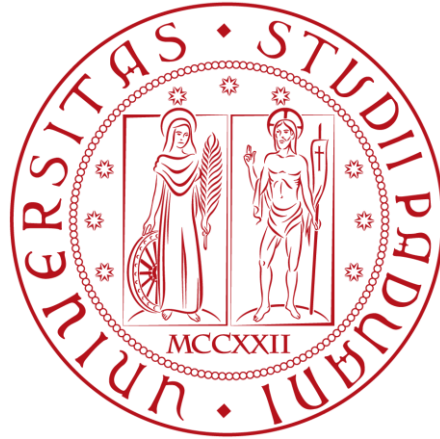


UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI PADOVA  
DIPARTIMENTO DI INGEGNERIA DELL'INFORMAZIONE

**CORSO DI LAUREA IN BIOINGEGNERIA**

Tesi di Laurea Magistrale



**Sviluppo di un algoritmo di trattografia deterministica  
DTI ed applicazione ad immagini di soggetti affetti da  
Sclerosi Multipla**

RELATORE:

**Prof. Enrico Grisan**

CORRELATORI:

**Prof. Alessandra Bertoldo**

**Dott. Ing. Letizia Squarcina**

LAUREANDO:

**Marco Pizzolato**

**A. A. 2010/2011**



*Alla mia famiglia ...*



# Prefazione

La Diffusion Tensor MRI (DT-MRI) è la prima tecnica di imaging in vivo non invasiva con il potenziale di generare tratti (o traiettorie) in tessuti molli fibrosi quali ad esempio nervi, muscoli, legamenti e tendini [1]. Tale potenziale si esprime con la trattografia, capace di tratteggiare delle fibre nello spazio tridimensionale sulla base di dati MRI, tra cui appunto i DT-MRI.

In questa tesi verrà presentato lo sviluppo di un nuovo algoritmo trattografico in ambito deterministico, a partire dall'esposizione del framework matematico alla sua validazione su dati reali e simulati e confronto con un software specifico.

L'algoritmo sarà quindi applicato ad immagini DT-MRI di soggetti affetti da Sclerosi Multipla al fine di valutarne alcuni parametri che potrebbero essere direttamente correlati con la malattia ed il suo decorso.

Infine, in appendice, verrà presentato lo sviluppo di un simulatore di dati DT-MRI.

# Indice

<b>Prefazione</b>	<b>v</b>
<b>Indice</b>	<b>vi</b>
<b>1 Diffusion Tensor Imaging</b>	<b>1</b>
1.1 Principi di diffusione molecolare . . . . .	2
1.1.1 Diffusione isotropa e anisotropa . . . . .	3
1.2 Il segnale MRI di diffusione . . . . .	4
1.2.1 Sequenza di Steijskal-Tanner . . . . .	5
1.2.2 L'influenza del b-value e Apparent Diffusion Coefficient . . . . .	6
1.3 Determinazione del tensore di diffusione . . . . .	7
1.4 Estrazione di informazioni dal tensore . . . . .	10
1.4.1 Indici di diffusione anisotropa . . . . .	11
1.5 I dataset utilizzati . . . . .	13
<b>2 Trattografia</b>	<b>15</b>
2.1 Il punto sulla trattografia: tecniche e sviluppi . . . . .	15
2.1.1 Approcci deterministico e stocastico . . . . .	15
2.2 Propagazione del tratto . . . . .	16
2.2.1 Metodo di Eulero classico . . . . .	18
2.2.2 Tensor Deflection . . . . .	18
2.2.3 La combinazione delle due tecniche . . . . .	19
2.3 Interpolazione . . . . .	20
2.3.1 Considerazioni sull'interpolazione e algoritmo FACT . . . . .	22
2.3.2 Interpolazione Anisotropa Gaussiana . . . . .	23
2.4 Altre considerazioni trattografiche . . . . .	24
2.4.1 Criteri di arresto . . . . .	25
<b>3 Risultati su dati simulati</b>	<b>27</b>
3.1 I dataset simulati . . . . .	27
3.2 Branching . . . . .	28
3.3 Curve Crossing . . . . .	30

