodinamica aortica. Di conseguenza, risulta fondamentale riuscire ad ottenere una segmentazione precisa del bulbo aortico in cui risultino ben definiti i seni di Valsalva.

Inoltre, a causa dell'adiacenza al ventricolo sinistro del cuore che si contrae e si rilassa nel corso del ciclo cardiaco, la radice aortica subisce traslazioni longitudinali e trasversali rispetto all'asse di sviluppo dell'aorta ascendente nel corso del ciclo.⁶² Tale fenomeno determina l'esigenza di ottenere per il bulbo aortico una ROI temporale, che riporti la diversa morfologia e posizione del bulbo nei diversi istanti del ciclo cardiaco.

Nel *Capitolo 1* sono stati descritte inoltre due tipologie diverse di graft aortico per l'aorta ascendente. Il "graft di Valsalva", che presenta una ricostruzione geometrica trilobata al livello del bulbo aortico per riprodurre la geometria. Il graft aortico tradizionale presenta invece forma longitudinale a sezione costante, senza ricostruzione del bulbo. Nel caso in cui i seni vengono riprodotti dalla geometria protesica, è estremamente interessante indagare la fluidodinamica all'interno dei seni stessi per valutare la performance della protesi in vivo. Per tali ragioni, è di fondamentale importanza ottenere una segmentazione accurata del bulbo aortico in pazienti con graft di Valsalva.

L'obiettivo di questo lavoro di tesi è quello di sviluppare in primis un tool di segmentazione semi-automatica statica (non temporale) dell'aorta toracica a partire da immagini 4D-flow. Inoltre, per i dataset riferiti a pazienti con graft di Valsalva, si intende sviluppare un tool che consenta la segmentazione semi-automatica del bulbo aortico a partire da immagini CINE, con risoluzione temporale, in modo da ottenerne e la geometria nei diversi istanti del ciclo

cardiaco. Tramite co-registrazione delle due segmentazioni è possibile ottenere un'unica segmentazione che descriva accuratamente la morfologia di aorta e radice aortica, al fine di rendere più accurate le valutazioni fluidodinamiche dei dati 4D-flow MRI.

Capitolo 4

Materiali e Metodi

Questo capitolo ha l'obiettivo di descrivere il tool implementato in questo lavoro di tesi. Nella prima parte vengono descritti i dataset a disposizione, per le immagini 4D-flow e CINE. Sono poi illustrati gli algoritmi di segmentazione semi-automatica implementati per le rispettive categorie di immagini. Segue la descrizione dell'algoritmo implementato per effettuare la rototraslazione delle immagini CINE al fine di trasportarle nel sistema di riferimento 4D-flow (esclusivamente per i pazienti con protesi che ricostruisce del bulbo). Viene infine descritta la procedura di estrazione dei pattern di vorticità nella zona della radice aortica.

4.1 Introduzione

Questo lavoro di tesi ha come obiettivo lo sviluppo di un tool user-friendly sviluppato in ambiente MATLAB (The Mathworks, Inc., Natick, MA) per consentire l'esecuzione semi-automatica della segmentazione dell'aorta toracica a partire da dati 4D-flow PC-MRI e del bulbo aortico da immagini CINE PC-MRI.

Il tool è stato sviluppato in modo da richiedere una minima interazione con l'utente permettendo allo stesso tempo ad un utente esperto di apportare correzioni alla segmentazione stessa. Tutte le funzioni del tool sono rese disponibili all'utente tramite due interfacce grafiche (GUI, Graphic User Interface) che consentono il caricamento, il pre-processing e la segmentazione di entrambe le tipologie di dataset e la loro co-registrazione funzionale all'analisi fluidodinamica dei dati 4D-flow. Il diagramma in Figura 16 descrive sinteticamente le operazioni messe a disposizione dal tool.

Per validare il metodo di segmentazione implementato, è stata effettuata un'analisi fluidodinamica utilizzando il software ParaView (Kitware Inc, NY, USA). La validazione consiste nella categorizzazione dei moti vorticosi che interessano i seni di Valsalva. I risultati ottenuti sono stati confrontati con quelli emersi da uno studio analogo basato su segmentazione manuale tramite test statistici. Si è inoltre valutata la similarità tra la segmentazione ottenuta in modo automatizzato col presente tool e la segmentazione manuale dei dataset effettuata da un utente esperto.

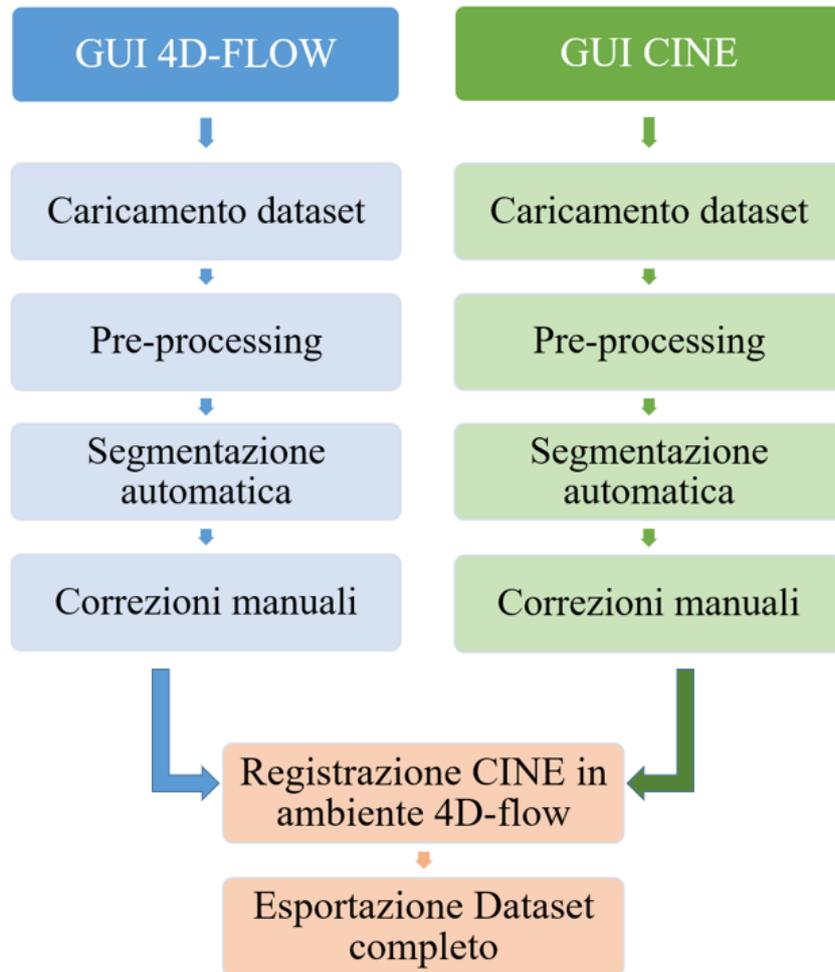


Figura 156: schema logico delle operazioni consentite dalle GUI

4.2 Datasets

Per questo progetto di tesi sono stati analizzati 13 dataset, riferiti a pazienti che hanno subito interventi di sostituzione del tratto ascendente dell'arco aortico con preservazione della valvola nativa (Valve Sparing Aortic Root Replacement, VSRR) per insufficienza aortica o presenza di un aneurisma aortico. I pazienti selezionati per la composizione del set di dati fanno parte della coorte reclutata per un precedente studio di Gaudino et al.⁵⁰ presso due siti ospedalieri:

- 7 dataset NY: pazienti reclutati presso il NY Presbyterian Hospital/ Weill Cornell Medicine (WCMC), dove la procedura di VSRR è stata effettuata senza ricreare i Seni di Valsalva. La protesi utilizzata è un graft tubulare a sezione costante, prodotto in

Dacron, dalla Macquet Corporation (Fairfield, NJ), all'interno del quale la valvola nativa viene risospesa tramite la procedura di David I classica.

- 6 dataset RO: pazienti reclutati presso l'European Hospital/Roma (EHR), nel quale la procedura di VSRR è stata effettuata con riproduzione della geometria dei Seni di Valsalva. La protesi utilizzata è un graft tubulare in Dacron, la cui parte prossimale ricrea la geometria del bulbo aortico (Vaskutek, Gelwealve, Valsalva graft, Terumo, Inchinnan, Scotland).

In entrambi i siti ospedalieri, la procedura chirurgica è stata effettuata tramite tecnica di David con risospensione dell'annulus aortico, in sternotomia mediale, cannulazione centrale, bypass cardiopolmonare moderatamente ipotermico, cross-clamping aortico e protezione del tessuto miocardico tramite cardioplegia anterograda a freddo.

I pazienti NY e RO sono stati sottoposti ad esame di risonanza magnetica cardiovascolare (CMR) presso il WCMC e il Policlinico Umberto I dell'Università La Sapienza di Roma rispettivamente. Tutte le CMR sono state effettuate con uno scanner a 3.0 T (Discovery MR750, GE Healthcare, Milwaukee, WI) applicando un protocollo di ricerca precedentemente definito, comprendente:

- Cine CMR per evidenziare la struttura e la funzionalità della valvola aortica e delle strutture cardiache. Tra le diverse tipologie di dataset CINE, in questo studio verrà utilizzata la tipologia acquisita sulla sezione trasversale della radice aortica, al fine di coglierne al meglio gli aspetti morfologici. Le immagini CINE sono state acquisite mediante ECG-gating retrospettivo, a respiro trattenuto, in fase di massima espirazione.
- 4D-flow MRI, per effettuare l'analisi fluidodinamica. Questi set di immagini sono stati acquisiti in ECG-gating prospettico a respiro libero monitorato (respiratory navigator), per cogliere l'evoluzione temporale del flusso sanguigno all'interno dell'aorta. I dataset sono costituiti da immagini acquisite con orientamento parasagittale, ottimizzate per fornire la migliore risoluzione spaziale e rilevare per intero l'arco aortico e l'aorta discendente, sino alla giunzione diaframmatica. Per ogni acquisizione sono stati utilizzati opportuni valori di VENC impostati dall'operatore ed è stata effettuata la ricostruzione delle immagini in differenza di fase.

I dataset CINE e 4D-flow utilizzati per questo studio sono in formato DICOM, formato standard per la trasmissione delle immagini biomediche sin dagli anni '80. Il formato DICOM è stato ideato dall'American College of Radiology (ACR) in collaborazione con la National Electrical Manufacturers Association (NEMA) al fine di definire una modalità di gestione, trasmissione e memorizzazione delle immagini biomediche.

Il DICOM è un dato strutturato costituito da diversi campi, contenenti informazioni sul paziente, sull'immagine, sul macchinario e le modalità di acquisizione.

4.2.1 CINE

Le immagini CINE sono acquisite su piani perpendicolari all'asse longitudinale della radice aortica. Per ogni soggetto il numero totale di immagini del dataset corrisponde al prodotto tra numero di *slice* e numero di *frame*. Nello studio sono incluse solo immagini CINE relative ai pazienti RO.

Col termine *slice* si indicano le sezioni parallele in cui viene suddiviso il volume toracico oggetto dell'acquisizione. Il loro numero è variabile e dipende dalla distanza tra slice contigue e dalla grandezza del volume da acquisire. Per questo studio, sono state utilizzate le prime 4 slice distali di ogni dataset CINE poiché le restanti slice (il cui numero è variabile da 2 a 4) sono riferite ad un'area di acquisizione che comprende il ventricolo e non la radice aortica.

In Figura 17, è mostrato un esempio dei piani di acquisizione delle CINE lungo l'asse lungo del ventricolo sinistro e sono differenziate le slice che interessano il bulbo aortico da quelle che interessano il ventricolo sinistro.

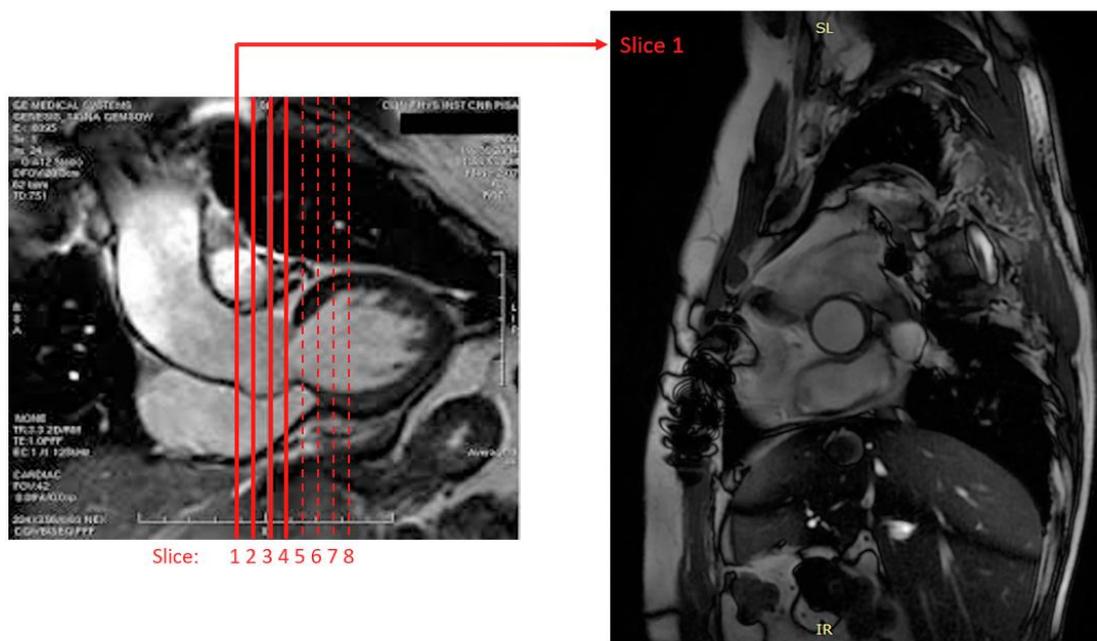


Figura 17: esempio di immagine CINE: a destra, immagine cine in asse corto. Le linee rosse rappresentano piani di acquisizione delle CINE in asse lungo. Le linee continue rappresentano le CINE che interessano la radice aortica mentre le linee tratteggiate raffigurano i piani delle CINE che interessano il ventricolo sinistro. A sinistra, esempio di immagine CINE in asse lungo, prima slice distale.

Col termine *frame* si indicano gli istanti temporali uniformemente distribuiti lungo l'intervallo R-R del ciclo cardiaco, sui quali è distribuita l'acquisizione delle slice. Per ogni slice sono stati acquisiti 20 frame.

La risoluzione spaziale 2D di ogni slice corrisponde alla dimensione del pixel di ogni immagine ed è variabile tra i diversi dataset. La durata media del ciclo cardiaco acquisita, anch'essa variabile tra diversi pazienti, è memorizzata nel campo "Nominal Interval" del file DICOM. La risoluzione temporale è ricavata dal rapporto tra Nominal Interval e numero di frame acquisiti per ogni ciclo cardiaco.

La Tabella 1 illustra le principali caratteristiche spaziali e temporali di ogni dataset CINE. In questo studio sono stati inclusi solamente i dataset CINE relativi ai pazienti RO, la cui protesi ricostruisce la geometria trilobata dei seni di Valsalva. Al contrario, per i pazienti NY, per i quali la struttura protesica è tubulare, non è necessario effettuare la segmentazione della regione bulbare partendo da immagini CINE.

ID	Risoluzione temporale (ms)	Nominal Interval (ms)	Risoluzione spaziale (mm)	Slice Thickness (mm)
RO 01	49.15	983	0.72	6.0
RO 03	55.80	1116	0.72	6.0
RO04	62.50	1250	0.72	6.0
RO 06	44.75	895	0.72	6.0
RO 10	47.60	952	0.72	6.0
RO 19	46.85	937	0.72	6.0

Tabella 1: caratteristiche dei dataset CINE per i pazienti RO

4.2.2 4D-flow

Le immagini 4D-flow sono state acquisite per i pazienti RO e NY. Per ogni acquisizione, un opportuno valore di VENC è stato impostato dall'operatore per ognuna delle tre direzioni spaziali di codifica del flusso. Sono state poi ricostruite le immagini di differenza di fase. Ogni dataset 4D-flow si compone quindi di un numero di immagini di intensità pari a $slice * frame$ e di un numero di immagini di differenza di fase pari a $3 * slice * frame$. Per ogni slice e frame, le immagini di delta fase sono state codificate lungo le due direzioni ortogonali del piano tomografico (x, y) e lungo la perpendicolare al piano tomografico (z). Un esempio di dato 4D-flow riferito ad una slice/un frame è illustrato in Figura 18.

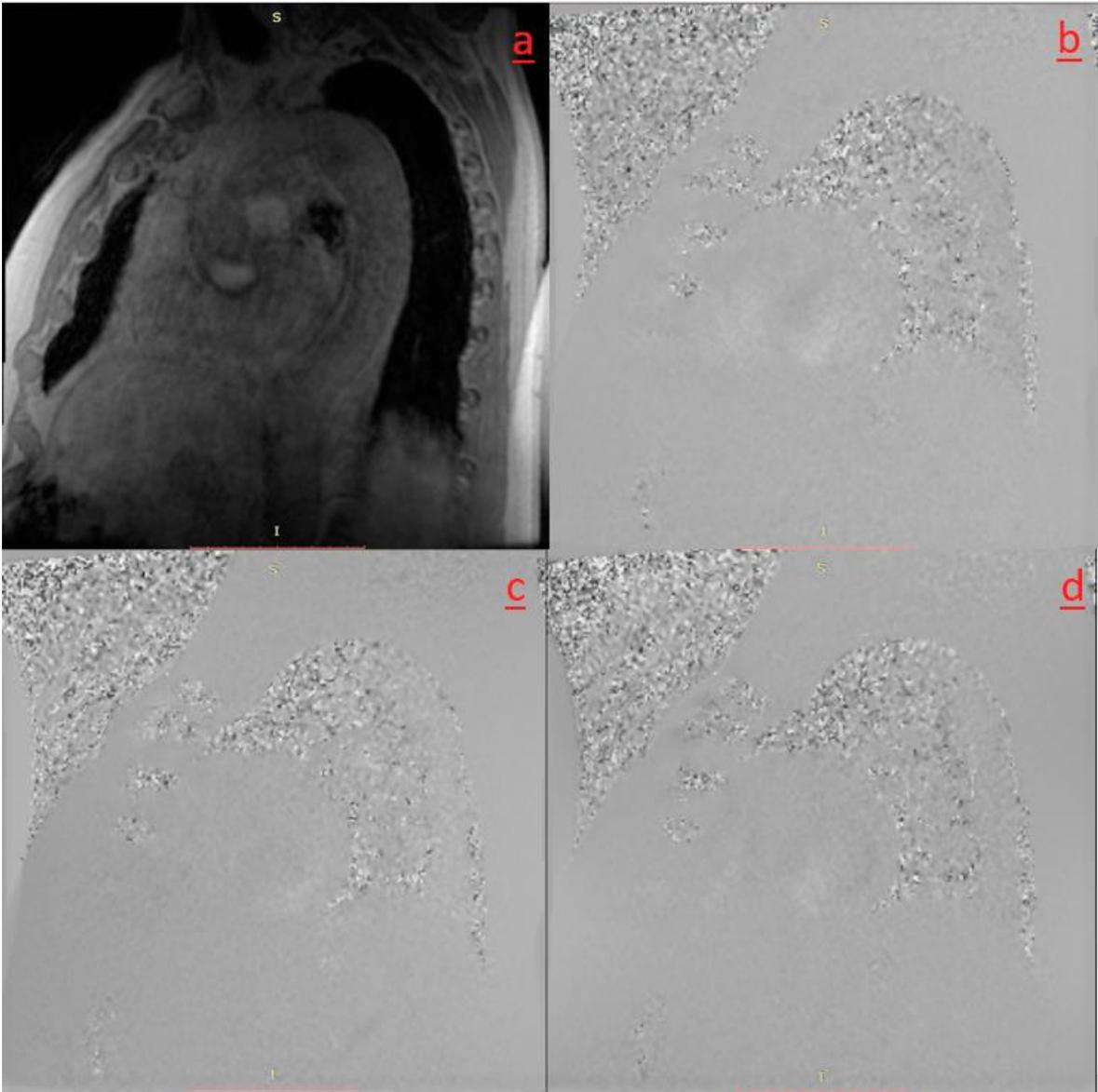


Figura 168: esempio di dato 4D-flow: a: immagine di intensità, vista sagittale, b: immagine di fase in direzione antero-posteriore, c: immagine di fase in direzione destra-sinistra, d: immagine di fase in direzione testa piedi.

Il numero di frame per ogni dataset è pari a 20. L'ampiezza temporale di ogni frame, il numero di slice e lo spessore di ogni slice sono variabili tra i diversi dataset e sono riportati in Tabella 2.

ID	Risoluzione temporale (ms)	Nominal Interval (ms)	Risoluzione Spaziale (mm)	Slice Thickness (mm)	Numero di slice
RO 01	43.45	869	2.06	0.9	100
RO 03	45.45	909	2.11	2.4	72 (144)
RO04	62.50	1250	2.11	1.8	90 (180)
RO 06	46.15	923	1.60	2.4	40 (80)
RO 10	42.85	857	2.00	1.8	70 (140)
RO19	49.15	983	2.11	1.8	86 (172)
NY01	52.60	1052	2.22	1.2	78 (152)
NY02	55.55	1111	2.11	1.2	64 (128)
NY04	39.45	789	2.11	1.2	68 (136)
NY08	46.15	923	2.22	1.2	60 (120)
NY09	53.55	1071	2.11	1.2	58 (116)
NY10	56.60	1132	2.22	1.2	52(104)
NY11	55.55	1111	2.22	1.2	58(116)

Tabella 2: caratteristiche dei dataset 4D-flow per pazienti NY e RO

4.3 Segmentazione del bulbo aortico da immagini CINE

Nella pratica clinica la segmentazione delle immagini CINE MRI per la definizione della morfologia della radice aortica viene effettuata manualmente. Questa operazione è dispendiosa a livello temporale ed è soggetta ad elevata variabilità intra e inter-operatore.

Il tool progettato per la segmentazione del bulbo aortico fornisce all'utente algoritmi di segmentazione semi-automatica delle immagini CINE in un formato semplice e intuitivo, per mezzo di un'interfaccia grafica appositamente realizzata.

Il modulo di segmentazione del bulbo a partire dalle immagini CINE consente di:

- Caricare e visualizzare i dataset;
- Effettuare tutti i processi necessari per la segmentazione di ogni frame temporale;
- Esportare il dataset segmentato in un formato adatto a successive elaborazioni.

