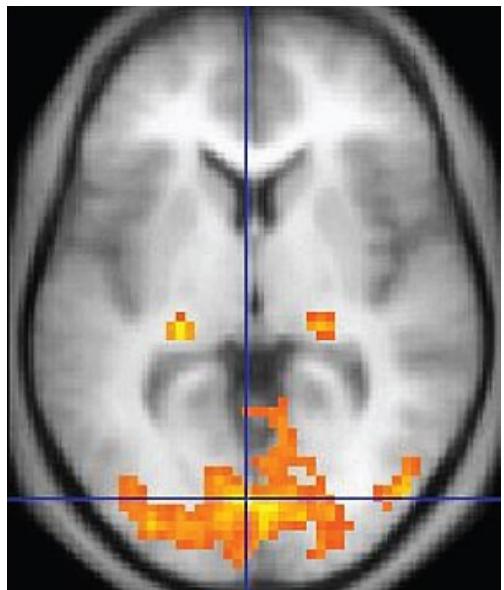


Mappe parametriche

Data una immagine biomedica, si definisce come mappa parametrica dell'immagine una immagine di dimensione uguale all'immagine di partenza (quindi esiste una corrispondenza uno-a-uno tra i pixel dell'immagine ed i pixel della mappa). Ogni pixel della mappa ha un valore pari ad un parametro quantitativo estratto dall'immagine su cui viene computata la mappa. L'immagine di partenza può essere una immagine singola (2D o 3D) o una serie di immagini (2D+T o 3D+T).

Un esempio tipico di mappe parametriche è rappresentato dalle immagini PET quantitative, in cui il numero di conteggi viene trasformato nella concentrazione del tracciante attraverso un modello opportuno.



In questo caso l'immagine che genera la mappa è una immagine 2D o 3D. Un altro esempio classico è rappresentato da immagini fMRI (risonanza magnetica funzionale), nelle quali da sequenze di immagini si ricava una mappa di attivazione. In questo caso l'immagine di partenza è una immagine 2D+T o 3D+T mentre la mappa parametrica riporta l'indice di correlazione temporale tra il segnale di un pixel ed il paradigma imposto.

Le immagini parametriche vengono tipicamente visualizzate su di una scala a falsi colori che esprime il valore del parametro estratto. Inoltre, è possibile visualizzare la mappa

parametrica insieme ad una immagine anatomica di riferimento attraverso tecniche di image fusion.

Nella figura osserviamo una mappa parametrica delle zone di attivazione cerebrale ottenuta da immagini fMRI sovrapposta ad una immagine MR "classica" dello stesso paziente che funge da riferimento anatomico.

Nella MRI, una categoria importante di mappe parametriche prevede il calcolo dei parametri di rilassamento (T2, T2*, T1) da immagini multi-echo (rilassometria). Infatti, uno dei limiti fondamentali della risonanza magnetica è il fatto che il valore del segnale MRI non è in generale riproducibile, al contrario di quanto avviene ad esempio per la TAC o per la medicina nucleare. Infatti, il valore del segnale MRI dipende da svariati parametri, quali la sequenza utilizzata, il tipo di scanner, la configurazione delle bobine, etc.

Da un punto di vista clinico questo significa che è impossibile o comunque molto difficile caratterizzare un tessuto attraverso la misura del livello di segnale, mentre sarà solo possibile osservare la differenza di segnale tra tessuti diversi. Quindi, ad esempio, sarà possibile rilevare un difetto locale di perfusione miocardica attraverso la differenza di segnale tra l'area ben perfusa e l'area ipo-perfusa, mentre un difetto globale di perfusione su tutta la parete cardiaca sarà molto più difficile

da identificare. Per superare questo limite, sono state sviluppate tecniche che consentono di misurare i parametri tessutali intrinseci dell'imaging MR, che sono i tempi di rilassamento T2, T2* e T1. Tale operazione si effettua con sequenze di tipo multiecho.

In generale il segnale MR sarà dato da:

$$S \propto M(TE) = M_{xy}^0 \cdot (1 - \exp(-TR/T_1)) \exp(-TE/T_2)$$

dove $M(TE)$ e M_{xy}^0 sono rispettivamente la magnetizzazione al tempo di eco (cioè il tempo in cui viene acquisita l'immagine) e quella successiva all'impulso RF, mentre TR è il Tempo di Ripetizione, ovvero la durata della sequenza di impulsi. Variando opportunamente i parametri TR e TE si possono ottenere immagini pesate in T1 o T2. Ad esempio, un TE dell'ordine del T2 del tessuto e un TR lungo conduce ad una sequenza T2 pesata (spin-echo, SE) mentre un TR dell'ordine del T1 e un TE breve conducono ad una sequenza T1 pesata.

A seconda della sequenza utilizzata, il segnale MR decadrà quindi nel tempo con costante di tempo T2 nel caso di sequenze spin-echo (SE) e T2* nel caso di sequenze gradient-echo (GRE). Nel caso di sequenze T1, il segnale recupererà il suo valore a riposo con costante di tempo T1. Tipicamente in MR viene acquisita una singola immagine ad un certo tempo di echo TE. La misura quantitativa MR consiste nel valutare le costanti temporali di decadimento acquisendo immagini a tempi differenti e monitorando quindi il decadimento del segnale.

