



UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI GENOVA

XXXI CICLO DI DOTTORATO IN REUMATOLOGIA PEDIATRICA

TESI DI DOTTORATO

**Sviluppo di un tool automatico per  
l'individuazione con risonanza magnetica del  
livello di attività di malattia  
nei pazienti affetti da artrite idiopatica  
giovanile in remissione clinica**

Relatore: Chiar.<sup>ma</sup> Prof.ssa Clara MALATTIA

Dottoranda: Dott.ssa Mariangela RINALDI

## Sommario

<b>ABSTRACT</b> .....	3
<b>INTRODUZIONE</b> .....	3
<b>OBIETTIVI</b> .....	3
<b>METODI</b> .....	4
<b>RISULTATI</b> .....	4
<b>CONCLUSIONI</b> .....	5
<b>LEGENDE</b> .....	7
<b>INTRODUZIONE</b> .....	9
<b>APPROCCIO SEMI-AUTOMATICO</b> .....	14
<b>METODOLOGIA</b> .....	15
<b>RISULTATI</b> .....	32
<b>APPROCCIO AUTOMATICO</b> .....	34
<b>INTRODUZIONE</b> .....	34
<b>METODOLOGIA</b> .....	42
<b>RISULTATI</b> .....	54
<b>CASI DI STUDIO</b> .....	57
<b>Distretto anatomico: POLSO</b> .....	57
<b>Distretto anatomico : ANCA</b> .....	72
<b>DISCUSSIONE</b> .....	89
<b>BIBLIOGRAFIA</b> .....	92

# **ABSTRACT**

## **INTRODUZIONE**

Il principale obiettivo del trattamento dei pazienti affetti da Artrite Idiopatica Giovanile (AIG) è quello di indurre la remissione clinica della malattia, fondamentale per prevenire la progressione del danno articolare e la conseguente disabilità funzionale. Lo stato di remissione clinica viene valutato dal medico sulla base dell'esame obiettivo (sinovite) del paziente e degli indici di infiammazione (VES o PCR). È noto, tuttavia, che l'esame clinico possa non essere sufficientemente sensibile per l'identificazione della presenza di sinovite sub clinica ossia non evidenziabile con l'esame obiettivo del paziente [23]. La RM viene considerata la metodica di riferimento per l'individuazione del processo infiammatorio a carico della membrana sinoviale. In un recente studio condotto presso il nostro istituto in una coorte di 90 pazienti affetti da AIG in remissione clinica, la RM ha dimostrato la presenza di sinovite subclinica nel 63% dei pazienti. È stato inoltre dimostrato che la persistenza del processo infiammatorio a livello della membrana sinoviale era significativamente correlato alla ricaduta della malattia e ad una progressione del danno strutturale a livello articolare.

I metodi qualitativi e manuali ad oggi adoperati per la lettura delle RM articolari richiedono un notevole impegno temporale e presentano una soggettività intrinseca. Per supportare e superare i limiti dovuti alla valutazione qualitativa, operatore dipendente, sarebbe utile sviluppare dei metodi di segmentazione automatica delle immagini in grado di valutare la presenza di un processo infiammatorio a livello articolare in maniera obiettiva e riproducibile.

## **OBIETTIVI**

Sviluppo di un metodo di segmentazione automatica delle immagini da RM che individui la presenza di sinovite subclinica in una coorte di pazienti con AIG in remissione clinica.

## METODI

Il progetto ha previsto una revisione della letteratura sui metodi ad oggi proposti per l'analisi automatizzata delle RM articolari nei pazienti affetti da artrite infiammatoria cronica.

Per l'analisi delle immagini mediche sono state adoperate le librerie "Insight Toolkit" (ITK), ed il tool ITK-SNAP rispettivamente per la segmentazione automatica e semi-automatica. ITK è una libreria open-source ampiamente adoperata per lo sviluppo di software di segmentazione e registrazione di immagini. ITK-SNAP è un'applicazione software anch'essa open-source usata per segmentare le strutture nelle immagini 3D e fornisce una segmentazione semi-automatica adoperando metodi di "*active-countour*" (contorni attivi). Lo scopo dell'utilizzo di questo tool è quello di estendere una segmentazione in modalità singola ad una pipeline che combina la preelaborazione multimodale guidata dall'utente e la segmentazione di oggetti di set di livelli (level-set) in cui si combinano in maniera congiunta tutte le informazioni provenienti da più canali. Le sequenze 3D-SPIR ottenute dopo la somministrazione del mezzo di contrasto, in 15 pazienti affetti da AIG con diversi gradi di severità della malattia sono state valutate dapprima con una segmentazione semi-automatica e successivamente validate da una segmentazione manuale effettuata da un Radiologo Pediatra. Le stesse sequenze sono state elaborate mediante un metodo completamente automatizzato.

Dapprima una pipeline di segmentazione basata su atlante è stata sviluppata allo scopo di registrare la sequenza di immagini da elaborare con delle immagini di riferimento (atlanti) opportunamente selezionate, l'obiettivo di questa prima segmentazione è stato quello di individuare la regione di interesse e definire i markers; questi ultimi costituiscono l'input della seconda segmentazione basata sul metodo dei contorni attivi dei nuovi markers ottenuti dalla precedente segmentazione. Il metodo automatico è stato anch'esso confrontato con i risultati ottenuti dalla segmentazione manuale e semi-automatico e successivamente testato su un dataset più ampio di 30 pazienti con AIG in remissione clinica.

## RISULTATI

Le RM (10 polsi e 5 articolazioni coxo-femorali) ottenute da 15 pazienti con AIG (M:5, 33%; F:10, 67%) sono state utilizzate per lo sviluppo di un metodo di segmentazione automatica per l'identificazione e quantificazione della sinovite. Inizialmente è stato implementato un approccio di analisi semi automatica che rappresenta un buon compromesso tra affidabilità e velocità di individuazione dell'area interessata dall'attività

della malattia; questo studio ha consentito di testare due differenti approcci algoritmici sullo stesso set di immagini ed individuare i parametri di segmentazione che più si avvicinano alla segmentazione manuale effettuata dal pediatra radiologo. La segmentazione è stata giudicata soddisfacente in 11 su 15 RM (73%) con il metodo della segmentazione di Threshold, soddisfacente in 10 su 15 RM (67%) con l'utilizzo del metodo dei Cluster, operate entrambe dal tool ITK-SNAP. L'identificazione dei parametri più significativi per eseguire la segmentazione semiautomatica è stata fondamentale per implementare il tool per automatizzare il processo di segmentazione dell'articolazione. La soggettività dell'operatore, con la selezione dell'area di interesse, dei punti di markers e con la regolazione dei parametri della segmentazione, incide notevolmente sulla qualità dell'elaborazione eseguita. A tale scopo si è sviluppato un metodo completamente automatizzato, quindi intrinsecamente più riproducibile perché eseguito esclusivamente dal calcolatore. Il tool per la identificazione automatica della sinovia infiammata è stato sottoposto ad una validazione preliminare su una corte di 30 RM (20 polsi e 10 bacini) ottenute da pazienti con AIG in remissione clinica. Di questi pazienti 5/30 (17%) erano maschi e 10/30 (33%) erano femmine. La durata mediana di malattia al momento di inclusione dello studio era di 8.5 anni; l'età mediana dei pazienti alla visita basale era di 13.8 anni. Di questi 30 pazienti sono state elaborate le articolazioni: 20/30 (67%) di polso e 10/30 (33%) coxo-femorali. La sinovite subclinica è stata identificata in 15/30 (50%) dei pazienti esaminati. La concordanza tra la lettura del radiologo pediatra e il metodo semi-automatico è stata valutata essere 86.66% (Cohen K=0.728). La concordanza tra la lettura del radiologo pediatra ed il metodo automatico è risultata essere dell'83.33% (Cohen K=0.663).

## CONCLUSIONI

I risultati di questo studio suggeriscono che il metodo completamente automatico per l'individuazione della sinovite, basato sulla registrazione delle immagini di risonanza "atlas-based", è affidabile per individuare la persistenza di un processo infiammatorio a livello articolare in pazienti con AIG in remissione clinica. In questo studio è stata adoperata la piattaforma ITK per le sue caratteristiche 'aperte' che la rendono un ottimo strumento di ricerche; la piattaforma ITK, infatti, fornisce un gran numero di procedure di registrazione/segmentazione adattabili alle caratteristiche del dato in esame.

La valutazione automatica è significativamente più rapida rispetto a quella manuale e più obiettiva (meno operatore dipendente). Per queste caratteristiche appare un promettente strumento da impiegare nelle sperimentazioni cliniche atte a valutare l'efficacia dei nuovi farmaci antireumatici nell'indurre la remissione della malattia.

Sono necessarie ulteriori indagini di approfondimento e di test allo scopo di ampliare il database di immagini di registrazione ed estendere l'analisi ad altre articolazioni come ginocchio e caviglia.

La segmentazione automatica dei tessuti articolari e muscolo-scheletrici è ancora una sfida importante per l'elaborazione delle immagini mediche. Con la standardizzazione nell'acquisizione RM e nell'identificazione dei biomarcatori, la segmentazione automatica è un passo inevitabile per passare dall'analisi di piccoli set di dati in cui la segmentazione manuale è una soluzione fattibile, a set di dati più grandi e studi multicentrici, ottenendo misure più standardizzate e affidabili. Inoltre, in presenza di un metodo validato di segmentazione automatico sarebbe possibile effettuare diverse analisi quantitative promettenti in modalità più agevole, da applicare anche nella comune pratica clinica. La segmentazione automatica del tessuto articolare e muscolo-scheletrico può essere applicata a nuove analisi statistiche di "*big data*", come l'analisi dei dati topologici o l'utilizzo di pattern di deep learning, che aiuterebbe i medici a comprendere meglio la fisiopatologia e la fenotipizzazione della malattia.

## LEGENDE

Figure 1: Tool ITK-SNAP con quattro modalità di immagini di RM del bacino di un paziente con AIG

Figura 2 Diagramma dei filtri di ITK basati sull'Intensità di Immagini.

Figura 3: Diagramma dei Filtri di ITK basati sulla Classificazione dei filtri. Nel nostro metodo sono stati adoperati i Filtri per Classificazione supervisionata

Figura 4. Esempio di maschera di pre-segmentazione mediante metodo di Cluster. Il vantaggio del tool ITK-SNAP è quello di modificare le pre-impostazioni di segmentazione e seguire live l'anticipazione del processo di region growing.

Figura 5: Istogramma dell'intensità di una immagine

Figura 6: Curva dell'intensità basata sui valori soglia opportunamente selezionati

Figura 7 Esempio di maschera di pre-segmentazione mediante metodo del Threshold.

Figure 8 Rappresentazione delle matrici Dice e IoU adoperate per il confronto di metodi di segmentazioni di immagini

Figure 9 Approccio di segmentazione basato sul "Graph-cut"

Figura 10 Diagramma di flusso dell'algoritmo di segmentazione automatica

Figura 11 Esempio di artefatto riscontrato nelle immagini RM del bacino

Figura 12 Esempio di esecuzione di segmentazione automatica del bacino e del polso. In rosso l'attività della malattia rappresentata da una maggiore intensità del segnale e quindi dalla presenza di sinovite

Figure 13 Confronto tra il metodo semi-automatico e automatico



## INTRODUZIONE

L'artrite idiopatica giovanile (AIG) rappresenta la più comune malattia reumatica cronica dell'infanzia ed una delle cause maggiori di disabilità acquisita a breve e a lungo termine. Studi epidemiologici hanno mostrato un'incidenza dell'AIG nei Paesi Occidentali variabile tra 7 e 21 nuovi casi su 100.000 bambini all'anno e una prevalenza variabile tra 16 e 150 casi per 100.000 bambini [1].

Nonostante la sempre migliore comprensione dei meccanismi che regolano la risposta immunitaria, l'eziologia dell'AIG rimane ancora oggi sostanzialmente ignota. Si ritiene che l'artrite cronica sia secondaria ad una abnorme reazione immunitaria che riconosce un'origine multifattoriale, è cioè legata sia a fattori ambientali che a fattori genetici [2]. Tuttavia, il meccanismo patogenetico fondamentale, comune a tutte le forme, è costituito da un processo infiammatorio a carico della membrana sinoviale, normalmente formata da un sottile strato di cellule, che va incontro ad una importante ipertrofia fino a trasformarsi in una struttura villosa (panno sinoviale) che protrude nello spazio articolare con conseguente comparsa di dolore articolare, tumefazione e limitazione funzionale. Gli strati sinoviali si moltiplicano ed il tessuto sottostante è sede di una neovascolarizzazione e di una massiccia infiltrazione da parte di cellule infiammatorie (linfociti, macrofagi, plasmacellule), con conseguente importante produzione di molecole pro-infiammatorie come *tumor necrosis factor* (TNF), interleuchina-1 (IL-1) e interleuchina-6 (IL-6). Queste citochine aumentano il reclutamento delle cellule infiammatorie nell'articolazione e inducono i fibroblasti della sinovia, i condrociti e gli osteoclasti a secernere una varietà di molecole (tra cui le proteasi) che, con il tempo, nei casi più gravi, causano l'erosione della cartilagine articolare e dell'osso subcondrale, con l'instaurarsi di un danno che, se inizialmente è funzionale e potenzialmente reversibile, può divenire permanente e essere responsabile di diversi gradi di disabilità funzionale a lungo termine [4-6].

Il principale obiettivo del trattamento dei pazienti affetti da AIG è quello di indurre la remissione di malattia [7-10]; ciò ha portato ad una crescente richiesta di nuove tecniche di imaging che siano in grado da un lato di visualizzare direttamente il processo infiammatorio a livello della membrana sinoviale e di monitorare in maniera più accurata la sua evoluzione in risposta all'intervento terapeutico; dall'altro di distinguere precocemente i soggetti che svilupperanno una malattia caratterizzata da un maggior potenziale erosivo da quelli che svilupperanno un decorso spontaneamente favorevole, al fine di impostare un

trattamento sempre più personalizzato e quindi evitando di esporre soggetti non a rischio a terapie aggressive, costose e non scevre da effetti collaterali. Non esistono infatti all'esordio della malattia criteri che permettano di identificare quei casi che avranno un andamento più severo e che quindi necessiterebbero di un trattamento più aggressivo *ab initio*.

La radiografia convenzionale (RC), che attualmente viene considerata la tecnica di imaging di riferimento per la valutazione della progressione della malattia nei pazienti con AIG, di fatto non permette di visualizzare il processo infiammatorio a carico dei tessuti molli sia articolari che periarticolari, ed è pertanto poco informativa nelle fasi precoci della malattia. Inoltre, le lesioni radiologiche a carico della cartilagine, valutabili indirettamente attraverso una stima della riduzione degli spazi articolari, e dell'osso subcondrale, sono evidenziate dalla radiografia solo dopo uno o due anni di evoluzione della malattia, quando ormai sono diventate in buona parte irreversibili [11-13].

La RM, grazie al suo approccio multiplanare e all'eccellente risoluzione di contrasto specialmente per i tessuti molli, offre indubbi vantaggi rispetto alla radiografia convenzionale, permettendo infatti di valutare:

- il processo infiammatorio a livello della membrana sinoviale;
- la presenza di erosioni dell'osso subcondrale più precocemente e con maggiore sensibilità rispetto alla radiografia convenzionale [6, 12, 14-17];
- la presenza di edema intraspongioso dell'osso, che è considerato tra i principali fattori di prognosi sfavorevole per lo sviluppo e/o la progressione del danno erosivo nei pazienti con AR [18-22];
- alterazioni di natura erosiva a carico della cartilagine articolare.

È oggetto di discussione la proposta di utilizzare, per valutare in modo più accurato lo stato di remissione del paziente, delle metodiche di imaging, come la RM e l'ecografia, che permettono di visualizzare direttamente a livello articolare l'entità del processo infiammatorio.

Brown et al. hanno dimostrato che la maggior parte dei pazienti affetti da AR in remissione clinica e in terapia con disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs), continuano a presentare segni di sinovite subclinica, evidenziata mediante RM ed ecografia [23] [26]. È stato successivamente dimostrato che l'infiammazione subclinica sia alla base del deterioramento strutturale in pazienti affetti da AR clinicamente in remissione [27].

Negli ultimi anni abbiamo assistito ad un crescente sviluppo i tools per la quantificazione della sinovite e delle erosioni al fine di valutare con maggior sensibilità l'efficacia delle strategie terapeutiche.

Attualmente la valutazione più utilizzata nella pratica clinica per la valutazione delle RM articolari nei pazienti con AIG si basa sullo score semiquantitativo proposto dall'OMERACT RAMRIS e validato per l'impiego in età pediatrica. Sulla base di questo score l'entità della sinovite viene valutata soggettivamente mediante un punteggio che varia da 0 a 3 (0= assente; 1 = sinovite lieve, 2 = sinovite moderata, 3= sinovite severa) che tiene in considerazione sia dell'entità della ipertrofia sinoviale sia dell'intensità di segnale della membrana sinoviale dopo somministrazione di mezzo di contrasto. In alternativa, i volumi sinoviali possono essere direttamente e rapidamente misurati utilizzando sia tecniche semi-automatiche. La RM offre un'immagine più uniforme e riproducibile per gli studi di follow-up a lungo termine [93,94].

Il polso è un distretto complesso sia anatomicamente che funzionalmente. Le radiografie tradizionali, combinate con un accurato esame fisico sono spesso insufficienti a valutare con accuratezza e sensibilità la presenza di un processo infiammatorio o la progressione del danno strutturate di tale distretto. L'articolazione coxo-femorale è sicuramente dal punto di vista anatomico una articolazione meno complessa del polso ma talvolta risente di segmentazioni poco accurate a causa di numerosi problemi di rumore di fondo nelle immagini.

La segmentazione è un processo necessario nell'imaging medico per ottenere misure quantitative. Il primo step consiste nel posizionamento delle zone di interesse (Region Of Interest -RoI) dalle quali procedere al calcolo di altre misure quantitative tipo l'area o il volume o l'analisi del comportamento dinamico delle strutture anatomiche nel tempo. La segmentazione automatica delle strutture anatomiche nell'imaging di RM è una vera sfida dovuta alla difficoltà di individuare le aree di interesse e alla presenza di artefatti all'interno di queste immagini. All'interno di questo lavoro di tesi si discuteranno i metodi di segmentazione di immagini di RM, focalizzandoci sulle tecniche principali sviluppate in ambito clinico. Verranno affrontate in questo lavoro due metodologie di tecniche, semi-automatica e automatica, per ottenere la segmentazione di tali immagini e verificare se le tecniche proposte siano in grado di individuare la presenza di sinovite subclinica, nei pazienti pediatrici affetti da artrite idiopatica giovanile in uno stato inattivo della patologia.

La segmentazione dell'immagini mediche si occupa di delineare i confini delle strutture, come primo passo verso la misurazione semi-automatica o completamente automatizzata delle dimensioni o per caratterizzare le regioni del tessuto. Aspetti riguardanti questo tema verranno ampiamente descritti all'interno del lavoro di tesi.

L'obiettivo è quello di offrire uno strumento di supporto alla clinica medica e caratterizzare lo stato di salute dei tessuti. La ricerca si orienta soprattutto sullo sviluppo di tecniche di

post-processing sempre più avanzate basate sull'apprendimento automatico e che sfruttano un vastissimo "database" di immagini di training.

Una prototipazione rapida è un elemento importante per la ricerca di nuove tecniche di analisi delle immagini e sviluppo di applicazioni mediche. Negli ultimi dieci anni sono cresciuti in modo significativo, le comunità *open source* e il numero di librerie e framework distribuiti come software libero, disponibili per la ricerca biomedica. All'interno del lavoro di tesi si presentano gli approcci che sono considerati gli standard di analisi di immagini mediche, diagnosi computer-assistite, e di visualizzazione medica. Da studi è emerso che nell'ambito nell'imaging medicale è molto sentita la dipendenza dalle librerie open source per accelerare lo sviluppo e convalida di processi e tecniche. In questo lavoro sono state passate in rassegna e confrontate alcune delle librerie più comuni open source di successo e framework per lo sviluppo di applicazioni mediche. L'intenzione è anche quella di fornire la prova che questi approcci già costituiscono una parte vitale ed essenziale di analisi, diagnosi e visualizzazione di immagini mediche e per motivare il lettore ad utilizzare le librerie open source e il software per la prototipazione rapida per applicazioni mediche [95].

Lo studio si è, in un primo momento, incentrato sull'analisi della letteratura in termini di analisi delle tecniche di segmentazione più promettenti nell'ambito dell'imaging dell'apparato muscolo-scheletrico con un buon coefficiente di accuratezza e affidabilità se paragonato col gold standard della segmentazione delle immagini di RM, la segmentazione manuale. Parallelamente sono stati valutati diversi tools, open source, che adoperano tecniche di segmentazione già validate e approvate dalla comunità scientifica, ben noti in letteratura, seppur in ambiti di ricerca clinica differenti e che possono offrire validi strumenti alternativi di studio ai più comuni software a pagamento in commercio.

Un primo set di 15 immagini è stato sottoposto all'analisi semi-automatica, manuale e automatica in modo da cercare il miglior algoritmo di segmentazione e l'insieme di parametri di avvio alla segmentazione che maggiormente si avvicinano alla segmentazione manuale effettuata da un radiologo esperto. Successivamente, inizializzata la pipeline algoritmica, per la segmentazione semi-automatica e automatica, si è analizzato il secondo dataset di immagini di RM più ampio costituito da pazienti affetti da AIG in uno stato inattivo della malattia ma con sinovite subclinica, la cui presenza può predire la ricomparsa della patologia.

**Obiettivo tesi:**

Sviluppo di un metodo di segmentazione automatica delle immagini da RM che individui la presenza di sinovite subclinica in una coorte di pazienti con AIG in remissione clinica.

Lo scopo del presente lavoro consiste nella progettazione ed implementazione di un sistema algoritmico di valutazione qualitativa e riproducibile che risponda a tale richiesta.

## APPROCCIO SEMI-AUTOMATICO

Studi condotti su pazienti adulti con artrite reumatoide (AR) hanno dimostrato che la RM offre indubbi vantaggi rispetto alla radiografia standard, consentendo di identificare erosioni a carico dell'osso sub-condrale più precocemente e con maggior sensibilità rispetto all'indagine radiografica [6, 12, 14-17]. La RM rappresenta inoltre la metodica gold-standard per la valutazione dell'entità del processo infiammatorio a livello della membrana sinoviale; studi condotti su pazienti affetti da AR e da AIG hanno dimostrato che la determinazione del volume di sinoviale (VS) mediante RM rappresenta un valido strumento per valutare l'attività della malattia e l'efficacia del trattamento [33-38].

La RM gioca un ruolo sempre maggiore nello stabilire la diagnosi e nel monitoraggio dei trattamenti nei pazienti con AIG ed in particolare rappresenta un utile strumento per valutare il paziente in remissione, in quanto l'infiammazione subclinica costituisce un importante valore predittivo in termini sia di ricaduta di malattia che di deterioramento strutturale, avendo quindi delle importanti implicazioni nell'ambito della strategia terapeutica personalizzata da mettere in atto [40].