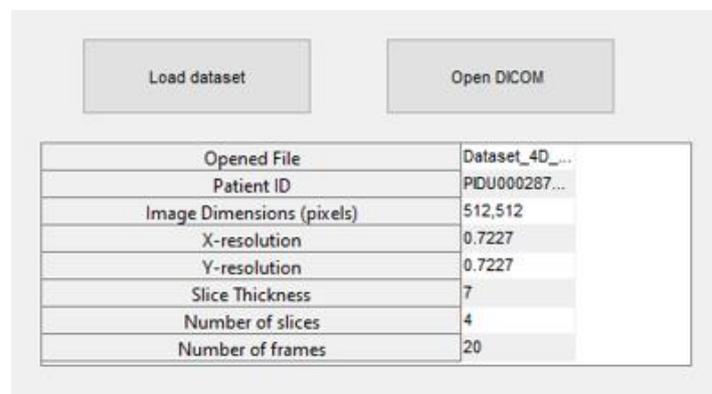
In particolare, la segmentazione del bulbo deve tener conto di due aspetti importanti:

- la necessità di ottenere una segmentazione pulita dell'interno del bulbo, escludendo dalla segmentazione artefatti dati dalla fluidodinamica e strutture paravalvolari. Tali artefatti sono presenti soprattutto a picco sistole, quando la radice aortica è interessata da velocità di flusso estremamente elevate. La sensibilità al flusso del dato CINE fa sì che si generino artefatti dovuti alla elevata accelerazione dei jet valvolari che interessano la fase di sistole;
- la necessità di ottenere per la segmentazione un contorno del bulbo costituito da un anello chiuso, al fine di poter agevolmente applicare algoritmi di Region Growing o Clustering. Nella realtà, la radice aortica non è assimilabile ad un anello chiuso, poiché da essa si dipartono le arterie coronarie, determinando un'interruzione della geometria circolare.

4.3.1 Fase preliminare

La fase preliminare prevede il caricamento nel tool di segmentazione delle cartelle contenenti i dati DICOM (Figura 19). Le immagini contenute all'interno delle cartelle DICOM vengono estratte tramite la funzione MATLAB "dicomread" e memorizzate nell'apposita matrice quadridimensionale denominata CINE, avente dimensioni $PixelSpacing * PixelSpacing * slice * frame$.

Le informazioni testuali contenute nell'Header dei dati DICOM vengono estratte tramite la funzione MATLAB "dicominfo" e memorizzate in una apposita struttura dati, denominata "CINEinfo".



Opened File	Dataset_4D_...
Patient ID	PDU000287...
Image Dimensions (pixels)	512,512
X-resolution	0.7227
Y-resolution	0.7227
Slice Thickness	7
Number of slices	4
Number of frames	20

Figura 19: sezione del tool che consente il caricamento del dataset CINE e la visualizzazione di parametri caratterizzanti dell'immagine

Nella fase preliminare viene inoltre consentito all'utente di selezionare la porzione di immagine che egli ritiene significativa, utilizzando il comando "imrect" che permette di definire un rettangolo all'interno dell'immagine stessa. Tale operazione riduce i tempi di calcolo poiché alleggerisce il peso computazionale dei dataset ed elimina porzioni di immagine non significative per la segmentazione dell'aorta.

Le coordinate del primo punto (in alto a sinistra) del rettangolo, la sua larghezza e la sua altezza vengono memorizzate e la selezione rettangolare viene applicata a tutte le immagini della matrice CINE. L'utente può ripetere tale processo sin quando non è soddisfatto della selezione effettuata.

Ogni slice della matrice CINE viene normalizzata sul proprio valore massimo, in modo da riportare il range numerico dei pixel tra 0 e 1. Per intensificare la definizione del contorno del bulbo, ogni slice viene elevata al quadrato pixel per pixel e normalizzata nuovamente (Figura 20).

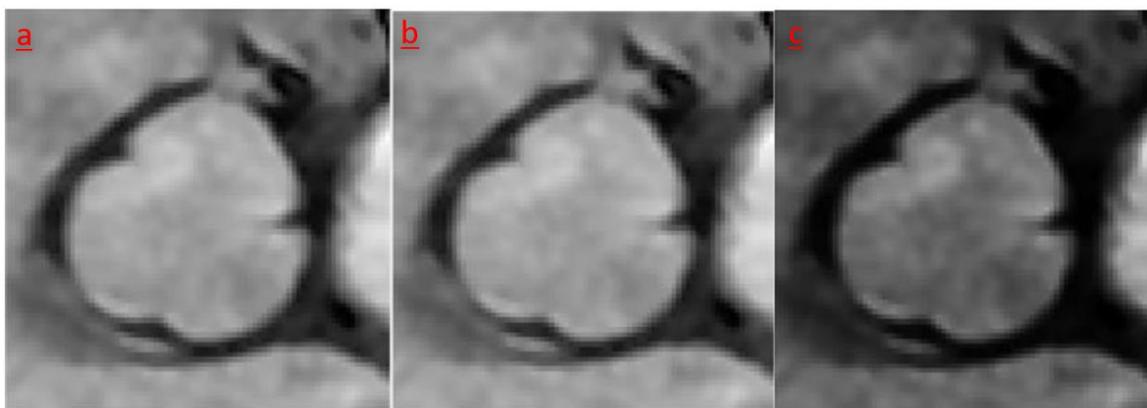


Figura 20: selezione rettangolare di una slice CINE (a), versione della stessa slice normalizzata (b), versione della stessa slice elevata al quadrato pixel per pixel (c).

La matrice CINE così modificata e la struttura dati vengono salvate in un unico dataset, in modo da essere disponibili per il processo di segmentazione, evitando di effettuare nuovamente il caricamento dei file DICOM.

4.3.2 Segmentazione: pre-processing

L'algoritmo di pre-processing consente di effettuare sui dati CINE due operazioni di Thresholding. Le due maschere binarie così ottenute sono funzionali ai successivi step di segmentazione.

L'algoritmo di pre-processing si articola nei seguenti step logici:

- Viene richiesto all'utente di selezionare il frame a cui applicare l'algoritmo. Dalla fase di pre-processing in avanti, la segmentazione agisce ogni volta sulle slice relative ad un solo frame temporale;
- Viene richiesto all'utente l'inserimento di due valori di soglia T_1 e T_2 compresi tra 0 e 1, con $T_1 < T_2$ (Figura 21).

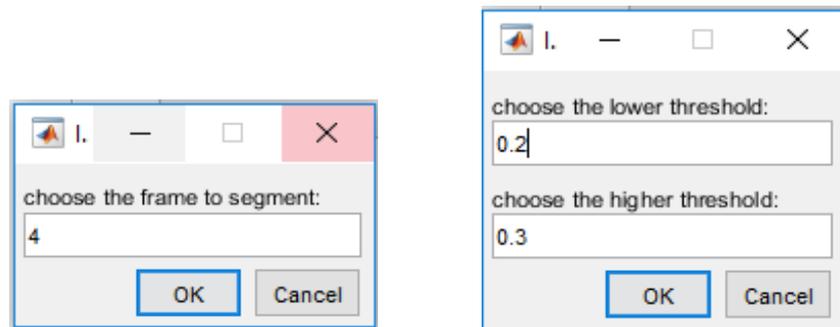


Figura 21: popup che consentono la selezione del frame temporale (a sinistra) e delle soglie da utilizzare per il Thresholding (a destra).

- Si applica un algoritmo di Thresholding alle 4 immagini planari del frame temporale selezionato, con entrambe le soglie T_1 e T_2 . I valori (pixel) inferiori alla soglia considerata assumono valore 0, i pixel con valore superiore alla soglia considerata assumono valore 1. In questo modo vengono ottenute due maschere binarie, una per ogni valore soglia utilizzato;
- È offerta all'utente la visualizzazione della segmentazione ottenuta, per un totale di 8 immagini, per consentire la valutazione della bontà del risultato.

Questi due aspetti fanno sì che siano necessarie due diverse soglie per due diverse applicazioni del Thresholding, aventi finalità differenti. Di conseguenza:

1. La soglia T_1 deve essere selezionata in modo tale che il Thresholding effettuato con essa garantisca la visualizzazione chiara dell'interno del bulbo (in bianco, valore 1), senza la presenza di ulteriori regioni interne ad esso (in nero, valore 0), indipendentemente dalla chiusura o meno del contorno (Figura 22).

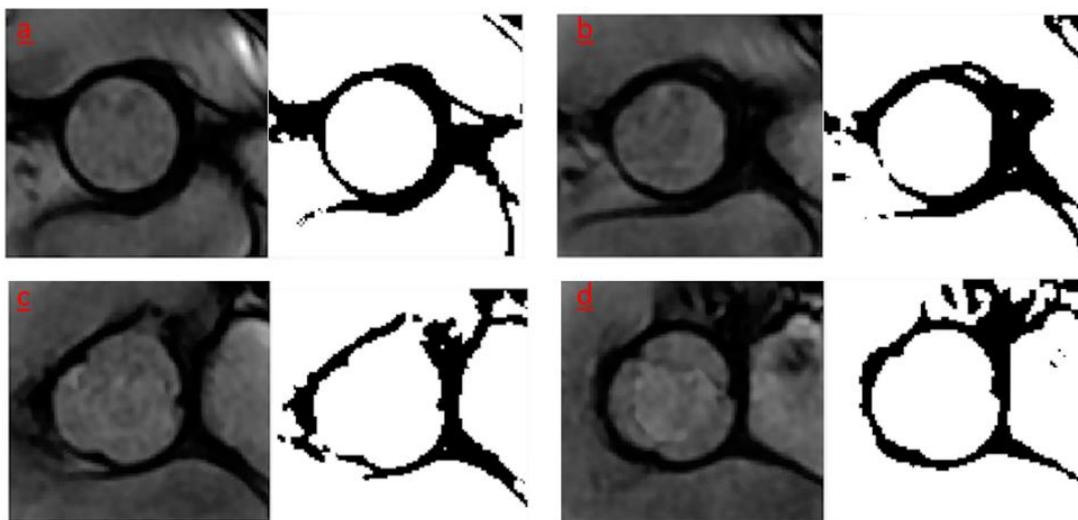


Figura 22: confronto tra l'immagine di partenza (a sinistra) e la segmentazione ottenuta con Thresholding con soglia T_1 (a destra) sulle slice 1(a), 2(b), 3(c), 4(d).

2. La soglia T_2 deve essere selezionata in modo tale che il Thresholding effettuato con essa garantisca la completa chiusura della struttura circolare (in nero, valore 0) che definisce il contorno del bulbo (in bianco, valore 1) sulle 4 slice, indipendentemente dalla presenza di piccole regioni di disturbo all'interno della regione bulbo (Figura 23)

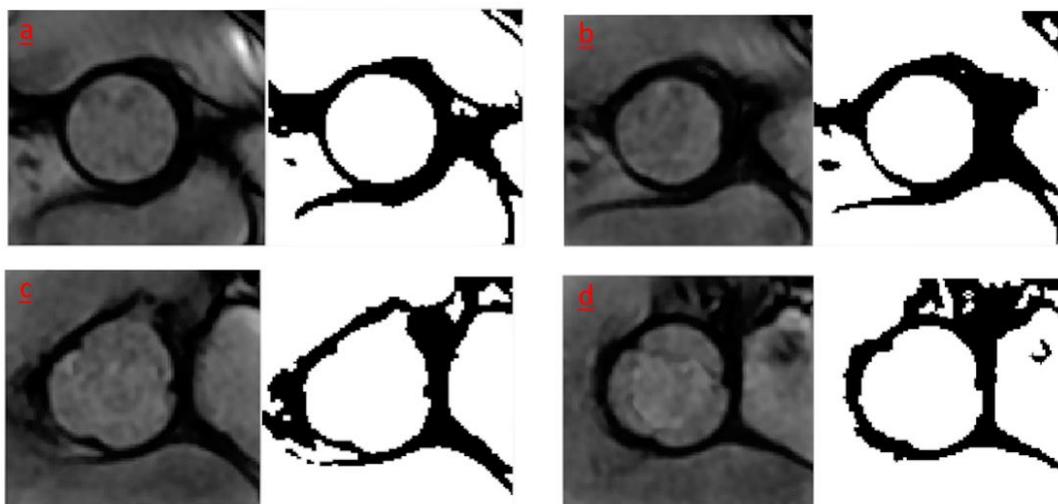


Figura 23: confronto tra l'immagine di partenza (a sinistra) e la segmentazione ottenuta con Thresholding con soglia T_2 (a destra) sulle slice 1(a), 2(b), 3(c), 4(d).

A valle del pre-processing, sono rese disponibili all'utente due funzionalità:

- “Erase” che consente all'operatore di selezionare manualmente i pixel all'interno del bulbo da portare da nero (valore 0) a bianco (valore 1) in modo da rendere uniforme l'interno del bulbo, nel caso in cui non sia stato possibile ottenere su tutte le 4 slice la definizione chiara dell'interno del bulbo tramite Thresholding con soglia T_1 ;
- “Connect” che consente all'operatore di selezionare manualmente i pixel in prossimità del contorno del bulbo da portare da bianco (valore 1) a nero (valore 0) in modo da ottenere la chiusura del contorno del bulbo nel caso in cui non fosse stata correttamente definita su tutte le 4 slice nel processo di Thresholding con soglia T_2 .

4.3.3 Segmentazione: Region Growing

L'algoritmo di Region Growing implementato viene applicato alle due maschere binarie M_1 (ottenuta da Thresholding con soglia T_1) e M_2 (ottenuta da Thresholding con soglia T_2), contenenti rispettivamente segmentazione del bulbo con interno pulito e segmentazione del bulbo con anello chiuso.

L'algoritmo si articola nei seguenti step logici, applicati ad ognuna delle 4 slice singolarmente:

1. richiesta all'utente della selezione di un seed all'interno del bulbo;
2. applicazione di un algoritmo di Region Growing alla maschera binaria M_2 , in questo modo si ottiene la matrice M_{RG} ;
3. Costruzione della matrice avente pixel con valore 1 (e 0 altrove) dove risulta vera la seguente preposizione logica, applicata pixel per pixel: **NOT(M_2) AND NOT(M_{RG}) AND M_1** . Questa operazione consente di allargare leggermente la regione interna del bulbo, aggiungendo alla ROI pixel che risultano inclusi nella regione interna del bulbo nella maschera M_1 ma non risultano inclusi nella maschera M_2 ;
4. Applicazione alla maschera così ottenuta di un'operazione morfologica che opera la rimozione del contorno di ogni regione. Questa operazione viene attuata tramite il comando “bwmorph” che consente di identificare il contorno di ogni regione. Si applica poi la sottrazione tra la matrice maschera e la matrice contorno. Questa operazione consente di ottenere un'ulteriore allargamento della regione interna del bulbo in quanto

la “regione contorno” viene privata (in questo caso, modificando il valore del pixel da 0 a 1) dei pixel che ne definiscono il limite interno, che vengono quindi reinclusi nella “regione bulbo”;

5. Applicazione di un’ulteriore algoritmo di Region Growing alla maschera binaria, utilizzando lo stesso seed di partenza definito al punto 1. In tal modo vengono portati a valore nullo tutti i pixel a valore unitario situati al di fuori della regione bulbo.

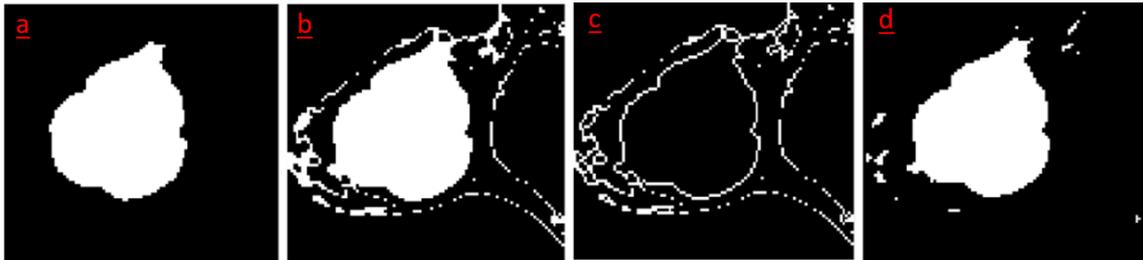


Figura 24: esempio di maschere intermedie ottenute durante i vari passi logici del Region Growing. Da sinistra: M_{RG} (a), matrice risultante dalla preposizione logica (b), matrice risultante dall’operazione morfologica (c), matrice risultante dalla reinclusione del contorno interno (d). A tali operazioni segue l’applicazione del Region Growing.

Si ottiene in tal modo la maschera binaria tridimensionale (ROI_{bulbo}) ottenuta dalla composizione delle 4 maschere binarie bidimensionali (Figura 25). Tale maschera definisce la segmentazione operata sul dataset CINE per ottenere la geometria della radice aortica.

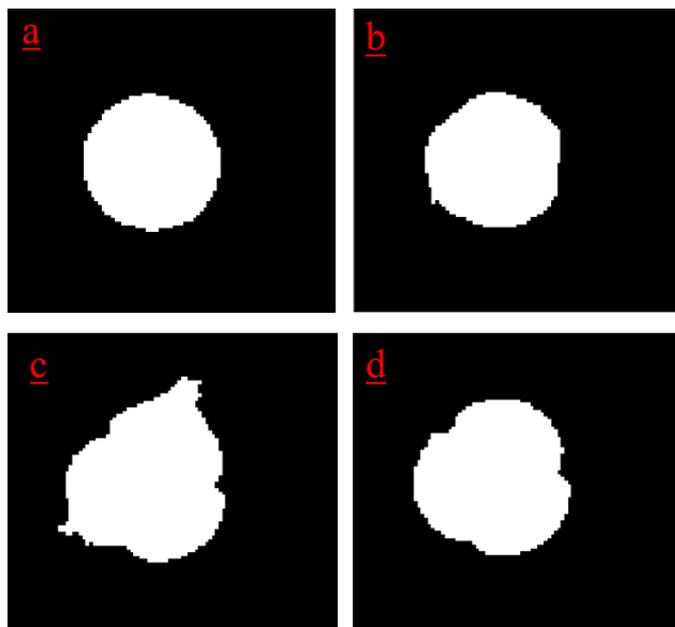


Figura 25: maschere binarie ottenute da segmentazione relative al frame selezionato dall’utente sulle slice 1(a), 2(b), 3(c), 4(d).

Inoltre, sono rese disponibili all'utente due funzionalità di correzione della ROI ottenuta:

- “Erase point” per l'eliminazione (modifica del valore di video-intensità da 1 a 0) di pixel esterni alla regione bulbo ma erroneamente inclusi in essa, come le diramazioni coronariche, la cui eliminazione può risultare difficile in quanto fisicamente connesse alla radice aortica nella realtà; Questa funzionalità è implementata tramite l'uso del comando “getpts”;
- “Erase area” per l'eliminazione di regioni di pixel erroneamente incluse nella regione bulbo. Questa funzionalità è implementata tramite l'uso del comando “imrect”.

La matrice tridimensionale ROI_{bulbo} (Figura 6) viene quindi memorizzata automaticamente in un dataset contenente anche la struttura CINEinfo, esportato in formato “.mat” per successive elaborazioni.

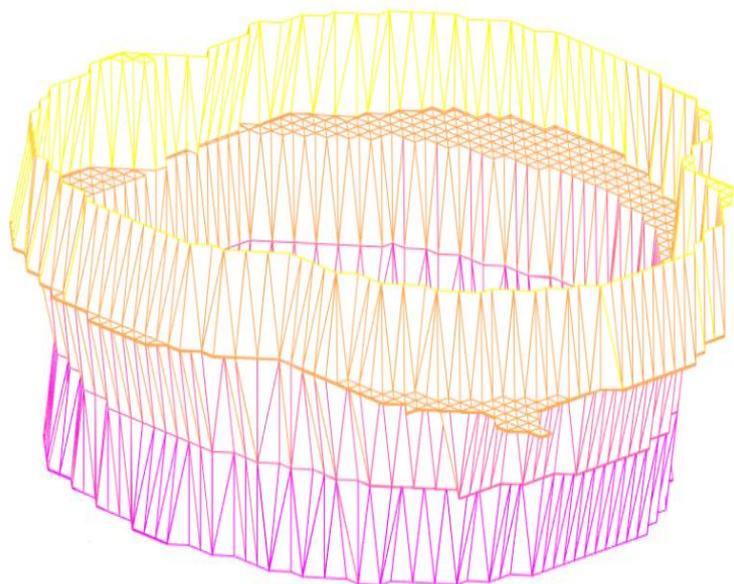


Figura 26: rappresentazione tramite comandi “isosurface” e “trimesh” della superficie esterna del bulbo ricavata dalla maschera 3D ROI_{bulbo} .

4.4 Segmentazione dell'aorta da immagini 4D-flow

Gli algoritmi di segmentazione semi-automatica per l'aorta vengono resi disponibili all'utente in un formato semplice e intuitivo, per mezzo di un'interfaccia grafica appositamente realizzata.

Il modulo di segmentazione dell'aorta a partire dalle immagini 4D-flow consente di:

- Caricare e visualizzare i dataset;
- Effettuare tutti i processi necessari per la segmentazione e generare ROI_{aorta} ;
- Importare la segmentazione del bulbo effettuata da immagini CINE ed effettuare la registrazione e la voxelizzazione nel sistema di riferimento delle immagini 4D-flow;
- Integrare la ROI-aorta e la ROI-bulbo in un'unica ROI ed esportare il dataset segmentato per ulteriori elaborazioni.

4.4.1 Fase preliminare

La fase preliminare alla segmentazione prevede il caricamento delle cartelle contenenti i dati DICOM nel tool di segmentazione. Le immagini contenute all'interno delle cartelle DICOM vengono estratte tramite la funzione MATLAB "dicomread". In tal modo vengono definite le due matrici fondamentali all'analisi fluidodinamica:

- MAGN: matrice quadridimensionale contenente le immagini di intensità, avente dimensioni $PixelSpacing*PixelSpacing*slice*frame$;
- VEL: matrice pentadimensionale contenente le immagini di differenza di fase nelle tre dimensioni, avente dimensioni $PixelSpacing*PixelSpacing*slice*frame*3$;

Le informazioni testuali contenute nell'Header dei dati DICOM vengono estratte tramite la funzione MATLAB "dicominfo" e memorizzate in una apposita struttura dati, denominata "Dinfo".

In questa fase del processo, si richiede all'utente di selezionare il frame di picco sistole e la slice che consente la migliore visualizzazione della geometria aortica. Per la selezione, si offre all'utente la visualizzazione delle immagini di modulo di velocità, per tutte le slice e su tutti i frame.

L'utente può selezionare il frame di picco sistole identificandolo visivamente come il frame a maggiore rapporto segnale/rumore sul modulo di velocità. Tale scelta è necessaria poiché, procedendo con l'elaborazione dei dati, tale frame è l'unico del dataset ad essere segmentato. La ROI definita a picco sistole viene successivamente applicata anche ai frame diversi dal picco sistolico, stante l'ipotesi che l'aorta subisca traslazioni trascurabili nel corso del ciclo cardiaco o almeno nella sola fase di sistole.

L'utente può inoltre selezionare la slice che offre la migliore visualizzazione. Tale slice verrà utilizzata dal tool nei successivi passaggi del processo di segmentazione per offrire all'utente il controllo visivo del processo in atto.