---

3.4	Straight Crossing . . . . .	32
<b>4</b>	<b>Risultati su dati reali</b>	<b>35</b>
4.1	Differenze tra i tipi di interpolazione . . . . .	35
4.2	Visualizzazione del corpo calloso . . . . .	41
4.3	Confronto con dtiStudio . . . . .	44
<b>5</b>	<b>Trattografia e Sclerosi Multipla</b>	<b>47</b>
5.1	Confronto tra lesione e parte controlaterale sana . . . . .	48
<b>6</b>	<b>Conclusioni</b>	<b>57</b>
	<b>Bibliografia</b>	<b>59</b>
	<b>Appendice</b>	<b>61</b>
<b>A</b>	<b>Sviluppo di un simulatore di traiettorie</b>	<b>63</b>
A.1	Generazione della traiettoria e del campo vettoriale . . . . .	63
A.1.1	generazione della traiettoria . . . . .	63
A.1.2	Generazione del campo vettoriale . . . . .	65
A.2	Generazione del campo tensoriale . . . . .	67
A.3	Ricostruzione del segnale MRI di diffusione . . . . .	69
A.4	Applicazione dell’algoritmo a dati simulati . . . . .	70
<b>B</b>	<b>Componenti del codice sviluppato</b>	<b>73</b>



---

# Diffusion Tensor Imaging

I tessuti umani sono per la maggior parte costituiti da componenti liquidi e finemente regolati da una quantità innumerevole di processi in cui la diffusione dell'acqua gioca un ruolo fondamentale, basti pensare al trasporto di enzimi, di substrati metabolici e di metaboliti. Tuttavia i tessuti sono strutture altamente organizzate e quindi, se osservati su scala microscopica, altamente disomogenei. La diffusione delle molecole d'acqua non è completamente libera ma ostacolata e limitata dal mezzo stesso nel quale diffonde. Pensando al sistema cellula, la membrana plasmatica, la parete cellulare, il vacuolo e gli organelli in generale sono tipici esempi di ostacoli alla diffusione libera. L'esistenza di acquaporine, complessi proteici che favoriscono il passaggio dell'acqua, presenti ad esempio in alcune membrane cellulari e nei vacuoli, conferma ulteriormente l'esistenza di ostacoli alla diffusione libera. Ragionando a livelli di organizzazione maggiore, un palese esempio è offerto dal sistema artero-venoso: il sangue, il cui plasma è composto per il 90% di acqua, scorre all'interno delle pareti endoteliali costituenti la struttura più interna dei vasi.

Poiché in questa tesi ci si concentra su metodiche e patologie che riguardano il cervello, un particolare cenno va riservato al tessuto nervoso in particolare a quello riguardante il sistema nervoso centrale.

Il tessuto nervoso del sistema nervoso centrale è formato da cellule dalla morfologia caratteristica dette cellule nervose o neuroni tra le quali si instaurano dei rapporti specializzati per la trasmissione di impulsi. A livello anatomico esse sono costituite da un corpo cellulare o pirenoforo contenente il nucleo e il citoplasma e dai lunghi e caratteristici prolungamenti che vengono distinti in dendriti e assone, quest'ultimo ricoperto dalla guaina mielinica [2] (vedere figura 1.1). Inoltre si trovano anche delle cellule che non hanno funzione prettamente nervosa bensì di sostegno, nutrimento e protezione al neurone: le cellule della nevroglia. A questo si devono aggiungere vasi sanguigni e il liquido cerebro spinale (cervbro spinal fluid, CSF). Tipicamente si è soliti considerare i corpi cellulari dei neuroni costituenti la cosiddetta materia grigia, denominazione atta esclusivamente a distinguerla dalla controparte bianca formata invece prevalentemente dagli assoni dei neuroni.