Negli ultimi decenni sono stati lanciati diversi gruppi internazionali per standardizzare e convalidare diverse tecniche di imaging e diverse metodologie sono state adoperate per la segmentazione della sinovia [57].

Evidenze passate hanno dimostrato che nell'artrite reumatoide (AR) il volume sinoviale, misurato nelle immagini RM, è un predittore precoce di danno erosivo e un marker dell'attività della malattia [41]. In quanto tale, potrebbe consentire ai medici di monitorare i trattamenti e possibilmente optare per quelli più aggressivi quando necessario, con un impatto significativo sul risultato finale. Sebbene la misurazione del volume mediante delineamento manuale si sia dimostrata affidabile, richiede anche tempo e le soluzioni economiche basate sulla Thresholding sono molto sensibili alla scelta della soglia.

La segmentazione è uno dei problemi più studiati nel campo dell'analisi delle immagini biomediche. La maggior parte della ricerca si è concentrata su approcci completamente automatici. La segmentazione delle immagini mediche viene spesso affrontata con metodi basati sui contorni. Tuttavia, l'estensione di questi approcci ai dati volumetrici multimodali non è semplice e la morfologia delle strutture da segmentare non individua a priori la loro forma. Sono stati presentati dei metodi basati su dati volumetrici multimodali attraverso uno schema di classificazione supervisionato dei voxel. Sono state adoperate procedure per costruire un dizionario di caratteristiche dipendente da dati, ottenuto

combinando caratteristiche dell'immagine standard con voxel esemplari tramite Mercer kernels. Questo tipo di dizionario ha il vantaggio di essere flessibile e adattabile a diversi compiti di classificazione. La selezione del sottoinsieme ottimale del dizionario è ottenuta mediante uno schema di selezione delle caratteristiche [42].

In applicazioni in cui gli algoritmi di segmentazione completamente automatici non sono disponibili o non soddisfano adeguati livelli di precisione attesi, la segmentazione semi-automatica può essere un'alternativa valida soprattutto in termini di risparmio di tempo alla segmentazione manuale, consentendo all'esperto radiologo o reumatologo di guidare la segmentazione, riducendo al minimo, lo sforzo svolto dall'esperto su attività ripetitive che possono essere automatizzate. Tra le classi di approcci completamente semi-automatici e automatici di maggior successo e ampiamente applicabili vi sono le tecniche di clustering statistico basate su modelli misti gaussiani o modelli più complessi, inclusi approcci che adoperano la teoria dei grafi; approcci di fusione di etichette basate su atlanti e multi-atlanti. Le ultime due classi di tecniche possono gestire difficili problemi di segmentazione, quali ad esempio casi in cui le strutture di interesse sono separate dai tessuti adiacenti da confini sottili o pressoché invisibili.

Tuttavia, in molti problemi, la segmentazione semi o completamente automatica non è disponibile o non è accurata come la segmentazione manuale, effettuata da un esperto con una profonda conoscenza dell'anatomia e della patologia sottostante. Anche nei problemi in cui la segmentazione completamente automatica funziona bene, la segmentazione manuale è ancora spesso necessaria per addestrare gli algoritmi automatici. Tuttavia, con la crescente dimensione e complessità dei set di dati di imaging, la segmentazione manuale sta diventando sempre più dispendiosa in termini di tempo.

## **METODOLOGIA**

Il protocollo di imaging progettato dai medici include diverse modalità, tutte volumetriche. Il set di dati include 30 immagini RM volumetriche di polsi di pazienti affetti da AIG. Un training set di 15 MRI è stato selezionato e annotato da un pediatra radiologo con più di 10 anni di esperienza in Imaging. La RM è stata eseguita con MR scanner 1.5 Tesla (Achieva Intera, Philips Medical Systems, Best, The Netherlands).

In particolare, il protocollo di studio includeva: una sequenza T1 pesata 3D gradient echo (3DGRE) prima e dopo iniezione di 0.1 mmol/kg di peso corporeo di mezzo di contrasto

(Gadoterate meglumina, Gd-DOTA, Dotarem, Guerbet); una TSE T2 con saturazione del grasso o, se quest'ultima non disponibile, una sequenza STIR [23][24]. Il tempo totale di acquisizione è stato di circa 15 minuti. Tutte le sequenze sono state acquisite su un piano coronale ed è stata successivamente eseguita una ricostruzione multiplanare (MPR).

Le segmentazioni sono state eseguite seguendo diverse modalità, allo scopo di valutare quale procedura fosse in grado di coniugare rapidità di esecuzione e qualità dei risultati ottenuti.

Per lo sviluppo della pipeline di segmentazione semi-automatica è stato utilizzato il tool ITK-SNAP versione 3.6 che utilizza diverse tecniche di segmentazione, tra cui l'apprendimento automatico per differenziare le classi di tessuto in base a una gamma più complessa di caratteristiche, tra cui consistenza, posizione e intensità.

ITK-SNAP (Fig. 1) è un applicativo utilizzato per segmentare le immagini mediche, è gratuito, open source e multiplatforma. L'applicativo consente all'utente di caricare più volumi di immagini in una varietà di formati di file comuni, inclusi DICOM e NIFTI e fornisce un modo intuitivo per navigare attraverso i volumi 3D, con la possibilità di vedere rappresentate tutte e tre le visualizzazioni nei piani coronale, assiale e sagittale dell'immagine 3D [43]. La visualizzazione consente la presenza di un layout affiancato, in cui le viste delle sezioni coronale, assiale e sagittale mostrano ciascuna la stessa sezione attraverso tutte le modalità caricate; un layout di miniature, in cui una modalità occupa la maggior parte di ciascuna vista slice, miniaturizzando le immagini nelle altre modalità. È possibile utilizzare più mappe a colori per visualizzare le immagini e vengono forniti strumenti di regolazione del contrasto lineari e non lineari.

Al fine di ampliare la popolazione statistica dell'analisi e valutare diversi scenari possibili, sono stati valutati pazienti con assenza di attività della malattia e pazienti con attività della malattia.



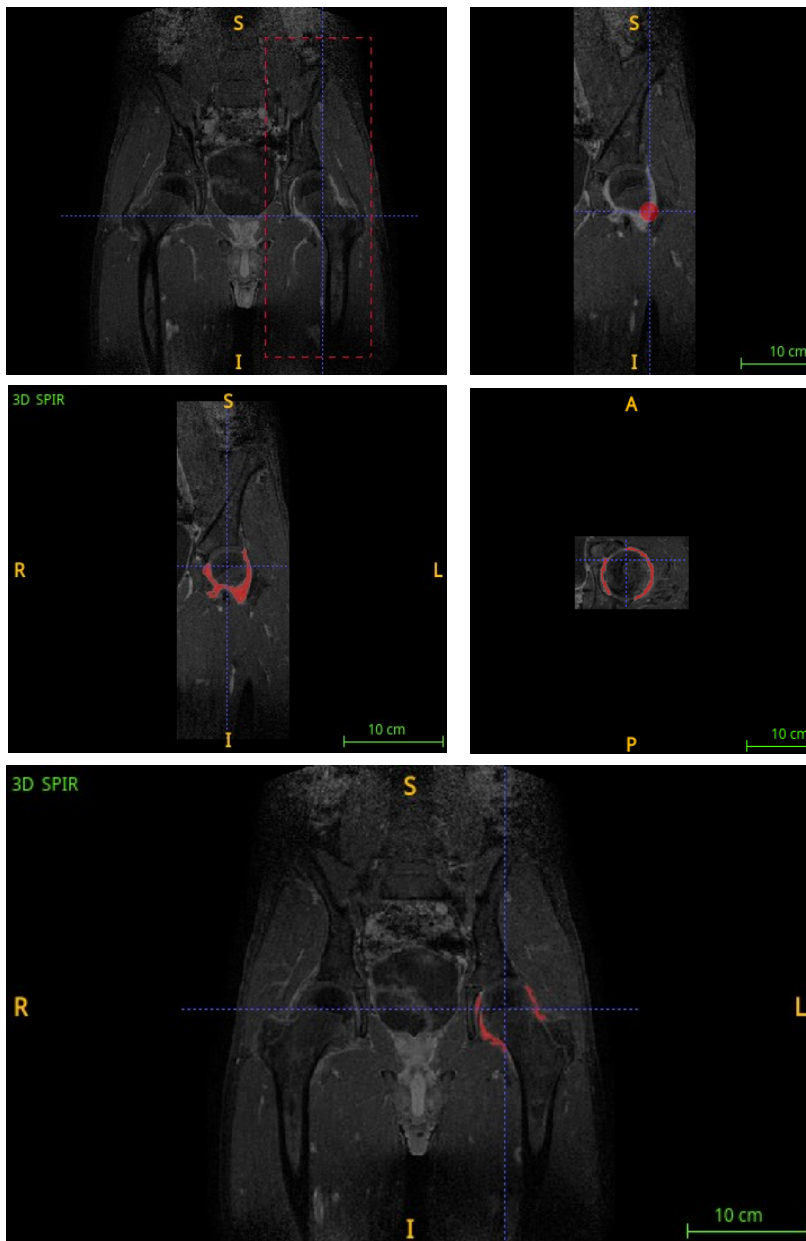


Figure 1: Tool ITK-SNAP con quattro modalità di immagini di RM del bacino di un paziente con AIG

### Primo approccio: Segmentazione manuale

ITK-SNAP fornisce strumenti semplici per la creazione di segmentazione manuale e la modifica di segmentazioni semi-automatiche. Lo strumento "poligono" può essere utilizzato per disegnare i contorni della struttura in qualsiasi vista delle sezioni. I poligoni possono essere modificati spostando i vertici nel piano della sezione. Una volta accettato, al poligono viene assegnata l'etichetta corrente e integrato nel volume di segmentazione 3D. Lo strumento "pennello" consente di disegnare e ritoccare rapidamente utilizzando il mouse, con maschere di diversa forma e dimensione. È prevista anche una maschera pennello

adattiva, in cui solo ai voxel vicini di intensità simile al voxel cliccato dall'utente viene assegnata l'etichetta di primo piano. Inoltre, la vista di rendering 3D fornisce uno strumento "bisturi 3D" che può essere utilizzato per assegnare un'etichetta diversa a una parte di una struttura utilizzando un piano di taglio specificato dall'utente.

Quando si applicano gli strumenti di segmentazione manuale, gli utenti selezionano l'etichetta attiva utilizzata per eseguire l'operazione di disegno / pittura, nonché il modo in cui le operazioni influenzeranno le etichette esistenti. Per quest'ultimo, gli utenti possono scegliere di dipingere su tutte le etichette esistenti, solo l'etichetta trasparente o solo un'etichetta selezionata specifica. Ciò consente all'utente di "proteggere" le etichette disegnate in precedenza durante la segmentazione e la modifica [43].

Il tool rappresenta le segmentazioni assegnando un valore intero distinto a ciascun voxel nel volume dell'immagine. I valori diversi da zero corrispondono a diverse etichette anatomiche (ad esempio, tumore, edema, sinovia). La segmentazione viene visualizzata come uno strato semi opaco sovrapposto alle immagini anatomiche, con ciascuna etichetta resa utilizzando un colore diverso, configurabile dall'utente. Una vista aggiuntiva viene utilizzata per mostrare il rendering 3D della superficie di ciascuna etichetta anatomica nella segmentazione (figura 1).

In 3D Slicer è presente un modulo dell'editor per la segmentazione che permette di creare e modificare segmentazione di volumi (immagini 2D/3D/4D) adoperando strumenti automatici come il disegno o semiautomatici come la soglia, la crescita di regione e l'interpolazione. Alcuni strumenti presenti nel modulo imitano le interfacce dei più comuni software di editor di immagini, ma operano su array 3D di voxel piuttosto che su pixel 2D. Il modulo permette la visualizzazione delle segmentazioni su entrambe le viste 2D e 3D, la modifica in viste 3D, la creazione di sezioni e modifica delle stesse con qualsiasi orientamento. Le segmentazioni possono essere convertite in volumi e viceversa, altrimenti è possibile esportare modelli di labelmap.

In questo studio per segmentare manualmente sono stati adoperati gli effetti di

- "Level Tracing" che attraverso lo spostamento del mouse permette la definizione di un contorno in cui i pixel hanno tutti lo stesso valore di sfondo del pixel corrente. Una volta selezionato, viene applicato quel contorno alla mappa dell'etichetta.
- "Threshold" che permette di determinare un intervallo di soglia e salvare i risultati nel segmento selezionato oppure utilizzarlo come intervallo di intensità modificabile.
- "Erase": analogo all'effetto "paint", consente la rimozione dei segmenti selezionati raffigurati come una regione evidenziata. Se la modifica della maschera è impostata

su un segmento specifico, la regione evidenziata viene rimossa dal segmento selezionata e aggiunta al segmento di mascheramento. Questo è utile quando si vuole separare una parte di un segmento da un altro.

- “Scissors”: ritaglia i segmenti nella regione specificata o riempie le regioni dello stesso segmento tipicamente usato con la mascheratura. Le regioni possono essere “disegnate” sia nella vista della slice che nelle viste 3D.

## **Secondo approccio: Segmentazione semi-automatica**

L’approccio semi-automatico si basa su algoritmi noti in letteratura. Le tecniche di segmentazione possono essere suddivise in due categorie:

- **Tecniche di estrazione di regioni** (come, ad esempio, ossa e tessuti molli): sfogliatura (threshold) e *region growing* [56].
- **Tecniche di estrazione di contorni**: marching cubes, modelli deformabili snakes, modelli deformabili balloon [50].

La segmentazione semi-automatica in ITK-SNAP utilizza una pipeline a due fasi.

Nella **Fase 1**, le serie di immagini utilizzate per la segmentazione sono combinate per produrre un'immagine scalare di "velocità"  $g$  con intensità nell'intervallo  $[-1,1]$ , definito come  $g(x) = P(x \in S) - P(x \in \Omega \setminus S)$ , dove  $S$  è la struttura di interesse (primo piano) e  $\Omega$  è il dominio dell'immagine e  $P$  è una funzione di probabilità di primo piano/sfondo.

Sono disponibili più modi per ottenere questa funzione di probabilità di primo piano / sfondo:

1. **Thresholding** o **sogliatura**: si tratta di una metodologia di filtraggio di immagini che permette di impostare valori minimi e massimi di luminosità da mantenere o eliminare, come rappresentato dalla figura 2;
2. **Clustering**: metodologia di pre-segmentazione che permette di affidare a priori un determinato intervallo di luminosità dei voxel ad un dato segmento, definendo così in modo automatizzato i voxel.
3. **Classificazione supervisionata**: questo metodo, scelto per ottenere un modello 3D del segmento di interesse, utilizza l’algoritmo delle Random Forests [47-48] e cerca di costruire automaticamente una segmentazione tramite la classificazione del tessuto rappresentato nell’immagine DICOM in un determinato segmento e la sua successiva deformazione ed espansione guidata da parametri inseriti dall’utente. Utilizzando gli strumenti pennello o poligono, l'utente contrassegna esempi di diverse classi di tessuto presenti nell'immagine. Per ogni voxel etichettato dall'utente, viene generato un vettore di immagini caratteristiche. Le caratteristiche includono l'intensità di

ciascuna modalità di immagine al voxel. Il classificatore viene addestrato utilizzando queste caratteristiche e quindi tale addestramento viene applicato a ciascun voxel nel dominio dell'immagine  $\Omega$ , producendo una probabilità a posteriori  $P_k(x)$  per ogni voxel  $x$  e ogni classe  $k$ . L'utente specifica quindi quale classe, o quale combinazione di classi, formano il primo piano  $S$ , e quali classi formano lo sfondo. La somma delle probabilità a posteriori per il primo piano / sfondo è usata per derivare  $P(x \in S)$  e  $P(x \in \Omega \setminus S)$  rispettivamente.

4. **Edge Attraction:** pre-segmentazione che sfrutta un parametro di velocità di cambiamento della luminosità fra voxel adiacenti per definire i soli contorni del volume di un dato tessuto in analisi, restituendo un modello formato da pareti estremamente sottili.



Figura 2 Diagramma dei filtri di ITK basati sull'intensità di Immagini.

Quindi durante la fase 1, il valutatore definisce un dominio di segmentazione per limitare l'algoritmo a una regione volumetrica di interesse (RoI) volumetrica. Per pre-segmentazione, è stata applicata manualmente una soglia bilaterale a seconda della gamma di intensità della RoI (in primo piano); a seguito della pre-segmentazione, un vettore di valutazione "immagine della velocità" viene generato per definire in modo ampio i confini dei contorni. In questa immagine della velocità, vengono considerati i valori di intensità tra le soglie inferiore e superiore; sono assegnati valori positivi di velocità alle regioni dell'immagine che hanno maggiore probabilità di rappresentare la RoI. I valori al di fuori delle soglie vengono mappati come valori negativi di velocità e rappresentano l'immagine di sfondo.

Le **fasi 2** della pipeline coinvolgono la segmentazione dei contorni attivi (“snakes”) guidata dalla funzione di velocità  $g(x)$  e dai seeds di inizializzazione posizionati dall'utente. L'algoritmo dei contorni attivi [44],[49] è un approccio iterativo in cui un contorno parametrico  $C$  che rappresenta il confine della regione segmentata subisce un'evoluzione nel tempo  $t$  secondo l'equazione:

$$\frac{\partial C}{\partial t} = [g(C)] + \alpha \kappa_c N_c \quad (1)$$

dove:

$\kappa_c$  è la curvatura media di C,

$N_c$  è l'unità normale verso l'esterno di C,

$\alpha$  è un parametro scalare.

C è rappresentato implicitamente come l'insieme di livello zero di una funzione  $\varphi$  definita sul volume dell'immagine, e l'equazione di evoluzione (1) è approssimata come un'evoluzione di  $\varphi$  nella regione stretta attorno all'insieme di livello zero [43].

In ITK-SNAP, C viene inizializzato dall'utente posizionando uno o più semi sferici (seeds) nella struttura di interesse.

Durante l'evoluzione, il contorno si espande nelle regioni in cui  $g(x)$  è positivo e quindi dove  $P(x \in S) > P(x \in \Omega \setminus S)$ , e si contrae nelle regioni in cui  $g(x)$  è negativo. Il termine di curvatura, modulato dal parametro  $\alpha$ , anch'esso controllabile dall'utente, impone morbidezza al contorno C. Mentre il contorno si evolve, viene fornita una visualizzazione in sezioni 2D e 3D in tempo reale, consentendo all'utente di interrompere l'evoluzione e re-inizializzare se necessario.

Nella fase 2 quindi è richiesto al valutatore di posizionare almeno un seed point in modo casuale all'interno del file RoI, che crescerà in modo da bilanciare l'adesione all'immagine della velocità con un termine di regolarizzazione geometrica [44]. Il contorno in evoluzione viene visualizzato in tempo reale in sezioni 2D e si evolve con una dimensione del passo fissa e fino al limite del numero di iterazioni che può essere prestabilito dall'utente [45]. In questo studio lo step è rimasto invariato e pari 0 ed il numero di iterazioni adoperate è stato di 720; questo approccio è stato mantenuto costante nei diversi tentativi di segmentazione delle immagini, sia del polso che delle anche. L'evoluzione della segmentazione è stata interrotta nei casi in cui la segmentazione ha cominciato a fuoriuscire dai confini della RoI selezionata.

Le fasi 1 e 2 vengono ripetute per diverse strutture nell'immagine. Talvolta, col metodo della classificazione, la segmentazione di strutture diverse nella stessa immagine non richiede la rieducazione del classificatore Random Forest, ma semplicemente l'assegnazione di etichette diverse o una ricombinazione di etichette in primo piano e sullo sfondo.

Lo scopo dell'utilizzo di questo tool è quello di estendere una segmentazione in modalità singola ad una pipeline che combina la preelaborazione multimodale guidata dall'utente e la segmentazione di oggetti di set di livelli (level-set) in cui si combinano in maniera congiunta tutte le informazioni provenienti da più canali.

Mentre gli algoritmi Random Forest [47-48] e level set [49],[50],[51],[53],[55] sono ampiamente conosciuti e ampiamente utilizzati nella segmentazione delle immagini, il concetto di combinarli in questo contesto clinico è innovativo.

Questo tool è stato confrontato con altri strumenti noti in letteratura che adoperano metodi semi-automatici [54]. Alcuni dei tool particolarmente adoperati nell'ambito dell'Imaging medicale sono:

- 1) SimpleElastix [68] è un programma di registrazione di immagini mediche di facile utilizzo. Mira a portare le alte prestazioni di elastix, una potente libreria di registrazione di immagini mediche, a un pubblico più ampio, snellendo le sue routine. SimpleElastix rende la registrazione delle immagini all'avanguardia disponibile tramite linguaggi come C ++, Python, Java, R, Ruby, Octave, Lua, Tcl e C #. SimpleElastix è uno strumento:

- a) Versatile: poiché eredita la funzionalità di elastix, supporta diversi metodi di registrazione basati su vari modelli di trasformazione (rigidi, affini, non rigidi), misure di similarità (ad esempio, informazioni reciproche), metodi di ottimizzazione (ad esempio discesa del gradiente), metodi di interpolazione (vicino più vicino, lineare, cubico) e schemi multi-risoluzione.

- b) Potente: sfrutta librerie in C++ efficienti come ITK ed elastix.

- c) Comodo: SimpleElastix può essere utilizzato come libreria nativa in Python, Java, R, Octave, Lua, Tcl e C # su Linux, Mac e Windows e si integra naturalmente con molti ambienti di sviluppo.

- d) Facile da usare: le registrazioni possono essere effettuate senza la scrittura di un elevato numero di righe di codice

- 2) 3D Slicer: Applicazione software e piattaforma di sviluppo per la visualizzazione, l'analisi, la quantificazione, la segmentazione e la registrazione di immagini mediche. Supporta tutte le modalità di imaging, un'ampia gamma di tipi di dati (mesh di superficie e volumetriche, scansioni di superfici strutturate, dati dello spettro, punti, linee, curve, tabelle, ecc.), Sequenze temporali di qualsiasi set di dati, interfacce di

dispositivi hardware in tempo reale e moduli specializzati per un'ampia gamma di aree di applicazione (imaging a diffusione, terapia guidata dalle immagini, radioterapia, analisi della forma, ecc.). Completamente personalizzabile ed estensibile in C++ e Python. I moduli personalizzati possono essere condivisi con la comunità utilizzando l'app store 3D Slicer. Costruito in due decenni grazie al supporto del National Institutes of Health e di una comunità di sviluppatori mondiale, Slicer offre strumenti di elaborazione multiplatforma gratuiti e potenti a medici, ricercatori e al pubblico in generale. (<https://www.slicer.org/>)

Il software 3D Slicer, ad esempio, include vari moduli per la segmentazione 3D semi-automatica, incluso il modulo GrowCut [52], che ha ottenuto riscontri positivi in altri contesti clinici come nella segmentazione del glioblastoma. Tuttavia, [48] usa una singola modalità di RM T1 potenziata dal contrasto, piuttosto che più modalità, e particolarmente incentrato sull'individuazione dei tumori e delle necrosi, ma non sull'edema.