È importante notare che il valore del segnale MR dipende comunque sia da T1 che da T2 (o T2*), quindi realizzare una procedura che consenta una misura “pura” dei singoli tempi di rilassamento (cioè una sequenza pesata al 100% T1 o T2) è praticamente impossibile. Le misure rilassometriche effettuate in pratica sono quindi sempre affette da un errore tanto più alto tanto più la sequenza utilizzata si discosta dalla sequenza pesata ideale.

In generale il segnale MR verrà campionato attraverso l'acquisizione di una serie di immagini, ad esempio a diversi valori di TE. Avremo quindi una serie di campioni $S(t) = [S(t_1), S(t_2), \dots, S(t_N)]$ ed un modello $M(t)$ che descrive il modello matematico atteso del segnale. $M(t)$ dipenderà da una serie di parametri, nel caso del segnale MR in una acquisizione pesata T2 t_1, \dots, t_N saranno i valori di TE usati nell'acquisizione delle immagini e i parametri incogniti saranno M_{xy} , TR, T1, e T2. Il modello del segnale MR sarà quindi esprimibile come $M(t | M_{xy}, TR, T1, e T2)$.

Per creare la mappa parametrica bisogna stimare i valori di M_{xy} , TR, T1, e T2 che minimizzano la differenza tra il modello $M(t)$ ed il segnale misurato $S(t)$. Siamo di fronte ad un tipico problema di **fitting** di un modello con i dati.

Fitting

Un problema di fitting consiste nel minimizzare la differenza tra un modello matematico $M(t)$ dipendente da t ed una serie di parametri P_1, \dots, P_K ed un dato sperimentale $S(t)$. Tipicamente $S(t)$ non è nota in modo continuo ma in una serie di istanti temporali t_1, \dots, t_N , per cui avremo i campioni $S(t_1), \dots, S(t_N)$. Come al solito la soluzione del problema di fitting si basa su tre componenti:

- **search space:** E' il dominio di definizione dei parametri P_1, \dots, P_K .
- **Metrica:** È la misura della differenza tra $S(t)$ e $M(t)$
- **Ottimizzazione:** È il metodo per cercare il minimo della metrica sul search-space. Esistono numerose procedure di ottimizzazione, la più usata è probabilmente il metodo di Levenberg-Marquardt.

Come negli algoritmi di registrazione, se si utilizza un ottimizzatore locale la soluzione dipenderà dalle condizioni iniziali, cioè dal valore iniziale dei parametri P_1, \dots, P_K . Migliore la stima iniziale dei parametri, migliore sarà il risultato finale.

Negli algoritmi di fitting, la metrica utilizzata è comunemente l'errore quadratico medio pesato, espresso come:

$$RMSE/W = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^N w_i (S(t_i) - M(t_i))^2}{N}}$$

Se i pesi w_i sono tutti uguali a uno, ci si riconduce alla classica espressione dell'errore quadratico medio:

$$RMSE = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^N (S(t_i) - M(t_i))^2}{N}}$$

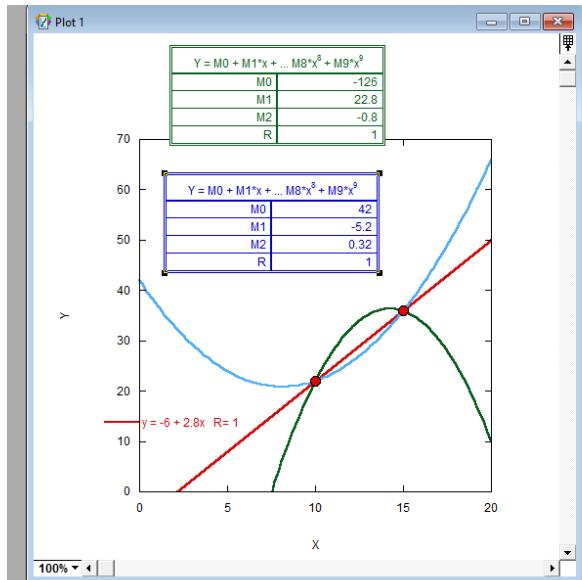
I pesi w_i tengono conto dell'incertezza con cui sono noti i campioni $S(t_i)$. Tipicamente i pesi sono inversamente proporzionali al rumore associato al campione, cioè peseremo maggiormente nel computo dell'errore i campioni meno rumorosi. Nel caso delle immagini questo equivale a scegliere dei pesi inversamente proporzionali al rumore misurato sul campione. Ad esempio, nella MRI essendo il rumore Riciano i campioni a basso segnale avranno un rumore associato minore.

Il valore della metrica (quindi dell'RMSE) alla fine del processo di ottimizzazione definisce **l'errore di fitting**, che è una misura di quanto il modello $M(t)$ è adeguato a definire i dati $S(t)$.

Nella procedura di fitting è possibile incorrere nel problema dell'**overfitting**. L'overfitting si verifica quando il numero di parametri incogniti del modello di fitting diventa comparabile o addirittura superiore al numero di campioni disponibili. In questo caso il modello fitterà correttamente sui dati, cioè l'errore di fitting sarà molto basso o nullo, ma esisteranno numerose combinazioni dei parametri che realizzano un buon fitting per cui la stima dei parametri sarà inaffidabile.