Selezionati frame di picco sistole (PSF) e migliore slice (BS), si richiede quindi all'utente di selezionare la porzione di immagine che egli ritiene significativa, cioè la regione contenente per intero l'aorta toracica (Figura 27). Questa operazione viene compiuta utilizzando il comando "imrect" che consente all'utente di definire un rettangolo al di sopra dell'immagine. Le coordinate del primo punto (in alto a sinistra) del rettangolo, la sua larghezza e la sua altezza vengono memorizzati e la selezione rettangolare viene applicata a tutte le immagini delle matrici MAGN e VEL. L'utente può ripetere tale processo sin quando non è soddisfatto della selezione effettuata.

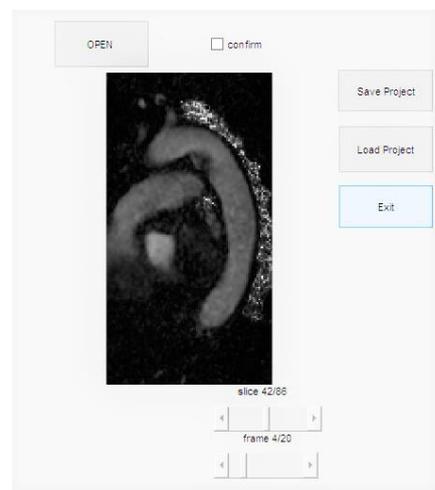


Figura 27: sezione del tool di segmentazione che consente la scelta di PSF (Peak Sistolik Frame) e di BS (Better Slice)

La struttura dati Dinfo insieme alle due matrici MAGN e VEL modificate, compone il dataset esportato in formato ".mat" per le successive elaborazioni in ambiente MATLAB.

4.4.2 Pre-processing

Il primo step del processo di segmentazione si articola nell'applicazione di diversi filtri per intensificare la diversità cromatica dell'aorta da quella delle strutture circostanti. Per costruire la maschera di pre-processing vengono utilizzate le seguenti immagini:

- Intensità, rappresentata dalla matrice MAGN;
- Modulo della velocità VELOCITY, matrice costruita a partire dalla matrice VEL contenente le immagini di differenza di fase nelle tre direzioni dello spazio;
- Deviazione standard del modulo di velocità nel tempo, matrice "SD". La definizione della matrice di deviazione standard si basa sull'ipotesi che la pulsatilità del flusso cardiaco in aorta determini la presenza di sostanziali variazioni della velocità nel corso del ciclo cardiaco.

In particolare, la maschera costruita a partire dalla matrice MAGN consente di isolare l'aorta dalla regione polmonare, contenente aria. La combinazione delle maschere ottenute dalle matrici VELOCITY e SD consente di isolare l'aorta dai tessuti fermi.

Prima dell'elaborazione delle immagini, ogni matrice è stata normalizzata sul proprio massimo. In questo modo, le matrici MAGN, VELOCITY e SD contengono solamente valori compresi tra 0 e 1, rappresentativi della scala di grigi. Le matrici VELOCITY e SD vengono inoltre elevate al quadrato pixel per pixel a valle della normalizzazione. La matrice ottenuta dall'elevazione al quadrato viene utilizzata per filtrare la matrice VELOCITY (o SD) di partenza per incrementare il contrasto.

4.4.2.1 MAGN

Nelle immagini di intensità normalizzate i tessuti molli vengono codificati con livelli di grigio chiari, corrispondenti a valori prossimi ad 1. L'aria contenuta nei polmoni viene invece codificata con livelli di grigio prossimi al nero, corrispondenti a valori prossimi a 0. Al contrario, nell'immagine di modulo di velocità le regioni contenenti aria vengono codificate come regioni "sale e pepe", ad elevata varianza spaziale e temporale. Il confronto è mostrato in Figura 28.



Figura 28: esempio di immagine MAGN (a sinistra) e VELOCITY (a destra) a picco sistole, in cui è possibile apprezzare la corrispondenza tra le regioni in nero nella prima e “sale e pepe” nella seconda.

La matrice MAGN relativa al PSF viene quindi sottoposta a un processo di Thresholding, per il quale viene richiesto all'utente l'inserimento del valore soglia, che deve essere compreso tra 0 e 1. Tale processo porta alla definizione di una maschera binaria, nella quale i pixel con valore inferiore alla soglia (regioni contenenti aria) assumono valore 0, mentre i pixel con valore superiore o uguale alla soglia (tessuti fermi) assumono valore 1, come mostrato in Figura.

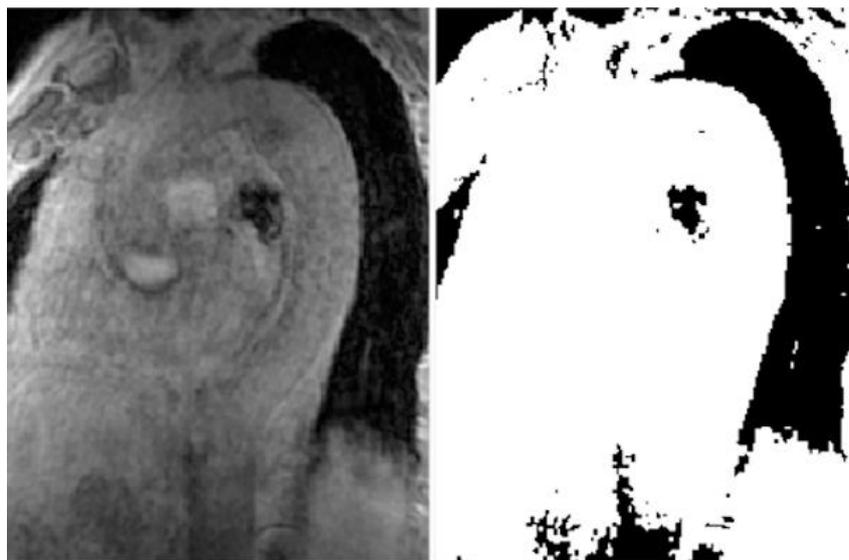


Figura 29: immagine MAGN (a sinistra) e maschera binaria da essa ottenuta (a destra) tramite Thresholding, a picco sistole.

La maschera binaria così ottenuta viene applicata alle matrici VELOCITY e SD, a monte delle operazioni di pre-processing relative a queste ultime.

4.4.2.2 VELOCITY e SD

La matrice di VELOCITY relativa al PSF e la matrice SD, moltiplicate per la maschera binaria ottenuta dalla matrice intensità (Figura 30), vengono sottoposte anch'esse ad un'operazione di Thresholding. Per tale processo, viene richiesto all'utente l'inserimento di un valore soglia compreso tra 0 e 1, da utilizzare per entrambe le matrici.

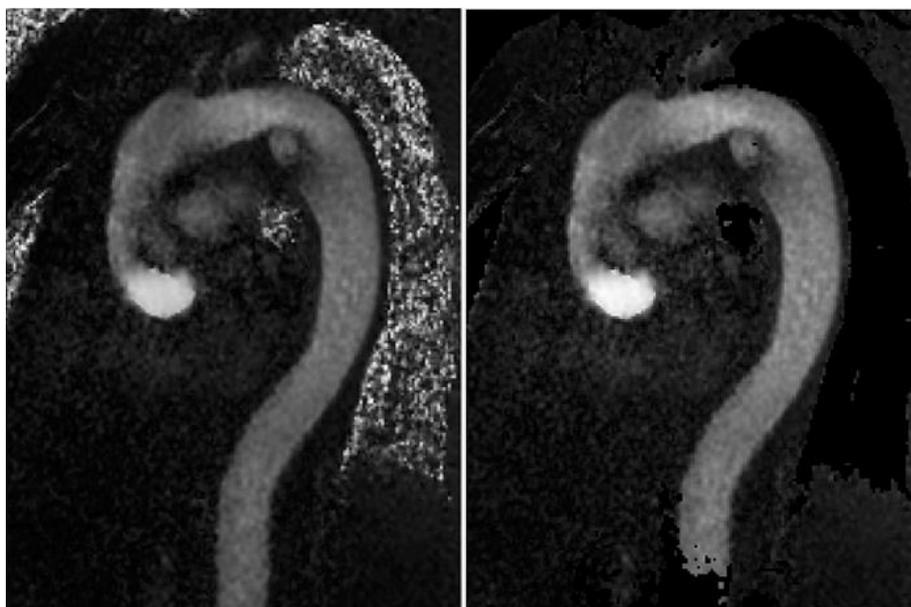


Figura 30: immagine di VELOCITY prima (a sinistra) e dopo (a destra) dell'applicazione ad essa della maschera realizzata dalla matrice MAGN, a picco sistole.

Nella matrice VELOCITY di modulo di velocità, l'aorta presenta solitamente livelli di grigio più chiari della maggior parte delle regioni circostanti, poiché interessata da velocità di flusso molto elevate rispetto ai vasi di minor entità e ai tessuti fermi. Fa eccezione l'arteria polmonare, situata a stretto contatto con l'aorta nella porzione interna del tratto ascendente e caratterizzata da un modulo di velocità molto simile a quello aortico.

Nella maschera binaria ottenuta dall'applicazione del Thresholding alla matrice VELOCITY, i pixel aventi valore uguale o inferiore alla soglia assumono valore 0 (tessuti

molli) mentre i pixel aventi valore superiore al valore soglia assumono valore 1 (aorta e arteria polmonare). Un esempio di maschera binaria così ottenuta è illustrato in Figura 31.

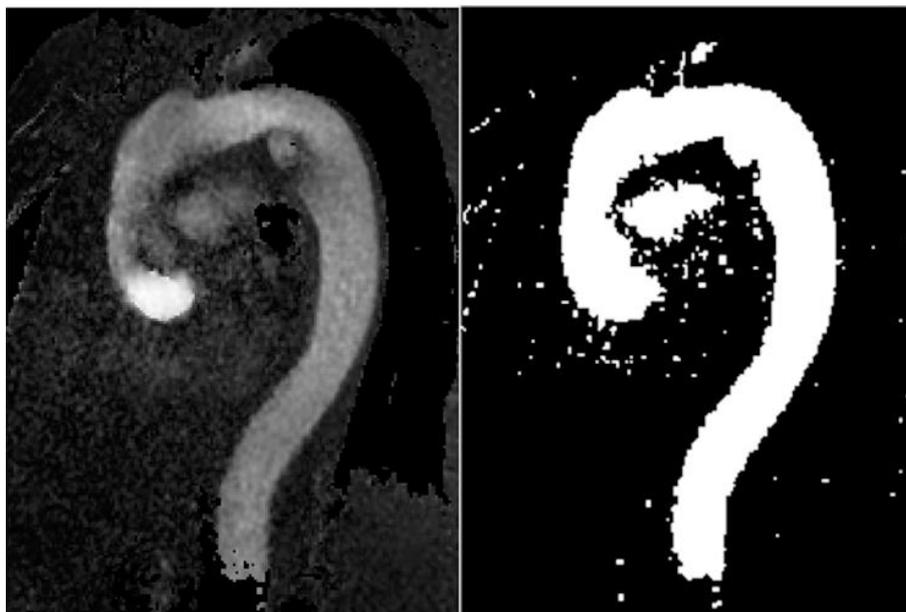


Figura 31: maschera della matrice di VELOCITY prima (a sinistra) e dopo (a destra) l'applicazione del processo di Thresholding, a picco sistole.

Tuttavia, all'istante PSF in aorta potrebbero essere presenti regioni con un flusso lento o quasi statico, a bassa velocità. Il processo appena descritto potrebbe determinare l'esclusione di tali regioni dal volume aortico.

Per sopperire a questa problematica, viene utilizzata la matrice di deviazione standard temporale del modulo di velocità (SD), calcolata tramite il comando “*std*”, ipotizzando che seppur quasi statiche a picco sistole, tali regioni presentino pattern a differente velocità in altri istanti del ciclo cardiaco, determinando per i pixel di riferimento una varianza temporale nettamente superiore a quella dei tessuti fermi o dei piccoli vasi. La matrice SD viene quindi sottoposta al processo di Thresholding con le stesse modalità e la medesima soglia utilizzate per la matrice VELOCITY.

Al fine di includere nella maschera binaria la gran parte del volume aortico, le due maschere binarie ottenute dalle matrici VELOCITY e SD vengono sovrapposte l'una all'altra tramite operatore logico “OR”, come illustrato in Figura 32.



Figura 32: maschera binaria ottenuta dalla matrice VELOCITY (a sinistra), maschera binaria ottenuta dalla matrice SD (al centro) e loro sovrapposizione (a destra). Tutte le immagini sono riferite all'istante di picco sistole.

La maschera finale ottenuta dal pre-processing identifica quindi con valore pari a 1 le regioni appartenenti all'aorta e all'arteria polmonare. Tuttavia, nell'immagine sono codificate con valore 1 altre regioni (disturbi dati da alcune porzioni di tessuto fermo) a numerosità di pixel molto inferiore rispetto all'aorta, la cui eliminazione (passaggio da valore 1 a valore 0) è predisposta nei successivi step del processo di segmentazione (Figura 33).

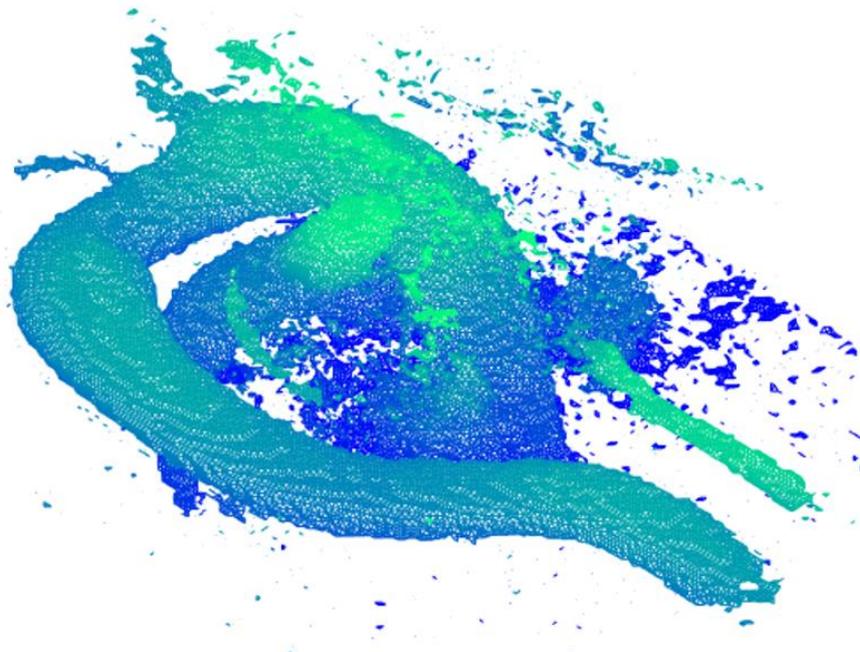


Figura 33: maschera binaria tridimensionale ottenuta dal pre-processing dei dati 4D-flow MRI. Plot effettuato con comando "isosurface".

4.4.3 Segmentazione: isolamento della polmonare

Il modulo di velocità a PSF nell'arteria polmonare destra e nell'aorta ascendente, assume valori molto simili. Inoltre, le due strutture sono morfologicamente adiacenti l'una all'altra nella regione sottostante l'arco aortico, lungo la parete esterna del tratto aortico ascendente, in quanto l'arteria polmonare destra decorre in posizione adiacente all'aorta ascendente, dirigendosi verso il polmone destro, come rappresentato schematicamente in Figura 34.

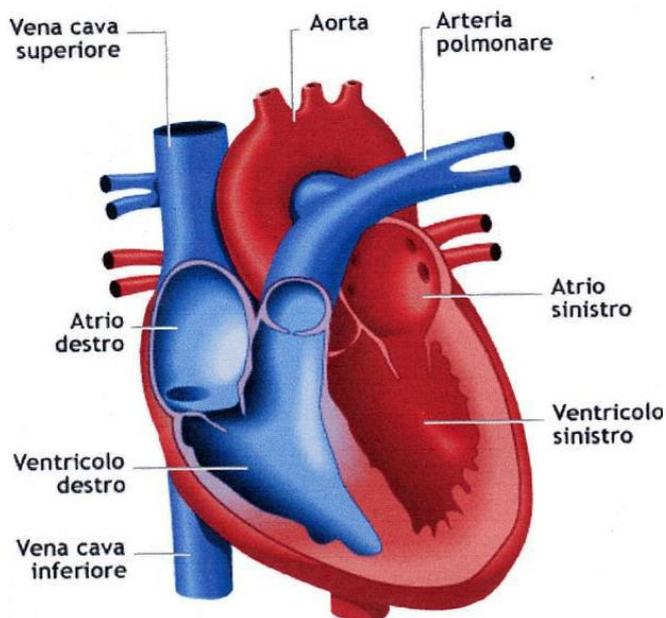


Figura 34: dettaglio anatomico del distretto cardio-cardiovascolare: l'arteria polmonare destra (APD) decorre in stretta prossimità all'aorta (AO) ascendente.

Queste caratteristiche fanno sì che sia impossibile segmentare la sola aorta, senza includere il volume dell'arteria polmonare, con semplici algoritmi di Thresholding poiché l'immagine di modulo di velocità non presenta sostanziali differenze tra le due regioni. Inoltre, nella gran parte dei dataset la risoluzione spaziale non è sufficiente a distinguere le due zone e non è visibile una linea di contorno dell'aorta che separi quest'ultima dall'arteria polmonare. Per tale motivo, anche algoritmi di Region Growing non garantiscono un'adeguata segmentazione.

Per ovviare a tale problematica, è possibile valutare differenze fluidodinamiche presenti tra aorta e arteria polmonare. In particolare, è possibile sfruttare la direzionalità del flusso nelle due strutture anatomiche: l'aorta ascendente presenta un flusso con velocità elevata nella

direzione testa-piedi e velocità inferiori in direzione sinistra-destra e antero-posteriore. Al contrario, l'arteria polmonare presenta velocità molto bassa in direzione testa-piedi e velocità maggiori in direzione antero-posteriore.

Nel tool di segmentazione è stato quindi implementato un algoritmo che ha come obiettivo l'esclusione dalla ROI dei pixel che appartengono all'aorta polmonare. Tali pixel vengono identificati come i pixel la cui intensità, nella matrice della velocità in direzione testa-piedi, risulta inferiore ad un valore soglia. L'ipotesi assunta è che i pixel compresi nel volume aortico abbiano intensità sempre superiore alla soglia.

L'algoritmo si articola nei seguenti step logici:

1. Richiesta all'utente dell'inserimento di una soglia T , compresa tra 0 e 1;
2. Estrazione della matrice della velocità in direzione testa-piedi dalla matrice VEL e applicazione ad essa della maschera binaria ottenuta dal pre-processing;
3. Visualizzazione per l'utente della slice di migliore visualizzazione estratta dalla matrice risultante dal punto 2 richiesta di selezione di un rettangolo sull'immagine contenente le zone di connessione tra aorta e arteria polmonare. Tale operazione viene effettuata tramite il comando "*imrect*" (Figura 35);
4. Applicazione di un processo di Thresholding, utilizzando la soglia T definita al punto 1: nella maschera definita nel pre-processing, pixel corrispondenti a pixel della matrice testa-piedi con intensità inferiore o uguale alla soglia T vengono portati al valore 0.



Figura 35: selezione dell'area contenente l'ipotetica zona di connessione tra aorta e arteria polmonare destra.

In tal modo, vengono ridotti o eliminati i punti di connessione esistenti tra l'aorta e l'arteria polmonare. Una volta eliminati i tratti di connessione tra l'arteria polmonare e l'aorta, è possibile acquisire la sola regione aortica tramite un algoritmo di clustering.

4.4.4 Segmentazione: clustering

Il termine clustering indica l'operazione che consente di identificare tutte le regioni presenti in un'immagine. Per regione si intende un insieme connesso di pixel omogeneo rispetto ad una proprietà, ad esempio la videointensità.

La maschera binaria ottenuta dallo step precedente, codifica con valore 1 (bianco) i pixel appartenenti all'aorta, alcuni pixel appartenenti alla polmonare e i pixel appartenenti ad altre regioni a numerosità significativamente inferiore, dovuti ad artefatti generati nelle regioni dei tessuti molli. L'ipotesi assunta consiste nel considerare l'aorta come una regione sconnessa da tutte le altre regioni, in particolare dall'arteria polmonare destra. È dunque possibile applicare un algoritmo di clustering per identificare le diverse regioni presenti e tra esse selezionare unicamente il volume aortica per la definizione di una nuova maschera binaria.

L'algoritmo implementato si articola nei seguenti step logici:

1. Applicazione dell'algoritmo di clustering tridimensionale alla maschera ottenuta dallo step precedente: il comando "bwconncomp" identifica tutte le regioni presenti nel volume e fornisce come output una struttura contenente il numero di regioni, la numerosità di ognuna e l'elenco delle coordinate dei pixel appartenenti ad ognuna di esse.
2. Identificazione in modo automatico della regione a maggiore numerosità di pixel. Lo sviluppo di questo algoritmo si fonda sull'ipotesi che l'aorta sia costituita da un numero di pixel nettamente superiore a quello delle altre regioni ancora presenti nella maschera binaria.
3. Creazione di una maschera in cui i pixel corrispondenti alla regione di maggior numerosità (aorta) assumono valore 1, tutti gli altri pixel assumono valore zero.

Come mostrato in Figura 36, da quest'ultima fase del processo di segmentazione, è possibile ottenere la maschera binaria che definisce la ROI contenente unicamente l'aorta toracica.

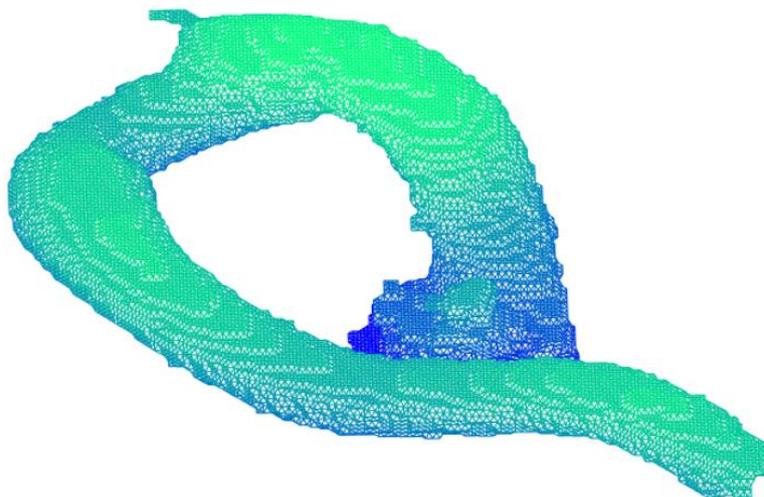


Figura 36: maschera binaria 3D ottenuta tramite “isosurface” dalla segmentazione dei dati 4D-flow MRI.