- 3) QMRITools è scritto in Mathematica utilizzando Wolfram Workbench ed Eclipse e contiene una raccolta di strumenti e funzioni per l'elaborazione di dati MRI quantitativi. Il toolbox non fornisce una GUI, quindi il suo utilizzo è meno immediato, e il suo obiettivo principale è consentire l'elaborazione rapida e facilitare lo sviluppo e la prototipazione di nuove funzioni. Il core degli strumenti contiene varie funzioni per la manipolazione e la ristrutturazione dei dati. Alcune funzionalità di base sono l'importazione DICOM e Nifti e la visualizzazione dei dati 2D, 3D e 4D. Le funzionalità avanzate comprendono la registrazione dei dati utilizzando Elastix, la soppressione del rumore, la correzione della deriva di diffusione, l'elaborazione DTI e IVIM, l'ottimizzazione della direzione del gradiente, il framework di simulazione, l'adattamento T2 basato su EPG e la ricostruzione IDEAL Dixon.

Un altro obiettivo che questa trattazione intendeva perseguire è stato quello di suscitare maggiore interesse verso uno strumento intuitivo nell'utilizzo, in grado di segmentare distretti anatomici dell'apparato muscolo-scheletrico, potenzialmente capace di individuare l'edema osseo e con un'ottima integrazione e aggiornamento con le librerie più comuni nell'ambito dell'imaging clinico, l'attenzione si è incentrata principalmente sui tool ITK-SNAP e 3DSlice. ITK-SNAP ha permesso di elaborare una sequenza d'immagini in modo manuale o semi-automatico, in tempi relativamente rapidi, mostrando anche più segmentazioni contemporaneamente e riproducendo fedelmente le aree di interesse. Il tool

adopera algoritmi noti in letteratura, producendo risultati affidabili su immagini di RM e, grazie all' interazione con l'utente, consente un maggiore controllo sull'elaborazione dell'immagine attraverso un opportuno settaggio di parametri che regolano la segmentazione.

Un esperto radiologo pediatra con più di dieci anni di esperienza in Imaging pediatrico, ha eseguito la segmentazione manuale del primo dataset di immagini, allo scopo di confrontarla con le segmentazioni semi-automatiche; lo stesso ha controllato e validato la scelta delle RoI e la selezione dei seeds.

### Segmentazione semi-automatica tramite pre-Segmentazione con Clustering e definizione manuale di punti di avvio in ITK-Snap

La pre-segmentazione mediante Clustering adopera filtri di segmentazione dell'immagine basati sui valori di intensità dei pixel dell'immagine. In genere, la contiguità spaziale non viene considerata in tale tipologia di filtri.

Esempi di algoritmi basati sull'intensità nelle librerie ITK sono algoritmi di classificazione dei pixel supervisionati e non supervisionati, come rappresentato nella figura 3.

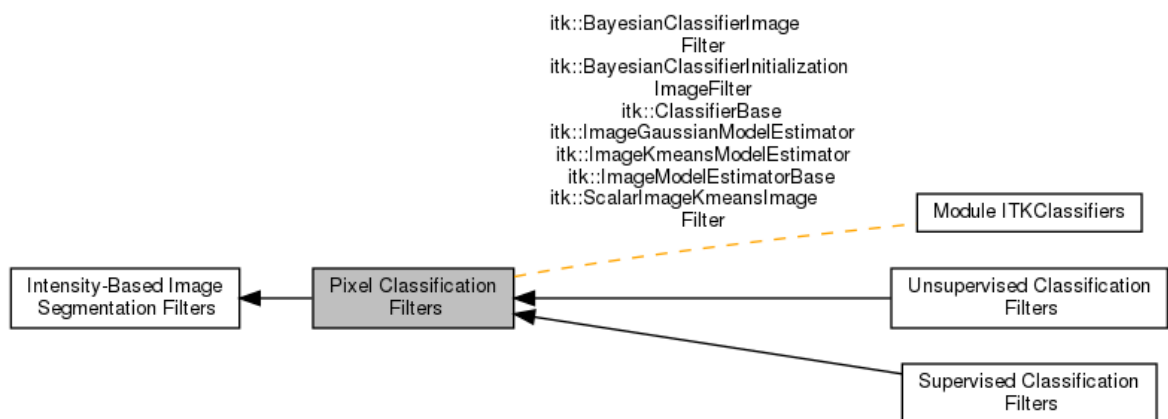


Figura 3: Diagramma dei Filtri di ITK basati sulla Classificazione dei filtri. Nel nostro metodo sono stati adoperati i Filtri per Classificazione supervisionata

Il tool ITK-Snap adopera, per la pre-segmentazione con cluster, filtri di classificazione supervisionati che si basano sull'esistenza di dati di addestramento per classificare i pixel in tipi diversi. Un esempio di algoritmo di classificazione supervisionato in ITK è il classificatore gaussiano che utilizza i dati di addestramento per costruire modelli gaussiani di distribuzioni di intensità.



Secondo questo modello è sufficiente trovare la media e la deviazione standard di ciascuna probabilità per ogni attributo e per ogni classe.

Sappiamo infatti che la media (2) e la deviazione standard (3) si determinano come:

$$\mu = \frac{1}{n} * \sum_{i=1}^n x_i \quad (2)$$

$$\sigma = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2}{N - 1}} \quad (3)$$

Da cui si ottiene la funzione di densità di probabilità gaussiana di classe. Il valore di probabilità di classe più alto così ottenuto rappresenta la classe da associare alla nuova istanza che si vuole categorizzare.

$$f(x|\mu, \sigma^2) = \frac{1}{\sqrt{2\pi\sigma^2}} e^{-\frac{(x-\mu)^2}{2\sigma^2}} \quad (4)$$

Dove:

$\mu$  = media

$\sigma^2$  = varianza

La gaussiana (o distribuzione normale) è la distribuzione più semplice da adoperare, dal momento che è necessario stimare solo la media e la deviazione standard dai dati di training.

Il vantaggio dell'utilizzo di questo classificatore è la velocità di apprendimento e di classificazione.

1° step - Crop Volume:

Il primo passo compiuto è stato quello di "cropping" del volume, viene ossia definita la RoI delle due anche (destra e sinistra) e dell'immagine del polso (base carpale e area metacarpo-falangea) con conseguente eliminazione dei dati DICOM superflui.

## 2° step - Regolazione color Map e Contrasto

Al fine di rendere enfaticamente il tessuto osseo rispetto a quello muscolare, è possibile adoperare la mappa colore con differenti gradazioni dal nero al giallo in funzione dell'intensità di luminosità del singolo voxel.

## 3° step - Segmentazione automatica

Si decide di sfruttare il tipo Clustering in cui si definisce manualmente il numero di cluster, foreground cluster oltre che il numero di iterazioni del cluster. Il settaggio di questi parametri regola quelle che sono le variabili che andranno a determinare la funzione di densità di probabilità gaussiana di quella specifica classe; in particolare i valori di  $\mu$  e la varianza.

4° step - Inizializzazione: in questa fase è richiesto di posizionare dei "seeds" (markers), che fungeranno da nodi di partenza per l'avvio della segmentazione.

Nel capitolo "Casi di studio" sono riportati i valori di riferimento adoperati per il dataset di training.

5° step- Evoluzione: passaggio finale del procedimento in questa sezione del tool è possibile settare diversi parametri matematici che guideranno l'espansione dei seeds definiti nella fase di inizializzazione. La segmentazione automatica in ITK-SNAP viene eseguita sfruttando l'espansione dei contorni dei seeds che andranno a adagiarsi e adattarsi sui contorni del segmento classificato nella fase di pre-segmentazione.

Il processo di espansione è mediato dall'azione di una forza esprimibile dall'equazione dell'evoluzione di contorno (5):

$$C_t = [\alpha g_I^{r_\alpha} - \beta g_I^{r_\beta} - \gamma \langle \nabla g_I, \vec{n} \rangle g_I] \quad (5)$$

dove:

- $\alpha$  rappresenta il coefficiente dato alla forza espansiva dei "seeds";
- $\beta$  è il coefficiente della forza che si oppone all'espansione dei "seeds"
- $\gamma$  è il coefficiente della forza di espansione orientata sulla normale alla superficie del tessuto osseo.

Nei casi in esame sono stati selezionati:

$$\alpha = 1$$

$$r_\alpha = 1$$

$$\beta = 0,2$$

$$\gamma = 0$$

$$r_{\beta}=0$$

6° step - Ottimizzazione manuale: il modello generato automaticamente genera seppur in minima parte degli inevitabili errori di segmentazione, in particolare in alcuni casi segmenta dei vasi, per questo motivo è necessario, attraverso la sezione di segmentazione manuale, correggere le imprecisioni per ogni singola slice del volume di analisi.

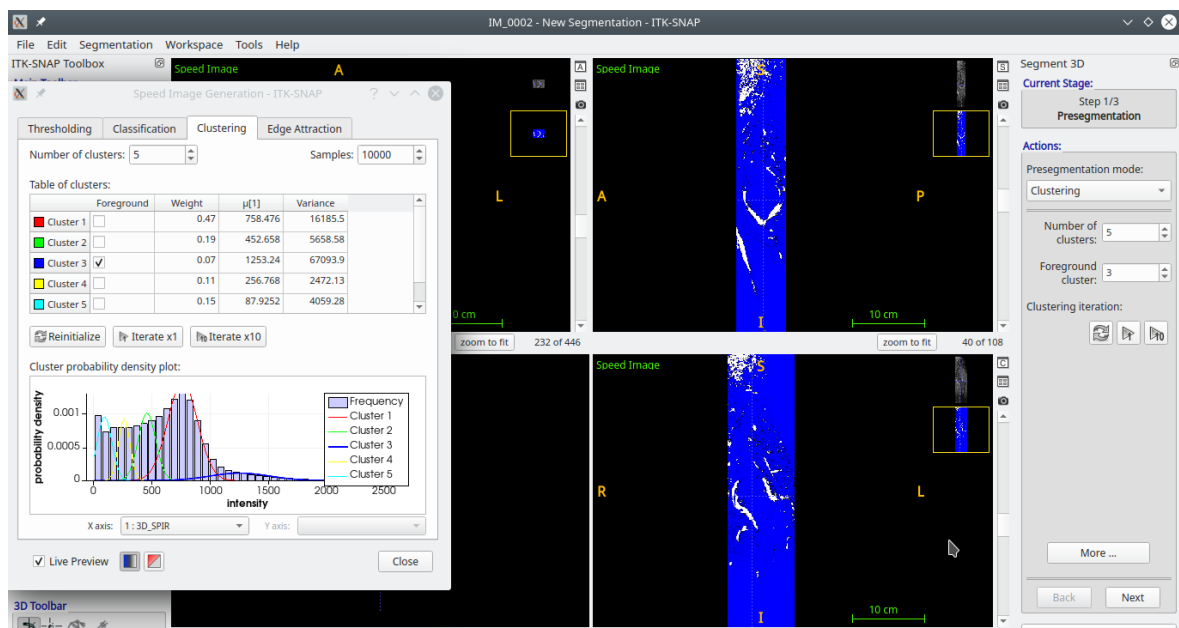


Figura 4. Esempio di maschera di pre-segmentazione mediante metodo di Cluster. Il vantaggio del tool ITK-SNAP è quello di modificare le pre-impostazioni di segmentazione e seguire live l'anticipazione del processo di region growing.

## Segmentazione automatica tramite Threshold masking e definizione manuale di punti di avvio in ITK-Snap

Il filtro di Thresholding si basa sulla soglia delle intensità di immagine, ovvero sulla classificazione dei voxel di un'immagine in intensità di sfondo e intensità di primo piano (foreground). In base alle specifiche definite dall'utente, viene selezionata una gamma di intensità come primo piano (foreground) o intensità dell'oggetto. Le intensità al di fuori dell'intervallo sono definite come sfondo. Si definisce una immagine in cui si assegnano valori prossimi a 1.0 per intensità simili a quelle del primo piano, valori vicini a -1.0 prossimi alle intensità dello sfondo e zero per valori di intensità che si trovano al limite tra primo piano e sfondo. La figura 5 mostra appunto l'istogramma delle intensità nell'immagine a livello di grigio. Nella figura 6 le intensità tra 45 e 63 sono scelte come primo piano, il resto come sfondo. La funzione tracciata nell'immagine a destra mappa le intensità tra 45 e 63 su valori positivi e mappa il resto delle intensità su valori negativi.

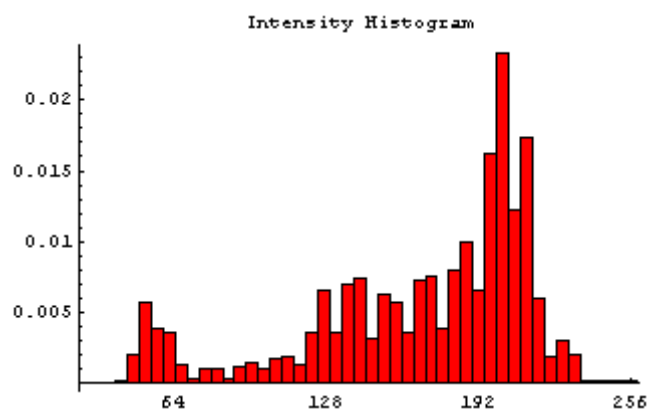
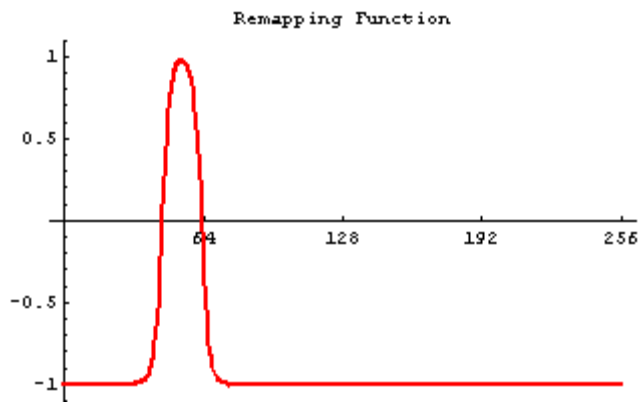


Figura 5: Istitogramma dell'intensità di una immagine



*Figura 6: Curva dell'intensità basata sui valori soglia opportunamente selezionati*

Per questo secondo approccio sono stati adoperati gli stessi step della precedente segmentazione. Anche in questo caso nel capitolo “Casi di Studio” sono riportati i dettagli dei parametri scelti e approvati, che hanno restituito la segmentazione migliore che prossima a quella manuale dell'esperto Reumatologo.

1° step - Crop Volume

2° step - Regolazione Color Map e Contrasto

3°step - Pre Segmentazione tramite Thresholding: una volta avviato il procedimento di segmentazione automatica, nella sezione di pre-segmentazione viene definito un filtro di tipo passa alto con valore di soglia riportati nel capito “Casi di studio”.

Nel caso dell'anca è stato necessario scegliere dei valori soglia che consentissero l'eliminazione dello spazio presente tra la cavità acetabolare e la testa del femore dal segmento, che altrimenti sarebbero stati inclusi nel processo di segmentazione

4° step - Inizializzazione

5° step - Evoluzione

6° step - Ottimizzazione manuale

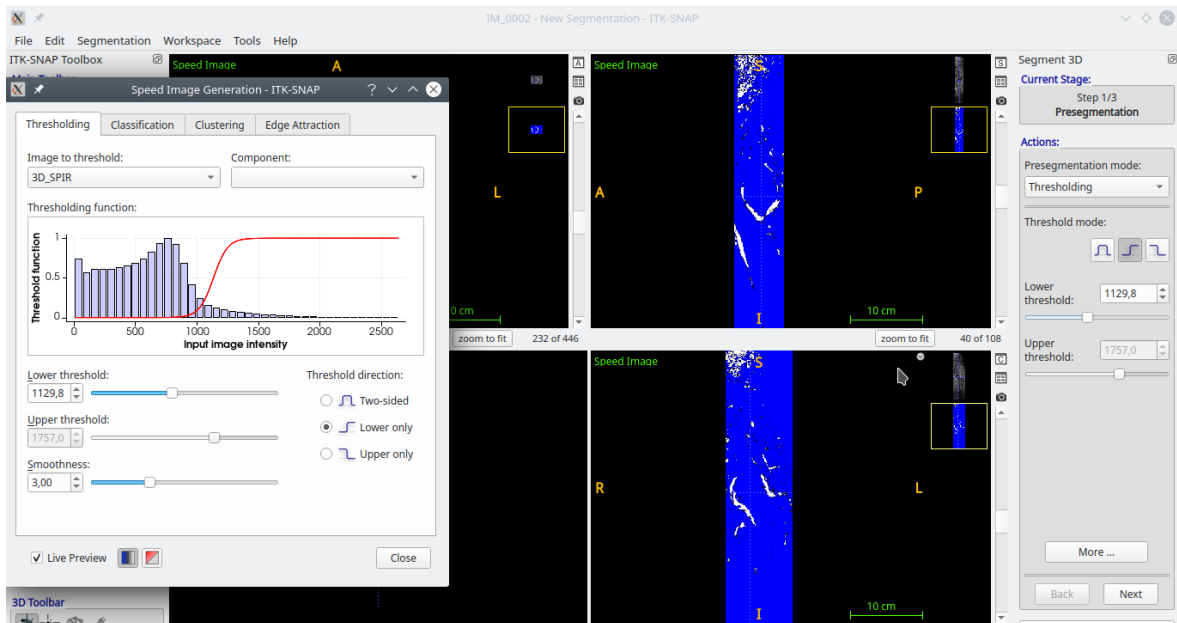


Figura 7 Esempio di maschera di pre-segmentazione mediante metodo del Threshold.

## Metriche adoperate per la misura dell'attendibilità del metodo

La segmentazione manuale è spesso considerata il gold standard tra i processi di segmentazione delle immagini medicali, laddove la performance della segmentazione si basa sulla somiglianza tra la segmentazione prodotta dall' algoritmo di segmentazione e la valutazione operata dall'esperto Radiologo nel compiere la diagnosi. Gli indici di similarità Jaccard e Dice sono le due metriche utilizzate principalmente per la valutazione della sovrapposizione delle maschere binarie. L'indice di Jaccard è calcolato come il rapporto tra l'intersezione di due maschere binarie ( $A \cap B$ ) e l'unione ( $A \cup B$ ).

$$Dice(A, B) = \frac{2\|A \cap B\|}{\|A\| + \|B\|}$$

$$Jaccard(A, B) = \frac{\|A \cap B\|}{\|A \cup B\|}$$

A e B sono due maschere di segmentazione per una data classe. Queste formule valgono per qualsiasi forma, ad esempio un cerchio e un quadrato.  $\|A\|$  è la norma di A (per le immagini, l'area in pixel) e  $\cap$ ,  $\cup$  sono gli operatori di intersezione e unione.

Entrambi gli indici Dice e Jaccard sono delimitati tra 0 (quando non c'è sovrapposizione) e 1 (quando A e B corrispondono perfettamente). L'indice Jaccard è anche

noto come “Intersection over Union” (IoU) e per la sua espressione semplice e intuitiva è ampiamente utilizzato nelle applicazioni di Computer Vision.

In termini di matrice di confusione, le metriche possono essere riformulate in termini di veri / falsi positivi / negativi

$$Dice = \frac{2TP}{2TP + FP + FN}$$

$$Jaccard = IoU = \frac{TP}{TP + FP + FN}$$

Qui di seguito è presente un’illustrazione delle metriche Dice e IoU dati due cerchi che rappresentano il ground-truth e le maschere previste per una classe arbitraria di un oggetto.

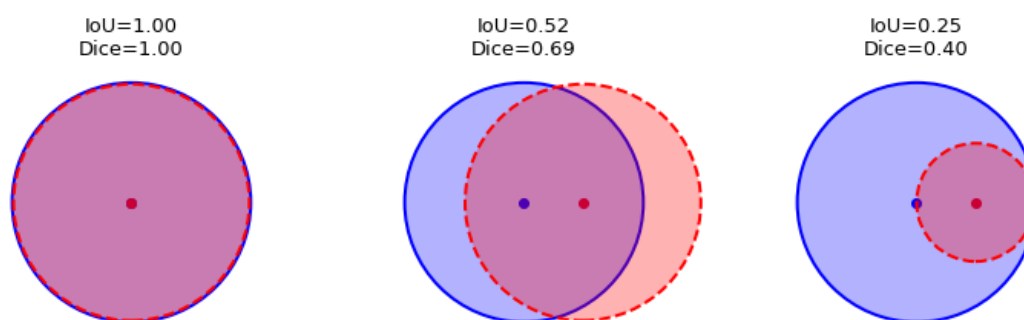


Figure 8 Raffigurazione delle matrici Dice e IoU adoperate per il confronto di metodi di segmentazioni di immagini

Anche se le metriche definite nelle formule precedenti sono tra le più utilizzate, gli indici di somiglianza Jaccard e Dice non forniscono informazioni riguardo alla sopravvalutazione o sottovalutazione del metodo di segmentazione adoperato. Vengono adoperate altre metriche, come la misura della specificità e sensibilità che possono essere utilizzate per determinare delle tendenze di stima sul processo adottato. È anche importante valutare quanto il processo di segmentazione sia accurato nell’estrarre uno o più “*markers*” nell’immagine analizzato e misurare i livelli di accuratezza sulla base delle differenze che vorremmo rilevare. In letteratura si utilizzano anche il coefficiente di variazione (CV) e il coefficiente di variazione (RMS-CV) ottenuti come medie e la deviazione standard delle osservazioni effettuate [58].