Consideriamo ad esempio i due punti in figura che descrivono due misure (abbiamo quindi due dati).

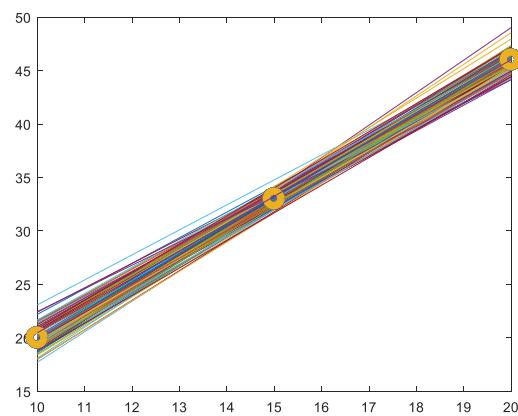
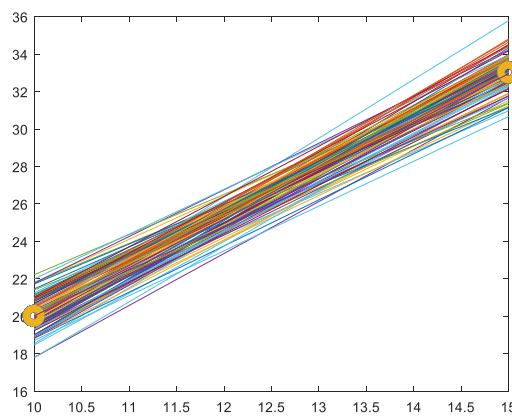
Siano le coppie di dati $x = [10, 15]$ e $y = [20, 33]$. Utilizzando un modello lineare (quindi a due



parametri) troviamo una soluzione univoca del problema che è una retta con coefficiente angolare 2.8 e intercetta -6. Se utilizziamo un modello di ordine superiore a due (ad esempio un polinomio di secondo grado) abbiamo infinite configurazioni dei tre parametri del polinomio che danno un fitting perfetto (errore di fitting uguale a zero). In generale quindi non ha senso utilizzare modelli di fitting che abbiano un numero di parametri incogniti superiore al numero di misure disponibili, anche se le misure sono note con assoluta precisione (assenza di rumore).

Consideriamo ora il caso realistico in cui le misure siano note a meno di un errore dovuto a rumore.

In questo caso il rumore indurrà un errore casuale nella stima dei parametri del modello dipendente dalla realizzazione del processo di rumore.



In figura sono illustrate le rette di fitting ottenute ripetendo 100 volte il processo di fitting con diverse realizzazioni di rumore gaussiano con $SD = 1$. Otteniamo una serie di valori dei parametri incogniti che essendo il rumore a media nulla e distribuzione simmetrica avranno media molto simile ai valori ottenuti in assenza di rumore ed un certa SD:

coef ang mean = 2.5885 SD = 0.24164 (corretto 2.6)

intercept mean = -5.8091 SD = 3.0831 (corretto -6)

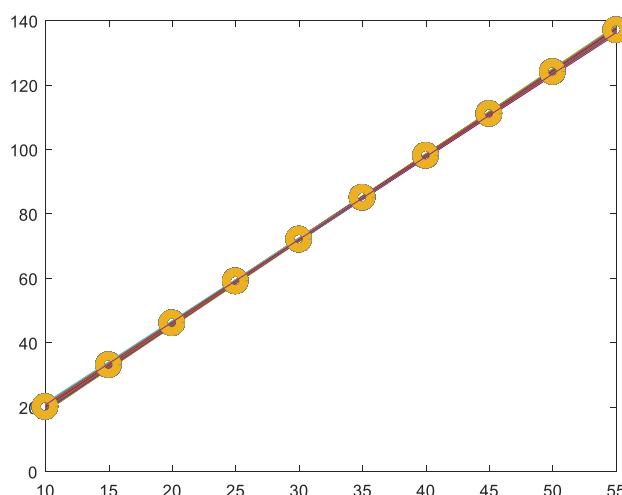
notiamo che l'errore di fitting è sempre nullo per tutte le realizzazioni, in quanto comunque esiste una retta che passa univocamente da due punti.

Supponiamo ora di conoscere una ulteriore misura, per cui il vettore dei dati ha dimensione 3 ($x = [10,15,20]$ e $y = [20,33,46]$). Nelle stesse condizioni di rumore avremo in generale un errore di fitting non nullo per tutte le realizzazioni visto che è improbabile che i tre punti dopo l'applicazione del processo di rumore risultino allineati. Tuttavia, come si intuisce dalla figura la variabilità del fitting si riduce, infatti la SD delle stime dei parametri si riduce anch'essa:

coef ang mean = 2.5886 SD = 0.14958

intercept mean = -5.8237 SD = 2.3993

quindi aumentando il numero di campioni abbiamo un aumento dell'errore di fitting ma un miglioramento della stima dei parametri.