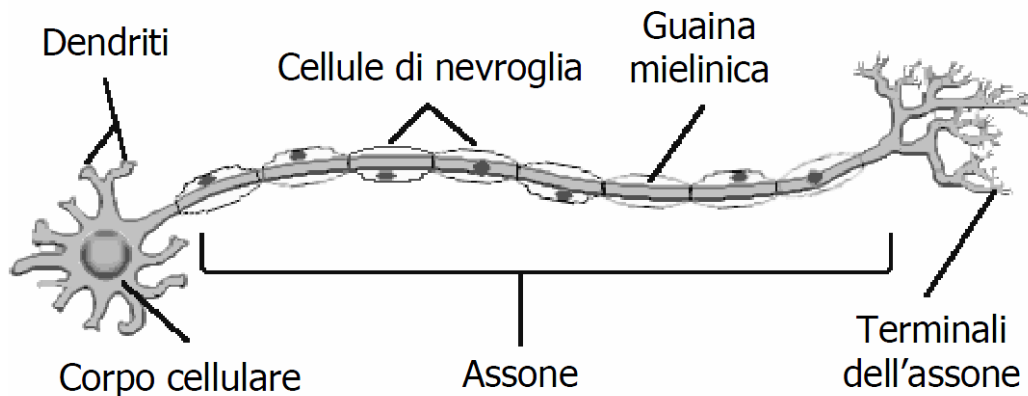


Figura 1.1: Struttura del neurone. Riadattata da [2].

La diffusione libera dell'acqua nel tessuto nervoso del sistema nervoso centrale è ancora una volta legata all'organizzazione strutturale del mezzo che differisce in maniera significativa a seconda che si tratti di materia grigia o materia bianca. Se alla prima corrisponde macroscopicamente un basso livello di organizzazione strutturale alla seconda, la materia bianca, si associa un alto livello di organizzazione strutturale coerente definita dagli assoni che principalmente la costituiscono: la diffusione dell'acqua in questo caso se avviene, avverrà prevalentemente lungo la direzione parallela all'assone.

La misura della mobilità dell'acqua può risultare un valido strumento per descrivere la struttura dei tessuti su scala ben più profonda rispetto alle normali tecniche di imaging. L'imaging DWI (diffusion weighted imaging) e DTI (diffusion tensor imaging) sono tecniche MRI sensibili alle proprietà diffusive delle molecole d'acqua e che consentono di ottenere immagini in cui l'intensità del segnale in ciascun voxel è legata al movimento causale diffusivo delle molecole d'acqua. Ciò è ottenuto grazie all'inclusione nella sequenza di intensi impulsi di gradiente di campo magnetico applicati prima e dopo un impulso a radiofrequenza di  $180^\circ$  (vedere 1.2.1).

E' utile analizzare più in dettaglio le leggi che governano il processo di diffusione.

## 1.1 Principi di diffusione molecolare

Fisicamente la diffusione è il risultato del movimento di traslazione termico delle molecole. Il movimento casuale dovuto all'agitazione termica è quindi di tipo Browniano definito anche incoerente per distinguerlo dal movimento coerente come ad esempio quello del sangue nei vasi sanguigni. Tale movimento incoerente è regolato dalla legge di Einstein della diffusione:

$$\langle r^2 \rangle = 2 \cdot D \cdot T_D \quad (1.1)$$

dove  $r$  è la distanza media di diffusione,  $T_D$  è il tempo di diffusione e  $D$  il coefficiente di diffusione il quale risulta essere direttamente proporzionale all'energia cinetica della molecola

diffondente (e quindi alla temperatura assoluta in Kelvin ( $T$ ) ed inversamente proporzionale al raggio della particella  $r_p$ , e alla viscosità  $\eta$ , secondo la relazione di Stokes-Einstein:

$$D = \frac{kT}{6\pi r_p \eta} (\text{lunghezza}^2 \cdot \text{tempo}^{-1}) \quad (1.2)$$

dove  $k$  è la costante di Boltzmann. Il coefficiente  $D$  nell'acqua libera a  $37^\circ\text{C}$  vale  $3 \cdot 10^{-9} \text{m}^2 \text{s}^{-1}$ , tuttavia questo valore nel tessuto si riduce a causa degli ostacoli precedentemente citati, a riprova del fatto che la misura del coefficiente di diffusione può rivelarsi utile alla valutazione dell'integrità e funzionalità di una porzione di tessuto potendo discriminare tra condizioni normali e di patologia.