4.4.5 Strumenti di correzione della segmentazione

L'algoritmo di segmentazione automatica implementato potrebbe risultare non sufficiente per ottenere una segmentazione accettabile su ogni dataset. In particolare, potrebbe essere necessario selezionare manualmente alcune regioni dell'immagine da riportare a valore 0 di video-intensità. Sono rese quindi disponibili due principali funzioni:

- “Erase”: tasto che consente all'utente di selezionare una slice della maschera e su di essa definire un rettangolo, tramite il comando “imrect” all'interno del quale i pixel della maschera vengono portati a valore zero. Questo procedimento consente di creare delle aree di separazione tra l'aorta e l'arteria polmonare nel caso in cui le precedenti fasi della segmentazione non siano riuscite a disconnettere le due geometrie. A valle del tasto Erase è possibile effettuare nuovamente l'operazione di Clustering, in modo da portare a valore nullo tutti i pixel infine disconnessi dall'aorta e ottenere la ROI aortica definitiva;
- “Delete Slices”: tasto che consente di portare a valore zero tutti i pixel appartenenti ad una o più slice della maschera, selezionate dall'operatore. Questa operazione si rende necessaria nei casi in cui sono presenti artefatti (pixel a valore 1 su gran parte dello spazio

2D della slice, non corrispondenti ad alcuna struttura morfologica reale) sulle slice marginali del dataset, che determinano una connessione di quasi tutte le regioni presenti nel volume 3D. Tali slice non hanno contenuto informativo significativo, possono quindi essere portate a valore 0 per intero in modo da ottenere completa disconnessione tra la regione aorta e le regioni circostanti. A valle di tale operazione, l'utente può predisporre nuovamente l'esecuzione dell'operazione di Clustering, in modo da eliminare dalla ROI le regioni disconnesse dall'aorta.

La ROI_{aorta} ottenuta viene automaticamente memorizzata in un dataset contenente inoltre le matrici VEL e MAGN e la struttura dati Dinfo. Il dataset così composto è salvato in formato “.mat” e reso disponibile per ulteriori elaborazioni o valutazioni fluidodinamiche.

4.5 Registrazioni CINE in coordinate 4D-flow

Per completare il processo di segmentazione a picco sistole è necessario ottenere la ROI completa, composta da ROI_{aorta} e ROI_{bulbo} . Per fare ciò, è necessario che le due ROI abbiano lo stesso sistema di riferimento. Si è scelto di portare la ROI_{bulbo} nel sistema di riferimento delle immagini 4D-flow, al fine di rendere più agevole l'implementazione di ulteriori algoritmi per la valutazione fluidodinamica a partire da dati 4D-flow.

Questa operazione viene effettuata unicamente sui dataset RO, dei quali si è effettuata la segmentazione del bulbo a partire da immagini CINE.

Le immagini CINE acquisite, sono costituite da piani trasversali all'asse lungo del ventricolo sinistro. Le immagini 4D-flow sono di tipo Sagittal: le slice sono costituite da piani trasversali all'asse testa-piedi del paziente.

Per trasferire la ROI_{bulbo} dal sistema di riferimento locale delle immagini CINE al sistema di riferimento locale delle immagini 4D-flow è necessario inizialmente trasferirle al sistema di riferimento globale della macchina.

Questa operazione viene attuata tramite opportune matrici di rototraslazione costruite utilizzando le informazioni contenute nei campi testuali del file DICOM:

- *ImagePositionPatient* (**ipp**): contiene le coordinate x, y, z espresse in mm del centro del primo voxel dell'immagine (in alto a sinistra) rispetto al sistema globale;
- *ImageOrientationPatient* (**iop**): contiene i coseni direttori di righe e colonne dell'immagine. I primi tre elementi riportano la direzione della prima riga, gli ultimi tre elementi riportano la direzione della prima colonna;
- *PixelSpacing* (**ps**): distanza espressa in mm tra i centri di voxel adiacenti appartenenti alla stessa riga o alla stessa colonna dell'immagine. Definisce la dimensione del voxel sul piano dell'immagine;
- *SliceThickness* (**st**): spessore nominale della slice espresso in mm. Definisce la dimensione del voxel nella direzione normale al piano dell'immagine.

Da **iop** vengono estratti i versori che definiscono la direzione della prima riga (quindi la direzione di sviluppo delle colonne) e della prima colonna (quindi la direzione di sviluppo delle righe). Il versore che definisce la direzione di sviluppo delle slice, ortogonale al piano definito da righe e colonne, viene calcolato tramite prodotto vettoriale. In questo modo viene composta la matrice R.

$$c = iop(1:3) \quad r = iop(4:6) \quad s = \text{cross}(c', r') \quad (4.1)$$

$$R = \begin{bmatrix} c(1) & r(1) & s(1) & 0 \\ c(2) & r(2) & s(2) & 0 \\ c(3) & r(3) & s(3) & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 1 \end{bmatrix} \quad (4.2)$$

La matrice di traslazione T viene calcolata a partire da **ipp**:

$$T = \begin{bmatrix} 1 & 0 & 0 & ipp(1) \\ 0 & 1 & 0 & ipp(2) \\ 0 & 0 & 1 & ipp(3) \\ 0 & 0 & 0 & 1 \end{bmatrix} \quad (4.3)$$

La matrice S definisce la griglia di dimensionamento dei voxel e viene ricavata da **ps** e **st**:

$$S = \begin{bmatrix} ps(1) & 0 & 0 & 0 \\ 0 & ps(2) & 0 & 0 \\ 0 & 0 & ps(3) & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 1 \end{bmatrix} \quad (4.4)$$

Il prodotto tra le matrici R, T ed S fornisce la matrice di rototraslazione M che consente di trasportare le immagini cine dal sistema di riferimento locale delle CINE a quello globale della macchina.

$$M_{cine} = T * R * S \quad (4.5)$$

$$coordinate\ globali = (M_{cine} * coordinate\ locali'_{CINE})' \quad (4.6)$$

Analogamente, viene calcolata la matrice di trasferimento $M_{4D-flow}$ dal sistema di coordinate locali delle immagini 4D-flow al sistema di riferimento globale della macchina. Calcolando la matrice inversa di $M_{4D-flow}$ è possibile ottenere la matrice di trasferimento dalle coordinate globali alle coordinate locali del sistema di riferimento delle immagini 4D-flow.

$$Coordinate\ locali_{4D-flow} = (inv(M_{4D-flow}) * coordinate\ globali')' \quad (4.7)$$

Il processo di segmentazione del bulbo porta alla definizione di una geometria 3D delimitata dalla superficie interna ed esterna del bulbo.

Tramite il comando “isosurface” si ricava una struttura contenente l’elenco dei vertici dei voxel della ROI del bulbo e la matrice di connettività che definisce le facce, nelle coordinate locali del bulbo. Ad ogni vertice vengono applicate le operazioni di rototraslazione definite dalle equazioni 4.6 e 4.7. In tal modo, la segmentazione del bulbo ottenuta dalle immagini CINE viene riportata nel sistema di riferimento 4D-flow.

In questa fase viene applicato alla ROI_{bulbo} un processo che consente di includere in essa tutti i pixel che ricadono all’interno del cilindro che definisce la parete interna del bulbo nella segmentazione effettuata. Inoltre, il reciproco posizionamento della ROI_{cine} e della ROI_{aorta} viene adattato al ritaglio effettuato sui dataset CINE e 4D-flow nelle fasi preliminari del

processo di segmentazione. Viene infatti effettuata una traslazione rigida rispetto all'origine del sistema di riferimento, in funzione della porzione di immagine ritagliata precedentemente dall'utente. In Figura 37 è mostrato un esempio di registrazione con sovrapposizione tra ROI_{aorta} e ROI_{bulbo} a picco sistole.



Figura 37: esempio di co-registrazione di ROI_{aorta} e ROI_{bulbo} nel sistema di riferimento delle immagini 4D-flow riferito al picco sistolico.

4.6 ROI del bulbo aortico: voxelizzazione

Il termine voxelizzazione indica il processo che, a partire dall'elenco dei vertici della mesh che definisce un oggetto 3D nello spazio, consente di ottenere una matrice binaria tridimensionale che rappresenti l'oggetto in termini di voxel.

Il processo di voxelizzazione viene applicato alla ROI_{bulbo} ridefinita nel sistema di riferimento 4D-flow tramite le matrici di rototraslazione. In tal modo anche la dimensione dei voxel viene resa omogenea con quella del sistema di riferimento 4D-flow e di conseguenza con la ROI_{aorta} .

Se la segmentazione delle CINE è stata effettuata al frame di picco sistole, le due ROI di picco sistolico possono essere integrate l'una con l'altra per la definizione di un'unica ROI, comprendente bulbo e aorta. Altrimenti, se la segmentazione delle CINE è stata effettuata su un frame differente dal picco sistole, non è predisposta un'integrazione delle due ROI. Il tool predispone infine l'esportazione di un dataset contenente i seguenti dati:

- ROI, comprensiva di bulbo e aorta o unicamente bulbo;
- Matrici MAGN e VEL;
- Struttura dati Dinfo delle immagini 4D-flow;
- Matrice contenente informazioni sul ritaglio delle immagini 4D-flow;
- Matrici *phase* e *orientation*, necessarie per la definizione delle successive elaborazioni, contenute nei campi DICOM delle immagini 4D-flow.

4.7 Scelte progettuali: intersezione delle ROI a picco sistole

Il tool implementato in questo progetto di tesi consente la registrazione nel sistema di riferimento 4D-flow per la ROI_{bulbo} ottenuta dalla segmentazione delle immagini CINE su qualsiasi frame del ciclo cardiaco.

Su richiesta dell'utente, viene identificato il frame del dataset CINE corrispondente al PSF del dataset 4D-flow, grazie ai campi "Nominal Interval" contenuti negli Header dei rispettivi dataset. Questa operazione è necessaria poiché la risoluzione temporale dei due dataset non è omogenea.

Definito in questo modo il PSF del dataset CINE, l'utente viene guidato nella registrazione affinché:

- a picco sistole, le ROI di bulbo e aorta vengono integrate l'una con l'altra;
- in istanti temporali diversi dal picco sistole, la ROI_{bulbo} viene unicamente registrata nel sistema di riferimento 4D-flow, senza sovrapposizione con la ROI_{aorta};

Questa scelta è stata effettuata in seguito a un processo di misurazione della traslazione del centroide del bulbo (su ogni slice) nel piano delle CINE, effettuato sui dataset RO. Le traslazioni osservate sono apprezzabili, nettamente superiore alla risoluzione spaziale dei dati 4D-flow MRI e quindi non consentono la sovrapposizione tra il bulbo e l'aorta su tutti i frame, essendo quest'ultima segmentabile unicamente a picco sistole dalle immagini 4D-flow.

In Figura 38 è riportato un esempio grafico della traslazione del centroide della slice 4 (prossima alla valvola) lungo i primi 10 frame del ciclo cardiaco.

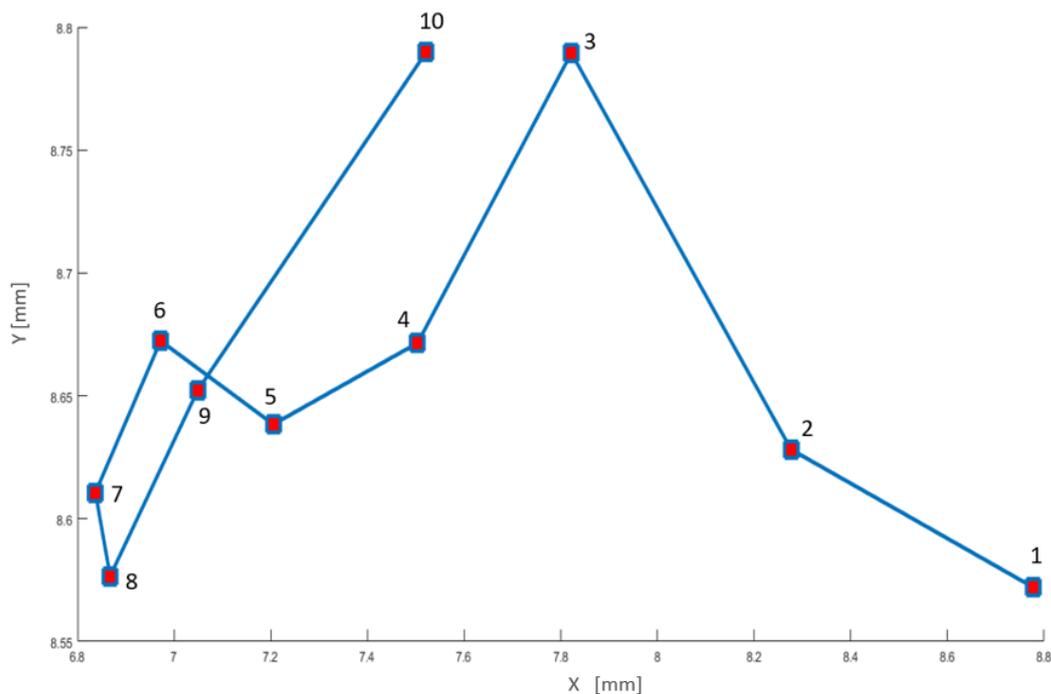


Figura 38: esempio dello spostamento (in millimetri) del centroide relativo alla slice 4 nel piano delle immagini CINE, dal frame 1 (il primo a destra) al frame 10.

4.8 Vortici sistolici negli pseudoseni di Valsalva

Per l'identificazione dei moti vorticosi all'interno dei seni di Valsalva durante la fase di sistole è stato utilizzato un algoritmo scritto in MATLAB costituito dai seguenti step logici:

- Calcolo delle derivate parziali delle 3 componenti di velocità nel volume identificato dalla ROI. Le derivate parziali vengono calcolate tramite l'applicazione di filtri di Sobel o di Prewitt;
- Calcolo del modulo di velocità (*VelNorm*);
- Calcolo del vettore di vorticità (*Vorticity*) per le tre direzioni dello spazio e del suo modulo (*VortNorm*);
- Calcolo dell'Elicità come somma dei prodotti delle componenti di vorticità e velocità:

$$Helicity = \sum Velocity_i * Vorticity_i \quad i = 1,2,3 \quad (4.8)$$

- Calcolo dell'elicità normalizzata (*Local Normalized Elicity, LNH*) secondo la relazione:

$$LNH = \frac{Helicity}{VelNorm * VortNorm} \quad (4.9)$$

Le informazioni così ottenute vengono esportate in formato “.vtk” in modo da poter essere importate nel software ParaView e per lo stesso scopo viene esportata la ROI in formato “.stl”.

Tramite ParaView è possibile visualizzare e quantificare le streamline passanti per un piano. Per lo studio in esame, al fine di indagare i pattern di vorticosità all'interno del bulbo aortico e in particolare nei seni di Valsalva, è stata effettuato il plot delle streamline sul piano passante per i due osti coronarici e perpendicolare al piano valvolare, evidenziando quindi i moti vorticosi nei due seni coronarici, destro e sinistro. Tale piano è stato definito appositamente per ogni dataset.

I dati relativi alle streamline sono stati esportati nuovamente in MATLAB per effettuare l'analisi della vorticosità. Tramite un opportuno algoritmo, le streamline vengono suddivise in quattro gruppi, o *cluster*, in funzione di quanto esse si differenziano rispetto ad una linea retta. La Tabella 3 mostra la suddivisione effettuata in funzione dell'angolo di rotazione ϕ che caratterizza ogni streamline.

Gruppo 1	$\Phi < 90^\circ$
Gruppo 2	$90^\circ < \Phi < 180^\circ$
Gruppo 3	$180^\circ < \Phi < 270^\circ$
Gruppo 4	$\Phi > 270^\circ$

Tabella 3: gruppi di suddivisione per le streamline in funzione dell'angolo di rotazione su di esse calcolato.

La valutazione della quantità dei moti rotazionali è stata effettuata per i 13 dataset, a PSF per i dataset della categoria NY e su 7 frame temporali (PSF ± 3) per i dataset della categoria RO e assunta come indicatore della vorticosità. L'obiettivo di tale quantificazione è il confronto tra diversi dataset o diversi istanti temporali dello stesso dataset in termini di moti vorticosi, che è stato effettuato tramite opportuni test statistici.

Capitolo 5

Risultati

Nel seguente capitolo vengono descritti i risultati ottenuti dalle segmentazioni effettuate sui dataset RO e NY con il tool implementato sulle immagini CINE MRI e 4D-flow MRI. Tutte le segmentazioni ottenute vengono confrontate con la corrispondente segmentazione manuale e la loro similarità quantificata numericamente. Vengono inoltre analizzati i moti di vorticosità presenti nella radice aortica tramite l'utilizzo di streamline. Sulla base dei pattern di flusso ottenuti vengono illustrate le analisi statistiche effettuate sul confronto inter-dataset (tra le categorie NY e RO) e intra-dataset (su diversi frame temporali e diversi piani dello spazio).

5.1 Segmentazione dataset CINE MRI

La segmentazione del bulbo aortico è stata effettuata per i 6 pazienti RO. La ROI_{bulbo} è stata ottenuta per 7 frame temporali del ciclo cardiaco: il frame di picco sistole, i 3 frame antecedenti e i 3 frame successivi, al fine di indagare i pattern fluidodinamici della fase di sistole. Il frame di picco sistole è stato individuato per ogni dataset tramite sincronizzazione con i dataset 4D-flow, sui quali il picco sistole è stato precedentemente individuato tramite l'ipotesi che esso corrisponda al frame sul quale un utente esperto può individuare visivamente il miglior rapporto segnale rumore.

Come descritto nel Capitolo 4 – Materiali e Metodi, la segmentazione delle immagini CINE MRI prevede due macro-fasi:

- il preprocessing, basato su un algoritmo di Thresholding, applicato due volte con due diverse soglie, selezionato dall'utente;
- l'applicazione di un algoritmo di Region Growing, combinato con operazioni morfologiche. Per questa fase è richiesta all'utente la selezione di un seed di partenza per l'inizializzazione dell'algoritmo.

Delle due fasi descritte, la prima è fortemente dipendente dalla selezione delle due soglie da parte dell'utente. Il tool consente la visualizzazione del risultato ottenuto tramite Thresholding sulle 4 slice, al fine di consentire all'utente di ripetere il processo fin quando non ritiene di aver ottenuto un filtraggio adeguato delle immagini.

Le soglie di Thresholding (comprese tra 0 e 1) identificate per i 6 dataset RO presentano una variabilità inter-dataset non trascurabile, motivo per cui tali soglie non sono state inserite a priori nell'algoritmo implementato. La variabilità intra-dataset (sui diversi frame della fase di sistole) dei valori di soglia è invece meno marcata, tuttavia si è scelto di consentire all'utente la selezione delle soglie per ogni frame, per consentire una segmentazione più accurata.

In Tabella 4 sono riportati i valori delle soglie T_1 e T_2 utilizzati per i frame di picco sistole dei dataset RO. Da tale valutazione è stato escluso il dataset RO06 per il quale si è resa

necessaria l'esecuzione di una segmentazione manuale, in quanto tale dataset è affetto da artefatti che interessano la regione interna del bulbo, causati da elevati jet di velocità in fase sistolica, che impediscono una definizione chiara della regione interna del bulbo in modo automatizzato.

Soglia	RO01	RO03	RO04	RO10	RO19
T1	0.12	0.06	0.16	0.20	0.08
T2	0.18	0.08	0.20	0.30	0.10

Tabella 4: soglie T_1 e T_2 utilizzate per lo step di pre-processing composto da due processi di Thresholding.

Con l'utilizzo dei valori soglia indicati in Tabella 4 sono state effettuate le segmentazioni automatizzate per i dataset RO01, RO03, RO04, RO10, RO19.

La Figura 39 illustra il confronto tra le immagini RO06-CINE e le maschere ottenute da Thresholding ad essa relative, per il PSF. Nelle due maschere è visibile la presenza di alterazioni nella definizione del contorno, che porterebbero ad una errata identificazione della regione bulbare in caso di utilizzo dell'algoritmo automatizzato.

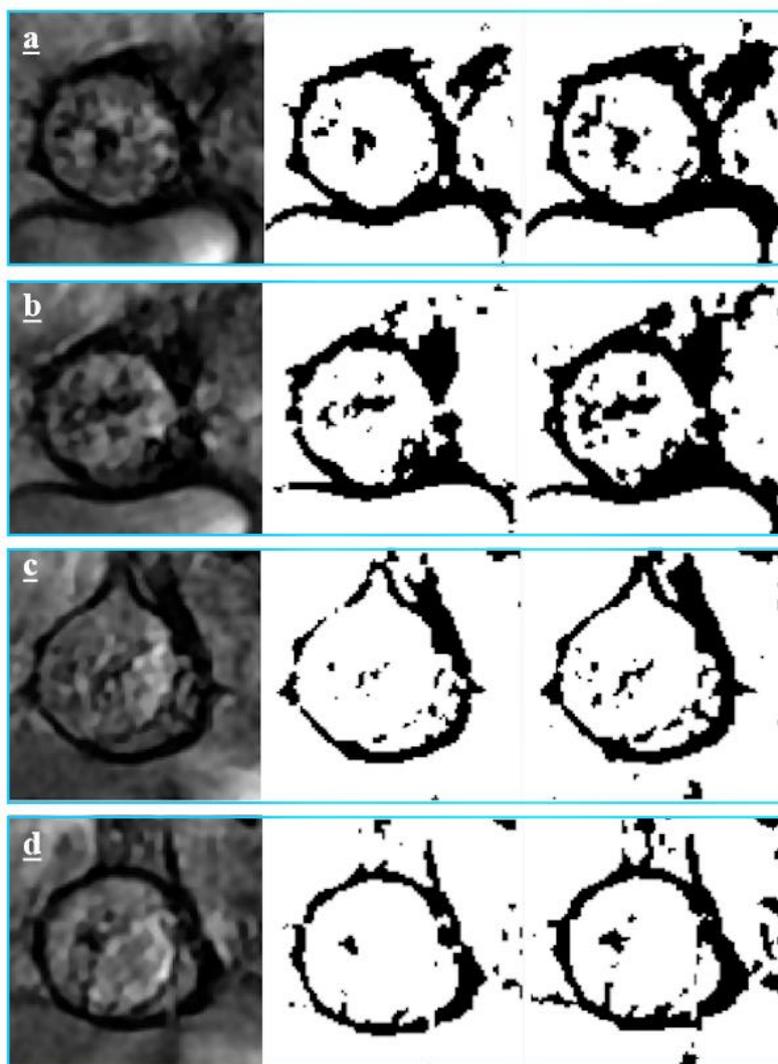


Figura 39: confronto tra immagine CINE (a sinistra), immagine pre-processata con soglia T_1 (al centro) e immagine pre-processata con soglia T_2 per il PSF del dataset RO06. Dall'alto verso il basso, dalla slice distale verso la slice prossimale alla valvola: slice 1(a), slice 2(b), slice 3(c), slice 4(d).

A titolo esemplificativo in Figura 40 è riportato il confronto della segmentazione ottenuta a PSF per il dataset RO19. Le slice 1 (distale) e 2 presentano un contorno approssimativamente circolare. Sulle slice 3 e 4 (prossimale) è visibile un contorno trilobato, in cui sono individuabili i 3 pseudoseni di Valsalva. Nella slice 3 è inoltre possibile individuare gli osti coronarici destro e sinistro, rispettivamente nel seno coronarico destro e sinistro. La Figura 41 illustra nel dettaglio gli elementi anatomici individuabili nella slice 3. La segmentazione di RO09 a PSF ha richiesto la correzione manuale dell'utente a valle del pre-processing per ottenere un contorno chiuso sulle slice 2 e 3.