Per 10 campioni la variabilità del fitting si riduce ulteriormente:

coef ang mean = 2.6033 SD = 0.022371

intercept mean = -6.0656 SD = 0.79303

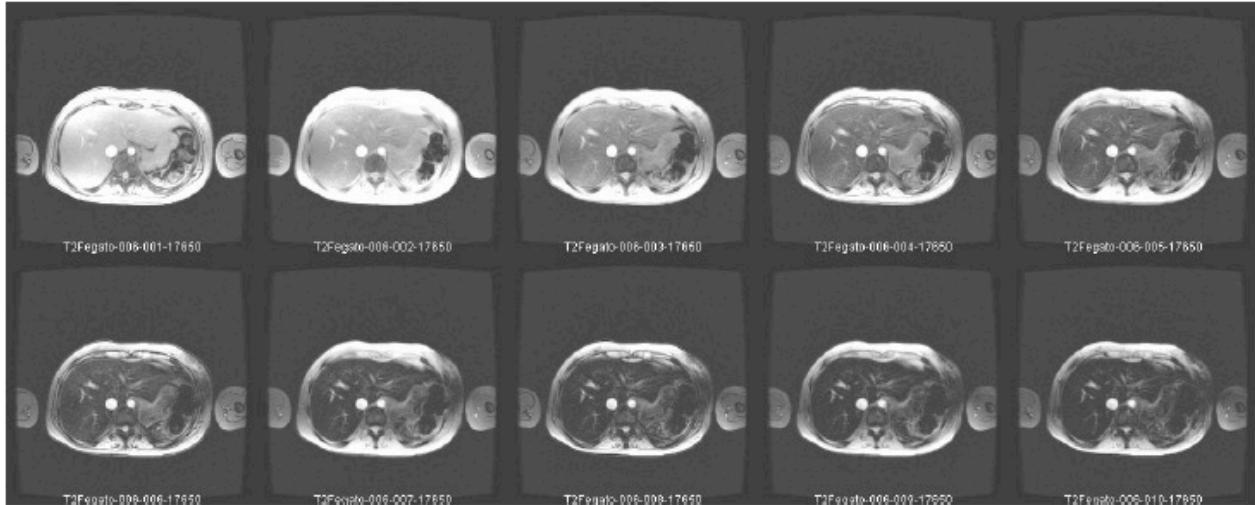
In generale per il fitting lineare l'errore nella stima dei parametri è inversamente proporzionale alla radice quadrata del numero di campioni. **Per problemi di fitting più generali resta valida**

l'assunzione che la precisione di stima dei parametri migliora con il numero di campioni e che per avere una buona precisione il numero di parametri del modello deve essere significativamente inferiore al numero di campioni disponibili.

Da un punto di vista pratico, nella creazione di mappe parametriche il numero N di campioni disponibili è limitato dal rapporto tra il tempo di acquisizione delle immagini ed il tempo in cui si verifica il fenomeno di interesse. Noto N, per realizzare la condizione precedente $K \ll N$ occorre tipicamente semplificare il modello matematico $M(t)$ limitando il numero di parametri incogniti.

Misure T2*

Nel caso della misura quantitativa di T2*, si acquisisce una serie di immagini MR GRE a TE diversi.



Nella figura osserviamo una serie di immagini GRE acquisite a tempi di eco crescenti. Come ci si poteva aspettare, il valore del segnale in ciascun tessuto decresce al crescere del tempo di eco, in particolare in assenza di rumore o di altri artefatti il valore del segnale dovrebbe decrescere come $S = S(0) \cdot e^{-TE \cdot R2^*}$, dove $R2^*$ è uguale a $1/T2^*$ tempo di rilassamento tipico del tessuto considerato.

Tale modello di decadimento è detto **single-exponential** (esponenziale puro), lo indicheremo nel seguito come **S-EXP**.

L'andamento ideale del decadimento del segnale descritto dal modello S-EXP sarà in realtà corrotto da varie sorgenti di "disturbo". La prima sorgente da considerare è il rumore MRI, distribuito secondo Rician, generato dal raddrizzamento del rumore gaussiano acquisito in seguito all'operazione di modulo effettuata nella ricostruzione dell'immagine dal k-spazio. Il rumore MRI è a media non nulla e non additivo, e quindi comporterà una variazione casuale del segnale sui campioni acquisiti rispetto al valore teorico e la presenza di un valore non nullo del segnale in tutte le parti dell'immagine. Il segnale non potrà quindi mai raggiungere il valore nullo come nel modello teorico. Inoltre, il segnale del singolo pixel risulterà in generale prodotto dal segnale di una regione di spazio compenetrata da diversi tessuti (PVE). Ad esempio, nel tessuto miocardico avremo la compresenza di tessuto muscolare e tessuto sanguigno nella microvascolatura (sangue ossigenato nel caso di acquisizione in fase diastolica). Il modello corretto del segnale sarebbe quindi dato da una somma di esponenziali decrescenti, ognuno per ogni tessuto e caratterizzato da diversi valori di $R2^*$.