## RISULTATI

Il principale obiettivo legato alla segmentazione delle immagini di RM è la ricerca di metodi sempre più efficaci che restituiscano un risultato clinico affidabile e portino all'accelerazione dei processi di individuazione dello stato di avanzamento della malattia e che svolgano un ruolo di affiancamento al giudizio del Pediatra esperto, senza l'intervento manuale dell'operatore che intrinsecamente induce un grado di soggettività all'esame e che sempre più spesso richiede un elevato costo in termini di ore/lavoro. Ad oggi la tipologia di segmentazione più diffusa, che presenta un buon compromesso tra affidabilità e velocità di individuazione dei segnali clinici che indicano l'avanzamento o la comparsa della patologia, è quella semiautomatica. Essa è caratterizzata dall'attività congiunta di operatore e calcolatore. In particolare, il primo fornisce al secondo le informazioni che porteranno a una corretta segmentazione (ad esempio la soglia di thresholding o le coordinate dei seed points) e lo monitora nella sua attività (il controllo viene fatto per valutare se i segmenti individuati corrispondono effettivamente alle parti anatomiche reali). Questa modalità di elaborazione è stata studiata su un dataset di 15 immagini di RM, sequenze 3D-SPIR, rispettivamente composte da 10 RM del polso e 5 del bacino. La ricerca di nuovi tool sviluppati e validati nell'ambito dell'imaging clinico, ha condotto all'esplorazione di due tools particolarmente noti e adoperati come ITK-SNAP e 3D Slicer. Si tratta di strumenti "open" ampiamente adoperati nell'ambito dell'imaging medico e che hanno consentito con buona precisione la segmentazione semi-automatica e manuale del training set. Sono state eseguite numerose segmentazioni al fine di individuare quelli che sono i parametri che meglio hanno concordato con la valutazione eseguita manualmente dal pediatra esperto, parametri che possono essere adoperati per futuri studi. Nel processo di segmentazione è stato richiesto in 4/15 di immagini (27%) la rimozione manuale di artefatti o errori di segmentazioni come vasi. Tuttavia, la soggettività dell'operatore, con la selezione dell'area di interesse, dei punti di seeds e con la regolazione dei parametri della segmentazione, incide notevolmente sulla qualità dell'elaborazione eseguita; in secondo luogo, i tempi di esecuzione, soprattutto su un dataset ampio di immagini, sono lunghi, seppur più brevi rispetto alle segmentazioni manuali eseguite dall'operatore.

Nel processo di segmentazione delle articolazioni coxo-femorali, si è prestata particolare attenzione all'area superiore dell'acetabolo in cui la segmentazione ha sovrastimato il volume di sinovia infiammata segmentata; questo ha portato ad una serie di



revisioni dei parametri di threshold e di iterazioni necessarie ad escludere l'osso dal processo di segmentazione. Si è dimostrato che i livelli di threshold sono particolarmente sensibili ai diversi livelli di attività della malattia nell'immagine, che si manifesta in valori più o meno intensi dei pixel presenti nella regione di interesse. In particolare, in presenza di lievi segnali di sinovia infiammata è stato necessario rivedere nuovamente i parametri di threshold in modo da non escludere, in presenza di sinovia infiammata, l'articolazione esaminata dalla conta delle articolazioni attive.

La selezione della Regione di Interesse è fortemente legata al distretto anatomico di interesse. In un primo momento si è fatta coincidere la dimensione della RoI con la dimensione dell'intera immagine acquisita, indistintamente per il polso e per l'anca; questo ha indubbiamente portato a grossolani errori di segmentazione, considerata l'impossibilità, da parte dell'algoritmo, di escludere le parti distali per le mani, o iperintense come la vescica come nel caso nel bacino, dal processo di segmentazione; alterando anche quelli che erano i livelli di soglia o di cluster nella fase di pre-segmentazione.

Si è pertanto deciso di definire due RoI distinte per il bacino, rispettivamente una RoI per l'anca sinistra e destra, questo ha portato alla conseguente esclusione della zona iper-intensa dell'immagine (bacino e vescica). Per la segmentazione del polso si è pensato di dividere la zona del carpo dalla parte del metacarpo e delle falangi, quindi anche in questo caso sono state definite due RoI di dimensioni diverse. Il protocollo di Risonanza del polso ha presentato una variabilità più ampia all'interno del dataset esaminato, il che ha portato anche ad una variabilità nel posizionamento della RoI e dei seeds di interesse. In primo luogo, molte immagini presentavano orientazioni differenti, questo non ha comportato nessun problema nella segmentazione semi-automatica mentre è stata necessaria una ri-orientazione delle stesse immagini secondo un asse comune prima di effettuare la segmentazione automatica. In 3 casi su 15 (20%) non è stato possibile posizionare lo stesso numero di seeds a causa della presenza di immagini "cropped", ritagliate, in fase di pre-processing, ossia volutamente acquisite senza l'area falangea; nella segmentazione semi-automatica questo non ha comportato alcun problema se non una definizione diversa del numero di seeds rispetto ad altre immagini dei polsi analizzati.

Un numero di iterazioni superiori a 720 ha causato lo sconfinamento dai contorni di segmentazione, nonostante in alcune aree distali del polso sia stato necessario duplicare il numero di iterazioni a causa di livello di infiammazione sinoviale di entità lieve.

Nonostante il metodo del thresholding abbia richiesto numerose revisioni dei parametri di setting della segmentazione, si è dimostrato essere il più vicino ai risultati della segmentazione manuale effettuata dall'esperto reumatologo, in termini di area segmentata.

# APPROCCIO AUTOMATICO

## INTRODUZIONE

È ben noto in letteratura come i biomarcatori quantitativi dell'RM siano strumenti importanti che consentono ai medici di caratterizzare, monitorare e persino prevedere meglio la progressione della malattia muscolo-scheletrica. I metodi completamente automatici, che riducono al minimo l'interazione dell'utente, ancor meglio delle tecniche semi-automatiche, sembrano essere molto promettenti. Sfortunatamente, una soluzione definitiva, altamente affidabile e ampiamente valutata per la segmentazione del tessuto articolare e muscolo-scheletrico non è stata ancora proposta e molti studi clinici adottano ancora procedure completamente manuali. In letteratura sono presenti numerose tecniche per l'elaborazione delle immagini biomedicali [58], numerose proposte per le analisi del tessuto articolare e del muscolo-scheletrico in pazienti con artrite, in particolare si tratta di tecniche adoperate nell'imaging dell'artrite dell'adulto. L'obiettivo è quello di sviluppare un tool che, in modalità del tutto indipendente dall'interazione con l'utente, intercetti le aree infiammate della sinovia in immagini di pazienti pediatrici, precedentemente affetti da AIG in uno stato inattivo della malattia.

Il tool automatico di elaborazione dell'immagine si avvale sicuramente di un processo di segmentazione che, come noto, ha lo scopo di dividere l'immagine medica in partizioni omogenee sulla base di caratteristiche specifiche che possono essere misurabili come l'intensità o la trama, senza la necessità di assegnare necessariamente delle etichette specifiche a ciascuna partizione [59]. Generalmente nell'imaging medico, ed in particolare nelle immagini del muscolo-scheletrico, la definizione di segmentazione può variare sensibilmente in base al distretto di interesse. La segmentazione dell'immagine diventa il processo di partizionamento di aree dell'immagine con un significato semantico specifico (cartilagine, ossa, muscoli, sinovia), che non rappresentano solo aree omogenee accumulate da una specifica caratteristica o un insieme di caratteristiche. Diventa cruciale, in prima istanza, individuare tra le innumerevoli tecniche presenti in letteratura quella che possa soddisfare i requisiti richiesti.

Considerata l'estrema variabilità degli elementi da segmentare, anche la valutazione del migliore algoritmo risulta essere una scelta difficile. Alcuni studi, nel compiere la migliore valutazione possibile, adoperano dati sintetici, ossia immagini appositamente costruite

secondo un modello e con noti bordi o confini della struttura. Ciononostante, le immagini sintetiche difficilmente rappresentano l'estrema variabilità osservata nei casi reali [58].

Nel cercare una soluzione che più si avvicini alla segmentazione delle immagini oggetto di questo studio, è stato necessario approfondire quelle che sono le tecniche adoperate anche in contesti clinici differenti e che possono essere più promettenti per la realizzazione del nostro obiettivo.

In letteratura sono presenti numerosi metodi automatici. Un metodo di segmentazione può essere basato sui valori di livello di grigio del pixel / voxel, questi approcci in genere non considerano altre informazioni contestuali come la forma; in questa metodologia, vengono analizzate solo le informazioni contenute nell'istogramma dell'immagine; nel nostro specifico caso questo approccio potrebbe costituire solo una piccola fetta del tool che dovremmo comporre in quanto è utile individuare le intensità al fine di discriminare la sinovia ma prima ancora è necessario individuare una forma che si approssimi meglio all'elemento che si vuole segmentare.

Numerose segmentazioni si basano sul "*region growing*", l'algoritmo di "*watershed*" è un esempio noto di questo tipo di approccio in cui l'immagine da analizzare viene vista come un rilievo in cui il livello di grigio di un pixel indica la sua altitudine nel rilievo. Sono presenti anche le segmentazioni basate sui margini, una classe di metodi basati sull'identificazione di gradienti di immagine che creano una separazione tra regioni omogenee; queste tecniche presentano problemi nel segmentare aree con contorni mal definiti come ad esempio erosioni.

La ricerca di grafi e i metodi *livewire* sono due esempi di tecniche che adoperano l'approccio basato sull'"edge". Nella segmentazione delle immagini di RM è una strategia ampiamente diffusa quella di considerare a priori le informazioni contenute nelle immagini. Questa tecnica si basa principalmente sulla definizione della struttura da segmentare o impiega atlanti ed è questo l'approccio che si è voluto perseguire in questa trattazione.

Di recente e sempre di più diffusa portata è l'utilizzo di metodi basati sull'apprendimento automatico e sul riconoscimento di pattern, che utilizzano una concezione più statistica del problema di segmentazione adoperando una classificazione di ogni pixel / voxel come appartenente all'oggetto di interesse (cartilagine, osso) o classe di sfondo; tuttavia, questo approccio, seppur molto promettente, richiede l'utilizzo di un set di immagini di apprendimento di dimensioni molto elevate.

## **Tecniche di segmentazione dell'apparato muscolo-scheletrico**

Il target anatomico oggetto di questo studio è costituito dalle articolazioni coxo-femorali e dall'articolazione del polso. Nella ricerca del migliore algoritmo in grado di soddisfare i requisiti richiesti è stato necessario approfondire anche altre tecniche adoperate in contesti clinici completamente differenti e soffermarsi su quelle che hanno dimostrato un risultato promettente nella segmentazione di articolazioni diverse da quelle trattate come quella del ginocchio, in pazienti affetti da patologie reumatiche.

### **Approcci basati su modelli (Model – based)**

Gli approcci basati sulla modellazione statistiche di forme sono una classe di algoritmi molto efficace [60]. Queste tecniche, come tanti approcci basati sui modelli, adoperano un modello precedente che corrisponde a ciò che si aspetta debba essere l'immagine. L'obiettivo principale di questi algoritmi è quello di abbinare al meglio il modello ai dati nell'immagine di destinazione. Il modello viene realizzato tenendo conto della variabilità di una popolazione che, per quanto possibile, rappresenta il dataset target della segmentazione automatica. Si parla infatti di “modellazione attiva della forma” (*active segmentation model* - ASM) che utilizza un modello esplicito della forma dell'oggetto e dei livelli di grigio in una regione attorno ad un bordo definito, e viene addestrato con una serie di immagini. In questo set di dati, il confine della RoI è segmentato, manualmente o in modo semi-automatico, viene quindi campionato con una serie di punti di riferimento identificati, nella stessa posizione anatomica per ciascuna immagine, dal set di dati di addestramento. Le coordinate di tutti i punti di riferimento vengono utilizzate per creare un modello delle possibili forme nel dataset, applicando l'analisi delle componenti principali (*Principal Component Analysis* -PCA).

Nel 2011, Graham et al. [61] hanno proposto una strategia per utilizzare modelli 3D di aspetto attivo per risolvere la segmentazione del ginocchio e valutarla sullo stesso set di dati. Ad oggi, questo metodo è considerato il più performante sia nella segmentazione ossea che cartilaginea, con un Indice Jaccard medio pari rispettivamente al 76,1 e al 76,6% per le segmentazioni cartilaginee del femore e della tibia. Questo metodo si basa sui concetti della teoria dell'informazione e definisce la quantità di informazioni necessarie per codificare un modello utilizzando un particolare insieme di deformazioni. Il modello viene definito prendendo l'immagine di riferimento e l'insieme delle deformazioni, attraverso una mappatura dell'immagine media su ciascuna immagine di esempio. La peculiarità di questo

esperimento è legata al fatto che l'algoritmo è stato addestrato sul set di dati di “*Osteoarthritis Initiative*” e non su un sotto-campione dallo stesso set di dati di test, come spesso accade; questo ha permesso di studiare le prestazioni effettive dell’algoritmo; non sempre si dispone tuttavia di un dataset alternativo da analizzare e soprattutto sufficientemente vasto necessario per ottenere un accurato addestramento. Esistono numerosi altri approcci basati sull'MVU [61, 62].

Nonostante i risultati promettenti, gli algoritmi basati sui modelli presentano mancanza di accuratezza locale, in particolare in presenza di piccole dimensioni da segmentare o di elevata variabilità dei soggetti; ad esempio, questa classe di tecniche non è in grado di identificare correttamente la presenza di osteofiti o una grave perdita di cartilagine.

### **Approcci basati su Atlanti (Atlas-based)**

Gli algoritmi basati su “Atlas” costituiscono un'altra classe di approcci promettenti. Nel complesso, queste strategie spostano l'attenzione della post-elaborazione dalla segmentazione alla registrazione. La registrazione dell'immagine, come descritto successivamente, è il processo di definizione della migliore trasformazione per allineare due o più immagini. Negli approcci basati su atlante, un riferimento viene definito da un'istanza specifica nel set di dati o unendo N immagini precedentemente allineate in un sistema di coordinate comune. Per questo tipo di approccio, viene condotta da un esperto una segmentazione manuale. La registrazione dell'immagine applica questa segmentazione al sistema di coordinate delle immagini oggetto della segmentazione, applicando tipicamente una registrazione affine o non rigida. Tuttavia, è ben noto che la segmentazione manuale è soggetta alla variabilità dell'utente, rendendo la registrazione delle immagini un compito difficile da completare. Gli approcci multi-atlante tentano di gestire questa variabilità e minimizzare l'errore di registrazione. La strategia principale si basa sulla costruzione di diversi atlanti e sulla registrazione di tutti, sulla stessa immagine di destinazione. La segmentazione finale verrà calcolata mediante metodi di “*label fusion*”.

Shan et al. [64, 65, 66] hanno recentemente proposto una strategia multi-atlante per le segmentazioni ossee e cartilaginee, combinata con un approccio a tre etichette che utilizzava le segmentazioni dell'atlante. Questo studio ha discusso ampiamente la scelta di adoperare la regolazione anisotropa allo scopo di migliorare le prestazioni di segmentazione. Sono stati testati i metodi K-Nearest Neighbors (KNN) e Support Vector Machines (SVM).

Per la cartilagine femorale, KNN e SVM hanno mostrato prestazioni simili, mentre SVM, rispetto al KNN, ha sovraperformato sulla cartilagine tibiale.

La sfida della registrazione delle immagini rende difficile implementare le tecniche di segmentazione basate sull'atlante. La forma specifica della cartilagine rende estremamente critica la fase di interpolazione del trasferimento della maschera di segmentazione dall'atlante all'immagine target. Diverse scelte in questa fase possono sovrastimare o sottostimare il volume e lo spessore della cartilagine. Pertanto, l'impostazione dell'algoritmo dovrebbe essere sempre eseguita correttamente e dovrebbe essere considerato il confronto con un gold standard segmentato manualmente. La registrazione e la fusione delle etichette, nel caso di approcci multi-atlante, sono compiti computazionali altamente intensivi, rendendo questi metodi inadatti per l'applicazione in tempo reale. D'altra parte, Shamonin et al. [67] hanno mostrato come l'utilizzo di una GPU possa accelerare sensibilmente uno dei toolkit di registrazione all'avanguardia più ampiamente utilizzati (elastix [68, 69]). Questo studio descrive come molte delle fasi di elaborazione della registrazione non rigida siano altamente parallelizzabili attraverso le piramidi gaussiane e la fase di ricampionamento.

### **Approcci basati su grafi**

I metodi basati sui grafi svolgono anch'essi un ruolo importante nella letteratura sulla segmentazione delle articolazioni muscoloscheletriche, in particolar modo il ginocchio. Il framework  $s/t$  graph-cut proposto da Boykov et al. [70] offre un metodo di estrazione di oggetti per immagini N-dimensionali. Ogni voxel nell'immagine è descritto come un nodo di un grafo, dove il peso del bordo del grafo che collega due nodi è correlato alle proprietà sia della regione che del contorno. Esistono diverse applicazioni semi-automatiche di questo metodo. Shim et al. [71] hanno mostrato come l'uso del metodo dei tagli a grafo acceleri significativamente il processo di segmentazione della cartilagine. Ababneh et al. [72] in seguito propose una segmentazione basata sul "graph-cut" completamente automatica per la segmentazione ossea. Questo metodo ha mostrato prestazioni di segmentazione molto elevate (indice Dice di similarità pari a 0,95).

Contrariamente a quanto descritto per i metodi basati su modelli e basati su atlante, la tecnica basata su grafi non modella le conoscenze acquisite sulla base dell'anatomia prevista. Ciò si traduce spesso in prestazioni migliori per l'estrazione di biomarcatori morfologici negli stadi avanzati della malattia. D'altra parte, la mancanza di un modello può anche indurre l'algoritmo all'errore. Dovrebbero infatti sempre essere considerati controlli sistematici di qualità all'interno della pipeline, soprattutto se, per la segmentazione, si opta

per un approccio basato sui grafi. I metodi di segmentazione “graph-cut” offrono un modo approssimativo per risolvere problemi di minimizzazione complessi [68] ottenendo generalmente un buon bilanciamento tra tempo e prestazioni di segmentazione.

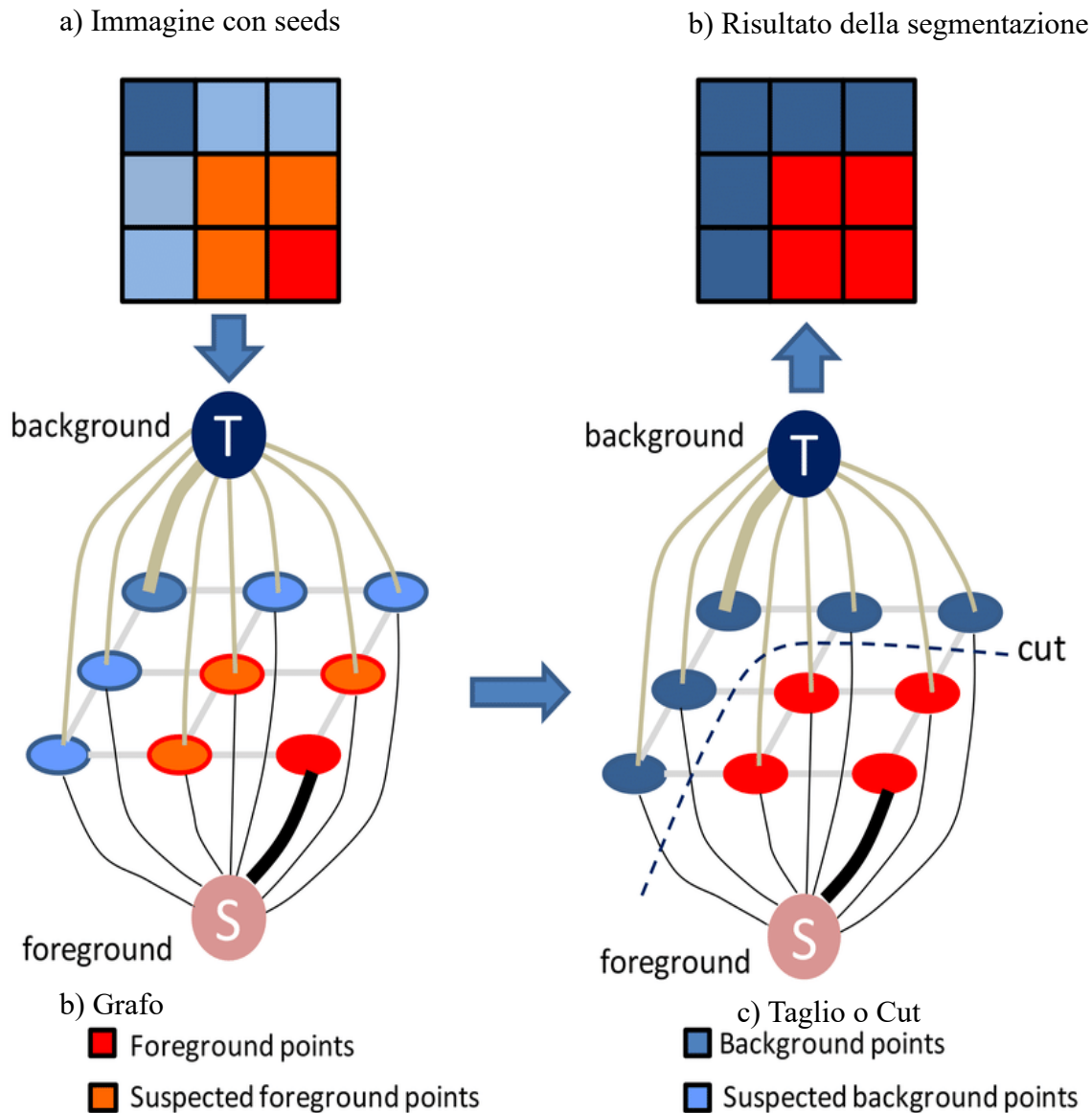


Figure 9 Approccio di segmentazione basato sul "Graph-cut"

### Approcci basati sull'apprendimento automatico

È abbastanza recente l'uso di tecniche di *machine learning* (ML) per la risoluzione del problema della segmentazione nell'imaging medico [73]. Sono state proposte sia tecniche non supervisionate che supervisionate. Nelle strategie non supervisionate, l'algoritmo non necessita di alcun set di dati di addestramento. L'etichettatura delle immagini viene completata sfruttando modelli che sfruttano la distribuzione dell'intensità dei voxel o

altre caratteristiche e applicando tecniche di raggruppamento. D'altra parte, le tecniche di apprendimento supervisionato richiedono un set di addestramento in modo che l'algoritmo per ogni voxel possa apprendere l'etichetta corretta attraverso esempi.

Una delle caratteristiche più interessanti degli approcci basati sull'apprendimento automatico è la capacità di costruire vettori di caratteristiche composti da informazioni eterogenee, consentendo l'uso simultaneo di più immagini per risolvere il problema della segmentazione. Pang et al. [74] hanno recentemente proposto un metodo basato su un approccio di riconoscimento di pattern utilizzando informazioni sul gradiente per la segmentazione della cartilagine articolare del ginocchio e ha riportato un coefficiente medio di Dice pari a 0,76.

In generale, definire il miglior set di funzionalità per la segmentazione è un compito difficile. In passato sono stati fatti diversi tentativi per definire un vettore di caratteristiche perfette, che includeva intensità, consistenza, gradienti, ecc. Studi recenti nell'ambito del Machine Learning (ML) vedono l'utilizzo della procedura di apprendimento per definire una migliore trasformazione dei dati "raw". Il deep learning è un ramo relativamente nuovo del machine learning, volto a evitare qualsiasi definizione di caratteristiche a priori e a classificare meglio i modelli nelle analisi di grandi set di dati. Anche nell'ambito della segmentazione del ginocchio è presente qualche riferimento in letteratura inerente al deep learning [75].