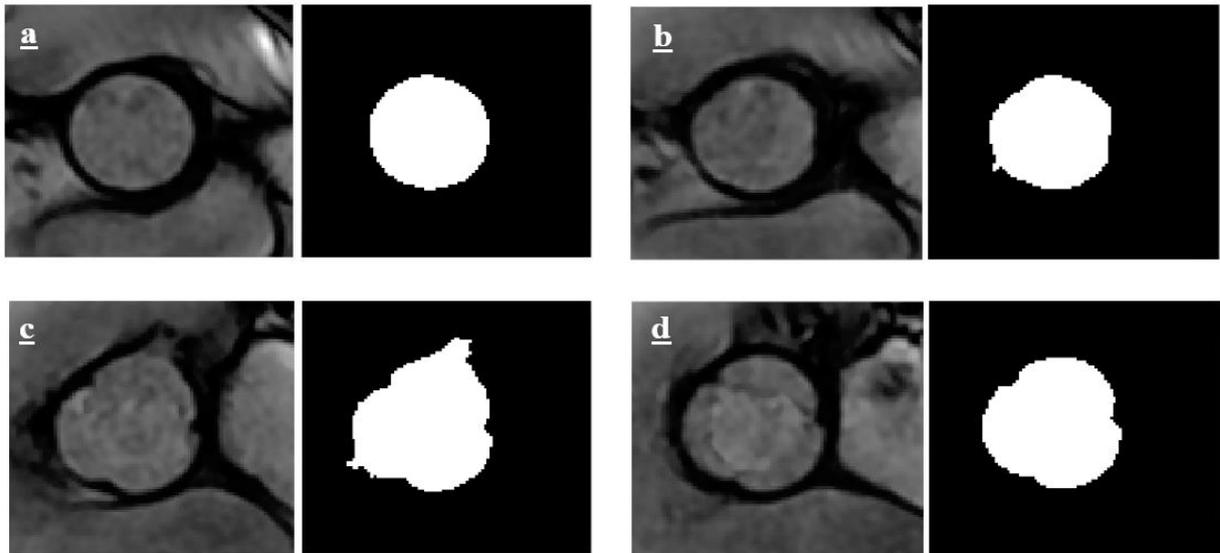


Figura 40: confronto tra immagine CINE di partenza (a sinistra) e sua segmentazione ottenuta con l'algoritmo semiautomatico (a destra) per le slice 1 (a), 2(b), 3(c), 4(d) del dataset RO19 a PSF.

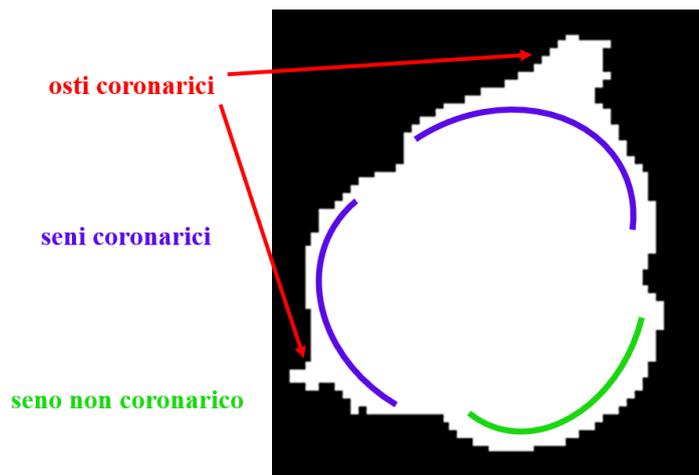


Figura 41: segmentazione ottenuta per la slice 3 del PSF di RO19 con indicazione delle posizioni di osti coronarici e seni di Valsalva.

Le considerazioni effettuate per il PSF di RO19 possono essere considerate valide anche per i frame diversi dal PSF: gli elementi anatomici evidenziati, il numero di slice corrette manualmente e le soglie T_1 e T_2 utilizzata per il pre-processing presentano una variabilità intra-dataset trascurabile. In Figura 42 è riportato il confronto slice per slice delle maschere bidimensionali ottenute sui 7 frame del dataset RO19.

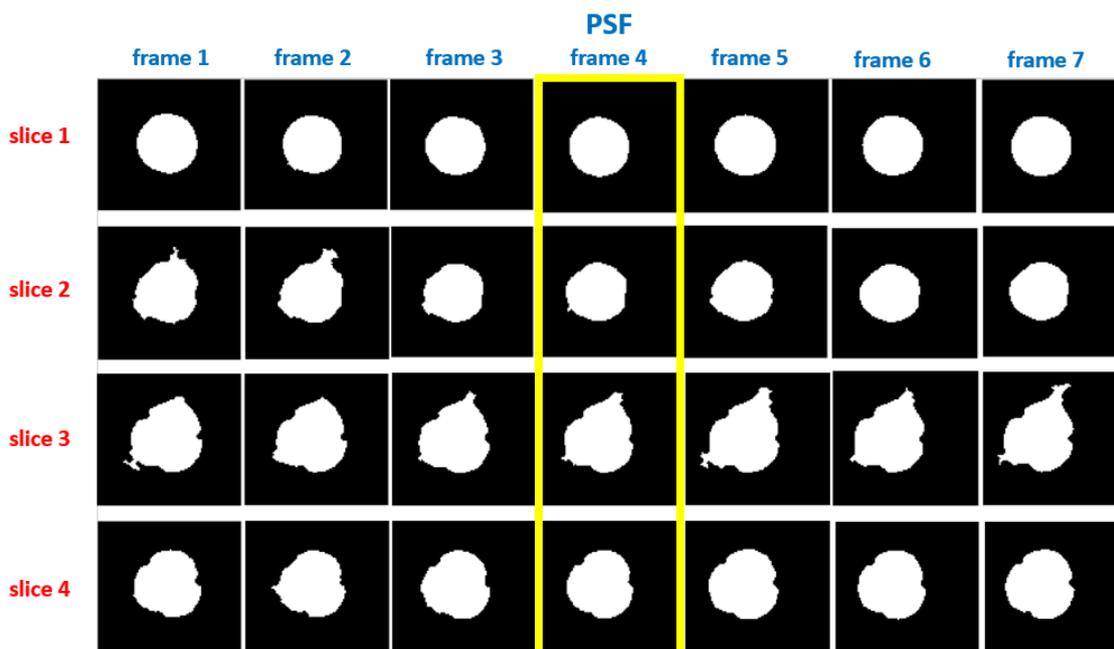


Figura 42: confronto slice per slice delle segmentazioni ottenute sui 7 frame per ogni dataset RO. In evidenza, la segmentazione ottenuta per il PSF.

Allo stesso modo, nei dataset RO01, RO03, RO04 la segmentazione automatizzata è stata guidata in modo da mettere in evidenza la struttura geometrica trilobata e gli osti coronarici.

Per il dataset RO01 è stato possibile evidenziare il profilo trilobato, l'ostio coronarico sinistro sulla slice 2 e l'ostio coronarico destro sulla slice 3. Sulla slice 1 è stata apportata una modifica manuale per ottenere la chiusura del contorno del bulbo.

Per il dataset RO03 il profilo ottenuto è frastagliato e non è visibile un profilo trilobato. Gli osti coronarici sono visibili sulla slice 2 e non sono state apportate modifiche manuali in termini di aggiunta o rimozione di pixel alla ROI.

Il dataset RO04 presenta un profilo trilobato e regolare nella segmentazione ottenuta, con gli osti coronarici sinistro e destro visibili rispettivamente nella slice 1 e nella slice 2. È stata apportata una modifica manuale alla slice 1, aggiungendo dei pixel alla ROI per evidenziare l'ostio coronarico sinistro.

Per il dataset RO10 il profilo ottenuto è trilobato e regolare, con visibilità dell'ostio coronarico sinistro sulla slice 3 e di quello destro sulla slice 4. Modifiche manuali alla segmentazione sono state apportate alle slice 1 e 2 per ottenere la chiusura del bulbo.

In Figura 43 sono riportati i profili della superficie laterale del bulbo aortico a PSF per i 6 dataset RO analizzati.

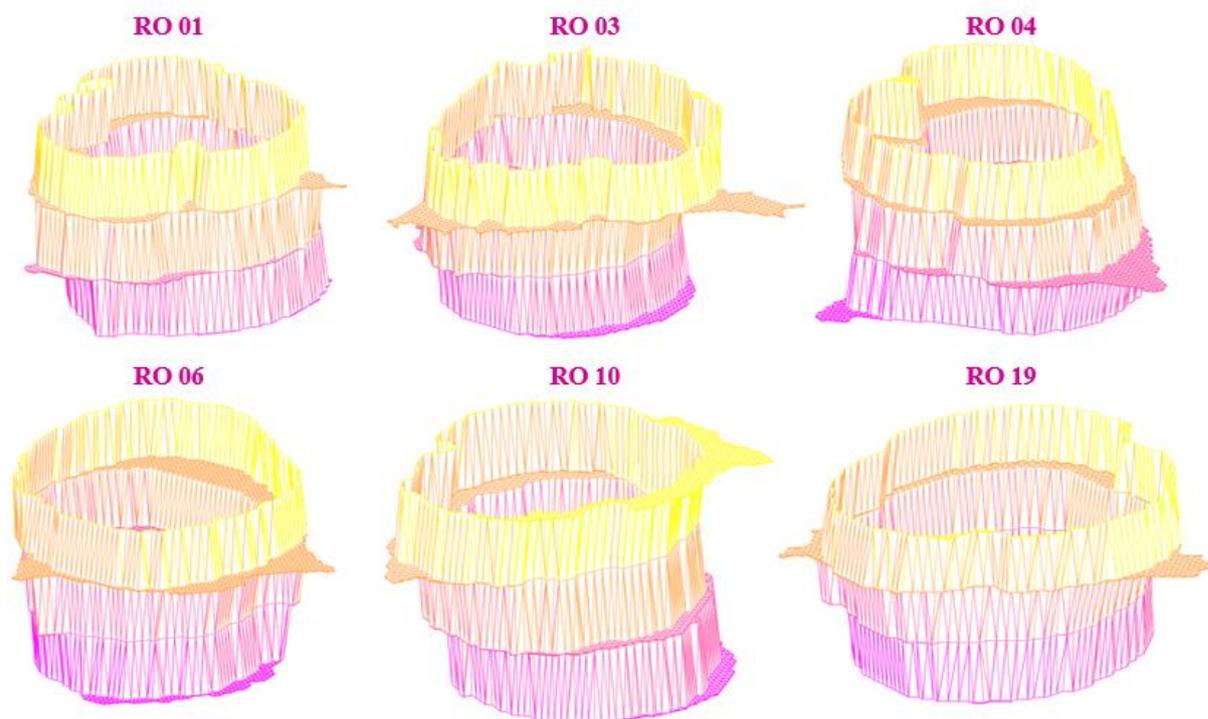


Figura 43: profili ottenuti per il bulbo aortico dei 6 dataset RO dalla segmentazione automatica. In ogni profilo, le slice si susseguono dalla 1 (distale) alla 4 (prossimale) dal basso verso l'alto.

Le tempistiche di segmentazione variano in funzione della quantità di modifiche manuali apportate dall'utente alla segmentazione ottenuta. Al netto di eventuali correzioni manuali, il tempo medio necessario allo svolgimento dell'algoritmo di pre-processing è di 4 s, mentre l'algoritmo di Region Growing ha richiesto un tempo medio di esecuzione di 6,5 s.

5.2 Segmentazione dataset 4D-flow MRI

La segmentazione dei dataset 4D-flow è stata ottenuta per 13 dataset, 6 della categoria RO e 7 della categoria NY. Come discusso nel capitolo 4, il processo di segmentazione dei dati 4D-flow si può riassumere in 3 step logici:

- Pre processing, tramite Thresholding sulle matrici MAGN e VEL a PSF;
- Thresholding su una porzione della maschera così ottenuta in funzione della velocità testa-piedi, per ottenere una separazione geometrica tra l'aorta e l'arteria polmonare;
- Clustering sulla matrice 3D così ottenuta per isolare la regione a maggiore numerosità di pixel, stante l'ipotesi che essa corrisponda al volume aortico.

Il primo step dipende fortemente dall'interazione con l'utente a cui è richiesto l'inserimento di due valori di soglia, per il Thresholding delle due matrici MAGN e VEL. Anche il secondo step richiede l'inserimento di un valore soglia per il Thresholding della velocità testa-piedi e la selezione da parte dell'utente della porzione di immagine in cui è visibile la connessione tra aorta e arteria polmonare. Il terzo step è del tutto automatizzato.

In Tabella 5 sono riportati i 3 valori soglia utilizzati per ognuno dei dataset e sono segnalati i dataset sui quali è stata apportata una correzione manuale. Le tre soglie T_{magn} , T_{vel} e $T_{\text{vel}3}$ (riferita alla velocità in direzione testa-piedi) presentano una variabilità inter-dataset non trascurabile: due soglie che differiscono tra loro di 0.1 forniscono in output segmentazioni differenti in termini di accuratezza e capacità di disconnessione dell'aorta dai vasi circostanti.

La correzione manuale si rende necessaria per disconnettere l'aorta dall'arteria polmonare (per lo spazio di pochi pixel). L'algoritmo implementato, basato sul Thresholding della velocità in direzione testa-piedi è stato implementato per la regione dell'aorta ascendente, nella quale aorta e arteria polmonare sono totalmente adiacenti l'una all'altra. Tuttavia, nella segmentazione ottenuta è possibile che persistano lembi di collegamento tra arteria polmonare e aorta, costituiti da pochi pixel, nelle regioni dell'arco e dell'aorta discendente.

Per questo motivo, la correzione manuale della geometria aortica si è resa necessaria in 10 dataset su 13 tramite l'utilizzo delle apposite funzioni implementate nel tool per la rimozione manuale di pixel dalla ROI.

	T_{magn}	T_{vel}	T_{vel} testa-piedi	correzione manuale
RO01	0.07	0.07	0.3	SI
RO03	0.10	0.02	0.30	SI
RO04	0.10	0.10	0.13	NO
RO06	0.15	0.01	0.10	SI
RO10	0.05	0.01	0.20	SI
RO19	0.15	0.01	0.30	NO
NY01	0.15	0.03	0.40	SI
NY02	0.20	0.02	0.20	SI
NY04	0.15	0.04	0.30	SI
NY08	0.05	0.04	0.03	NO
NY09	0.15	0.03	0.30	SI
NY10	0.15	0.02	0.40	SI
NY11	0.15	0.01	0.30	SI

Tabella 5: soglie utilizzate per gli algoritmi di Thresholding implementati nel tool di segmentazione dei dati 4D-flow ed occorrenza dell'utilizzo degli strumenti di correzione manuale.

Gli sviluppi tridimensionali delle segmentazioni ottenute sui dataset RO e NY sono illustrati rispettivamente in Figura 44 e Figura 45.

Su entrambe le categorie è possibile osservare visivamente la variabilità inter-dataset in termini anatomici e di segmentazione ottenuta. In particolare, nella categoria RO il dataset RO01 presenta una segmentazione dai contorni più frastagliati rispetto agli altri dataset della categoria, a causa di marcati disturbi dati dai tessuti molli sulle immagini 4D-flow di partenza. Il dataset RO04 presenta invece una geometria caratterizzata da creste e valli nella zona ascendente interna all'arco a causa di una massiccia erosione dovuta all'algoritmo che consente la disconnessione tra aorta e arteria polmonare.

Nella categoria NY, il dataset NY01, la cui acquisizione è avvenuta su un volume ridotto rispetto agli altri dataset, presenta un contorno frammentato e irregolare, in particolare nella porzione di aorta ascendente interna all'arco.

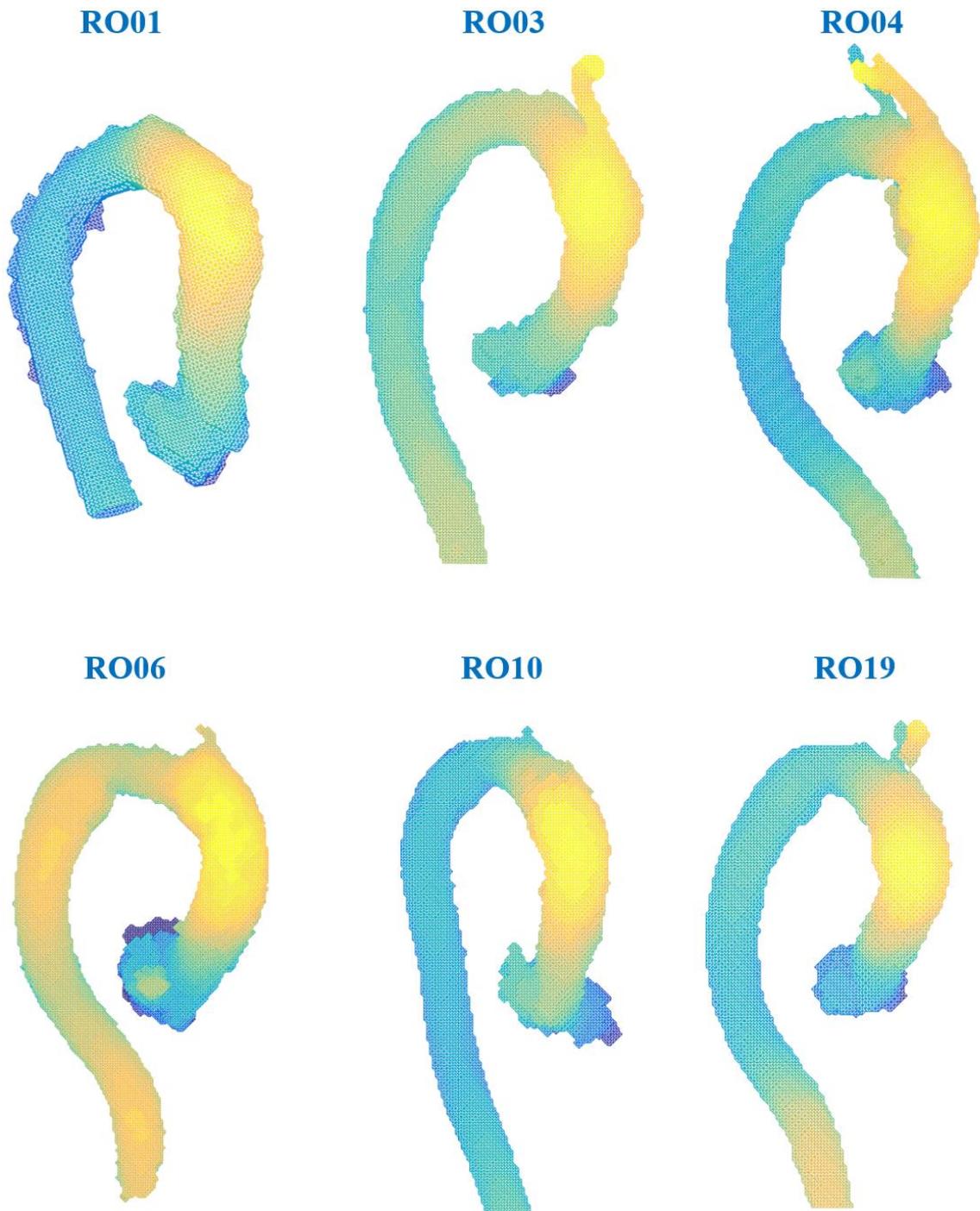


Figure 44: sviluppo tridimensionale della segmentazione effettuata sui dataset 4D-flow della categoria RO, ottenuto tramite i comandi "isosurface" e "trimesh".

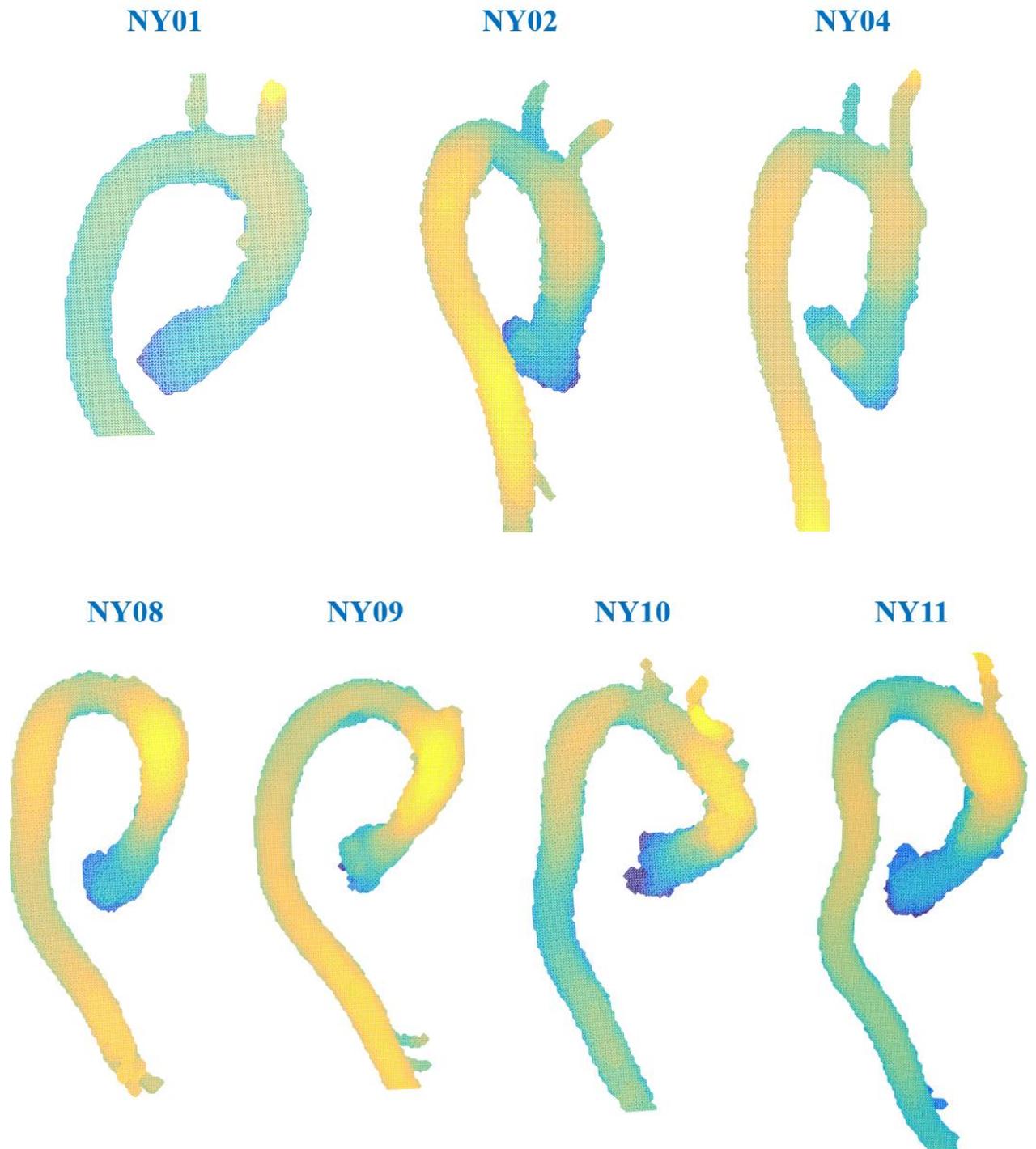


Figure 45: sviluppo tridimensionale della segmentazione effettuata sui dataset 4D-flow della categoria NY, ottenuto tramite i comandi "isosurface" e "trimesh".