Nella creazione di mappe rilassometriche il numero di campioni (cioè i tempi di eco) è limitato dalla necessità di ridurre il tempo di acquisizione, specialmente se la misura viene fatta su organi in movimento. Il numero di campioni disponibili è quindi tipicamente minore o uguale a dieci. Nella pratica clinica si fanno quindi una serie di assunzioni semplificative che consentono l'uso di modelli

semplici che abbiano pochi parametri incogniti:

- Il rumore viene considerato costante su tutti i campioni e a media non nulla.
- Il rilassamento di altri tessuti viene considerato avvenire con un tempo di rilassamento molto lungo rispetto all'intervallo di campionamento del segnale e quindi approssimato con un valore costante. Questa ipotesi è di solito verificata nel caso di sangue ossigenato che ha un valore $T2^* > 200$ ms.
- L'oscillazione indotta dal chemical shift viene compensata attraverso la scelta di un intervallo opportuno tra gli echì (circa 2.3 ms) che consenta di avere le oscillazioni in fase e controfase rispetto all'andamento teorico. Non è quindi necessario introdurla nel modello.

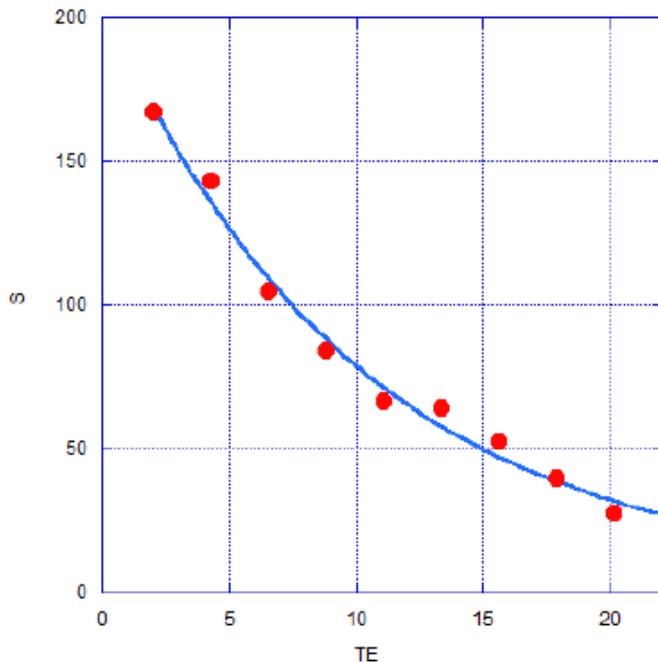
Con queste ipotesi significative il modello matematico del decadimento sarà quindi:

$$S = S(0) \cdot e^{-TE \cdot R2^*} + C$$

Tale modello è detto **single exponential plus constant** (esponenziale puro più costante) e lo indicheremo nel seguito come **C-EXP**. I modelli S-EXP e C-EXP sono quelli utilizzati nella pratica clinica.

La relazione espressa dai modelli vale per ogni pixel dell'immagine, cioè ogni pixel è caratterizzato da un coefficiente di rilassamento $R2^*$, che è quello che ci interessa determinare, da un valore di segnale teorico $S(0)$ per $TE=0$ e nel caso del modello C-EXP da un valore C che è il valore del plateau di segnale indotto dagli elementi di disturbo prima enumerati in quel pixel. Essendo il modello di decadimento semplificato rispetto alla realtà fisica, esso rappresenterà solo una approssimazione dell'andamento reale del segnale.

Come detto in precedenza, i metodi di ottimizzazione usati correntemente sono metodi locali, che assicurano la convergenza solo in presenza di una stima iniziale ragionevole dei parametri. È quindi fondamentale inizializzare l'algoritmo di fitting con una buona stima.



In MATLAB l'operazione di fitting può essere effettuata attraverso lo strumento *cftool*, che offre una interfaccia grafica per vari algoritmi di fitting. Esistono poi altre funzioni utilizzabili da codice nei Toolbox optimization toolbox e Curve Fitting Toolbox.

Se si ripete l'operazione di fitting per tutti i pixel dell'immagine si può creare una immagine derivata in cui su ogni pixel viene scritto il valore del parametro $R2^*$, ottenendo la mappa $R2^*$ (o $T2^*$) dell'immagine. Un esempio di mappa $T2^*$ estratta da una serie di immagini MR GRE della regione cardiaca è mostrata in figura.

Alla mappa $T2^*$ deve essere sempre associata una mappa dell'errore di fitting commesso nella valutazione dei parametri ottimi del modello. Questo consente a chi utilizza la mappa a fini diagnostici di valutare l'affidabilità della misura. La mappa dell'errore di fitting ha quindi l'importante funzione di comunicare l'affidabilità della misura di $T2^*$ effettuata. L'errore di fitting si calcola tipicamente come errore quadratico medio tra i valori di segnale misurati ed i valori che assume il modello in corrispondenza di detti campioni. Spesso l'errore di fitting viene espresso in percentuale rispetto al valore del segnale.