Sono presenti numerosi approcci di machine learning, per questo, confrontare le caratteristiche principali e i risultati di ciascuno è un compito difficile. Tuttavia, vale la pena menzionare l'estrema importanza del set di addestramento, il numero corretto di esempi di addestramento e la copertura della possibile variabilità dei dati. Un set di addestramento non correttamente bilanciato potrebbe creare pregiudizi nel processo di apprendimento della macchina, che potrebbe essere tradotto in derive pericolose e imprecise del biomarcatore misurato.

In generale, per tutte le reti neurali, ma ancor di più per la nuova rete neurale di convoluzione di deep learning, è noto che la formazione sia un processo altamente intensivo e molto impegnativo dal punto di vista computazionale. D'altra parte, l'addestramento su elevati set di dati ha dimostrato come queste tecniche abbiano superato i metodi più potenti e all'avanguardia nel risolvere compiti di segmentazione estremamente complessi [76,77]. Queste applicazioni evidenziano chiaramente come un tale sistema ad alte prestazioni possa consentire un adeguato addestramento, sfruttando la reale potenza delle tecniche.



Dopo aver ripercorso quelle che sono le tecniche più adoperate nell'ambito della segmentazione delle immagini di RM, si è voluto approfondire lo stato dell'arte di determinate tecniche di segmentazione applicate ai distretti articolari oggetto del nostro studio

Ad oggi, nelle valutazioni delle immagini di RM dell'anca, la maggior parte degli studi si è soffermata sull'individuazione della cartilagine. In tali studi è emerso che la natura semi-automatica degli algoritmi semi-automatici ha consentito di raggiungere un alto livello di accuratezza, paragonabile alla segmentazione manuale. Inoltre, i tempi di esecuzione di queste tecniche sono tipicamente rapidi. Tuttavia, come dimostrato nell'approccio semi-automatico, l'interazione umana introduce variabilità inter e intra-utente. Un'attenta formazione dell'utente e la calibrazione incrociata di individui diversi dovrebbero sempre essere considerate nell'uso di queste tecniche, in particolare negli studi longitudinali. Siverson et al. [79] hanno proposto invece un approccio multi-atlante per la segmentazione completamente automatica della cartilagine dell'anca.

Da un punto di vista tecnico, l'analisi del polso è estremamente impegnativa a causa delle piccole dimensioni delle articolazioni e delle numerose ossa presenti. Alcuni studi dimostrano quanto laboriosa possa richiedere l'individuazione manuale dei "soli" contorni ossei carpali, fino a 4 ore con un'elevata variabilità inter e intra-osservatore [86]. Proprio per questo motivo anche per l'articolazione del polso, ad oggi, sono state sviluppate numerose procedure automatiche o semi-automatiche. Koch et al. [23] hanno proposto una strategia per la segmentazione automatica delle singole ossa carpali. In questo studio, è stato utilizzato un classificatore di "Random Forest" per identificare ciascun osso. Purtroppo, al suo interno non vi è riportata alcuna informazione sui soggetti analizzati. Inoltre, da questi risultati non è possibile valutare l'effettiva performance dell'algoritmo nel definire correttamente il confine osseo in presenza di erosione, sinovite o panno tissutale. Wlodarczyk et al.[82] hanno presentato una strategia basata sulla definizione di un atlante per la segmentazione dell'osso del polso per immagini di RM a bassa intensità di campo. Gli autori hanno riferito che questa scelta era dovuta alla richiesta computazionale dell'algoritmo, ma hanno anche notato che questa strategia a tratti ha aiutato a controllare meglio le deformazioni nella fase di registrazione. L'atlante è stato utilizzato solo in questa strategia per la definizione automatica dei seeds o markers utilizzati per inizializzare automaticamente una strategia di segmentazione "watershed", utilizzata per finalizzare la segmentazione. Nonostante le buone prestazioni ottenute da questa strategia, è stata riconosciuta la mancanza di accuratezza nel segmentare le grandi erosioni con l'algoritmo proposto.

Nonostante l'elevato numero di studi condotti sulla segmentazione del polso, c'è attualmente una scarsità di strumenti computazionali per delineare accuratamente l'osso carpale dalle scansioni MRI del polso [58]; tutto questo è reso ancora più complicato dalla presenza di artefatti da movimento che influenza la qualità dell'immagine.

## **METODOLOGIA**

Per maggiore chiarezza espositiva si vuole suddividere questa parte in 2 differenti fasi:

1. Fase1: fase di sviluppo del tool automatizzato e validazione dello stesso sul dataset # 1
2. Fase2: fase di esecuzione e preliminare validazione del tool sul dataset #2

### **Fase1: sviluppo e validazione**

L'obiettivo di questa prima fase è stato quello di "azzerare" gli interventi da parte dell'utente nel segmentare le immagini RM, allo scopo di automatizzare completamente il processo. Gli input da parte dell'utenti, presenti nell'approccio semi-automatico, erano costituiti da:

1. individuazione della RoI (una o più) di interesse
2. inserimento dei parametri di pre-segmentazione negli algoritmi di Thresholding e Clustering
3. posizionamento dei seeds/markers di avvio alla segmentazione
4. avvio e controllo del processo di segmentazione
5. salvataggio dei volumi ottenuti.

I punti 2 e 4 richiedono un intervento di predeterminazione dei parametri che regolano il processo di segmentazione. Si è deciso di adoperare una pre-segmentazione mediante Thresholding perché più vicina al risultato ottenuto col metodo semi-automatico rispetto al manuale; si è scelta una soglia compresa tra i valori medi ottenuti dal primo approccio.

La segmentazione scelta per l'individuazione dei contorni è stata l' "active countour" che si è visto aver ottenuto buoni risultati attraverso il tool ITK-snap pertanto i parametri adoperati, come il numero e lo step di iterazioni sono gli stessi definiti con la segmentazione semi-automatica.

La selezione automatica della RoI e il posizionamento dei seeds hanno richiesto uno studio e sviluppo dedicati, considerata anche la complessità del problema trattato. L'intento è stato quello di sviluppare un algoritmo di "detection" in grado di riconoscere all'interno delle immagini acquisite la regione che si vuole esaminare e una volta riconosciuta, definire al suo interno il marker di avvio per la segmentazione dei contorni (punto 4). Il riconoscimento dell'area interessata avviene attraverso la costruzione prime e poi la registrazione di un modello "Atlas" all'interno del quale creare una corrispondenza di pixel ed isolare solo la parte di interesse.

La prima fase si è avvalsa di un dataset di 15 pazienti con AIG (10 polsi e 5 articolazioni coxo-femorali), precedentemente validati secondo una segmentazione manuale da parte di un pediatra radiologo esperto e anche segmentati attraverso il tool semi-automatico, in modo da consentire.

Il modulo implementato è stato realizzato grazie all'utilizzo delle librerie Insight Toolkit (ITK), open source Cross Platform che consentono l'elaborazione delle slices di immagini medicale di RM.

La sequenza delle immagini di RM analizzate è la 3D-SPIR dopo la somministrazione del mezzo di contrasto.

Anche per il metodo semi-automatico sono state adoperate le metriche per la misura dell'attendibilità attraverso il coefficiente Dice e Jaccard.

#### Algoritmo di detection

Il diagramma di flusso dell'algoritmo di detection automatica è presentato in figura 10. Il nucleo dell'algoritmo è la segmentazione basata su atlante, che richiede la registrazione di un'immagine reale con un'immagine atlante. Poiché la registrazione in tre dimensioni è computazionalmente costosa, si è scelto di dividere il problema di segmentazione in sottoproblemi. e di adoperare immagini bi-dimensionali dell'atlante. L'algoritmo quindi si compone dei moduli di: segmentazione delle articolazioni coxo-femorali (dx e sn) segmentazione dell'area metacarpo-falangea, segmentazione della base carpale.

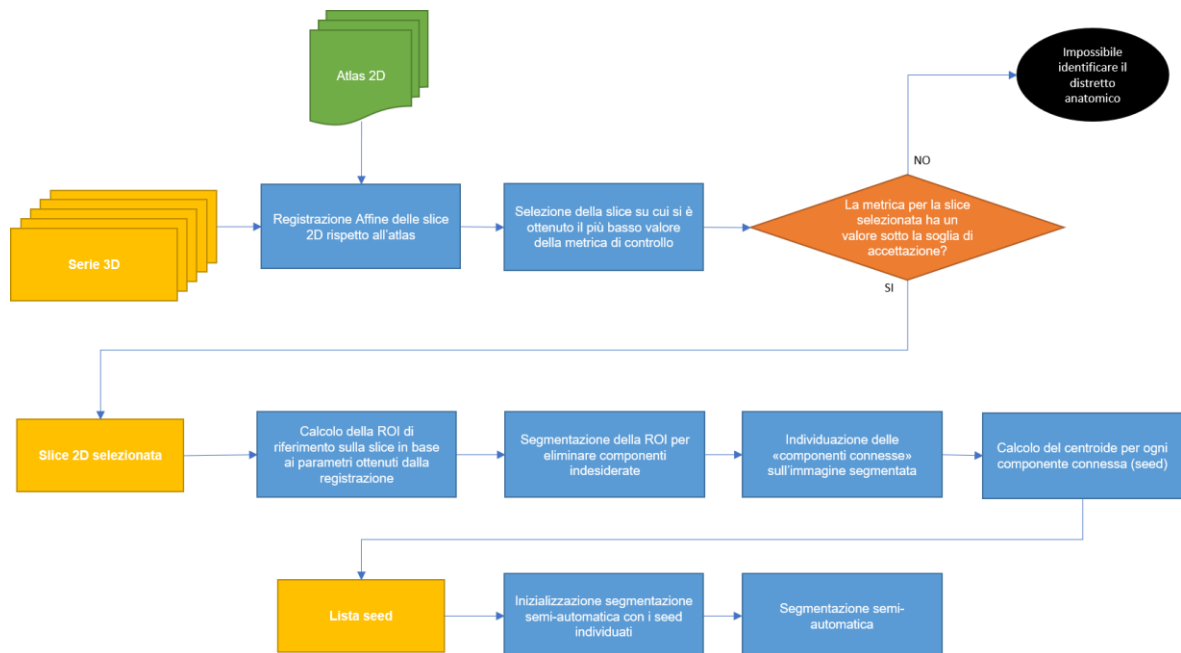


Figura 10 Diagramma di flusso dell' algoritmo di segmentazione automatica

La segmentazione basata sull'atlante fornisce un metodo per la selezione automatica dei marker, dapprima mediante una registrazione affine della slice bi-dimensionale sull'immagine dell'atlas selezionata. La soglia della metrica di controllo stabilisce se una slice può essere la candidata ad essere la regione di interesse adatta alla segmentazione. Una volta individuata la ROI, si selezionano le “componenti connesse”, ossia i voxel connessi e appartenenti alla stessa componente individuata sull'immagine selezionata. Il calcolo del centroide su ciascun singolo componente permette la definizione della posizione del seed su quale inizializzare la fase due della segmentazione, che adopera gli stessi algoritmi testati e validati nel metodo semi-automatico. I marcatori costruiti dal nostro algoritmo costituiscono quindi gli input per le successive fasi di segmentazione come la tecnica del “Region growing” già adoperata precedentemente.

### Registrazione di una immagine

Visto che l'imaging medico considera una sequenza di eventi, è possibile ricavare il contenuto informativo da una serie temporale di immagini, che seguono l'evoluzione di un dato fenomeno. È possibile che le immagini siano parte di una rappresentazione globale che deriva dalla fusione del loro contenuto informativo. Il processo che mira ad ottenere informazioni utili da due o più immagini complementari si definisce integrazione. La

modalità più comune di integrazione tra immagini consiste nella cosiddetta registrazione: per registrazione si intende quella serie di procedure [88] che portano all'allineamento spaziale delle immagini. Esistono vari criteri di classificazione [89] degli algoritmi di registrazione:

- dimensionalità (2D,3D, serie temporali)
- natura dell'elemento base della registrazione:
  - estrinseca (invasiva,non invasiva): elementi estranei inseriti nell'area dell'immagine
  - intrinseca (segmentazione,landmarks, voxel): immagini interne al soggetto
- natura della trasformazione
  1. rigida (rotazioni e traslazioni)
  2. non rigida (deformazioni elastiche)
- interazione
  1. metodi interattivi
  2. metodi automatici (con o senza inizializzazione)
  3. metodi semiautomatici (inizializzazione, correzione)
- dominio della trasformazione: globale se applicata all'intera immagine, locale se si riferisce ad un sottoinsieme
- procedure di ottimizzazione
- modalità
  1. monomodale: immagini acquisite attraverso lo stesso dispositivo
  2. multimodale: immagini acquisite con tecniche diverse
- soggetto
  1. intra-paziente: immagini che si riferiscono ad un singolo paziente
  2. inter-paziente: riferite a due pazienti diversi
  3. atlante: un'immagine acquisita da un singolo paziente e l'altra ottenuta da un database di immagini usando immagini di più soggetti.

Nel processo della registrazione sono coinvolte due immagini:

- fixed image  $I_F(x)$ : immagine di partenza
- moving image  $I_M(x)$ : immagine deformata

L'obiettivo della registrazione è quello di trovare uno spostamento  $u(x)$  che costruisca l'immagine  $I_M(x + u(x))$  spazialmente allineata a  $I_F(x)$ . Una formulazione equivalente è vedere la registrazione come un problema che consiste nel trovare una trasformazione  $T(x) = x + u(x)$  che costruisca  $I_M(T(x))$  spazialmente allineata a  $I_F(x)$  [90]. La qualità

dell'allineamento è definita da una misurazione della distanza o da una misura della somiglianza  $S$ , come la *somma delle differenze al quadrato (SSD)*, il rapporto di correlazione, o la misura di informazione reciproca (*mutual information measure: MI*). Poiché il problema è malposto per la trasformazione non-rigida  $\mathbf{T}$ , viene spesso introdotto un termine  $P$  in modo da regolarizzare la mappatura.

Comunemente il problema della registrazione è formulato come un problema di ottimizzazione dove la funzione di costo  $C$  è ridotta al minimo:

$$\hat{\mathbf{T}} = \operatorname{argmin} C(\mathbf{T}; I_F; I_M)$$

con

$$C(\mathbf{T}; I_F; I_M) = -S(\mathbf{T}; I_F; I_M) + \gamma P(\mathbf{T})$$

dove  $\gamma$  è una costante per regolare l'andamento di trasformazioni non rigide. Per risolvere il problema della minimizzazione esistono due possibili approcci: parametrico e non parametrico. Nel metodo parametrico il numero di possibili trasformazioni è limitato dall'introduzione di parametri (modelli) nella formula  $\mathbf{T}$ . Il problema originale quindi si ottimizza e diventa:

$$\hat{\mathbf{T}}_{\mu} = \operatorname{argmin} C(\mathbf{T}_{\mu}; I_F; I_M)$$

dove  $\mu$  sta ad indicare che la trasformazione è parametrizzata: il vettore  $\mu$  conterrà quindi tutti i parametri introdotti. Per esempio, quando la trasformazione è modellata in 2D (trasformazione rigida), il vettore dei parametri  $\mu$  conterrà un angolo di rotazione e una traslazione nelle direzioni  $x$  e  $y$ . L'equazione si semplifica:

$$\hat{\mu} = \operatorname{argmin} C(\mu; I_F; I_M)$$

Come elemento di base abbiamo le immagini. Il significato di immagine in questo particolare procedimento assume un'importanza fondamentale. Le immagini trattate vengono generate dall'acquisizione fisica attraverso vari metodi. Per questo motivo devono essere ricche di informazioni in modo da immagazzinare esattamente il collegamento fra spazio fisico (reale) e quello dei voxel digitalizzati. Poi abbiamo la funzione di costo  $C$ , o **metrica**, che definisce la qualità dell'allineamento. Come accennato in precedenza, il costo della funzione consiste in una misura di somiglianza  $S$  e un termine regolatore  $P$ . La definizione della misura di

somiglianza introduce il componente **sampler**. Il meccanismo di ottimizzazione necessita della componente di interpolazione basata sul valore dell'intensità in quanto il processo di unione non avviene per voxel (quindi non si basa sulla posizione dell'immagine).

Soffermiamoci sui modelli di trasformazione. Essi in  $T_\mu$  determinano che tipo di deformazione possiamo trattare fra l'immagine fixed e l'immagine moving. Di seguito sono riportate le trasformazioni in ordine di **flessibilità**:

- **Traslazione**: trasformazione di traslazione

$$\widehat{T}_\mu(x) = x + t$$

con  $t$  vettore di traslazione. Il vettore dei parametri sarà semplicemente definito da  $\mu = t$

- **Rigida**: trasformazione di Eulero

$$\widehat{T}_\mu(x) = \mathbf{R}(x - c) + t + c$$

con  $\mathbf{R}$  matrice di rotazione e  $c$  centro di rotazione. L'immagine è trattata come un corpo rigido: può essere traslata e ruotata ma non può essere scalata.

- **Similarità**: trasformazione di similarità

$$\widehat{T}_\mu(x) = s\mathbf{R}(x - c) + t + c$$

con  $s$  parametro di scalatura. Questo significa che l'immagine è trattata come un oggetto che può essere traslato, ruotato e scalato.

- **Affine**: trasformazione affine

$$\widehat{T}_\mu(x) = \mathbf{A}(x - c) + t + c$$

dove  $\mathbf{A}$  è una matrice senza restrizioni.

- **B-splines:** trasformazione b-splines Per la categoria delle trasformazioni non rigide le B-Spline sono spesso utilizzate come una parametrizzazione:

$$\widehat{\mathbf{T}}_{\mu}(x) = x + \sum_{x_k \in N_x} p_k \beta^3(x - x_k)$$

con  $x_k$  i punti di controllo,  $\beta$  il cubo della B-Spline polinomiale multidimensionale,  $p_k$  il vettore dei coefficienti B-Spline (in senso lato, gli spostamenti dei punti di controllo), e  $N_x$  l'insieme di tutti i punti di controllo nel supporto compatto della B-Spline in  $x$ . I punti di controllo  $x_k$  sono definiti su una griglia che viene applicata alla fixed image. In questi punti avremo le direzioni e i moduli di scalatura per effettuare la modellazione della moving image.

- **Thirion:** trasformazione con i demoni

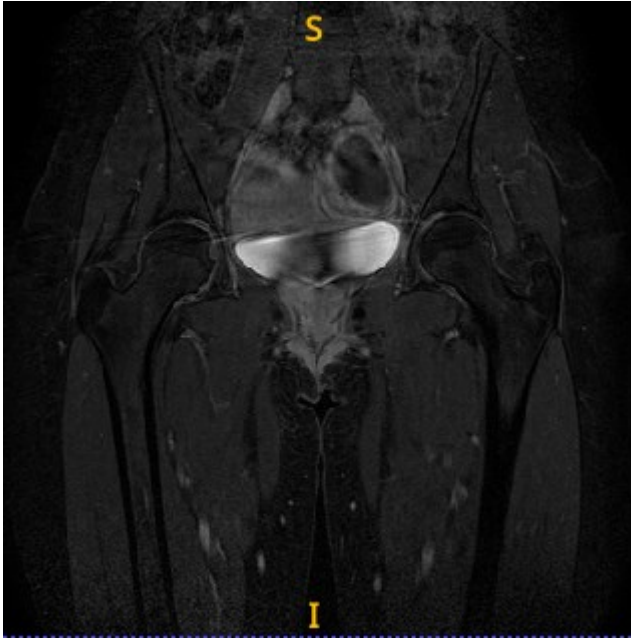
Questo approccio si ispira ai modelli diffusivi. Date due immagini da allineare, l'idea è quella di considerare i bordi degli oggetti contenuti in una delle due immagini come membrane semipermeabili attraverso cui la fixed image, considerata una griglia deformabile, può diffondere mediante le forze applicate [91].

Segmentazione atlas-based dell'anca: individuazione della RoI mediante registrazione

La fase di segmentazione delle anche si è composta dei seguenti passaggi:

1. Applicazione di un leggero filtro di sogliatura all'immagine allo scopo di attenuare il rumore dovuto all'iperintensità nella parte centrale dell'immagine e talvolta alla presenza di artefatti di *Cross talking* presenti nell'immagine (come rappresentato in figura 11);
2. Selezione automatica di una sezione trasversale rappresentativa prima dell'anca sinistra poi dell'anca destra di un'immagine analizzata
3. Registrazione della sezione trasversale rappresentativa delle anche con una sezione trasversale dell'atlante attraverso una trasformazione rigida;
4. Preparazione del marker 2D in base ai risultati della registrazione.





*Figure 11 Esempio di artefatto riscontrato nell'elaborazione delle immagini*

Segmentazione atlas-based del polso: individuazione della RoI mediante registrazione

La segmentazione del polso, considerata l'elevata complessità articolare, è stata suddivisa in due sotto-problemi: segmentazione delle basi metacarpali e segmentazioni delle carpali. La segmentazione consisteva nei seguenti passaggi:

1. Selezione automatica di una sezione trasversale rappresentativa attraverso prima le basi metacarpo-falangee e carpali all'interno di un'immagine analizzata;
2. Registrazione della sezione trasversale rappresentativa in una sezione trasversale dell'atlante con trasformazione simultanea di un marker dell'atlante nello spazio della sezione trasversale rappresentativa,
3. Preparazione dei markers 2D in base ai risultati della registrazione.

Il compito di selezionare la sezione trasversale rappresentativa consisteva nelle seguenti sotto-attività:

1. Sogliatura dell'immagine di RM originale allo scopo di rimuovere più rumore possibile;
2. Selezione della sezione trasversale rappresentativa in base al numero limitato di cluster.

Quando il caso testato aveva un orientamento diverso rispetto all'immagine di un atlante, le immagini dell'atlante e dell'indicatore venivano ruotate di conseguenza.

La registrazione è stata effettuata utilizzando il framework di registrazione ITK.

Il framework di registrazione ITK richiede di specificare alcuni componenti:

1. un'immagine in movimento (la sezione trasversale assiale dell'atlante),
2. un'immagine fissa (una sezione trasversale assiale selezionata da un'immagine analizzata),
3. un componente di trasformazione che rappresenta la mappatura spaziale dei punti dallo spazio fisso dell'immagine ai punti nello spazio dell'immagine in movimento,
4. un interpolatore utilizzato per calcolare le intensità dell'immagine in movimento in posizioni diverse dalla griglia,
5. una metrica che fornisce una misura di quanto bene l'immagine fissa sia abbinata all'immagine in movimento trasformata
6. un ottimizzatore che utilizza una metrica per cercare una corrispondenza ottimale tra le immagini in movimento e fisse nello spazio definito dai parametri della trasformata.