5.3 Confronto tra segmentazione automatica e manuale

Come discusso nel capitolo 4 – Materiali e Metodi, i dataset utilizzati per questo progetto di tesi sono oggetto di un precedente studio di Gaudino et al.⁵⁰. In tale studio, la segmentazione dei dati 4D-flow è avvenuta manualmente con l’ausilio di punti di riferimento (“landmarks”) ricavati dalle immagini CINE per individuare gli osti coronarici sul profilo 3D dell’aorta toracica.

Le ROI ricavate manualmente da due operatori esperti per lo studio di Gaudino sono state rese disponibili per questo progetto al fine di effettuare una valutazione della similarità tra le ROI manuali e quelle acquisite tramite il tool automatico. La ROI manuale è assunta come gold-standard al quale la segmentazione automatica deve idealmente avvicinarsi.

Per stimare la similarità tra due popolazioni è possibile utilizzare il coefficiente di similarità di Sørensen-Dice. Nel caso in esame, le due popolazioni sono rappresentate per ogni paziente dalla ROI acquisita manualmente (ROI_{man}) e la corrispondente ROI acquisita tramite il tool automatico (ROI_{aut}), entrambe costituite da una matrice binaria 3D. Il Coefficiente di Dice può variare tra 0 (popolazioni totalmente dissimili) e 1 (popolazioni identiche).

Per i dataset in esame, il coefficiente di Dice è definito come segue:

$$DICE = \frac{2 * n\{ROI_{man} \cap ROI_{aut}\}}{n\{ROI_{man}\} + n\{ROI_{aut}\}} \quad (5.1)$$

Al numeratore è presente il doppio della numerosità dei pixel aventi valore 1 sia nella ROI definita manualmente che nella ROI definita automaticamente. Al denominatore è presente la somma della numerosità dei pixel di entrambe le ROI.

Il coefficiente di DICE è stato calcolato per i 13 dataset sia sulle ROI 3D che considerando le ROI 2D relative alle singole slice. Sui valori calcolati in 2D è stata calcolata inoltre la media pesata sulle slice e la relativa deviazione standard. In tabella 6 sono riportati i valori $DICE_{3D}$, $DICE_{2D-mean}$ e $STD_{DICE-2D}$ calcolati per ogni dataset.

	DICE_{3D}	DICE_{2D-mean}	STD_{DICE-2D}
RO01	0.789	0.764	0.109
RO03	0.749	0.747	0.121
RO04	0.756	0.748	0.107
RO06	0.870	0.847	0.133
RO10	0.736	0.711	0.146
RO19	0.853	0.839	0.068
NY01	0.881	0.852	0.064
NY02	0.866	0.832	0.091
NY04	0.822	0.828	0.065
NY08	0.810	0.766	0.120
NY09	0.857	0.813	0.095
NY10	0.868	0.835	0.092
NY11	0.866	0.832	0.094

Tabella 6: coefficiente di DICE per i 13 dataset, sulle ROI 3D e 2D e deviazione standard di quest'ultimo.

In base agli studi di letteratura consultati, è stata assunta l'ipotesi che le due ROI si possano ritenere sufficientemente simili se il coefficiente di DICE è superiore al valore 0.7, dunque un indice superiore a tale soglia è stato assunto come indicatore di una accurata segmentazione automatica.⁶³

Osservando i valori relativi al coefficiente $DICE_{3D}$ emerge che essi sono leggermente più elevati per i dataset NY rispetto ai dataset RO. La media dei valori $DICE_{3D}$ sui diversi dataset è di 0.792 per la categoria RO e 0.853 per la categoria NY, dimostrando che la categoria NY quando sottoposta a segmentazione automatica ha portato a risultati migliori rispetto alla categoria RO in termini di similarità rispetto al gold-standard.

La stessa considerazione può essere fatta osservando il coefficiente $DICE_{2D-mean}$: dataset NY hanno fornito valori più elevati rispetto ai dataset RO sui singoli dataset e la media calcolata per le categorie è pari 0.776 per la categoria RO e 0.823 per la categoria NY.

La categoria NY mostra inoltre valori minori di deviazione standard rispetto alla categoria RO. Calcolando la media per le categorie per l'indicatore $STD_{DICE-2D}$ si ha una deviazione standard media di 0.114 per la categoria RO e di 0.089 per la categoria NY, dimostrando che in quest'ultima la segmentazione automatica fornisce non solo maggiore accuratezza rispetto alla categoria RO, ma anche con maggiore continuità inter-slice.

5.4 Cluster delle vorticosità

5.4.1 Vorticosità a picco sistole: dataset RO e NY

Per valutare la vorticosità all'interno del bulbo aortico è stata effettuata una clusterizzazione delle rotazioni delle streamlines presenti nella zona del bulbo aortico. Le streamline evidenziate per i dataset delle categorie RO e NY a PSF sono riportate nelle Figure 46 e 47.

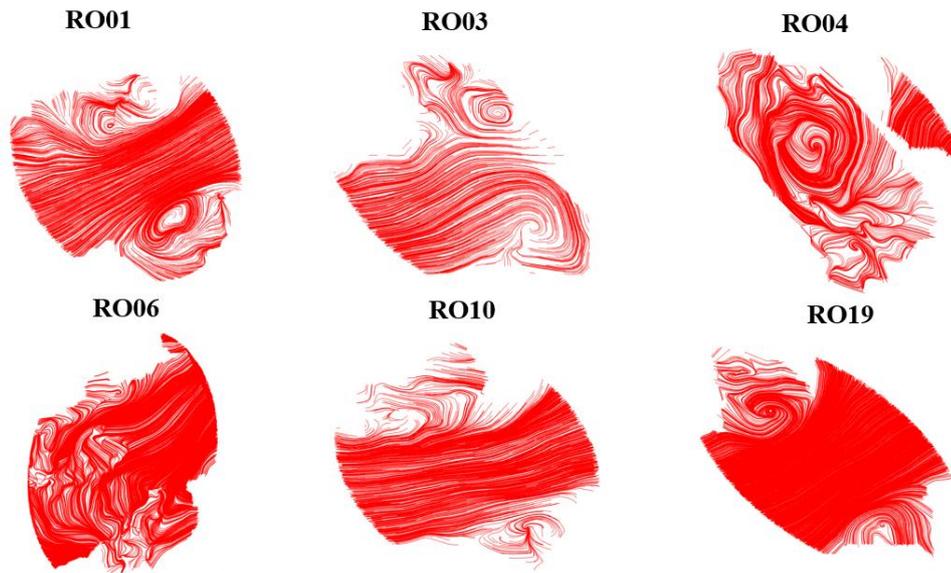


Figura 46: streamlines ottenute per i 6 dataset della categoria RO nella zona del bulbo per l'istante di PSF.

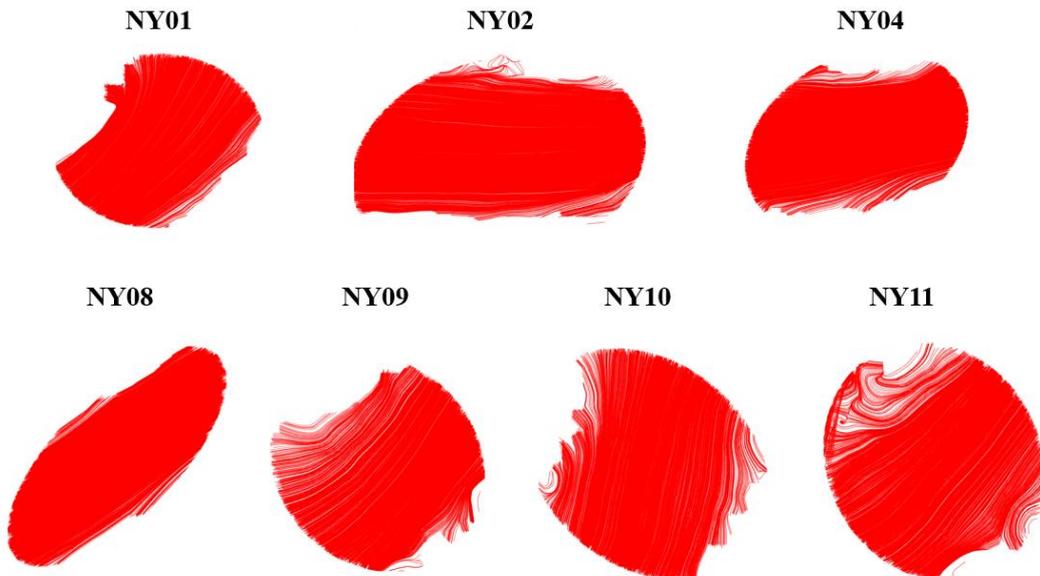


Figura 47: streamlines ottenute per i 7 dataset della categoria NY nella zona del bulbo per l'istante di PSF.

Dalla Figura 46 è possibile osservare che i vortici sistolici all'interno dei seni coronarici destro e sinistro a PSF sono ben visibili sui dataset RO01, RO03, RO10, RO19 mentre sui dataset RO06 e RO04 non sono distinguibili. In particolare, il dataset RO04 presenta una fluidodinamica anomala con la presenza di un pattern a vorticosità ben sviluppata nella zona centrale del bulbo. Si rammenta che il dataset RO06 è stato segmentato manualmente da immagini CINE che presentavano una scarsa visibilità a causa di elevati jet sistolici nella regione interna al bulbo: tale fluidodinamica anomala si ritrova nel plot delle streamline relative a tale dataset.

In Figura 47 si possono invece osservare le streamline identificate per la zona bulbare nei dataset della categoria NY, sui quali non sono riprodotti i Seni di Valsalva tramite protesizzazione. Gli osti coronarici sono appena intuibili visivamente sul PSF di tali dataset e non sono presenti moti a vorticosità pienamente sviluppata.

Come risultato atteso, si ipotizza che la categoria RO, per la quale è stata effettuata la ricostruzione dei seni di Valsalva nell'impianto protesico, presenti pattern di vorticosità molto più numerosi rispetto alla categoria NY per la quale è stata utilizzata una protesi a sezione circolare costante. In figura 48, è illustrato un confronto tra un dataset della categoria RO e uno della categoria NY in termini di clusterizzazione delle streamline, per illustrare la diversità di pattern fluidodinamici che caratterizza le due categorie. La quantificazione di tali diversità di flusso verrà illustrata tramite un'analisi statistica.

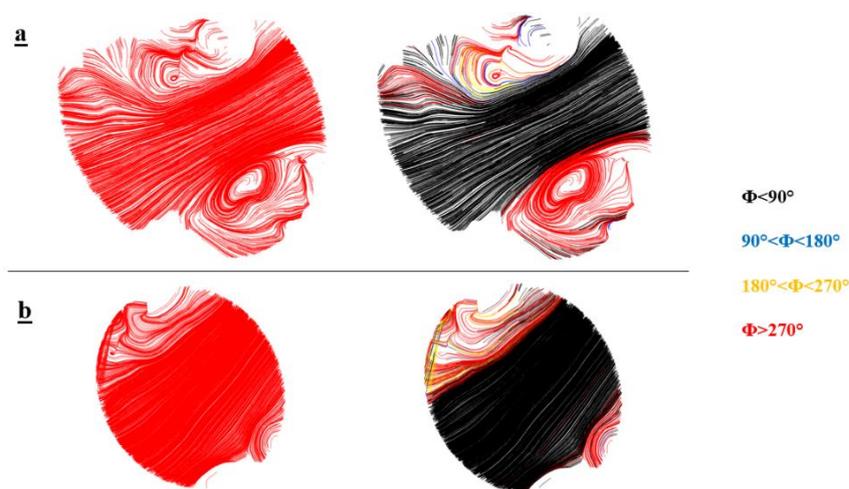


Figura 48: esempio di streamline ottenute e loro clusterizzazione per un dataset RO (RO01) e un dataset NY (RO11). In nero le streamline con $\Phi < 90^\circ$, in blu le streamline con $90^\circ < \Phi < 180^\circ$, in giallo le streamline con $180^\circ < \Phi < 270^\circ$, in rosso le streamline con $\Phi > 270^\circ$.

5.4.2 Vorticosità nel tempo: dataset RO

Per i dataset RO la clusterizzazione dei vortici è stata effettuata su tutti i frame segmentati, ovvero il PSF e i tre frame antecedenti e successivi, per indagare i differenti pattern fluidodinamici nei diversi istanti temporali della sistole. Per i dataset della categoria NY, sui quali non è stata effettuata la segmentazione del bulbo dalle immagini CINE, la clusterizzazione dei vortici è avvenuta solo a PSF, unico frame sul quale è definita la ROI.

La clusterizzazione delle vorticosità sui 7 frame sistolici dei dataset RO ha lo scopo di valutare come varia la fluidodinamica all'interno dei Seni di Valsalva nel corso della fase di sistole. A titolo esemplificativo, in Figura 49 è riportata la distribuzione delle streamline nel bulbo aortico sui 7 frame sistolici (PSF ± 3) per il dataset RO19: è possibile osservare che la presenza di streamline vorticose è maggiore nei frame prossimi al PSF, contenuta sui frame temporalmente più distanti dal PSF come il frame 1 e il frame 7.

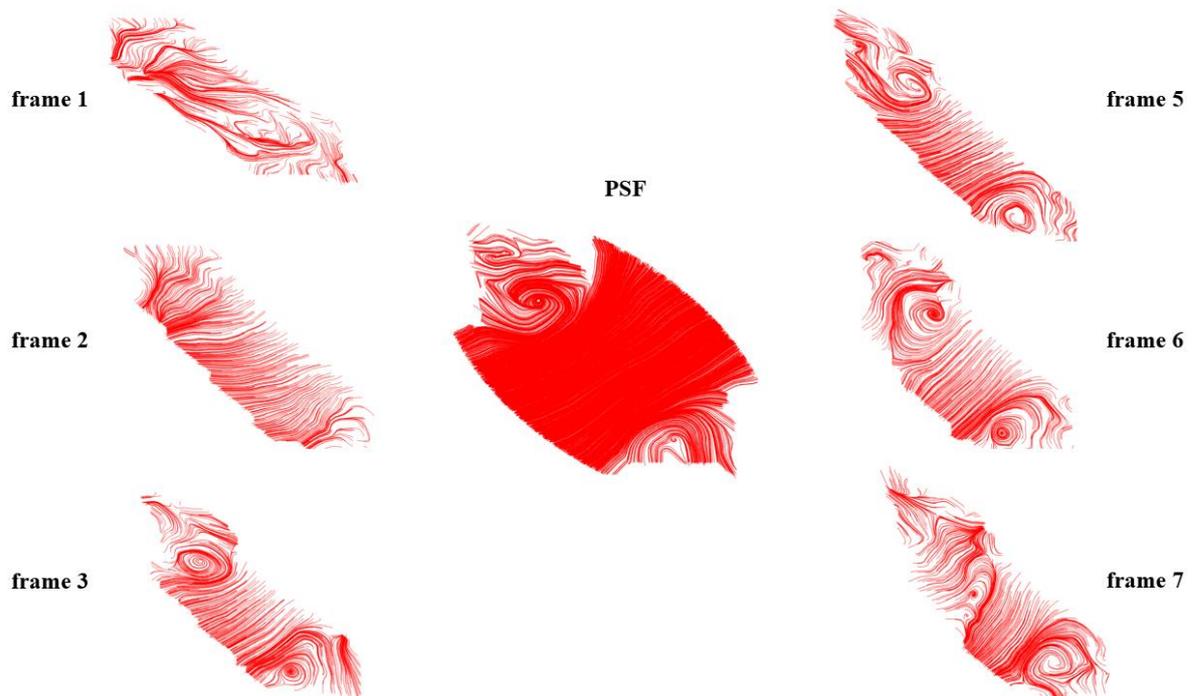


Figura 49: streamline ottenute dall'analisi in ParaView per i 7 frame sistolici del dataset RO19

Questo trend è osservabile visivamente anche per gli altri dataset della categoria RO. Per la sua quantificazione si rimanda al paragrafo 5.5 – *Analisi Statistica*.

5.4.3 Vorticosità su diversi piani: dataset RO

Per i dataset RO l'estrazione delle streamline in ParaView, effettuata inizialmente sul piano passante per i due osti coronarici e perpendicolare al piano valvolare, è stata inoltre estesa ad altri due piani, ruotati sull'asse longitudinale della radice aortica rispetto al primo piano definito. La valutazione fluidodinamica è stata effettuata per il PSF, al fine di indagare le eventuali variazioni di vorticosità in punti differenti da quelli degli osti coronarici. I due piani così definiti sono ruotati di $\pm 20^\circ$ rispetto al piano passante per gli osti coronarici, rispettivamente in senso antiorario e orario osservando il piano valvolare dall'aorta prossimale.

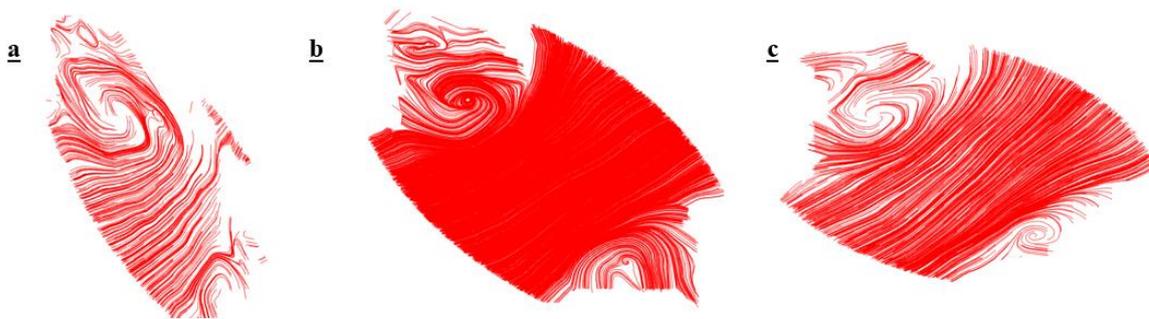


Figura 50: distribuzione delle streamline ottenute per il dataset RO19 a PSF sul piano passante per gli osti coronarici (b) e sui due piano ruotati di 20° in senso antiorario (a) e orario (c) rispetto all'asse longitudinale dell'aorta perpendicolare al piano valvolare.

5.5 Analisi statistica

5.5.1 PSF: confronto tra dataset RO e NY

Per effettuare un confronto in termini di vorticosità osservata a PSF tra le categorie RO e NY è stata utilizzata la suddivisione in cluster delle streamline per entrambe le categorie. La clusterizzazione è stata riportata in percentuale rispetto al totale delle streamline per ogni dataset. Per ognuna delle 4 classi di cluster (descritte nel Capitolo 4) è stata effettuata un'analisi statistica tramite il test non parametrico di Mann-Whitney per distribuzioni non gaussiane utilizzando il software GraphPad Prism 7 (GraphPad Software, Inc., La Jolla, CA, USA).

I 4 grafici in Figura 51 riportano graficamente l'esito del test di Mann-Whitney per le 4 classi di clusterizzazione della vorticosità in funzione dell'angolo di rotazione ϕ . In tabella 7 sono riportati i valori di p-value calcolati per i 4 test di Mann-Whitney. La differenza tra le categorie di dataset NY e RO si ritiene statisticamente significativa per p-value inferiori a 0.05.

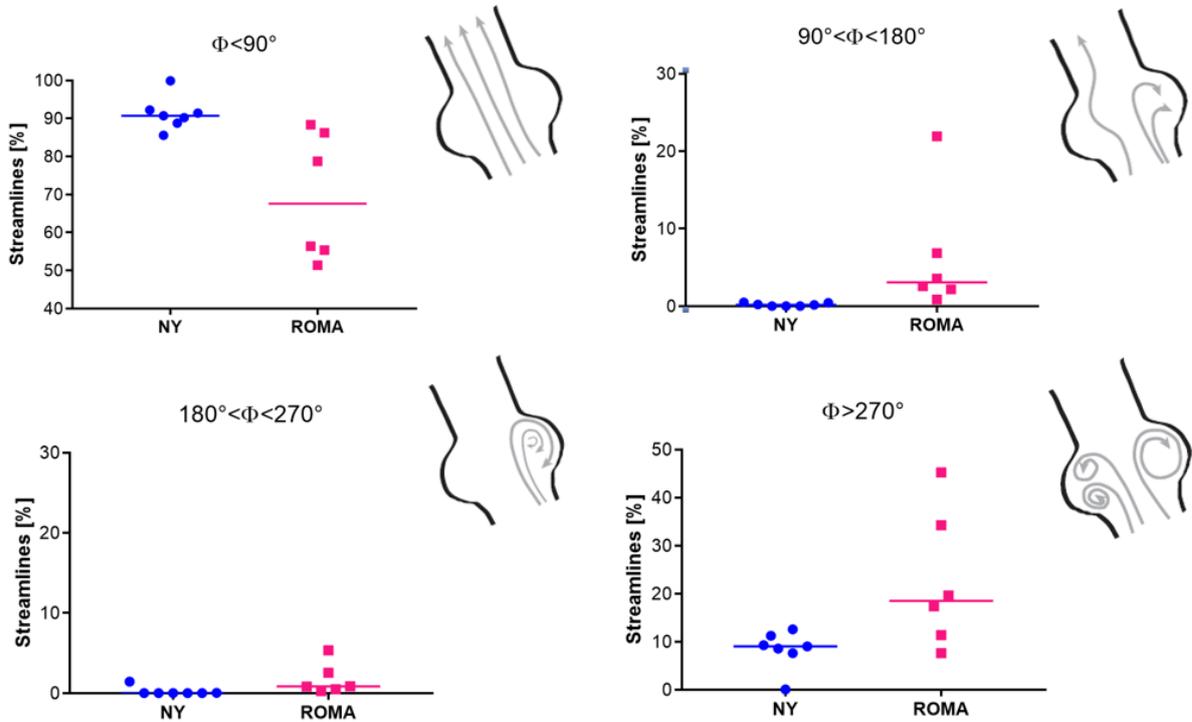


Figura 51: rappresentazione grafica dell'esito del test di Mann-Whitman per i 4 cluster della vorticosità in termini di distribuzione percentuale delle streamline sulle due popolazioni RO (in fucsia) e NY (in blu) in funzione della rotazione calcolata su ogni streamline. I segmenti orizzontali mostrano il valore della mediana calcolata per ogni classe.

test	p-value
$\Phi < 90^\circ$	0.0047
$90^\circ < \phi < 180^\circ$	0.0012
$180^\circ < \phi < 270^\circ$	0.0110
$\Phi > 270^\circ$	0.0350

Tabella 7: p-value calcolati per i test di Mann-Whitman effettuati sulle 4 classi di rotazioni. Le due classi di dataset NY e RO si ritengono significativamente differenti per p-value calcolati inferiori a 0.05.