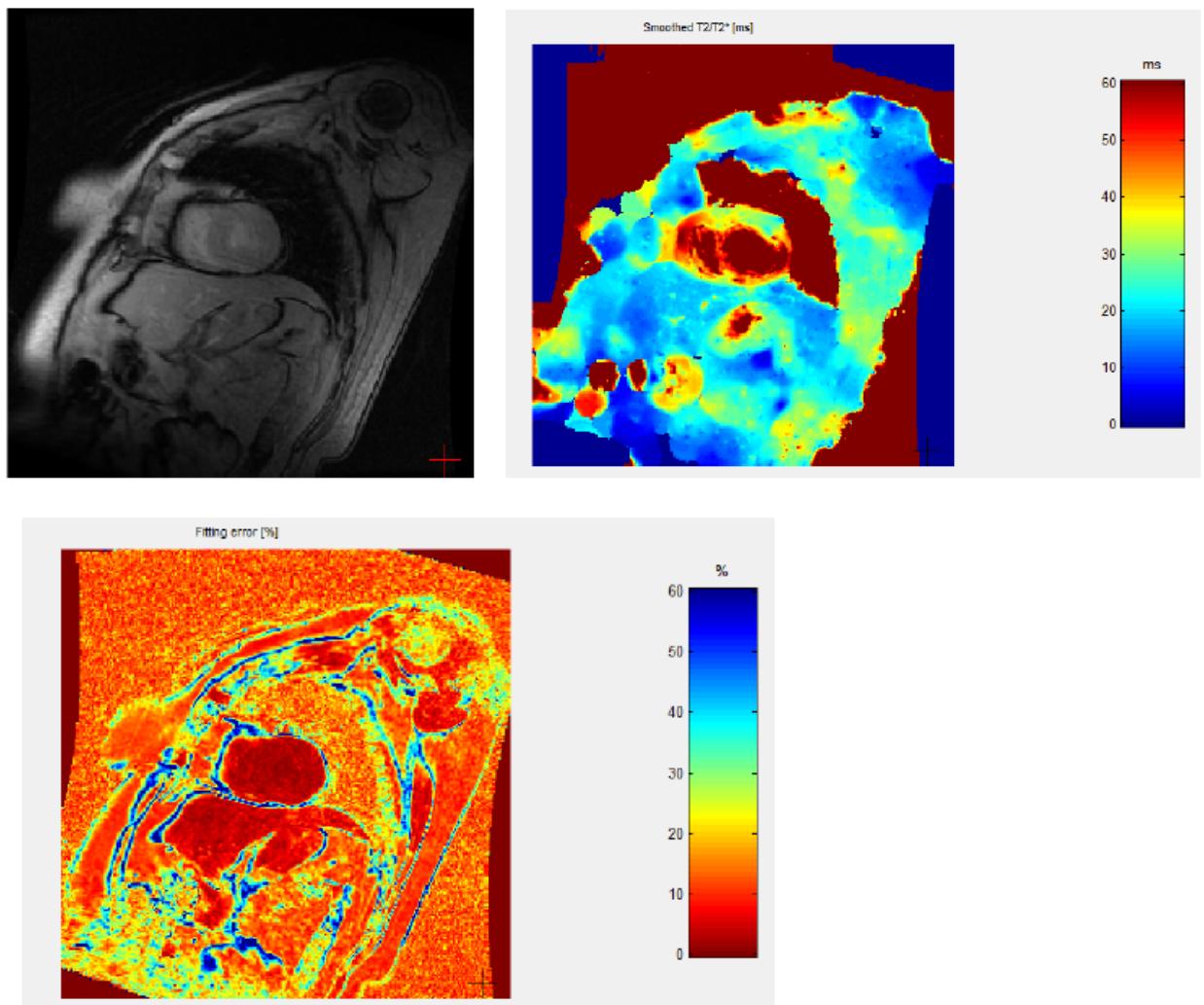


Figura 6.7; esempio di mappa $T2^*$

Una mappa $T2^*$ può essere efficacemente visualizzata a falsi colori, purché vi venga associata la color map corrispondente come in figura. Le mappe $T2$ si realizzano in modo analogo utilizzando immagini SE. Come si osserva dalla figura, valori alti per l'errore di fitting si evidenziano in corrispondenza delle transizioni tra tessuti, dove è presente l'effetto volume parziale (PVE) e quindi il modello ad esponenziale singolo per il decadimento del segnale può non essere verificato.