Poiché un'immagine fissa e un'immagine in movimento possono essere spostate e ruotate l'una rispetto all'altra, per rendere robusta la registrazione, abbiamo applicato una sequenza di trasformazioni a partire da una forma trans-rigida, quindi una trasformazione affine e infine una griglia grossolana e una trasformata di deformazione della griglia. Dopo aver completato la registrazione, i parametri di trasformazione finale sono stati utilizzati per mappare l'immagine del marker di un atlante nello spazio dell'immagine fissa, ottenendo marker delle basi metacarpali e carpali per un dato caso. L'immagine del marker dopo averla trasformata nello spazio dell'immagine fissa non era più binaria e, quindi, aveva una soglia uguale a 1 (cioè, tutti i valori di grigio diversi da zero sono stati sostituiti da un valore singolo corrispondente al primo piano). Dopo la definizione della soglia, solo i componenti più grandi dell'immagine del marker trasformata sono stati lasciati per ulteriori analisi, ottenendo marcatori candidati 2D.

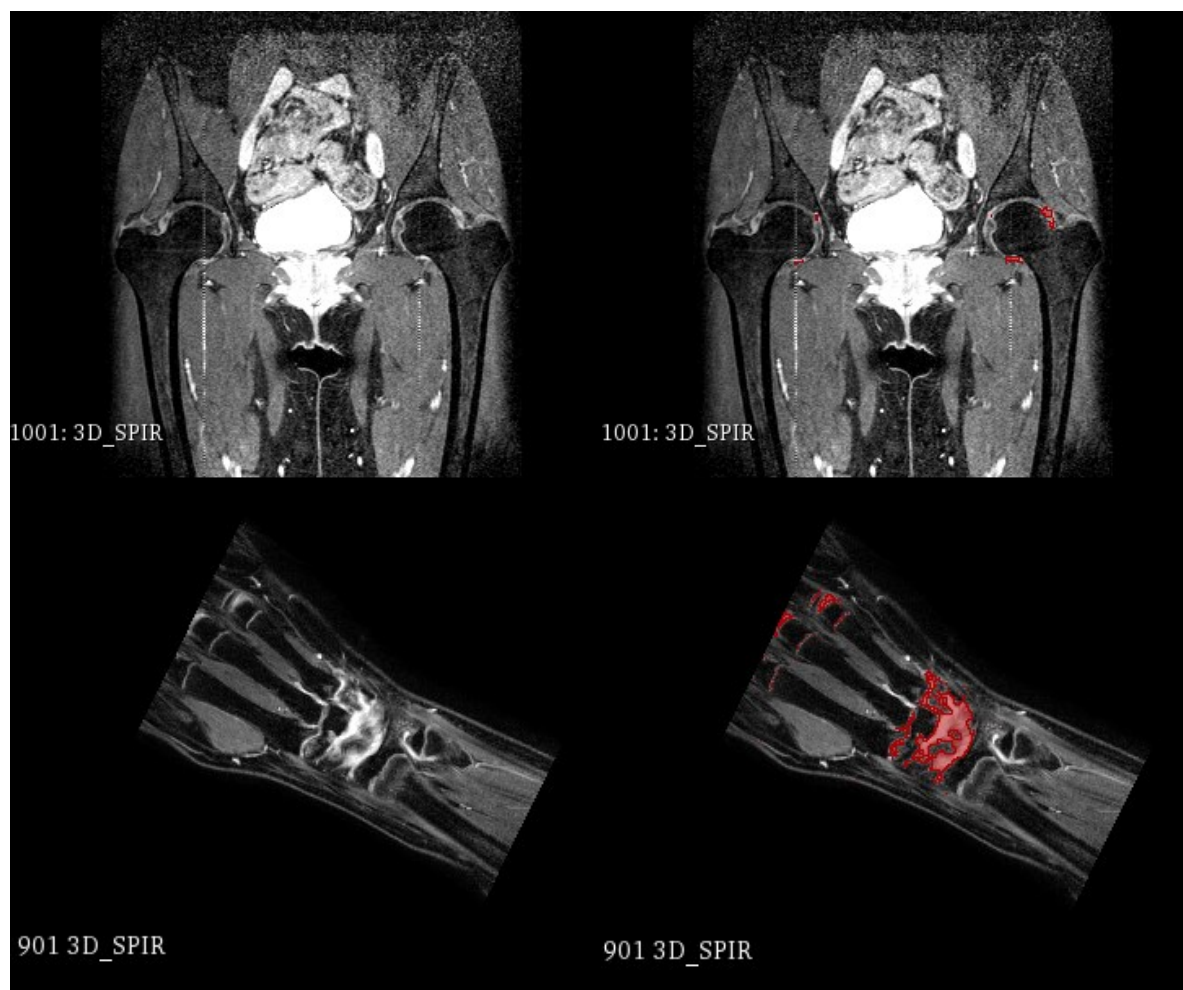
#### Fase di Post-Segmentazione

La seconda fase della pipeline coinvolge la segmentazione dei contorni attivi (“snakes”) guidata dalla funzione di velocità  $g(x)$  e dai seeds di inizializzazione automaticamente individuati nella precedente fase di segmentazione/registrazione. L'algoritmo dei contorni attivi [44], [49] è un approccio iterativo in cui un contorno parametrico  $C$  che rappresenta il confine della regione segmentata subisce un'evoluzione nel tempo  $t$  secondo l'equazione regolata da specifici parametri di segmentazione. Durante

l'evoluzione, il contorno si espande o si contrae nelle regioni circostanti e quello che ci si aspetta è che segua l'andamento ottenuto con l'approccio semi-automatico.

Il contorno si evolve con una dimensione del passo fissa e fino al limite del numero di iterazioni di 720, precedentemente adoperato sia per il polso che per le anche.

In figura 12 un esempio di esecuzione di segmentazione automatica del bacino e del polso.



*Figura 12 un esempio di esecuzione di segmentazione automatica del bacino e del polso. In rosso l'attività della malattia rappresentata da una maggiore intensità del segnale e quindi dalla presenza di sinovite*

## **Fase 2: esecuzione e preliminare validazione clinica**

Il tool ottenuto nella fase 1 è stato eseguito su un dataset di 30 immagini RM (10 articolazioni coxo-femorali e 20 polsi)

I pazienti erano stati opportunamente selezionati all'interno di uno studio condotto presso il nostro Istituto con i seguenti criteri:

**Criteria di inclusione:**

1. diagnosi di AIG definita in base ai criteri di classificazione stabiliti, nella revisione del 2001, dall'International League of Association for Rheumatology [3];
2. stato di remissione clinica secondo i criteri di Wallace [24-26];
3. esecuzione di RM articolare, con la somministrazione di mezzo di contrasto, a carico di un'articolazione interessata in passato dal processo infiammatorio;
4. consenso scritto da parte dei genitori (o del tutore legale) nonché del paziente (qualora in grado di esprimerlo in rapporto all'età).

**Criteria di esclusione:**

1. controindicazioni a eseguire la RM (es. precedenti reazioni allergiche al mezzo di contrasto, insufficienza renale, clips metalliche, claustrofobia...);
2. mancata cooperazione e necessità di sedazione per l'esecuzione della RM.

I pazienti sono stati sottoposti ad una valutazione clinica completa comprendente i seguenti parametri:

- la conta del numero di articolazioni attive ovvero articolazioni con tumefazione, dolore al movimento e limitazione funzionale; l'artrite viene infatti definita "attiva" quando è presente tumefazione e/o dolore con limitazione funzionale [29];
- la "VAS physician", giudizio globale del medico circa l'attività della malattia misurato su una scala analogico visiva (Visual Analogic Scale, VAS) di 10 cm (0= nessuna attività; 10= massima attività);
- la "global VAS", valutazione globale da parte dei genitori inerente allo stato di benessere generale del figlio misurato utilizzando una VAS di 10 cm (0= molto buona; 10= molto scadente);
- la "VAS pain", valutazione da parte dei genitori dell'entità del dolore avvertito dal figlio, misurata da una VAS di 10 cm (0=nessun dolore; 10=dolore molto intenso);
- il "Childhood Health Assessment Questionnaire" (C-HAQ) [30], un questionario compilato dai genitori o dal paziente stesso, se concesso dalla sua età, consistente in 30 domande, suddivise in 8 domini che indagano le capacità funzionali del paziente nei diversi ambiti della vita quotidiana (vestirsi e riordinarsi, alzarsi, mangiare, camminare, igiene, estensione, presa, attività varie). Il punteggio globale varia da 0 a 3 (0= capace di compiere tutte le attività testate senza alcuna difficoltà; 3= incapace di compiere le attività testate);

- l'attività di malattia valutata mediante il "Juvenile Arthritis Disease Activity Score" (JADAS) [31][32]. Si tratta di uno score composito di attività di malattia che combina in un unico punteggio informazioni ottenute da due misure basate sul giudizio del medico (la valutazione globale dell'attività di malattia e la conta delle articolazioni attive, in numero di 71 per il JADAS-71 oppure in numero di 10 per il JADAS-10), una misura derivata dalla percezione del genitore del benessere del bambino e un indicatore bio-umorale di fase acuta normalizzato;
- esami di laboratorio: velocità di sedimentazione eritrocitaria (VES) determinata mediante metodo Westergren e livello ematico di proteina C-reattiva (PCR) determinata con nefelometria.

La valutazione clinica è stata condotta da due pediatri reumatologi con più di 20 anni di esperienza nella valutazione dei pazienti con AIG ed è stata eseguita prima dello studio per imaging.

Lo stato di malattia inattiva e di remissione clinica sono stati definiti secondo i criteri preliminari di Wallace [25, 26][24, 25].

Sulla base di questi criteri la malattia inattiva è stata definita come:

- assenza di articolazioni con artrite attiva (tumefazione articolare o, in sua assenza, di dolore e limitazione funzionale);
- assenza di febbre, rash, sierosite, splenomegalia o linfadenopatia generalizzata secondaria all'AIG;
- assenza di uveite attiva;
- valori ematici normali di proteina C reattiva (PCR) e velocità di eritrosedimentazione (VES);
- valutazione globale del medico di attività di malattia indicante uno stato di malattia inattiva.

Sono state utilizzate due definizioni di remissione clinica: remissione clinica in corso di trattamento farmacologico quando i criteri di malattia inattiva erano soddisfatti per un minimo di 6 mesi continuativi in pazienti che assumevano una terapia per l'artrite o l'uveite, e remissione clinica in assenza di trattamento farmacologico quando i criteri di malattia inattiva erano soddisfatti per un minimo di 12 mesi continuativi in pazienti che non assumevano alcun farmaco per l'artrite e l'uveite.

I soggetti sani di controllo sono stati sottoposti ad esame obiettivo articolare a carico del distretto articolare studiato mediante RM.

La RM è stata eseguita con uno scanner 1.5 Tesla (Achieva Intera, Philips Medical Systems, Best, The Netherlands).

In particolare, il protocollo di studio consigliato dall'OMERACT includeva: una sequenza T1 pesata 3D gradient echo (3DGRE) prima e dopo iniezione di 0.1 mmol/kg di peso corporeo di mezzo di contrasto (Gadoterate meglumina, Gd-DOTA, Dotarem, Guerbet); una TSE T2 con saturazione del grasso o, se quest'ultima non disponibile, una sequenza STIR [23][24]. Il tempo totale di acquisizione era di circa 15 minuti. Tutte le sequenze sono state acquisite su un piano coronale ed è stata successivamente eseguita una ricostruzione multiplanare (MPR). Le immagini di RM sono state lette indipendentemente da due lettori: un radiologo specialista in radiologia pediatrica e un reumatologo pediatra, entrambi con esperienza di 10 anni nella valutazione delle immagini di RM nelle patologie muscolo-scheletriche di natura infiammatoria.

Per la valutazione delle immagini di RM sono state impiegate le definizioni OMERACT-RAMRI Scoring System [24][23] secondo cui la severità della sinovite è stata valutata mediante una scala di punteggio da 0 a 3, a seconda dell'incremento dell'intensità del segnale e dell'estensione della membrana sinoviale in rapporto ai normali spazi intra-articolari: 0=normale; 1=lieve; 2=moderata; 3=severa [23][24]. Questo score è stato attribuito separatamente a ciascun recesso articolare esaminato a livello del polso (articolazione radio-ulnare distale, radio-carpica, medio-carpica, carpo-metacarpale e I-V articolazioni metacarpo-falangee), a livello delle articolazioni coxo-femorali.

La concordanza tra il metodo semi-automatico e l'osservatore e tra il metodo automatico e l'osservatore è stata valutata calcolando il coefficiente "K" di Cohen: valori di "K" < 0.4 indicano una concordanza insoddisfacente, tra 0.4 e 0.6 una concordanza moderata, tra 0.6 e 0.8 una concordanza sostanziale e > 0.8 eccellente.

## **RISULTATI**

Il metodo proposto all'interno della pipeline di sviluppo dell'algoritmo di detection della RoI e dei seeds di riferimento è innovativo nel campo dell'imaging pediatrico; esso si basa sulla segmentazione mediante atlanti. Tale approccio ha condotto all':

1) individuazione completamente automatica della RoI di interesse per le immagini del polso e delle anche in tutte le immagini elaborate, appartenenti sia al primo dataset (15 RM di pazienti AIG) che al secondo dataset (30 RM di pazienti con inattività della malattia).

2) posizionamento dei seed o markers di segmentazione per la rilevazione dei contorni attivi: il posizionamento ha richiesto più revisioni dovute alle diverse modalità di acquisizione delle immagini in fase di pre-processing. In 3 casi su 15 (20%) è stato necessario ridefinire l'atlante di riferimento sul quale registrare l'immagine di riferimento del paziente, considerata la variabilità presente nei protocolli di acquisizioni delle Risonanze Magnetiche del polso.

Il tool per l'identificazione automatica della sinovia infiammata è stato sottoposto ad una preliminare validazione clinica su una coorte più ampia di 30 RM (20 polsi e 10 bacini) di AIG in remissione clinica, allo scopo di individuare la presenza di sinovite subclinica. Di questi pazienti 5/30 (17%) erano maschi e 10/30 (33%) erano femmine. La durata mediana di malattia al momento di inclusione dello studio era di 8.5 anni; l'età mediana dei pazienti alla visita basale era di 13.8 anni. Di questi 30 pazienti sono state elaborate le articolazioni: 20/30 (67%) di polso e 10/30 (33%) coxo-femorali. La sinovite subclinica è stata identificata in 15/30 (50%) dei pazienti esaminati. L'agreement tra la lettura del pediatra radiologo e il metodo semi-automatico è stato valutato essere 86.66% con un  $K=0.728$ . L'agreement tra la lettura del pediatra ed il metodo automatico è risultato essere dell'83.33% con un Cohen  $K=0.663$ . Da questa preliminare validazione clinica emerge che il metodo completamente automatico, basato sulla registrazione delle immagini di risonanza "atlas-based" presenti una buona concordanza nell'individuare la sinovite subclinica nei pazienti in stato inattivo della malattia.

In questo lavoro è stata adoperata la piattaforma ITK per le sue caratteristiche 'aperte' che la rendono un ottimo strumento di ricerche, considerata anche l'elevata quantità di documentazione disponibile. La piattaforma ITK fornisce un gran numero di procedure di registrazione/segmentazione adattabili alle caratteristiche del dato in esame e quindi è da consigliarsi anche per analisi future

APPROCCIO SEMI-AUTOMATICO				APPROCCIO AUTOMATICO		
PASSI DELL'ALGORITMO	ATTIVITA'	OUTPUT		PASSI DELL'ALGORITMO	ATTIVITA'	OUTPUT
Selezione manuale della/e Roi	L'operatore individua una o più Roi nelle aree da segmentare	Insieme delle regioni su cui verrà effettuata la segmentazione		Definizione automatica della Roi di interesse	Co-registrazione dell'immagine di origine con un atlante di immagini di riferimento	Insieme delle regioni su cui verrà effettuata la segmentazione
Selezione della modalità di pre-segmentazione (thresholding/clustering)	L'operatore definisce i livelli di soglia o i parametri cluster allo scopo di evidenziare le aree di interesse rispetto ad altre parti dell'immagine	Parametri di segmentazione di riferimento per nuove elaborazioni sullo stretto distretto anatomico				
Posizionamento manuale dei markers/seeds di segmentazione	L'operatore posiziona manualmente uno o più markers, decide la posizione e la dimensione di ciascun seed.  Si è adottato il criterio di un seed/ articolazione nelle aree del metacarpo-falangee, 1 seed per la base carpale e 2 seeds per ciascuna articolazione coxo-femorale	Posizioni e dimensioni dei seed specifici per le immagini elaborate.		Individuazione automatica del markers/seed di segmentazione	A partire dalle Roi, sogliatura sulle stesse e individuazione del centroide delle componenti connesse  I parametri di inizializzazione per la sogliatura sono stati ottenuti a partire dalle medie di tutti i valori soglia ottenuti dalla segmentazione delle RM di polsi e anche	Posizione e dimensioni dei seed specifici per le immagini elaborate
Segmentazione tramite tecnica dei contorni attivi	L'operatore può decidere il passo e il numero di iterazioni della funzione di segmentazione	Risultato della segmentazione		Segmentazione tramite tecnica dei contorni attivi	Assegnazione del passo e numero di iterazioni assegnati calcolati in base alle precedenti individuazioni	

Figure 13 Confronto tra il metodo semi-automatico e automatico



## CASI DI STUDIO

In questo capitolo si presentano i parametri di segmentazione semi-automatica adoperati nell'elaborazione del primo set di immagini e validati mediante il confronto con la segmentazione manuale effettuata da un esperto reumatologo.

Si riportano quelli attualmente approvati sui distretti anatomici quali polso e anca, altri distretti anatomici sono in fase di analisi.

Considerato l'elevato numero di articolazioni del polso, è stato adoperato un unico metodo di pre-segmentazione: *Thresholding*; sono state selezionate due regioni di interesse: una valida per la zona carpale e l'altra che si estende dal metacarpo fino alle parti distali della mano. Nella prima RoI si è scelto di posizionare il seed nella parte centrale della base carpale, nella seconda RoI invece sono stati posizionati un numero di seeds pari alle articolazioni presenti nell'immagine. Non sempre è stato possibile adoperare, soprattutto nella parte distale della mano, nell'area metacarpo-falangea, lo stesso numero di seed in quanto queste aree non erano state acquisite in fase di pre-processing.

Una volta validati, questi parametri sono stati utili per la definizione della fase due del processo di segmentazione automatica

### Distretto anatomico: POLSO

#### Paziente 1

Sequenza: 701, 3D-SPIR, 448x448x65

Numero di immagini: 65

#### *Tentativo 1 (thresholding)*

1. RoI 1 selection: area metacarpofalangea

	X	y	z
Size (x,y,z)	167	448	65
Position (x,y,z)	151	1	1

2. Thresholding:
  - a. Lower: 887,8

b. Upper: 2065,6

3. Posizionamento del/i seed/s

x	Y	z	r
87	217	37	22.7

4. Numero di iterazioni:720

5. RoI 2 selection: area falangea

	X	y	z
Size (x,y,z)	118	448	65
Position (x,y,z)	1	1	1

6. Thresholding:

a. Lower: 600

b. Upper: 2056,9

7. Posizionamento del/i seed/s

x	y	z	r
60	106	33	9.2
33	143	33	9.2
5	185	33	9.2
24	250	33	9.2
50	309	33	9.2

8. Numero di iterazioni:720

## Paziente 2

Sequenza: 1001, 3D-SPiR, 448x448x64

Numero di immagini: 64

### *Tentativo 1 (thresholding)*

1. RoI 1 selection: area metacarpofalangea

	x	y	z
Size (x,y,z)	202	448	64
Position (x,y,z)	170	1	1

2. Thresholding:
  - a. Lower: 1037.9
  - b. Upper: 2243.8

3. Bubble al centro esatto dell'immagine

x	y	z	r
102	225	33	22.4

4. Numero di iterazioni:720

5. RoI 2 selection: area falangea

	x	y	z
Size (x,y,z)	114	448	64
Position (x,y,z)	333	1	1

6. Thresholding:
  - a. Lower: 1037,9
  - b. Upper: 2243,8

7. Posizionamento del/i seed/s

x	y	z	r
55	151	14	5.4
55	237	22	5.4
53	171	5	5.4
56	341	23	5.4
69	139	30	5.4

8. Numero di iterazioni:720

### Paziente 3

Sequenza: 701, 3D-SPIR, 448x448x50

Numero di immagini: 50

#### *Tentativo 1 (thresholding)*

1. RoI 1 selection: area metacarpofalangea

	x	y	z
Size (x,y,z)	448	172	50
Position (x,y,z)	1	88	1

2. Thresholding:

- a. Lower: 969,9
- b. Upper: 2390,9

3. Posizionamento del/i seed/s

x	y	z	r
255	82	17	17.5

4. Numero di iterazioni:720

5. RoI 2 selection: area falangea

	x	y	z
Size (x,y,z)	448	166	50
Position (x,y,z)	1	251	1

6. Thresholding:

- a. Lower: 1060,8
- b. Upper: 2304,6

7. Posizionamento del/i seed/s

x	y	z	r
126	25	14	5.1
90	97	14	5.1
189	121	21	5.1
241	133	35	5.1
286	117	35	5.1
339	105	23	5.1

8. Numero di iterazioni:720

9. Numero di iterazioni(2): 1267

**Paziente 4**

Sequenza: 801, 3D-SPIR, 448x448x50

Numero di immagini: 50

***Tentativo 1 (thresholding)***

1. RoI 1 selection: area metacarpofalangea

	x	y	z
Size (x,y,z)	448	143	50
Position (x,y,z)	1	156	1

2. Thresholding:

- a. Lower: 908,9
- b. Upper: 2145,8

3. Posizionamento del/i seed/s

x	y	z	r
225	69	19	17.5

4. Numero di iterazioni:720

5. RoI 2 selection: area falangea

	x	y	z
Size (x,y,z)	448	142	50
Position (x,y,z)	1	1	1

6. Thresholding:

- a. Lower: 600
- b. Upper: 987,8

7. Posizionamento del/i seed/s

x	y	z	r
143	78	15	5.5
187	54	15	5.5
231	39	15	5.5
281	45	15	5.5

351	44	15	5.5
328	110	15	5.5

8. Numero di iterazioni:720

### Paziente 5

Sequenza: 801, 3D-SPiR, 448x448x50

Numero di immagini: 50

#### *Tentativo 1 (thresholding)*

1. RoI 1 selection: area metacarpofalangea

	x	y	z
Size (x,y,z)	448	127	50
Position (x,y,z)	1	165	1

2. Thresholding:

a. Lower: 958,9

b. Upper: 2052,7

3. Posizionamento del/i seed/s

x	y	z	r
224	61	16	17.5

4. Numero di iterazioni:720

5. RoI 2 selection: area falangea

	x	y	z
Size (x,y,z)	448	153	50
Position (x,y,z)	1	1	1

6. Thresholding:
  - a. Lower: 834,9
  - b. Upper: 1954,3

7. Posizionamento del/i seed/s

x	y	z	r
157	66	13	5.5
205	46	13	5.5
252	38	13	5.5
308	39	13	5.5
395	56	6	5.5

8. Numero di iterazioni:720

### Paziente 6

Sequenza: 801, 3D-SPIR, 448x448x50  
 Numero di immagini: 50

### *Tentativo 1 (thresholding)*

1. RoI 1 selection: area metacarpofalangea

	x	y	z
Size (x,y,z)	448	176	50
Position (x,y,z)	1	273	1

2. Thresholding:
  - a. Lower: 976,9
  - b. Upper: 2474,8

3. Posizionamento del/i seed/s

x	y	z	r
---	---	---	---



252	84	1	17.5
-----	----	---	------

4. Numero di iterazioni:720

5. RoI 2 selection: area falangea

	x	y	z
Size (x,y,z)	448	274	50
Position (x,y,z)	1	1	1

6. Thresholding:

a. Lower: 1100,7

b. Upper: 2762,4

7. Posizionamento del/i seed/s

x	y	z	r
141	236	21	5.5
188	155	21	5.5
236	154	21	5.5
283	170	21	5.5
324	184	35	5.5
89	180	37	5.5
145	64	37	5.5
214	41	32	5.5
281	64	32	5.5
351	108	37	5.5