Le analisi statistiche riportate per le 4 classi di rotazioni mostrano tutte valori di p-value inferiori a 0.05, dunque le due popolazioni di dataset RO e NY possono essere ritenute differenti in termini di pattern fluidodinamici vorticosi con sufficiente significatività statistica.

In particolare, i dataset NY mostrano una percentuale elevata di streamline totalmente rettilinee, con mediana intorno al 90% e il restante 10% è costituito quasi totalmente da streamline con angolo di rotazione superiore a 270° , dunque pienamente vorticose. Le streamline classificabili nelle due classi intermedie sono prossime allo zero.

I dataset RO mostrano un numero inferiore di streamline rettilinee, con mediana intorno al 68%, a favore di streamline con moto pienamente vorticoso (mediana intorno al 19%). Le streamline a rotazione intermedia hanno numerosità maggiore rispetto alla categoria NY ma non superano il 5% di mediana. I valori esatti di mediana per le due classi di dataset NY e RO calcolati nel test Mann-Whitman sono riportati in Tabella 8.

Test	Mediana	
	NY	RO
$\Phi < 90^\circ$	90.73	67.57
$90^\circ < \phi < 180^\circ$	0.16	3.06
$180^\circ < \phi < 270^\circ$	0.00	0.83
$\Phi > 270^\circ$	9.04	18.48

Tabella 8: valori di mediana calcolati per i 4 test di Mann-Whitman per le due classi di dataset RO e NY

I valori esatti di mediana calcolati per ognuno dei 4 test sulle due classi RO e NY confermano le considerazioni effettuate dalla visualizzazione dei grafici di distribuzione percentuale per le rotazioni delle streamline: i dataset RO presentano mediamente una fluidodinamica maggiormente vorticoso rispetto ai dataset NY, nei quali il moto del sangue nella fase di picco sistole (a PSF) è prevalentemente rettilineo.

5.5.2 Dataset RO: valutazione temporale della vorticosità

Per i dataset RO la valutazione della rotazione delle streamline è stata effettuata su 7 frame sistolici ciascuno (PSF ± 3). Da tale valutazione, è stato escluso il dataset RO06 poiché è stato segmentato manualmente solo a PSF. Sui restanti 5 dataset è stato effettuato un confronto sulle rotazioni delle streamline in termini percentuali, con clusterizzazione nelle 4 classi precedentemente citate.

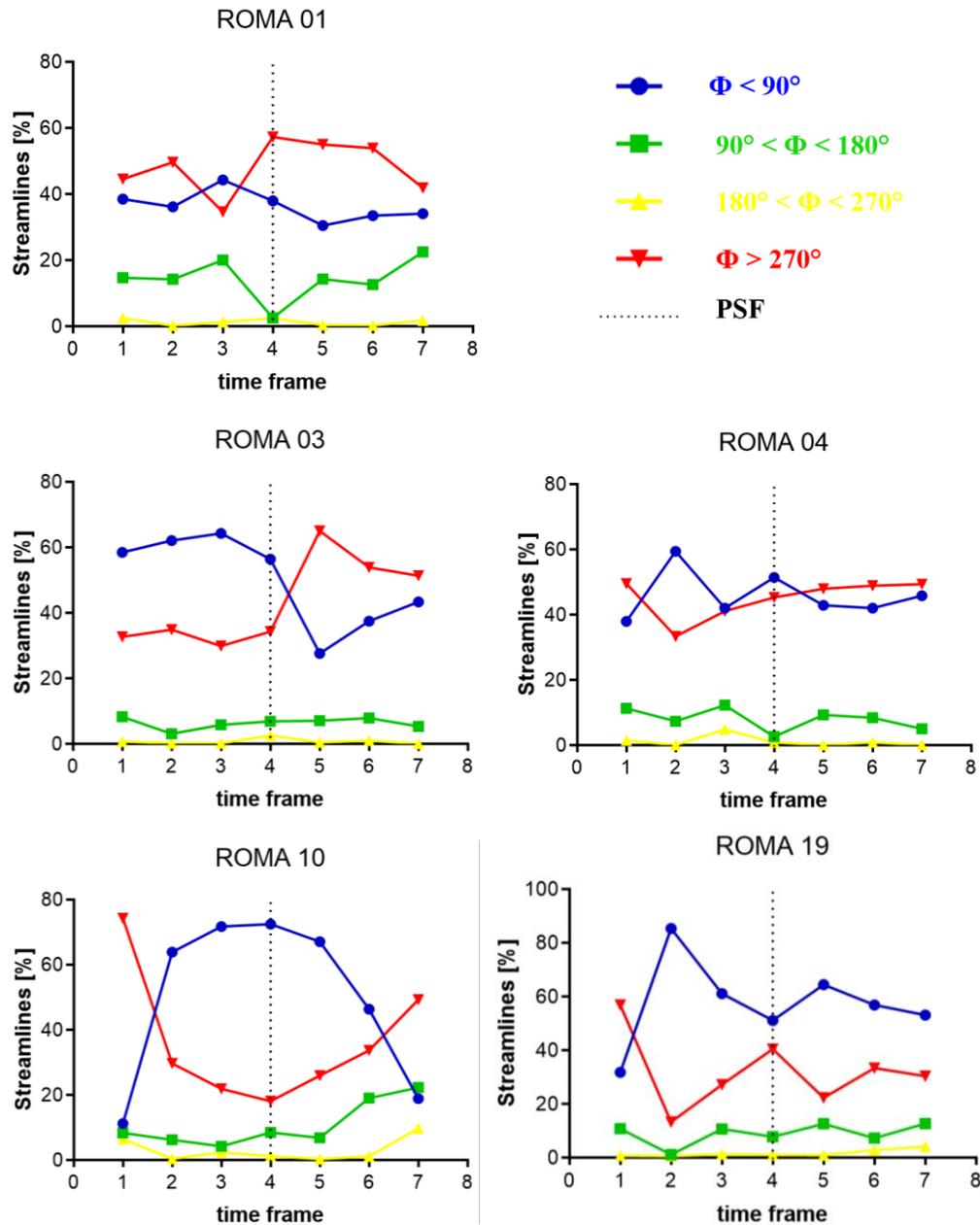


Figura 52: andamento temporale percentuale delle streamline per i 4 cluster di rotazioni nei 5 dataset analizzati temporalmente.

Sui dataset RO01, RO03, RO04 e RO19 è possibile osservare un trend comune: un aumento della percentuale di streamline con rotazione superiore a 270° man mano che dal frame temporale numero ci si avvicina al PSF (corrispondente al frame 4 per tutti i dataset RO analizzati). Il trend opposto si può osservare in parallelo per le streamline approssimativamente rettilinee ($\phi < 90^\circ$) sui 4 dataset in questione.

Considerazioni opposte si possono fare per il dataset RO10, per il quale le streamline approssimativamente rettilinee hanno una percentuale maggiore nella fase centrale della sistole, intorno al PSF. Al contrario, le streamline a piena vorticosità ($\phi > 270^\circ$) assumono una percentuale inferiore nella fase centrale della sistole.

<i>MEDIA</i>	RO01	RO03	RO04	RO10	RO19
$\Phi < 90^\circ$	36.364	49.917	43.140	50.177	57.608
$90^\circ < \phi < 180^\circ$	14.353	6.281	10.317	10.714	8.926
$180^\circ < \phi < 270^\circ$	1.215	0.711	0.963	3.041	1.562
$\Phi > 270^\circ$	48.068	43.091	45.580	36.069	31.904

Tabella 9: valori di media temporale calcolata per le percentuali di streamline relative ad ogni classe di rotazione per i dataset RO.

<i>STD DEV</i>	RO01	RO03	RO04	RO10	RO19
$\Phi < 90^\circ$	4.447	13.944	7.257	25.649	16.122
$90^\circ < \phi < 180^\circ$	6.324	1.776	3.404	6.960	4.078
$180^\circ < \phi < 270^\circ$	0.988	0.867	1.699	3.598	1.305
$\Phi > 270^\circ$	8.175	13.503	5.967	19.609	13.933

Tabella 10: valori di deviazione standard temporale calcolata per le percentuali di streamline relative ad ogni classe di rotazione per i dataset RO.

Dalla Tabella 9 si può osservare che la media temporale calcolata per ogni classe di rotazione su ogni dataset varia tra il 36% e il 50% per la classe $\phi < 90^\circ$, tra 6% e 14.5% per la classe $90^\circ < \phi < 180^\circ$, tra 0.7% e 3% per la classe $180^\circ < \phi < 270^\circ$ e tra il 32% e il 48% per la classe $\phi > 270^\circ$: le streamline sono prevalentemente distribuite tra le classi di moto rettilineo ($\phi < 90^\circ$) e di moto a vorticosità sviluppata ($\phi > 270^\circ$).

I dati riportati in Tabella 10 riportano inoltre che la deviazione standard temporale è elevata per le stesse due classi di rotazioni, con un massimo di 25.7 sulla classe $\phi < 90^\circ$ e di 19.6 per la classe $\phi > 270^\circ$, in contrapposizione alle altre due classi che mostrano valori massimi di deviazione standard temporale pari a 6.3 ($90^\circ < \phi < 180^\circ$) e 3.6 ($180^\circ < \phi < 270^\circ$). Questo trend evidenzia che nel corso della fase di sistole vi sono modifiche fluidodinamiche che portano prevalentemente allo sviluppo di moti a vorticosità sviluppata anziché parziale.

5.5.3 Dataset RO: valutazione delle vorticosità su 3 piani differenti

La clusterizzazione delle streamlines nelle 4 classi di rotazione è stata effettuata per i 6 dataset RO su tre piani differenti nel PSF, al fine di indagare variazioni spaziali della distribuzione delle vorticosità. In Figura 53 sono riportate graficamente le clusterizzazioni delle streamline relative al piano passante per gli osti coronarici ($\alpha = 0$), il piano ruotato di 20° in senso antiorario rispetto ad esso ($\alpha = +20^\circ$) e in senso orario ($\alpha = -20^\circ$).

Per i dataset RO01, RO03, RO04 si osservano variazioni fino al 40% della numerosità di streamlines (per RO01) appartenenti alle classi $\phi < 90^\circ$ e $\phi > 270^\circ$, mentre il numero di streamlines appartenenti alle classi $90^\circ < \phi < 180^\circ$ e $180^\circ < \phi < 270^\circ$ presenta una variazione quasi nulla sui 3 piani, con un valore massimo del 10% della numerosità delle streamline (per RO04).

Per i dataset RO06, RO10, RO19 si osserva invece un trend circa costante su tutte le 4 classi di clusterizzazione, con una variazione massima del 10% della numerosità delle streamline per le classi $\phi < 90^\circ$ e $\phi > 270^\circ$ e una variazione massima di 5 punti sulla distribuzione percentuale delle streamline sulle classi $90^\circ < \phi < 180^\circ$ e $180^\circ < \phi < 270^\circ$.

Come osservato per le distribuzioni temporali sui singoli dataset, la percentuale di streamline rettilinee ($\phi < 90^\circ$) e a vorticosità sviluppata ($\phi > 270^\circ$) è nettamente superiore rispetto a quella delle altre due classi per tutti i dataset su ognuno dei piani osservati.

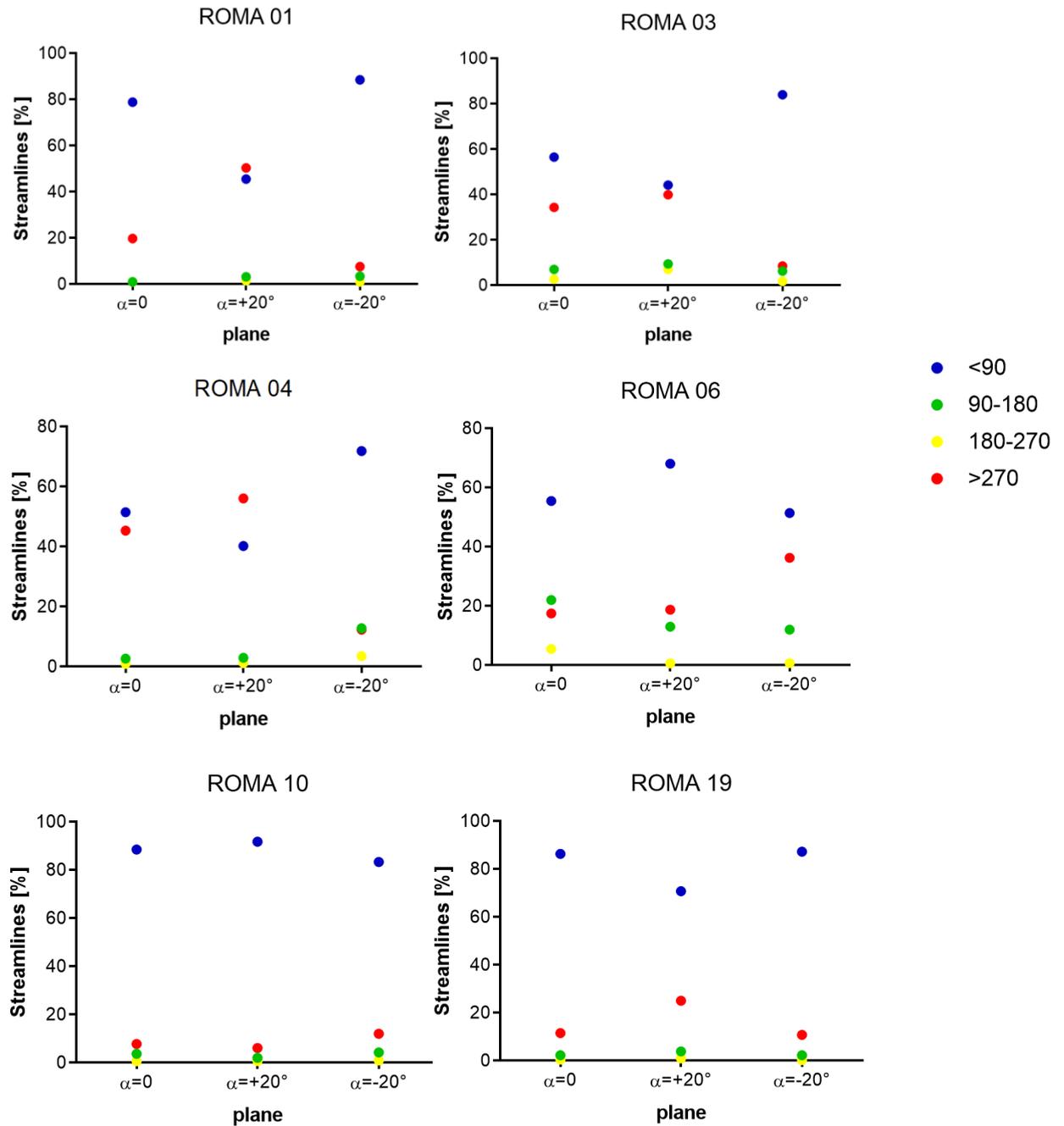


Figura 53: distribuzione delle streamline nelle 4 classi di rotazione per i dataset RO sui 3 piani identificati all'interno del bulbo aortico a PSF.

Capitolo 6

Discussioni e Conclusioni

In questo ultimo capitolo vengono discussi i risultati ottenuti per questo progetto di tesi al fine di metterne in evidenza gli aspetti rilevanti e discuterne la validità. Vengono inoltre discussi i limiti riscontrati nel corso del lavoro e i possibili sviluppi futuri.

6.1 Discussione dei risultati

6.1.1 Segmentazione semi-automatica

L'algoritmo implementato per la segmentazione semi-automatica dell'aorta da immagini 4D-flow è stato applicato con successo ai 13 dataset delle categorie RO (con pseudoseni di Valsalva) e NY (senza pseudoseni di Valsalva) nonostante l'eterogeneità delle immagini componenti i dataset. Per tutti i pazienti si è ottenuta una maschera statica dell'aorta (con risoluzione non temporale) ed è stato possibile separare il volume aortico dall'adiacente volume dell'arteria polmonare. Il processo di segmentazione di un singolo dataset 4D-flow MRI nel solo istante di picco sistole (PSF) ha avuto una durata di circa 4 minuti, escludendo le eventuali correzioni manuali.

L'algoritmo implementato per la segmentazione semi-automatica della radice aortica da immagini CINE MRI è stato applicato con successo a 5 dei 6 dataset RO. Un dataset RO ha richiesto la segmentazione manuale a causa della ridotta qualità delle immagini CINE di partenza. Per ogni dataset, la segmentazione del bulbo aortico è stata ottenuta con successo per 7 frame del ciclo cardiaco corrispondenti ai frame sistolici ($PSF \pm 3$) e fornendo una maschera binaria dinamica. L'algoritmo di segmentazione semi-automatica si è rilevato in grado di evidenziare il profilo trilobato del bulbo e definire accuratamente la geometria del contorno in prossimità degli osti coronarici. La segmentazione del bulbo aortico su un solo frame temporale ha richiesto mediamente 2 minuti, includendo le eventuali correzioni manuali, 45 secondi escludendo il tempo necessario alle correzioni apportate dall'utente.

Per i dataset RO, la geometria del bulbo segmentata dalle immagini CINE è stata sovrapposta alla segmentazione dell'aorta ottenuta dalle immagini 4D-flow a PSF. La co-registrazione delle due maschere nel sistema di riferimento dei dati 4D-flow è avvenuta con successo per le geometrie a PSF, a meno di leggeri disallineamenti tra le 4 slice componenti la segmentazione del bulbo. La traslazione reciproca tra i centroidi del bulbo sulle diverse slice non è imputabile al processo di segmentazione, ma è da attribuire al protocollo di acquisizione dei dataset CINE che si articola su diverse apnee del paziente, con conseguenti spostamenti dello stesso. Per tutti i dataset RO la risoluzione spaziale delle segmentazioni di aorta e bulbo aortico è stata uniformata in termini di dimensionamento dei voxel. Questo processo automatico è stato effettuato con successo su tutti i 6 pazienti RO.

6.1.2 Confronto con la segmentazione manuale

Ogni dataset RO e NY è stato sottoposto a confronto tra la segmentazione semi-automatica ottenuta tramite il tool implementato e le maschere ottenute da segmentazione manuale in uno studio di Gaudino et al.⁵⁰ La segmentazione manuale è assunta come il gold standard a cui la segmentazione automatica deve tendere idealmente.

La similarità tra le due segmentazione è stata quantificata tramite il coefficiente di Dice che assume valore 1 per popolazioni identiche e valore 0 per popolazioni totalmente dissimili. Nel caso in esame, le due popolazioni sono costituite dalla ROI manuale e la ROI automatica definite per ogni paziente a PSF.

Uno studio di Zijdenbos et al. riporta che per coefficienti di Dice superiori a 0.7 le due popolazioni in esame possono essere ritenute sufficientemente simili.⁶³ Dunque tale valore è stato assunto come soglia significativa per la valutazione in esame: tutti i dataset hanno ottenuto un valore superiore a 0.7 per il coefficiente di DICE calcolato.

In particolare, il coefficiente di Dice tridimensionale $DICE_{3D}$ calcolato per i dataset RO ha fornito un valor medio di 0.792, mentre per la categoria NY il valor medio calcolato è di 0.853, confermando che la segmentazione manuale ha agito in modo più accurato sui dataset della categoria NY (in termini di similarità con il gold standard) rispetto alla categoria RO. Tale osservazione può essere effettuata anche qualitativamente osservando le rappresentazioni tridimensionali delle segmentazioni in questione.

Il coefficiente di Dice calcolato sulle singole slice ($DICE_{2D}$) è stato valutato sotto forma di media e deviazione standard sul totale delle slice di ogni dataset ($MEAN_{2D}$, STD_{2D}). Per la categoria NY l'indice $MEAN_{2D}$ calcolato è 0.823 mentre per la categoria RO è 0.776, riflettendo le considerazioni espresse per il coefficiente $DICE_{3D}$.

L'indice STD_{2D} relativo ai dataset NY assume valore medio pari a 0.089 mentre per i dataset RO si è calcolato un valore pari a 0.114. Tali valori di deviazione standard indicano che per la categoria NY l'accuratezza fornita dalla segmentazione automatica presenta una maggiore continuità inter-slice rispetto alla categoria RO.

La differente accuratezza nella segmentazione automatica sulle due categorie è imputabile alla presenza della geometria del bulbo aortico (da CINE) nei dataset RO, il cui

riposizionamento sulla geometria aortica (da 4D-flow) comporta l'introduzione nella geometria stessa di zone ad elevata curvatura e discontinuità geometrica, che sono invece raccordate accuratamente nella corrispondente segmentazione manuale.

6.1.3 Valutazione della vorticosità nella radice aortica

L'analisi statistica effettuata ha permesso di quantificare la percentuale di streamline rettilinee, parzialmente o completamente vorticose per tutti i soggetti delle categorie NY e RO a PSF. L'analisi delle streamline è stata effettuata su piani passanti per i due seni coronarici, al fine di cogliere al meglio la fluidodinamica all'interno degli stessi.

La categoria NY presenta streamline prevalentemente rettilinee (mediana 90.73%), in numero superiore rispetto alla categoria RO (mediana 67.57%, p-value 0.0047). Le streamline con rotazione superiore ai 270° sono maggiormente numerose per la categoria RO (mediana 18.48%) rispetto alla categoria NY (mediana 9.04%, p-value 0.035).

La categoria RO dimostra quindi un moto con vorticosità sviluppata in misura molto maggiore rispetto alla categoria NY. Come suggerito da diversi studi di letteratura, tale diversità è imputabile alla presenza nei dataset RO degli pseudoseni di Valsalva, ritenuti fondamentali per lo sviluppo di pattern fluidodinamici simili alla realtà fisiologica (senza protesi), di fondamentale importanza per la perfusione delle arterie coronariche e di conseguenza per la corretta perfusione e nutrimento del miocardio.^{21,23}

La clusterizzazione delle vorticosità è stata confrontata con l'analoga analisi statistica effettuata in uno studio di Gaudino et al.⁵⁰ sui medesimi dataset utilizzando per ognuno di essi un processo di segmentazione manuale. Il confronto visivo con le rappresentazioni grafiche relative a tale analisi statistica ha evidenziato che la suddivisione in classi per le streamline fornisce un trend molto simile, con moti vorticosi altamente sviluppati per la categoria RO e prevalentemente rettilinei per la categoria NY. Questo confronto positivo dimostra la bontà della segmentazione automatica ottenuta con il tool implementato in termini di accuratezza nell'identificazione di grandezze emodinamiche.

La maschera binaria implementata da immagini CINE per la radice aortica dei pazienti RO ha consentito di effettuare la quantificazione dinamica dei pattern di vorticosità nella radice per tale categoria. I trend osservati nelle rappresentazioni grafiche dimostrano che nel corso

della fase di sistole vi è un progressivo aumento della percentuale di streamline vorticose a danno della porzione di streamline rettilinee man mano che ci si avvicina all'istante di picco sistole. Tale risultato è in accordo con i dati riportati in letteratura, secondo cui a picco sistole si verifica un acuirsi dei moti rotazionali nei seni di Valsalva dovuti alle elevate velocità determinate dal jet sistolico di eiezione.