Esercitazione

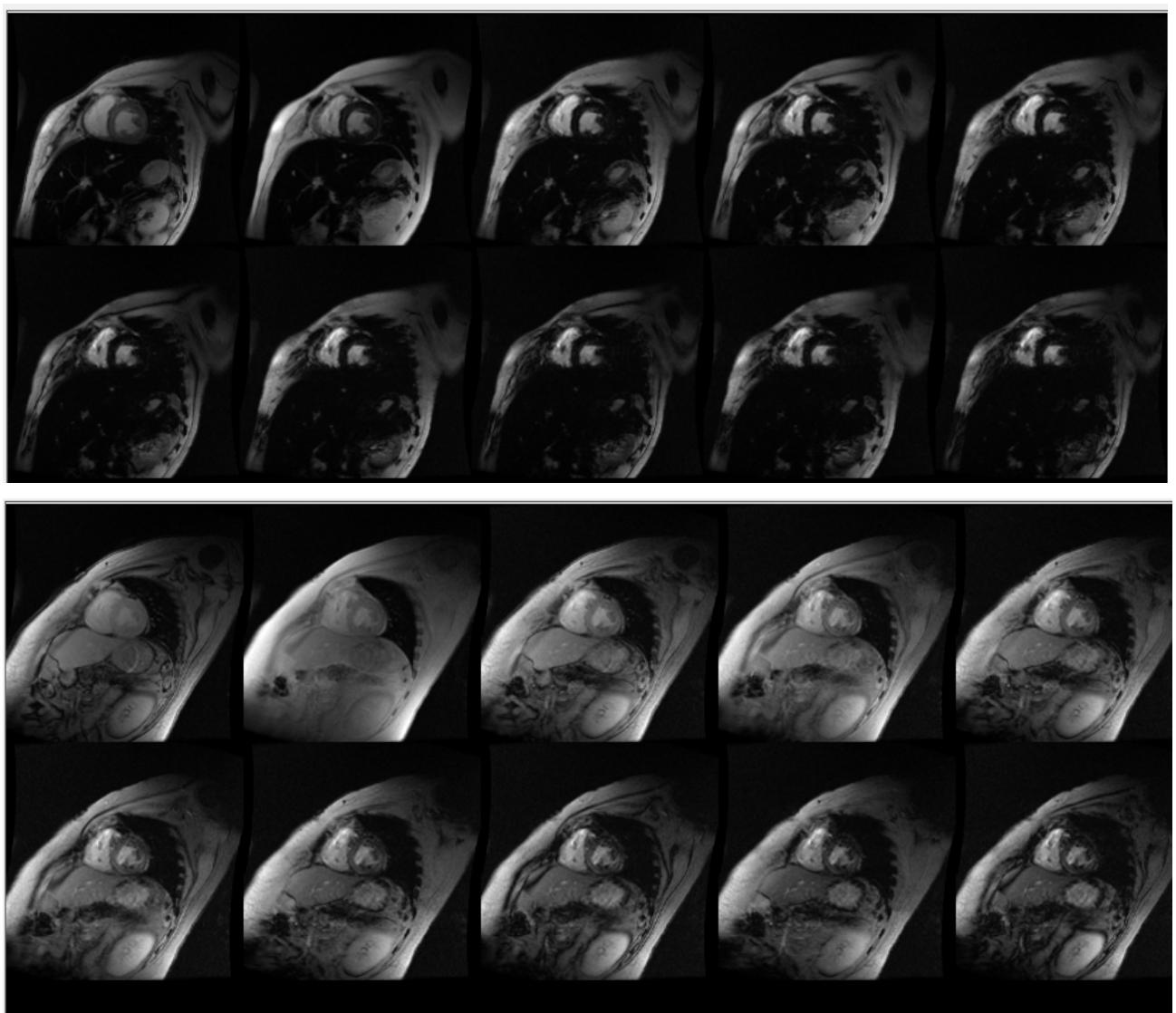
La directory DICOM contiene due serie di immagini GRE multiecho per la realizzazione di mappe T2*. Ogni serie include quindi un certo numero di immagini (N=10), ognuna acquisita ad un tempo di eco diverso, per la valutazione quantitativa del tempo di rilassamento T2*.

L'applicazione di maggiore interesse clinico delle mappe T2* è la misura dell'accumulo di ferro negli organi in pazienti con emocromatosi primaria o secondaria. La talassemia major è l'esempio più comune di sovraccarico di ferro secondario alla somministrazione ripetuta di trasfusioni di sangue e/o ad un'alterata produzione dei globuli rossi. La trasfusione di sangue permette la sopravvivenza di pazienti con queste forme di anemia severa, ma determina un drammatico sovraccarico di ferro responsabile dello sviluppo delle più gravi complesse. Infatti, il ferro in eccesso ha un ruolo lesivo diretto sulle cellule dei diversi organi e tessuti e il cuore, il fegato e le ghiandole endocrine appaiono gli organi più comunemente danneggiati in quanto alla lesione, e successivamente alla morte, delle loro cellule segue la perdita di funzione dell'organo stesso. Attualmente la terapia adottata per contrastare l'accumulo di ferro consiste nella somministrazione di farmaci chelanti che si legano al ferro permettendone l'eliminazione. Grazie ai farmaci chelanti l'aspettativa di vita dei malati è notevolmente migliorata ma purtroppo l'uso prolungato di farmaci chelanti comporta una serie di controindicazioni anche gravi. È quindi necessario utilizzare metodiche che consentano di misurare efficacemente l'accumulo di ferro nei vari organi in modo da poter adattare la dose di chelante alle condizioni del paziente.

Gli esami ematochimici consentono di misurare in modo semplice la quantità di ferritina presente nel sangue, che però è scarsamente correlata con il reale accumulo di ferro negli organi, specialmente con quello a livello cardiaco. La biopsia epatica è stata storicamente considerata l'indagine più specifica, consistendo nel prelievo di una piccolissima quantità di tessuto epatico che poi viene analizzata per stabilire la concentrazione di ferro nel fegato (LIC, *liver iron concentration*). Tuttavia la biopsia è una tecnica invasiva e poco ripetibile, e difficilmente estensibile allo studio del cuore. La tecnica di riferimento è quindi oggi la risonanza magnetica (MRI). I dati MR vengono poi convertiti in LIC attraverso opportune curve di calibrazione.