8. Numero di iterazioni:720

### Paziente 7

Sequenza: 801, 3D-SPIR, 448x448x56

Numero di immagini: 56

***Tentativo 1 (thresholding)***

1. RoI 1 selection: area metacarpofalangea

	x	y	z
Size (x,y,z)	210	448	56
Position (x,y,z)	91	1	1

2. Thresholding:

- a. Lower: 871,5
- b. Upper: 1986,7

3. Posizionamento del/i seed/s

x	y	z	r
98	232	30	25

4. Numero di iterazioni:720

5. RoI 2 selection: area falangea

	x	y	z
Size (x,y,z)	151	448	56
Position (x,y,z)	298	1	1

6. Thresholding:

- a. Lower: 842,8
- b. Upper: 2061,5

7. Posizionamento del/i seed/s

x	y	z	r
59	136	28	5.5

65	186	29	5.5
80	222	34	5.5
80	274	36	5.5
155	116	34	5.5
114	339	28	5.5
46	329	28	5.5

8. Numero di iterazioni:720

### Paziente 8

Sequenza: 701, 3D-SPIR, 448x448x50

Numero di immagini: 50

#### *Tentativo 1 (thresholding)*

1. RoI 1 selection: area metacarpofalangea

	x	y	z
Size (x,y,z)	278	448	50
Position (x,y,z)	1	1	1

2. Thresholding:

- a. Lower: 817,8
- b. Upper: 2401,4

3. Posizionamento del/i seed/s

x	y	z	r
151	224	35	35

4. Numero di iterazioni:720

5. RoI 2 selection: area falangea

	x	y	z
Size (x,y,z)	168	448	50
Position (x,y,z)	281	1	1

6. Thresholding:

- a. Lower: 817,8
- b. Upper: 2401,4

7. Posizionamento del/i seed/s

x	y	z	r
35	96	15	5.5
87	115	25	5.5
94	163	40	5.5
117	158	29	5.5
76	305	13	5.5

8. Numero di iterazioni:720

**Paziente 9**

Sequenza: 801, 3D-SPiR, 448x448x55

Numero di immagini: 55

***Tentativo 1 (thresholding)***

1. RoI 1 selection: area metacarpofalangea

	x	y	z
Size (x,y,z)	448	177	55
Position (x,y,z)	1	152	1

2. Thresholding:
  - a. Lower: 1105,0
  - b. Upper: 2065,9

3. Posizionamento del/i seed/s

x	y	z	r
211	80	24	25

4. Numero di iterazioni:720

5. RoI 2 selection: area falangea

	x	y	z
Size (x,y,z)	448	173	55
Position (x,y,z)	1	1	1

6. Thresholding:
  - a. Lower: 927,6
  - b. Upper: 2065,9

7. Posizionamento del/i seed/s

x	y	z	r
315	84	25	5.5
338	15	13	5.5
252	17	13	5.5
203	21	13	5.5
160	45	13	5.5
125	68	13	5.5

8. Numero di iterazioni:720

## Paziente 10

Sequenza: 701, 3D-SPIR, 448x448x57

Numero di immagini: 57

### *Tentativo 1 (thresholding)*

1. RoI 1 selection: area metacarpofalangea

	x	y	z
Size (x,y,z)	148	448	57
Position (x,y,z)	161	1	1

2. Thresholding:
  - a. Lower: 868,9
  - b. Upper: 2286,5

3. Posizionamento del/i seed/s

x	y	z	r
73	250	15	25

4. Numero di iterazioni:720

5. RoI 2 selection: area falangea

	x	y	z
Size (x,y,z)	135	448	57
Position (x,y,z)	22	1	1

6. Thresholding:

- a. Lower: 798
- b. Upper: 1835

7. Posizionamento del/i seed/s

x	y	z	r
36	341	20	5.5
34	270	43	5.5
26	222	43	5.5
65	182	37	5.5

8. Numero di iterazioni:720

**Paziente 11**

Sequenza: 901, 3D-SPIR, 448x448x50

Numero di immagini: 50

***Tentativo 1 (thresholding)***

1. RoI 1 selection: area metacarpofalangea

	x	y	z
Size (x,y,z)	448	167	50
Position (x,y,z)	1	151	1

2. Thresholding:

- a. Lower: 1020
- b. Upper: 2040

3. Posizionamento del/i seed/s

x	y	z	r
205	79	15	15

4. Numero di iterazioni:720

5. RoI 2 selection: area falangea

	x	y	z
Size (x,y,z)	448	128	50
Position (x,y,z)	1	1	1

6. Thresholding:

c. Lower: 1020

d. Upper: 12040

7. Posizionamento del/i seed/s

x	y	z	r
299	108	22	5.5
315	51	14	5.5
253	63	10	5.5
207	59	10	5.5
172	77	10	5.5
142	93	10	5.5

8. Numero di iterazioni:720

**Distretto anatomico : ANCA**

**Paziente 1**

Sequenza: 601, 3D-SPiR, 448x448x100

Numero di immagini: 100

***Tentativo 1 (thresholding)***

*Anca sn*



1. RoI selection:

	x	y	z
Size (x,y,z)	108	448	100
Position (x,y,z)	74	1	1

2. Thresholding:

- a. Lower:1000
- b. Upper: null

3. Bubble nelle posizioni:

x	y	z	r
50	278	37	4
36	229	37	4
95	241	37	4

4. Numero di iterazioni:720

*Anca dx*

1. RoI selection:

	x	y	z
Size (x,y,z)	108	448	100
Position (x,y,z)	281	3	1

2. Thresholding:

- a. Lower:1266,8
- b. Upper: null

3. Bubble nelle posizioni:

x	y	z	r
---	---	---	---

15	235	36	4
52	261	36	4
64	223	36	4

4. Numero di iterazioni:

### ***Tentativo 2***

*Anca sn*

1. RoI selection:

	x	y	z
Size (x,y,z)	108	448	100
Position (x,y,z)	74	1	1

2. Clustering:

- a. Numero di clusters:5
- b. Foreground clusters:4
- c. Clustering iteration: 1

3. Bubble nelle posizioni:

x	y	z	r
50	278	37	4
36	229	37	4
95	241	37	4

4. Numero di iterazioni:400

*Anca dx*

1. RoI selection:

	x	y	z
Size (x,y,z)	108	446	100
Position (x,y,z)	281	3	1

2. Clustering:

- a. Numero di clusters:5
- b. Foreground clusters:4
- c. Clustering iteration: 1

3. Bubble nelle posizioni:

x	y	z	r
15	235	36	4
52	261	36	4
54	223	37	4

4. Numero di iterazioni: 400

**Paziente 2**

Sequenza: Serie 801, 3D-SPIR, 448x448x100, 100

Numero di immagini: 100

***Tentativo 1 (thresholding)***

*Anca sn*

1. RoI selection:

	x	y	z
Size (x,y,z)	91	448	100
Position (x,y,z)	67	1	1

2. Thresholding:

a. Lower: 731,7

b. Upper: null

3. Bubble nelle posizioni:

x	y	z	r
32	217	33	4
60	241	29	4
53	209	38	4

4. Numero di iterazioni: 720

*Anca dx*

1. RoI selection:

	x	y	z
Size (x,y,z)	91	448	100
Position (x,y,z)	293	1	1

2. Thresholding:

a. Lower: 772,7

b. Upper: null

3. Bubble nelle posizioni:

x	y	z	r
11	232	49	4
76	241	49	4
56	217	36	4

4. Numero di iterazioni: 720

## *Tentativo 2 (clustering)*

*Anca sn*

1. RoI selection:

	x	y	z
Size (x,y,z)	91	448	100
Position (x,y,z)	67	1	1

2. Clustering:

- a. Numero di clusters:5
- b. Foreground clusters:4
- c. Clustering iteration:2

3. Bubble nelle posizioni:

x	y	z	r
32	217	33	4
60	241	29	4
53	209	38	4

4. Numero di iterazioni:720 (anche 400)

*Anca dx*

1. RoI selection:

	x	y	z
Size (x,y,z)	91	448	100
Position (x,y,z)	293	1	1

2. Clustering:

- a. Numero di clusters:5

- b. Foreground clusters:4
- c. Clustering iteration: 2

3. Bubble nelle posizioni:

x	y	z	r
11	232	49	4
76	241	49	4
56	217	36	4

4. Numero di iterazioni: 720 (anche 400)

### Paziente 3

Sequenza: Serie 701, 3D-SPIR, 448x448x100

Numero di immagini: 100

#### *Tentativo 1 (thresholding)*

*Anca dx*

1. RoI selection:

	x	y	z
Size (x,y,z)	100	448	100
Position (x,y,z)	299	1	1

2. Thresholding:

- a. Lower: 495,5
- b. Upper: null

3. Bubble nelle posizioni:

x	y	z	r
15	210	26	4

57	233	22	4
45	190	28	4

4. Numero di iterazioni:720

*Anca sn*

1. RoI selection:

	x	y	z
Size (x,y,z)	100	448	100
Position (x,y,z)	53	3	1

2. Thresholding:

- a. Lower: 695,5
- b. Upper: null

3. Bubble nelle posizioni:

x	y	z	r
15	210	26	4
63	233	26	4
39	258	26	4

4. Numero di iterazioni: 720

***Tentativo 2 (clustering)***

*Anca sn*

1. RoI selection:

	x	y	z
Size (x,y,z)	100	448	100

Position (x,y,z)	53	3	1
------------------	----	---	---

2. Clustering:

a. Numero di clusters:4 e Samples=10000

b. Tabella dei clusters:

	foreground	weight	u[1]	varianza
cluster 1		0.20	441.599	15.5775
cluster 2		0.20	677.663	28.1898
cluster 3		0.20	253.992	11.7597
cluster 4	x	0.20	1070.03	120.865
cluster 5		0.20	96.9121	13.286

c. Clustering iteration: 1

3. Bubble nelle posizioni:

x	y	z	r
15	210	26	4
63	233	26	4
39	258	26	4

Nessun risultato per questi seed, è stato necessario riposizionare i seed

x	y	z	r
44	212	34	4
71	241	28	4
64	208	39	4

4. Numero di iterazioni:720

*Anca dx*



1. RoI selection:

	x	y	z
Size (x,y,z)	100	448	100
Position (x,y,z)	299	1	1

2. Clustering:

a. Numero di clusters:5 e Samples=10000

b. Tabella dei clusters:

	foreground	weight	u[1]	varianza
cluster 1		0.20	441.599	15.5775
cluster 2		0.20	677.663	28.1898
cluster 3		0.20	253.992	11.7597
cluster 4	x	0.20	1070.03	120.865
cluster 5		0.20	96.9121	13.286

c. Clustering iteration: 1

3. Bubble nelle posizioni:

x	y	z	r
15	210	26	4
57	233	22	4
45	190	28	4

4. Numero di iterazioni: 720

**Paziente 4**

Sequenza: Serie 701, 3D-SPIR, 448x448x94

Numero di immagini: 94

***Tentativo 1 (thresholding)***

*Anca sn*

1. RoI selection:

	x	y	z
Size (x,y,z)	90	448	94
Position (x,y,z)	65	1	1

2. Thresholding:

- a. Lower:695,5
- b. Upper: null

3. Bubble nelle posizioni:

x	y	z	r
25	210	26	4
43	227	26	4
75	190	29	4

4. Numero di iterazioni:720

*Anca dx*

1. RoI selection:

	x	y	z
Size (x,y,z)	90	448	94
Position (x,y,z)	283	1	1

2. Thresholding:

- a. Lower: 695,5
- b. Upper: null

3. Bubble nelle posizioni:

x	y	z	r
23	175	26	4
41	220	26	4
61	175	48	4

4. Numero di iterazioni: 720

### ***Tentativo 2 (clustering)***

*Anca sn*

1. RoI selection:

	x	y	z
Size (x,y,z)	90	448	94
Position (x,y,z)	65	1	1

2. Clustering:

- a. Numero di clusters:5 e Samples=10000
- b. Tabella dei clusters:

	foreground	weight	u[1]	varianza
cluster 1		0.30	378.935	2207.9
cluster 2		0.25	539.406	2361.29
cluster 3		0.17	239.261	1220.04
cluster 4	x	0.18	839.68	52450.1
cluster 5		0.10	116.309	1740.55

c. Clustering iteration: 2

3. Bubble nelle posizioni:

x	y	z	r
25	210	26	4
43	227	26	4
75	190	29	4

4. Numero di iterazioni: 720

*Anca dx*

1. RoI selection:

	x	y	z
Size (x,y,z)	90	448	94
Position (x,y,z)	283	1	1

2. Clustering:

a. Numero di clusters:5 e Samples=10000

b. Tabella dei clusters:

	foreground	weight	u[1]	varianza
cluster 1		0.20	379.346	3831.79
cluster 2		0.28	577.097	7004.17
cluster 3		0.10	239.885	2417.77
cluster 4	x	0.35	719.876	56211.6
cluster 5		0.07	123.861	2495.12

c. Clustering iteration: 3

3. Bubble nelle posizioni:

x	y	z	r
24	201	69	4
67	175	57	4
50	216	26	4

4. Numero di iterazioni:720

### Paziente 5

Sequenza: Serie 701, 3D-SPIR; 336x336x60

Numero di immagini: 60

### *Tentativo 1 (thresholding)*

*Anca sn*

1. RoI selection:

	x	y	z
Size (x,y,z)	72	336	60
Position (x,y,z)	49	1	1

2. Thresholding:

a. Lower: 695,5

b. Upper: null

3. Bubble nelle posizioni:

x	y	z	r
---	---	---	---

67	136	23	4
34	128	23	4
51	154	22	4

4. Numero di iterazioni:720

*Anca dx*

1. RoI selection:

	x	y	z
Size (x,y,z)	72	336	60
Position (x,y,z)	221	3	1

2. Thresholding:

- a. Lower: 695,5
- b. Upper: null

3. Bubble nelle posizioni:

x	y	z	r
13	111	33	4
44	132	27	4
28	149	43	4

4. Numero di iterazioni: 720

***Tentativo 2 (clustering)***

*Anca sn*

1. RoI selection:

	x	y	z
Size (x,y,z)	72	336	60
Position (x,y,z)	49	1	1

2. Clustering:

a. Numero di clusters:4 e Samples=10000

b. Tabella dei clusters:

	foreground	weight	u[1]	varianza
cluster 1	x	0.30	613.364	62037.7
cluster 2		0.23	495.428	8486.63
cluster 3		0.24	629.339	3365.49
cluster 4		0.24	214.722	8864.47

c. Clustering iteration: 10

3. Bubble nelle posizioni:

x	y	z	r
66	132	46	4
36	132	46	4
58	149	19	4

4. Numero di iterazioni: 720

*Anca dx*

1. RoI selection:

	x	y	z
Size (x,y,z)	72	336	60
Position (x,y,z)	221	3	1

2. Clustering:

a. Numero di clusters:5 e Samples=10000

b. Tabella dei clusters:

	foreground	weight	u[1]	varianza
cluster 1	x	0.25	214.722	23261.6
cluster 2		0.17	620.217	525.784
cluster 3		0.19	393.601	1993.29
cluster 4		0.17	527.65	889.068
cluster 5		0.22	199.978	5826.68

c. Clustering iteration: 2

3. Bubble nelle posizioni:

x	y	z	r
5	122	29	4
42	130	27	4
32	152	44	4

4. Numero di iterazioni: 720



## DISCUSSIONE

Il principale obiettivo del trattamento dell'AIG è quello di ottenere la remissione della malattia [7-10]. Negli ultimi anni si è andato consolidando il concetto che un precoce e costante controllo del processo infiammatorio a livello articolare sia fondamentale per prevenire la comparsa del danno articolare o il suo peggioramento nel tempo. La persistenza del processo infiammatorio può condurre ad un progressivo danno erosivo a carico della cartilagine articolare e dell'osso sub-condrale con l'instaurarsi di un danno che da funzionale, e potenzialmente reversibile, può divenire permanente e responsabile di severi gradi di disabilità funzionale a lungo termine [4-6].

Il concetto di sinovite subclinica, evidenziata mediante metodiche di imaging, come la RM stia sempre più assumendo una rilevanza sempre maggiore nella valutazione dell'estensione della malattia nel paziente affetto da AIG, con conseguenti implicazioni per quanto riguarda la strategia terapeutica [33-39].

Negli ultimi anni si è assistito ad una crescente richiesta di metodiche che permettano in modo accurato e affidabile di valutare lo stato di attività di malattia. Questa esigenza scaturisce dall'evidenza che, sia in pazienti affetti da AR che in pazienti affetti da AIG, le attuali tecniche di valutazione clinica sembrano sottostimare l'entità del coinvolgimento infiammatorio articolare [36-38], determinando così un ritardo di diagnosi e di trattamento. L'impiego di tecnologie diagnostiche ad alto impatto economico è giustificato dagli alti costi sociali ed economici connessi alla malattia stessa. Per realizzare tale impiego è necessaria la collaborazione con il clinico in modo da interpretare al meglio ed in maniera integrata gli elementi diagnostici ottenuti.

Attualmente, la definizione delle regioni temporali dell'immagine richiede l'interazione con l'utente, sebbene in questo studio le regioni vengano anche proposte attraverso un approccio automatico. Questo è estremamente complesso se si considera la complessità del segmento anatomico da studiare, il tipo di esame da cui proviene l'immagine (sequenze diverse, protocolli di esecuzione diversi che si traducono in volumi e orientazioni completamente diversi), variabilità dei segmenti anatomici interessati (anca, polso, ginocchio, caviglia) e tipologia di soluzione algoritmica proposta.

La modalità di elaborazione semi-automatica consente con buona precisione il raggiungimento del risultato finale, in quanto l'operatore esperto può intervenire sulla presenza di rumore e artefatti presenti nell'immagine e a eliminarli, mentre il calcolatore, senza la guida di un esperto, tratterebbe queste imperfezioni come normale segnale da elaborare. Tuttavia anche questa tecnica presenta delle criticità come ad esempio la non

riproducibilità, in quanto la soggettività dell'operatore, che seleziona l'area di interesse e i punti di seeds, ed è in grado di regolare i parametri della segmentazione, incide notevolmente sulla qualità dell'elaborazione eseguita; in secondo luogo i tempi di esecuzione, soprattutto su un dataset ampio di immagini, sono lunghi, seppur più brevi delle segmentazioni manuali eseguite slice per slice dall'operatore e tra gli altri aspetti gli alti costi legati all'acquisto del software e all'impiego di manodopera qualificata rallentano e rendono più gravoso questo genere di attività. Quest'ultimo aspetto è stato by-passato con la proposta di due tools (ITK-SNAP e 3D-Slice) che sono open source quindi assolutamente gratuiti e che restituiscono un'ottima risposta di elaborazione delle immagini, con l'inserimento degli opportuni settaggi necessari per l'avvio del processo di segmentazione.

Da questo studio è emerso che alcune segmentazioni come quelle che adoperano la sogliatura sono particolarmente sensibili ai diversi livelli di attività della malattia nell'immagine, che si manifesta in valori più o meno intensi dei pixel presenti nella regione di interesse; questo ha comportato una più accurata ridefinizione dei livelli di soglia in casi in cui l'attività non era particolarmente intensa, in modo da non escludere sottostimare la presenza di attività di malattia.

L'estrema variabilità riscontrata nelle acquisizioni delle immagini di Risonanza, in particolare nelle immagini del polso, ha portato ad un aumento del numero di immagini da acquisire nella costruzione dell'atlante indispensabile per la definizione della regione di interesse. Questo inevitabilmente ha comportato un aumento dei tempi di co-registrazione uno standard nelle acquisizioni delle immagini in fase di pre-processing potrebbe by-passare questa criticità

Il metodo semi-automatico si è rivelato quindi essere affidabile per la individuazione della sinovite sub-clinica, nonostante necessiti di una conoscenza più approfondita degli aspetti teorici che regolano i processi di segmentazione e che quindi consentono un'adeguata definizione dei parametri di elaborazione che concordano meglio con le letture manuali.

Il metodo automatico è intrinsecamente il metodo più riproducibile perché eseguito esclusivamente dal calcolatore; nonostante presenti alcune limitazioni. La prima è la suscettibilità al rumore, in presenza di immagini con artefatti, la segmentazione automatica non intercetta, con questo metodo, la presenza di rumore di fondo e induce la segmentazione in errore. In secondo luogo è rilevante la presenza di un allineamento nelle immagini che, soprattutto per le immagini di RM del polso, presentano una variabilità in fase di pre-processing piuttosto ampia; questo problema può essere by-passato scegliendo un protocollo di esecuzione dell'esame di Risonanza standardizzato e validato in modo da ridurre l'elevata variabilità delle immagini, già presente a causa dell'elevata complessità articolare da

segmentare, e conseguentemente per facilitare il processo di registrazione delle immagini. L'algoritmo ottenuto si è rivelato attendibile nel complesso, anche se necessiterebbe di ulteriori validazioni su distretti anatomici differenti come caviglie e ginocchia e di ampliamenti del database di immagini bi-dimensionali, utili per registrare nuove immagini con differenti modelli, ed estendere i target di studio a questioni legate all'erosione e alla progressione del danno.

La segmentazione automatica dei tessuti articolari e muscolo-scheletrici è ancora una sfida importante per l'elaborazione delle immagini mediche. Con la standardizzazione nell'acquisizione MRI e nell'identificazione dei biomarcatori, la segmentazione automatica è un passo inevitabile per passare dall'analisi di piccoli set di dati in cui la segmentazione manuale è una soluzione fattibile, a set di dati più grandi e studi multicentrici, ottenendo misure più standardizzate e affidabili. Inoltre, in presenza di un metodo validato di segmentazione automatico sarebbe possibile effettuare diverse analisi quantitative promettenti in modalità più agevole, da applicare anche nella comune pratica clinica. La segmentazione automatica del tessuto articolare e muscolo-scheletrico può essere applicata a nuove analisi statistiche di "*big data*", come l'analisi dei dati topologici o l'utilizzo di pattern di deep learning, che aiuterebbe i medici a comprendere meglio la fisiopatologia e la fenotipizzazione della malattia.