Variando il piano di indagine di $\pm 20^\circ$ rispetto a quello passante per i due seni coronarici, la clusterizzazione delle vorticosità sui dataset RO può subire notevoli variazioni in termini di identificazione della vorticosità delle streamline. Si sono ottenuti infatti valori estremamente variabili per i diversi dataset, che non presentano un trend comune. Risulta quindi di fondamentale importanza effettuare questo genere di analisi tramite definizione metodica dei piani di indagine. In tal caso si è selezionato metodicamente il piano perpendicolare al piano valvolare e passante per gli osti coronarici dei seni di Valsalva.

6.2 Aspetti innovativi

Il tool sviluppato rappresenta uno strumento innovativo per la segmentazione automatica dell'aorta toracica da immagini MRI, che nella pratica clinica viene solitamente segmentata manualmente. L'utilizzo di algoritmi di segmentazione automatica si pone l'obiettivo di snellire le tempistiche di segmentazione e ridurre la variabilità intra- e inter-operatore.

Le due piattaforme implementate consentono di segmentare in modo semi-automatico la geometria aortica e quella del bulbo aortico separatamente, rispettivamente da immagini 4D-flow e CINE MRI. In entrambe le piattaforme è richiesta una minima interazione con l'utente, consentendo allo stesso tempo ad un utente esperto di personalizzare la segmentazione acquisita.

L'aspetto fortemente innovativo del tool implementato è costituito dalla sovrapposizione delle due segmentazioni automatiche così ottenute (bulbo aortico e aorta toracica), intersecando le geometrie provenienti dai due diversi tipi di immagini MRI (CINE e 4D-flow). L'operazione di intersezione avviene anch'essa in modo automatico, sfruttando le informazioni spaziali contenute nei campi testuali di cui entrambi i set di immagini sono dotati.

La geometria aortica viene in tal modo arricchita di dettaglio nella zona del bulbo aortico, in cui la sola segmentazione da dati 4D-flow dimostra un risultato poco accurato.

In particolare, il tool di segmentazione del bulbo aortico consente di acquisire dalle immagini CINE una maschera temporale, su tutti i frame del ciclo cardiaco, da utilizzare successivamente come regione di interesse per valutazioni fluidodinamiche dai dati 4D-flow. Questa funzionalità, a quanto noto non descritta precedentemente in letteratura per altri tool di segmentazione, si rivela particolarmente utile per indagare gli sviluppi temporali della fluidodinamica in aorta nelle diverse fasi del ciclo cardiaco.

La quantificazione della vorticosità con risoluzione temporale e con confronto tra le due popolazioni di dataset è stata effettuata allo scopo di essere utilizzata come metodo di valutazione della bontà della segmentazione ottenuta. I dati di vorticosità quantificati si sono rivelati sufficientemente simili ai valori riportati in letteratura, da poter considerare il metodo implementato un valido strumento, a valle di una robusta validazione dello stesso su popolazioni più numerose.

6.3 Limiti e sviluppi futuri

Il metodo implementato necessita di ulteriori operazioni di validazione su popolazioni più ampie al fine di quantificare in modo più robusto la sua accuratezza. È necessario inoltre implementare e validare un processo di co-registrazione delle due maschere più robusto, in grado di ottemperare al disallineamento inter-slice sui dataset CINE e all'eventuale errato posizionamento del bulbo aortico rispetto a quello dell'aorta toracica nello spazio 4D-flow. Tali limitazioni sono dovute a problemi legati alle fasi di acquisizione delle immagini e non è stato possibile superarle nel corso di questo progetto, portando all'esclusione di alcuni dataset dallo studio.

In questo progetto, si è osservato che le traslazioni temporali del bulbo durante il ciclo cardiaco non sono trascurabili e sono superiori alla risoluzione spaziale del 4D-flow. Per questo motivo, non è stato possibile intersecare le due segmentazioni di aorta e bulbo sui diversi istanti temporali del ciclo cardiaco, ma unicamente a picco sistole. Un interessante sviluppo futuro consiste nello sviluppo di un tool che consenta di effettuare con risoluzione temporale l'operazione di co-registrazione, applicando al tratto di aorta ascendente una roto-

traslazione che consenta ad essa di intersecare la corretta posizione del bulbo nel frame temporale analizzato.

6.4 Conclusioni

In questo lavoro di tesi è stato sviluppato in MATLAB un tool per la segmentazione automatica dell'aorta toracica a partire da immagini di risonanza magnetica CINE MRI e 4D-flow MRI, predisponendo la definizione della geometria del bulbo aortico dalle prime e dell'intera aorta toracica dalle seconde.

Per il bulbo aortico è stato implementato un algoritmo che consente la definizione di una segmentazione dinamica lungo i diversi istanti del ciclo cardiaco. Sono stati inoltre predisposti algoritmi di co-registrazione della geometria del bulbo aortico nel sistema di riferimento 4D-flow e adattamento alla risoluzione spaziale di quest'ultimo. Per il frame di picco sistole, si è inoltre predisposta l'integrazione delle geometrie di aorta e bulbo, mentre per i frame temporali diversi dal picco sistole non si è predisposta integrazione delle geometrie ma unicamente la registrazione del bulbo, al fine di consentirne l'utilizzo come regione di interesse per valutazioni fluidodinamiche.

Il software presenta un'interfaccia di facile utilizzo per consentire all'utente di accedere e interagire con le diverse funzionalità di segmentazione e co-registrazione per le due tipologie di immagini MRI.

Il tool implementato è stato usato per la segmentazione di 13 dataset relativi a pazienti portatori di graft dell'aorta ascendente, di cui 6 con ricostruzione di pseudo-seni di Valsalva e 7 con protesi tubulare a sezione costante.

Per valutarne la bontà, la segmentazione automatica è stata comparata con la segmentazione manuale ottenuta sugli stessi dataset, tramite l'uso del coefficiente di similarità di Dice, che ha fornito risultati ottimali per tutti i dataset analizzati, attestando la sufficiente accuratezza della segmentazione semi-automatica.

Un'ulteriore valutazione della segmentazione ottenuta è stata effettuata da un punto di vista fluidodinamico, calcolando i pattern di vorticosità nella regione del bulbo e in particolare nei seni di Valsalva. La valutazione della vorticosità ha consentito un confronto tra i diversi

pattern fluidodinamici delle due popolazioni analizzate (con e senza pseudo-seni) e il loro confronto con precedenti studi di letteratura effettuati con gli stessi dataset partendo da segmentazione manuale. I risultati fluidodinamici ottenuti si sono rivelati altamente simili a quelli ottenuti tramite segmentazione manuale sugli stessi pazienti.

La valutazione delle vorticosità nella radice aortica è stata effettuata su istanti temporali consecutivi della fase di sistole e su differenti piani di acquisizione sulla radice aortica nell'istante di picco sistolico, al fine di indagare la variabilità fluidodinamica temporale e spaziale. I risultati ottenuti si sono rivelati in accordo con quelli riportati in letteratura.

In conclusione, il tool implementato può essere considerato un valido strumento per la segmentazione dell'aorta toracica al fine di consentire una più agevole e veloce analisi fluidodinamica dei dati 4D-flow e ricavarne indici emodinamici di grande interesse in ambito clinico-diagnostico. Le potenzialità delle immagini 4D-flow MRI e l'elevato grado di dettaglio delle immagini CINE MRI trovano nella segmentazione automatica combinata un valido alleato che ne consente l'accessibilità a utenti meno esperti e ne promuove l'utilizzo clinico.

Bibliografia

¹ C. L. Stanfield, W. J. Germann, M. J. Niles e J. G. Cannon, *Principles of human physiology*, London: Pearson Benjamin Cummings, 2005.

² G. Rindi e E. Manni, *Fisiologia umana*, UTET, 2005.

³ K. J. Grande, R. P. Cochran, P. G. Reinhall e K. S. Kunzelman, «Stress variations in the human aortic root and valve: the role of anatomic asymmetry,» *Annals of biomedical engineering*, vol. 26, n. 4, pp. 534-545, 1998.

⁵ E. I. Charitos e H. H. Sievers, «Anatomy of the aortic root: implications for valve sparing surgery,» *Ann Cardiothorac Surg*, vol. 2, n. 1, pp. 53-56, 2013.

⁶ P. W. M. Fedak, S. Verma, T. E. David, R. L. Leask, R. D. Weisel e J. Butany, «Clinical and Pathophysiological Implications of a Bicuspid Aortic Valve» *Circulation*, vol. 106, pp. 900-904, 2002.

⁷ B. Bellhouse e F. Bellhouse, «Mechanism of closure of the aortic valve,» *Nature*, vol. 217, pp. 86-87, 1968.

⁸ M. J. Thubrikar, *The Aortic Valve*, Boca Raton, Florida, US: CRC Press, Inc., 1981.

⁹ P. Dagum, G. R. Green, F. J. Nistal, G. T. Daughters, T. A. Timek, L. E. Foppiano, A. F. Bolger, N. B. Ingels e D. C. Miller, «Deformational dynamics of the aortic root modes and physiologic determinants,» *Circulation*, vol. 100(suppl 2), pp. II-54, 1999.

¹⁰ R. J. Brewer, J. D. Deck, B. Capati e S. Nolan, «The dynamic aortic root, its role in aortic valve function,» *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*, vol. 72, n. 3, pp. 413-417, 1976.

¹¹ D. Berdajs, P. Lajos e M. Turina, «The anatomy of the aortic root,» *Cardiovascular surgery*, vol. 10, n. 4, pp. 320-327, 2002.

¹² Joseph S. Coselli, Paulo L. Moreno, *Descending and Thoracoabdominal Aneurysm*, in *Cardiac surgery in the adult*, 2003, pp. 1169-1190.

¹³ Criado FJ, *Aortic Dissection, A 250-year Perspective*, 8th *Current Trends in Aortic and Cardiothoracic Surgery*, 6-38, 2011

¹⁴ Grewal N, Gittenberger-de Groot AC, *Pathogenesis of Aortic Wall Complications in Marfan Syndrome*, *Cardiovascular Pathology* 33 (2018) 62–69

¹⁵ Bentall H, De Bono A. *A technique for complete replacement of the ascending aorta*. *Thorax*. 1968;23:338-9.

¹⁶ Westaby S, Cecil B. *Surgery of the thoracic aorta*. In: Westaby S, ed. *Landmarks in cardiac surgery*. Oxford: Isis Medical Media; 1997. p. 223.

¹⁷ Tan ME, Dossche KM, Morshuis WJ, Knaepen PJ, Defauw JJ, van Swieten HA, et al. *Operative risk factors of type A aortic dissection: analysis of 252 consecutive patients*. *Cardiovasc Surg*. 2003;11:277-85.

¹⁸ Cochran, R. P., Kunzelman, K. S., Eddy, A. C., Hofer, B. O., Verrier, E. D., & Valley, O. (1995). *Modified conduit preparation creates a pseudosinus in an aortic valve-sparing procedure for aneurysm of the ascending aorta*". *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*, 109/6.

¹⁹ David TE, Feindel CM. *An aortic valve-sparing operation for patients with aortic incompetence and aneurysm of the ascending aorta*. *J THORAC CARDIOVASC SURG* 1992;104:617-22.

²⁰ Gaudino, M., Di Franco, A., Weltert, L., Benedetto, U., Lau, C., Gambardella, I., ... Girardi, L. N. (2017). "The role of neo-sinus reconstruction in aortic valve-sparing surgery". *Journal of Cardiac Surgery*, 32(6), 328–333.

²¹ De Paulis, R., De Matteis, G. M., Nardi, P., Scaffa, R., Bassano, C., & Chiariello, L. (2002). "Analysis of valve motion after the reimplantation type of valve-sparing procedure (David I) with a new aortic root conduit". *Annals of Thoracic Surgery*, 74(1), 53–57.

²² Salica, A., Pisani, G., Morbiducci, U., Scaffa, R., Massai, D., Audenino, A., ... De Paulis, R. (2016). "The combined role of sinuses of Valsalva and flow pulsatility improves energy loss of the aortic valve". *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*, 49(4), 1222–1227.

²³ Weltert, L., De Paulis, R., Scaffa, R., Maselli, D., Bellisario, A., & D'Alessandro, S. (2009). "Re-creation of a sinuslike graft expansion in Bentall procedure reduces stress at the coronary button anastomoses: A finite element study". *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 137(5), 1082–1087.

²⁴ De Paulis, R., Salica, A., Pisani, G., Morbiducci, U., Weltert, L., & Maselli, D. (2013). "Hemodynamics of the aortic valve and root: implications for surgery". *Annals of Cardiothoracic Surgery*, 2(1), 40–3.

²⁵ G. Coppini, S. Diciotti e V. Guido, *Bioimmagini, Pàtron*, 2012.

²⁶ T. G. Gleeson, I. Mwangi, S. J. Horgan, A. Cradock, P. Fitzpatrick e J. G. Murray, «Steady-state free-precession (ssfp) cine mri in distinguishing normal and bicuspid aortic valves,» *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, vol. 28, n. 4, pp. 873-878, 2008.

²⁷ U. Morbiducci, P. Raffaele, G. Rizzo, M. Cadioli, A. Esposito, F. M. Montevicchi e A. Redaelli, «Mechanistic insight into the physiological relevance of helical blood flow in the human.

²⁸ M. A. Bernstein, K. F. King e X. J. Zhou, *Handbook of MRI Pulse Sequences*, Elsevier, 2004.

²⁹ M. B. Srichai, R. P. Lim, S. Wong e V. S Lee, «Cardiovascular applications of phase-contrast mri,» *American Journal of Roentgenology*, vol. 192, n. 3, pp. 662-675, 2009.

³⁰ Markl M, Frydrychowicz A, Kozerke S, Hope M, Wieben O. 4D-flow MRI. *J Magn Reson Imaging*. 2012 Nov;36(5):1015-36. doi: 10.1002/jmri.23632. Review.

³¹ S. Petersson, P. Dyverfeldt e T. Ebbers, «Assessment of the accuracy of MRI wall shear stress estimation using numerical simulations.,» *J Magn Reson Imaging*, vol. 36, n. 1, pp. 128-38, 2012.

³² L. Boussel, V. Rayz, A. Martin, G. Acevedo-Bolton, M. T. Lawton, R. Higashida, W. S. Smith, W. L. Young e D. Saloner, «Phase-contrast magnetic resonance imaging measurements in intracranial aneurysms in vivo of flow patterns, velocity fields, and wall shear stress: comparison with computational fluid dynamics,» *Magn Reson Med*, vol. 61, n. 2, p. 409–417, 2009.

³³ Richter Y, Edelman ER, «Cardiology is flow,» *Circulation* 2006, n. 113, p. 2679–2682, 2006.

³⁴ Morbiducci U, Ponzini R, Rizzo G, Cadioli M, Esposito A, De Cobelli F, Del Maschio A, Montecvecchi FM, Redaelli A, «In vivo quantification of helical blood flow in human aorta by time-resolved three-dimensional cine phase contrast magnetic resonance imaging» *Annals of biomedical engineering*, vol. 37, n. 3, pp. 516-531, 2009.

³⁵ Stein PD, Sabbah HN, «Turbulent blood flow in the ascending aorta of humans With normal and diseased aortic valves,» *Circulation research*, vol. 39, n. 1, pp. 58-65, 1976.

³⁶ Kilner PJ, Yang GZ, Mohiaddin RH, Firmin DN e Longmore DB, «Helical and retrograde secondary flow patterns in the aortic arch studied by three-directional magnetic resonance velocity mapping,» *Circulation*, vol. 88, p. 2235–2247, 1993.

³⁷ Markl M, Harloff A, Bley TA, Zaitsev M, Jung B, Weigang E, Langer M, Hennig, J e Frydrychowicz A. «Time-resolved 3D MR velocity mapping at 3T: improved navigator-gated assessment of vascular anatomy and blood flow,» *J Magn Reson Imaging*, vol. 25, pp. 824-831, 2007.

³⁸ Mahadevia R, Barker AJ, Schnell S, Entezari SP, Kansal P, Fedak PW, Malaisrie SC, McCarthy P, Collins J, Carr J e Markl M, «Bicuspid aortic cusp fusion morphology alters aortic three-dimensional outflow patterns, wall shear stress, and expression of aortopathy,» *Circulation*, vol. 129, n. 6, pp. 673-682, 2014.

³⁹ Hope TA, Markl M, Wigstrom L, Alley MT, Miller DC, Herfkens RJ, «Comparison of flow patterns in ascending aortic aneurysms and volunteers using four-dimensional magnetic Resonance velocity mapping,» *J. Magn. Reson. Imaging*, vol. 26, n. 6, p. 1471–1479, 2007.

⁴⁰ Markl M, Draney MT, Hope MD, Levin JM, Chan FP, Alley MT, Pelc NJ, Herfkens RJ, «Time-resolved 3-dimensional velocity mapping in the thoracic aorta: visualization of 3-directional blood flow patterns in healthy volunteers and patients» *J. Comput. Assist. Tomogr*, vol. 28, n. 4, p. 459–468, 2004.

⁴¹ Frydrychowicz A, Harloff A, Jung B, Zaitsev M, Weigang E, Bley TA, Langer M, Hennig J e Markl M, «Time-resolved, 3-dimensional magnetic resonance flow analysis at 3 T: visualization of normal and pathological aortic vascular haemodynamics,» *J. Comput. Assist. Tomogr.*, vol. 31, n. 1, p. 9–15, 2007.

⁴² Markl M, Draney MT, Miller DC, Levin JM, Williamson EE, Pelc NJ, Liang DH e Herfkens RJ, «Time-resolved three-dimensional magnetic resonance velocity mapping of aortic flow in healthy volunteers and patients after valve-sparing aortic root replacement,» *J. Thorac. Cardiovasc. Surg*, vol. 130, n. 2, p. 456–463, 2005.

⁴³ Dobson MJ, Hartley RW, Ashleigh R, Watson Y, Hawnaur JM. "MR angiography and MR imaging of symptomatic vascular malformations". *Clin Radiol* 1997;52:595–602.

⁴⁴ Price RR, Creasy JL, Lorenz CH, Partain CL. "Magnetic resonance angiography techniques". *Invest Radiol* 1992;27(suppl 2):S27–32.

⁴⁵ Nayler GL, Firmin DN, Longmore DB. "Blood flow imaging by cine magnetic resonance". *J Comput Assist Tomogr* 1986;10:715–722.

⁴⁶ Hood MN, Ho VB, Corse WR. Three-dimensional phase-contrast magnetic resonance angiography: a useful clinical adjunct to gadolinium-enhanced three-dimensional renal magnetic resonance angiography? *Mil Med* 2002;167:343–349.

⁴⁷ Sherrah AG, Callaghan FM, Puranik R, Jeremy RW, Bannon PG, Valley MP, Grieve SM, "Multi-velocity encoding four-dimensional flow magnetic resonance imaging in the assessment of chronic aortic dissection". *Aorta (Stamford)*. 2017 Jun 1;5(3):80-90. doi: 10.12945/j.aorta.2017.16.046. eCollection 2017 Jun

⁴⁸ MATLAB, The MathWorks Inc., Natick, MA, United States

⁴⁹ Piatti F, Sturla F, Bissel MM, Pirola S, Lombardi M, Nesteruk I, Della Corte A, Redaelli ACL, Votta E. "4d-flow Analysis of BAV-related fluid-dynamic alterations: evidences of wall shear stress alterations in absence of clinically-relevant aortic anatomical remodelling". *Front Physiol*. 2017 Jun 26;8:441. doi: 10.3389/fphys.2017.00441. eCollection 2017.

⁵⁰ Gaudino M, Sturla F, Lau C, Piatti F, Weinsaft JW, Weltert L, Votta E, Galea N, Chirichilli I, Di Franco A, Catalano C, Francone M, Redaelli ACL. "Alteration in aortic flow after valve sparing root replacement with or without neo-sinuses reconstruction".

⁵¹ O'Donnell L. "Semi-automatic medical image segmentation", Doctoral dissertation, Massachusetts institute of Technology, 2001.

⁵² Rahman h, Rahman SU, Din F. “Automatic segmentation of the Aorta in Cardiac Medical Images”. *The Nucleus* 54, No. 2 (2017) 90-96

⁵³ Otsu N. “A threshold selection method from Gray-Level Histograms” *IEEE Transactions on Systems, Man, and Cybernetics*, 9(1):62–66, 1979.

⁵⁴ Bock J, Frydrychowicz A, Stalder AF, Bley TA, Burkhardt H, Hennig J, Markl M. “4D Phase Contrast MRI at 3 T: Effect of Standard and Blood-Pool Contrast Agents on SNR, PC-MRA, and Blood Flow visualization”. *Magnetic Resonance in Medicine* 63:330–338 (2010)

⁵⁵ S. Pirola. “Valutazione clinica mediante 4D-flow MRI delle alterazioni fluidodinamiche indotte da bicuspidia valvolare aortica nell’aorta ascendente”, Politecnico di Milano, 2015.

⁵⁶ Bustamante M, Petersson S, Eriksson J, Alehagen U, Dyverfeldt P, Carlhall CJ, Ebbers T. “Atlas-based analysis of 4D-flow CMR: automated vessel segmentation and flow quantification”. *Journal of CardiovascularMagnetic Resonance* (2015) 17:87

⁵⁷ Plumet J, Andersson M, Janssen G, de Xivry JO, Knutsson H, Macq B. “Image registration using the Morpohn algorithm: an ITK implementation”, *Insight Journal*, 2009.

⁵⁸ Bustamante M, Gupta V, Carlhall CJ, Ebbers T. “4D phase contrast magnetic resonance Cardio Angiography (4D PC-MRA) Creation from 4D-flow MRI”. *Springer International Publishing AG 2016 S. Ourselin et al. (Eds.): MICCAI 2016, Part III, LNCS 9902, pp. 519–526, 2016.*

⁵⁹ Python, Python Software Foundation, Wilmington, Delaware, United States

⁶⁰ Volonghi P, Tresoldi D, Cadioli M, Usuelli A, Ponzini R, Morbiducci U, Esposito A, Rizzo G. “Automatic extraction on three-dimensional thoracic aorta geometric model from phase contrast MRI for Morphometric and Hemodynamic Characterization”. *Magnetic Resonance in Medicine* 75:873–882 (2016)

⁶¹ Persson M, Solem JE, Markenroth K, Svensson J, Heyden A. “Phase contrast MRI segmentation using velocity and intensity”, Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2005

⁶² Plonek T, Berezowski M, Kurcz J, Podgoroski P et al. “The evaluation of the aortic annulus displacement during cardiac cycle using magnetic resonance imaging” *BMC Cardiovascular Disorders* (2018) 18:154

⁶³ Zijdenbos AP, Dawant BM, Margolin RA, Palmer AC. Morphometric Analysis of White Matter Lesions in MR Images: Method and Validation. *IEEE TRANSACTIONS ON MEDICAL IMAGING*, VOL. 13, NO. 4, DECEMBER 1994