Nei nostri dati la serie 2 si riferisce ad un soggetto normale con accumulo assente, la serie 1 ad un paziente con accumulo di ferro severo. I valori di T2* misurati nel setto cardiaco e nel fegato con un software utilizzato nella pratica clinica sono riportati in tabella.

	Setto Cardiaco	Fegato
PAZIENTE 1	2 ms	<1 ms
PAZIENTE 2	22 ms	26 ms



*Immagini multiecho T2**

Anche visivamente è evidente come il segnale MR nel primo paziente decada molto più rapidamente a causa del basso valore di T2*.

Lo scopo dell'esercitazione è costruire un programma che apra la sequenza delle immagini DICOM e calcoli la mappa parametrica del tempo di rilassamento T2* risultante insieme alla mappa dell'errore di fitting associato.

Quindi per ogni pixel dell'immagine dovremo estrarre la serie dei valori di intensità del pixel per tutti i tempi TE acquisiti e costruire la curva intensità/tempo S(TE) con le coppie di valori segnale/tempo di eco TE. Per conoscere il tempo di eco di ogni singola immagine, è necessario accedere al tag DICOM "EchoTime". Nota la curva S(TE) sul pixel, si può estrarre il valore stimato di T2* attraverso il fitting della curva con un modello di decadimento opportuno.

Come visto nella parte teorica, i due modelli di decadimento del segnale più utilizzati sono il modello

a singolo esponenziale con due parametri incogniti:

$$S(t) = S_0 * \exp(-t/T_2^*)$$

Ed il modello a singolo esponenziale più costante a tre parametri incogniti che include la presenza di un “plateau” di segnale costante dovuto al rumore di fondo:

$$S(t) = S_0 * \exp(-t/T_2^*) + C$$

Ci aspettiamo che i due modelli diano risultati simili per il paziente normale in cui il segnale per tutti i tempi di eco è significativamente più alto del rumore raddrizzato mentre per il paziente con accumulo il metodo a singolo esponenziale dovrebbe dare risultati errati.

Per il fitting della curva in MATLAB esistono varie opzioni, in dipendenza dai toolbox disponibili. Una funzione utilizzabile è ***lsqcurvefit*** che calcola il valore dei parametri ottimo in base alla minimizzazione dell'errore quadratico medio tra la funzione stimata ed i campioni. La funzione utilizza l'algoritmo di ottimizzazione ‘trust-region-reflective’ come default oppure optionalmente l'algoritmo di 'levenberg-marquardt'. L'utilizzo della funzione ***lsqcurvefit*** richiede i passi seguenti:

- 1) La definizione del modello attraverso l'istruzione $F = @(P,x) F(x,P)$ dove P sono i parametri incogniti del modello, x i valori dei punti di campionamento dei dati (nel nostro caso il tempo di eco). Ad esempio per un fitting lineare avremmo $Flin = @(P,x) P(1)*x+P(2)$
- 2) La definizione dello ‘starting point’ P0 (l'algoritmo è un ottimizzatore locale) che è il vettore P iniziale.
- 3) La definizione dei punti di campionamento x.
- 4) La definizione dei ‘lower bounds’ lb e degli ‘upper bounds’ ub che sono i minimi e massimi valori che può assumere P. In pratica definiscono i limiti del ‘search space’. Nel nostro caso i parametri P sono sicuramente strettamente maggiori di zero. Il valore superiore di T2* per cure e fegato può essere posto a 60 ms.
- 5) Il fitting viene eseguito come: $[Pest, err] = lsqcurvefit(F,P0,TE,curve,lb,ub)$

Opzioni più fini possono essere definite con l'ulteriore parametro options definito dalla funzione ***optimset***.

La funzione ***lsqcurvefit*** ritorna il valore stimato ottimo dei parametri e l'errore residuo err che

rappresenta l'errore quadratico medio e serve a creare la mappa dell'errore di fitting. Le mappe vengono tipicamente visualizzate a colori attraverso una colormap opportuna.

Si valuti anche il tempo di esecuzione del programma attraverso le funzioni tic toc.

Il tempo di esecuzione sarà molto elevato, in quanto viene effettuato un numero grande di operazioni di fitting. Per ridurlo si può limitare l'estrazione della mappa ad una ROI che riduca il campo di vista e/o non analizzare i pixel che corrispondono al fondo (saltando le curve il cui massimo è inferiore ad una certa soglia).

Si calcolino quindi le mappe parametriche $T2^*$ e le mappe dell'errore di fitting per i due pazienti utilizzando i due modelli di decadimento (quindi si otterranno quattro mappe). Si calcoli anche la differenza tra le mappe $T2^*$ ottenute con i due modelli di decadimento.

Infine, si valutino i valori di $T2^*$ nel setto cardiaco e nel fegato dei due pazienti con i vari metodi valutando il valor medio di $T2^*$ su di una ROI tracciata sulle mappe ottenute e li si confronti con i valori attesi riportati in tabella.

A questo scopo si può utilizzare la funzione ***drawfreehand*** che permette di tracciare una ROI su di un oggetto figure e di calcolare la maschera corrispondente con ***createMask***.