È necessario un grande sforzo multidisciplinare e collaborativo da parte dell'intera comunità di imaging muscolo-scheletrico per raccogliere set di dati pubblici e creare segmentazioni manuali e procedure di convalida standard di riferimento comunemente accettate. I ricercatori devono espandere il confronto dei dati di quantificazione tra segmentazione automatica e manuale, iniziare a tradurre con precisione le prestazioni di segmentazione della quantificazione dei biomarcatori e mettere in relazione queste prestazioni con la precisione necessaria per rilevare, tracciare e prevedere la progressione della malattia.

## BIBLIOGRAFIA

1. Ravelli A, Martini A. Juvenile idiopathic arthritis [review]. *Lancet* 2007; 369: 767-78.
2. Thomson W, Doll R. Juvenile idiopathic arthritis genetics-What's new? What's next? *Arthritis research* 2002; 4: 302-306.
3. Petty RE, Southwood TR, Manners P, Baum J, Glass DN, Goldenberg J, et al. International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton, 2001. *J Rheumatol* 2004; 31:390 –2.
4. Doria AS, Babyn PS, Feldman B (2006) A critical appraisal of radiographic scoring systems for assessment of juvenile idiopathic arthritis. *Pediatr Radiol* 36:759-772.
5. Babyn PS, Doria AS. Radiologic investigation of rheumatic diseases. *Rheum Dis Clin North Am* 2007; 33: 403-40.
6. Gilkeson G, Polisson R, Sinclair H, Vogler J, Rice J, Caldwell D, et.al. Early detection of carpal erosions in patients with rheumatoid arthritis: a pilot study of magnetic resonance imaging. *J Rheumatol* 1988; 15: 1361-6.
7. C.A. Wallace. Current management of juvenile idiopathic arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2006; 20:279–300.
8. Wallace CA, Ruperto N, Giannini E. Preliminary criteria for clinical remission for select categories of juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol* 2004;31:2290-4.
9. Wallace CA, Huang B, Bandeira M, et al. Patterns of clinical remission in select categories of juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum* 2005;52:3554-62.
10. Ravelli A, Martini A. Remission in Juvenile Idiopathic Arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2006;24:S105-S110.
11. McQueen FM. Magnetic resonance imaging in early inflammatory arthritis: what is its role? *Rheumatology (Oxford)* 2000; 39: 700-6.
12. McQueen FM, Stewart N, Crabbe J, Robinson E, Yeoman S, Tan PL, et al. Magnetic resonance imaging of the wrist in early rheumatoid arthritis reveals a high prevalence of erosions at four months after symptom onset. *Ann Rheum Dis* 1998; 57: 350-6.
13. Jimenez -Boj E, Nöbauer-Huhmann I, Hanslik-Schnabel B, Dorotka R, Wanivenhaus AH, Kainberger F et al. Bone erosions and bone marrow edema as defined by magnetic resonance imaging reflect true bone marrow inflammation in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2007; 56(4): 1118-24.
14. Backhaus M, Kamradt T, Sandrock D, Loreck D, Fritz J, Wolf KJ, et al. Arthritis of the finger joints: a comprehensive approach comparing conventional radiography, scintigraphy, ultrasound, and contrast-enhanced magnetic resonance imaging. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 1232-45.
15. Jorgensen C, Cyteval C, Anaya JM, Baron MP, Lamarque JL, Sany J. Sensitivity of magnetic resonance imaging of the wrist in very early rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 1993; 11: 163-8.
16. Foley-Nolan D, Stack JP, Ryan M, Redmond U, Barry C, Ennis J, et al. Magnetic resonance imaging in the assessment of rheumatoid arthritis: a comparison with plain film radiographs. *Br J Rheumatol* 1991; 30: 101-6.
17. Malattia C, Damasio MB, Magnaguagno F, Pistorio A, Valle M, Martinoli C, Viola S, Buoncompagni A, Loy A, Ravelli A, Tomà P, Martini A. Magnetic resonance imaging, ultrasonography, and conventional

- radiography in the assessment of bone erosions in juvenile idiopathic arthritis. *Pediatric Rheumatology* 2008; 59: 1764-72.
18. McQueen FM, Benton N, Perry D, et al. Bone edema scored on magnetic resonance imaging scans of the dominant carpus at presentation predicts radiographic joint damage of the hands and feet six years later in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 1814-27.
19. Conaghan PG, O'Connor P, McGonagle D, et al. Elucidation of the relationship between synovitis and bone damage: a randomized magnetic resonance imaging study of individual joints in patients with early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 64-71.
20. Benton N, Stewart N, Crabbe J, et al. MRI of the wrist in early rheumatoid arthritis can be used to predict functional outcome at 6 years. *Ann Rheum Dis* 2004; 63: 555-61.
21. Haavardsholm EA, Boyesen P, Østergaard M, et al. Magnetic resonance imaging findings in 84 patients with early rheumatoid arthritis: bone marrow oedema predicts erosive progression. *Ann Rheum Dis* 2008; 67: 794-800.
22. Dalbeth N, Smith T, Gray S, et al. Cellular characterisation of magnetic resonance imaging bone oedema in rheumatoid arthritis; implications for pathogenesis of erosive disease. *Ann Rheum Dis* 2009; 68: 279-82.
23. Brown AK, Quinn MA, Karim Z, Conaghan PG, Peterfy CG, Hensor E, et al. Presence of significant synovitis in rheumatoid arthritis patients with disease-modifying antirheumatic drug-induced clinical remission: evidence from an imaging study may explain structural progression. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 3761-73.
24. Østergaard M, Peterfy C, Conaghan P, McQueen F, Bird P, Ejbjerg B, et al. OMERACT Rheumatoid Arthritis Magnetic Resonance Imaging Studies. Core set of RM acquisitions, joint pathology definitions, and the OMERACT RA-RM scoring system. *J Rheumatol* 2003; 30: 1385-6.
25. Wallace C.A., Ruperto N., Giannini E.H., for the Childhood Arthritis and Rheumatology research Alliance (CARRA), the Pediatric Rheumatology InterNational Trials Organization (PRINTO), Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group (PRCSG) Preliminary criteria for clinical remission for select categories of juvenile idiopathic arthritis (AIG) *The Journal Rheumatology*, 31 (2004), pp. 2290-2294.
26. Wallace CA, Ravelli A, Huang B, Giannini EH. Preliminary validation of clinical remission criteria using the OMERACT filter for select categories of juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol*. 2006; 33:789-95.
27. Brown AK, Conaghan PG, Karim Z, Quinn MA, Ikeda K, Peterfy CG, et al. An explanation for the apparent dissociation between clinical remission and continued structural deterioration in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2008; 58: 2958-67.
28. Brown A, Hirsch R, Laor T, Hannon M, Levesque M, Starz T, Francis K, Kwok K. Do patients with juvenile Idiopathic arthritis in clinical remission have evidence of persistent inflammation on 3T magnetic resonance imaging? *Arthritis Care Res* 2012; 64(12): 1846-1854.
29. Giannini EH, Brewer EJ Jr. Standard methodology for Segment I, II, and III Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group studies. II. Analysis and presentation of data. *J Rheumatol*. 1982; 9: 114-22.
30. Ruperto N, Ravelli A, Pistorio A, Malattia C, Viola S, Cavuto S, et al. The Italian version of the Childhood Health Assessment Questionnaire (CHAQ) and the Child Health Questionnaire (CHQ). *Clin Exp Rheumatol* 2001; 19: S91-5.
31. Hemke R, van Rossum MA, van Veenendaal M, Terra MP, Deurloo EE, de Jonge MC, et al. Reliability and responsiveness of the Juvenile Arthritis MRI Scoring (JAMRIS) system for the knee. *Eur Radiol* 2013;23:1075-83.

32. Consolaro A, Ruperto N, Bazso A, et al. Paediatric Rheumatology International Trials Organisation. Development and validation of a composite disease activity score for juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum* 2009 15; 61: 658-6.
33. Rooney ME, McAllister C, Burns JF. Ankle disease in Juvenile Idiopathic Arthritis: ultrasound findings in clinically swollen ankles. *J Rheumatol* 2009;36:1725-9.
34. Pascoli L, Wright S, McAllister C, et al. Prospective evaluation of clinical and ultrasound findings in ankle disease in Juvenile Idiopathic Arthritis: importance of ankle ultrasound. *J Rheumatol* 2010;37:2409-14.
35. Magni-Manzoni S, Epis O, Ravelli A, et al. Comparison of clinical versus ultrasound-determined synovitis in Juvenile Idiopathic Arthritis. *Arthritis Rheum* 2009;61:1497-504.
36. Filippou G, Cantarini L, Bertoli I, et al. Ultrasonography vs. clinical examination in children with suspected arthritis. Does it make sense to use polyarticular ultrasonographic screening? *Clin Exp Rheumatol* 2011;29:345-50.
37. Haslam KE, McCann LJ, Wyatt S, et al. The detection of subclinical synovitis by ultrasound in oligoarticular in Juvenile Idiopathic Arthritis: a pilot study. *Rheumatology (Oxford)* 2010;49:123-7.
38. Janow GL, Panghaal V, Trinh A, et al. Detection of active disease in Juvenile Idiopathic Arthritis: sensitivity and specificity of the physical examination vs ultrasound. *J Rheumatol* 2011;38:2671-4.
39. Breton S, Jousse-Joulin S, Cangemi C, et al. Comparison of clinical and ultrasonographic evaluations for peripheral synovitis in Juvenile Idiopathic Arthritis. *Semin Arthritis Rheum* 2011;41:272-8.
40. Clara Malattia, Mirkamal Tolend, Marta Mazzoni, Jyoti Panwar, Margalit Zlotnik, Tarimobo Otobo, Logi Vidarsson, Andrea S. Doria. Current status of MR imaging of juvenile idiopathic arthritis *Best Practice & Research Clinical Rheumatology* Volume 34, Issue 6, December 2020, 101629
41. Ostergaard, M Hansen, M Stoltenberg, P Gideon, M Klar-lund, K E Jensen, and I Lorenzen, "Magnetic resonance imaging-determined synovial membrane volume as a marker of disease activity and a predictor of progressive joint destruction in the wrists of patients with rheumatoid arthritis," *Arthritis Rheum*, vol. 42, no. 5, pp. 918–29, May 1999
42. Curzio Basso; Matteo Santoro; Alessandro Verri; Mario Esposito. Segmentation of inflamed synovia in multi-modal 3D MRI *Conference Paper in Proceedings / IEEE International Symposium on Biomedical Imaging: from nano to macro. IEEE International Symposium on Biomedical Imaging · August 2009*
43. Paul A. Yushkevich, Artem Pashchinskiy, Ipek Oguz, Suyash Mohan, J. Eric Schmitt, Joel M. Stein, Dženan Zukić, Jared Vicory, Matthew McCormick, Natalie Yushkevich, Nadav Schwartz, Yang Gao, and Guido Gerig. User-Guided Segmentation of Multi-Modality Medical Imaging Datasets with ITK-SNAP *Neuroinformatics*. 2019 Jan;17(1):83-102. doi: 10.1007/s12021-018-9385-x.
44. Caselles V, Kimmel R, Sapiro G (1997) Geodesic active contours. *Int J Comput Vis* 22:61–79. <https://doi.org/10.1023/A:1007979827043>
45. Yushkevich PA, Gao Y, Gerig G (2016) ITK-SNAP: an interactive tool for semi-automatic segmentation of multi-modality biomedical images. In: 2016 38th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC). pp 3342–3345
46. Fyllingen EH, Stensjøen AL, Berntsen EM, Solheim O, Reinertsen I (2016) Glioblastoma segmentation: comparison of three different software packages. *PLoS One* 11:e0164891. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0164891>
47. Breiman L. Random forests. *Machine learning*. 2001; 45(1):5–32.

48. Criminisi A, Shotton J, Konukoglu E. Decision forests: A unified framework for classification, regression, density estimation, manifold learning and semi-supervised learning. *Foundations and Trends® in Computer Graphics and Vision*. 2012; 7(2–3):81–227.
49. Yushkevich PA, Piven J, Hazlett HC, Smith RG, Ho S, Gee JC, Gerig G (2006) User-guided 3D active contour segmentation of anatomical structures: significantly improved efficiency and reliability. *NeuroImage* 31:1116–1128 16/j.neuroimage.2006.01.015
50. Zhu SC, Yuille A. Region competition: Unifying snakes, region growing, and bayes/mdl for multiband image segmentation. *IEEE Trans Pattern Anal Mach Intell*. 1996; 18(9):884–900.
51. Sethian J. A fast-marching level set method for monotonically advancing fronts. *Proc Nat Acad Sci*. 1996; 93:1591–1595. [Online]. Available: [citeseer.ist.psu.edu/sethian95fast.html](http://citeseer.ist.psu.edu/sethian95fast.html). [PubMed: 11607632]
52. Egger J, Kapur T, Fedorov A, Pieper S, Miller JV, Veeraragha-van H, Freisleben B, Golby AJ, Nimsky C, Kikinis R. Gbm volumetry using the 3d slicer medical image computing platform. *Sci Rep*. 2013; 3:1364. [PubMed: 23455483]
53. Sethian, JA. *Level set methods and fast marching methods*. Cambridge University Press; 1999. [16]
54. Yoo TS, Ackerman MJ. Open-source software for medical image processing and visualization. *Commun ACM*. 2005; 48(2):55–59.
55. Lefohn AE, Kniss JM, Hansen CD, Whitaker RT. A streaming narrow-band algorithm: interactive computation and visualization of level sets. *IEEE T Vis Comput Gr*. 2004; 10(4):422–433.
56. Zhu SC, Yuille AL (1995) Region competition and its analysis: a unified theory for image segmentation
57. Charlotte M. Nusman, Laura Tanturri de Horatio, Robert Hemke, E. Charlotte van Gulik, Lil-Sofie Ording Müller, Clara Malattia, Derk Avenarius, Paolo Toma, Johannes Roth, Nikolay Tzaribachev, Silvia Magni-Manzoni, Mario Maas, Andrea S. Doria, Karen. Imaging in juvenile idiopathic arthritis—international initiatives and ongoing work *Pediatr Radiol* . 2018 Jun;48(6):828-834. doi: 10.1007/s00247-017-4054-z.
58. Pedoia, Sharmila Majumdar, Thomas M. Segmentation of joint and musculoskeletal tissue in the study of arthritis *Valentina Link MAGMA*. 2016 April; 29(2): 207–221. doi:10.1007/s10334-016-0532-9
59. Gonzalez RC, Woods RE (2001) *Digital image processing*, 2nd edn Addison-Wesley, Boston
60. Cootes TF, Taylor CJ, Cooper DH, Graham J (1995) Active shape models-their training and application. *Comput Vis Image Underst* 1995(61):38–59
61. Vincent G, Wolstenholme C, Scott I, Bowes M (2011) Fully Automatic Segmentation of the Knee Joint using Active Appearance Models *Data MICCAI 2010 Workshop Medical Image Analysis for the Clinic—A Grand Challenge (SKI0)*
62. Williams TG, Vincent G, Bowes M, Cootes T, Balamoody S, Hutchinson C, Waterton JC, Taylor CJ (2010) Automatic segmentation of bones and inter-image anatomical correspondence by volumetric statistical modelling of knee MRI. *Biomedical Imaging: From Nano to Macro*, 2010 IEEE International Symposium on, pp 432–435
63. Williams TG, Holmes AP, Waterton JC, Maciewicz RA, Hutchinson CE, Moots Nash RJ, Taylor CJ (2010) Anatomically corresponded regional analysis of cartilage in asymptomatic and osteoarthritic knees by statistical shape modelling of the bone. *IEEE Trans Med Imag* 29(8):1541–1559
64. Shan L, Charles C, Niethammer M (2012) Automatic multiatlas-based cartilage segmentation from knee MR images, *Biomedical Imaging (ISBI)*, 2012 9th IEEE International Symposium on, pp 1028–1031
65. Shan L, Zach C, Charles C, Niethammer M (2014) Automatic atlas-based three-label cartilage segmentation from MR knee images. *Med Image Anal* 18(7):1233–1246 [PubMed: 25128683]



66. Heimann T, Morrison BJ, Styner MA, Niethammer M, Warfield SK (2010) Segmentation of Knee Images: A Grand Challenge [www.ski10.org](http://www.ski10.org)
67. Shamonin DP, Bron EE, Lelieveldt BPF, Smith M, Klain S, Starting M, Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (2014) Fast parallel image registration on CPU and GPU for diagnostic classification of Alzheimer's disease. *Front Neuroinform*. doi:10.3389/fninf.2013.00050
68. Klein S, Staring M, Murphy K, Viergever MA, Pluim JPW (2010) Elastix: A toolbox for intensity-based medical image registration. *IEEE Trans Med Imaging* 29:196–205 [PubMed: 19923044]
69. Glocker B, Sotiras A, Komodakis N, Paragios N (2011) Deformable medical image registration: Setting the state of the art with discrete methods. *Annu Rev Biomed Eng* 15(13):219–244
70. Boykov Y, Veksler O (2001) Fast approximate energy minimization via graph cuts. *IEEE Trans Pattern Anal Mach Intell* 23(11):1222–1239
71. Shim H, Chang S, Tao C, Wang JH, Kwok CK, Bae KT (2009) Knee cartilage: Efficient and reproducible segmentation on high-spatial-resolution MR images with the semiautomated graph-cut algorithm method. *Radiology* 251(2):548–556 [PubMed: 19401579]
72. Ababneh SY, Prescott JW, Gurcan MN (2011) Automatic graph-cut based segmentation of bones from knee magnetic resonance images for osteoarthritis research. *Med Image Anal* 15(4):438–448 [PubMed: 21474362]
73. Taha AA, Hanbury A (2015) Metrics for evaluating 3D medical image segmentation: analysis, selection, and tool. *BMC Med Imaging* 15. <https://doi.org/10.1186/s12880-015-0068-x>
74. Pang J, Li P, Qiu M, Chen W, Qiao L (2015) Automatic articular cartilage segmentation based on pattern recognition from knee MRI images. *J Digit Imaging* (Epub ahead of print)
75. Prasoon A, Petersen K, Igel C, Lauze F, Dam E, Nielsen M (2013) Deep feature learning for knee cartilage segmentation using a triplanar convolutional neural network. *Med Image Comput Comput Assist Interv* 16:246–253 [PubMed: 24579147]
76. Cireşan DC, Giusti A, Gambardella LM, Schmidhuber J (2013) Mitosis detection in breast cancer histology images with deep neural networks. *Med Image Comput Comput Assist Interv* 16:411–418 [PubMed: 24579167]
77. Cireş C, Gambardella L, Schmidhuber J (2012) Deep neural networks segment neuronal membranes in electron microscopy images NIPS: Twenty-sixth Conference on Neural Information Processing Systems; Harrahs and Harveys, Lake Tahoe, pp 2852–2860
78. Xia Y, Chandra SS, Engstrom C, Strudwick MW, Crozier S, Fripp J (2014) Automatic hip cartilage segmentation from 3D MR images using arc-weighted graph searching. *Phys Med Biol* 59 (23):7245–7266 [PubMed: 25383566]
79. Siversson C, Akhondi-Asl A, Bixby S, Kim YJ, Warfield SK Three-dimensional hip cartilage quality assessment of morphology and dGEMRIC by planar maps and automated segmentation. *Osteoarthritis Cartilage* 22(10):1511–1515
80. Ostergaard M, Peterfy C, Conaghan P, McQueen F, Bird P, Ejb-jerg B, Shnier R, O'Connor P, Klarlund M, Emery P, Genant H, Lassere M, Edmonds J (2003) OMERACT rheumatoid arthritis magnetic resonance
81. Koch M, Schwing AG, Comaniciu D, Pollefeys M (2011) Fully automatic segmentation of wrist bones for arthritis patients, *Biomedical Imaging: From Nano to Macro*, IEEE International 80. Symposium on, pp 636–640



82. Włodarczyk J, Czaplicka K, Tabor Z, Wojciechowski W, Urbanik A (2015) Segmentation of bones in magnetic resonance images of the wrist. *Int J Comput Assist Radiol* 10(4):419–431.
83. Pillai RR, Thoomukuntla B, Ateshian GA, Fischer KJ. MRI-based modeling for evaluation of in vivo contact mechanics in the human wrist during active light grasp. *J Biomech.* 2007; 40(12):2781–7. [PubMed: 17391678]
84. Giordano D, Spampinato C, Scarciofalo G, Leonardi R. An automatic system for skeletal bone age measurement by robust processing of carpal and epiphysial/metaphysial bones. *IEEE Transactions on Instrumentation and Measurement.* 2010; 59(10):2539–2553
85. Zhang A, Gertych A, Liu BJ. Automatic bone age assessment for young children from newborn to 7-year-old using carpal bones. *Computerized Medical Imaging and Graphics.* 2007; 31(4):299–310. [PubMed: 17369018]
86. Crowley AR, Dong J, McHaffie A, Clarke AW, Reeves Q, Williams M, Robinson E, Dalbeth N, McQueen FM. Measuring bone erosion and edema in rheumatoid arthritis: a comparison of manual segmentation and ramris methods. *J Magn Reson Imaging.* 2011; 33(2):364–71. [PubMed: 21274978]
87. Joshi AA, Leahy RM, Badawi RD, Chaudhari AJ. Registration-based morphometry for shape analysis of the bones of the human wrist. *IEEE transactions on medical imaging.* 2016; 35(2):416–426. [PubMed: 26353369]
88. M A Audette, F P Ferrie, and T M Peters. An algorithmic overview of surface registration techniques for medical imaging. *Medical Image Analysis*, 4(3):201–217, 2000.
89. JB Maintz and M.A. Viergever. A survey of medical image registration. *Medical image analysis*, 2(1):1–36, 1998.
90. Xavier Pennec, Nicholas Ayache, and Jean-Philippe Thirion. Landmark-based registration using features identified through differential geometry. In I. Bankman, editor, *Handbook of Medical Image Processing and Analysis - New edition*, chapter 34, pages 565–578. Academic Press, December 2008.
91. R. Larsen, M. Nielsen, and J. Sparring. *Medical image computing and computer-assisted intervention: MICCAI 2006 : 9th international conference, Copenhagen, Denmark, October 1-6, 2006: proceedings.* Lecture notes in computer science. Springer, 2006.
92. Segmentation of bones in magnetic resonance images of the wrist Justyna Włodarczyk · Kamila Czaplicka · Zbysław Tabor · Wadim Wojciechowski · Andrzej Urbanik *Int J CARS* (2015) 10:419–431 DOI 10.1007/s11548-014-1105-x
93. R. J. Hodgson et al. MRI of rheumatoid arthritis—image quantitation for the assessment of disease activity, progression and response
94. E. G. McNally. Ultrasound of the small joints of the hands and feet: current status
95. Jesus J. Caban, et al. *Journal of Digital Imaging: Rapid Development of Medical Imaging Tools with Open-Source Libraries*