Assumendo che le molecole d'acqua possano diffondere, sull'asse delle  $x$ , liberamente, quindi senza seguire una direzione preferenziale indotta da impedimenti, allora la probabilità che dopo un tempo  $t$  esse possano diffondere percorrendo una distanza  $x$  è descritta da una distribuzione Gaussiana:

$$P(x, t) = \frac{1}{\sqrt{4\pi \cdot D \cdot t}} e^{-\frac{x^2}{4 \cdot D \cdot t}} \quad (1.3)$$

quantificando in questo modo la varianza della Gaussiana attraverso la legge di Einstein. Infatti dalla 1.3:

$$\sigma^2 = 2 \cdot D \cdot t \quad (1.4)$$

che evidenzia la simmetria con la 1.1 e che afferma che l'ampiezza della campana è proporzionale alla radice di  $D$  e  $t$ .

Una possibile chiave di lettura della 1.3 è che in diffusione libera, a  $37^\circ\text{C}$ , con un tempo di diffusione  $t = 50\text{ms}$ , il 32% delle molecole si sono mosse di  $17\mu\text{m}$ , mentre solo il 5% di esse si è spostato per più di  $34\mu\text{m}$ .

Passando allo spazio tridimensionale la relazione 1.3 diventa:

$$P(\mathbf{r}, t) = \frac{1}{\sqrt{(4\pi \cdot D \cdot t)^3}} e^{-\frac{\mathbf{r}^T \cdot \mathbf{r}}{4 \cdot D \cdot t}} = \frac{1}{\sqrt{(4\pi \cdot D \cdot t)^3}} e^{-\frac{x^2+y^2+z^2}{4 \cdot D \cdot t}} \quad (1.5)$$

relazione che consente di ricavare la cosiddetta Sfera di diffusione quando  $x^2+y^2+z^2 = 2 \cdot D \cdot t$ .

### 1.1.1 Diffusione isotropa e anisotropa

Come già accennato, le relazioni ricavate precedentemente descrivono molto bene la diffusione libera dell'acqua. In una simile situazione il coefficiente di diffusione  $D$  assume lo stesso valore considerando tutte le possibili direzioni dello spazio tridimensionale: si parla quindi di diffusione isotropa in quanto non esiste una direzione principale di diffusione (es. si pensi ad un molecola d'acqua che si muove nel mezzo in un recipiente pieno d'acqua). A questo tipo di diffusione ci si riferisce quando di parla di Diffusion Weighted Imaging.

Tuttavia, si pensi a processi diffusivi in una fibra muscolare o nervosa, il coefficiente di diffusione assumerà valori diversi nelle diverse direzioni dello spazio ed in particolare è lecito aspettarsi che il massimo coefficiente di diffusione corrisponda alla direzione parallela allo sviluppo della fibra. Si parla cioè di diffusione anisotropa (o in mezzo anisotropo).

Per descrivere il processo diffusivo in mezzo anisotropo non è più sufficiente specificare un singolo coefficiente di diffusione bensì è necessario campionare lo spazio tridimensionale specificando quindi un tensore di diffusione:

$$\mathbf{D} = \begin{bmatrix} D_{xx} & D_{xy} & D_{xz} \\ D_{yx} & D_{yy} & D_{yz} \\ D_{zx} & D_{zy} & D_{zz} \end{bmatrix} \quad (1.6)$$

quindi la 1.5 diventa:

$$P(\mathbf{r}, t) = \frac{1}{\sqrt{(4\pi \cdot |\mathbf{D}| \cdot t)^3}} e^{-\frac{\mathbf{r}^T \cdot \mathbf{D}^{-1} \cdot \mathbf{r}}{4 \cdot t}} \quad (1.7)$$

equazione che caratterizza la superficie detta ellissoide di diffusione. Si parla in questo caso di Diffusion Tensor Imaging (DTI).

## 1.2 Il segnale MRI di diffusione

Prima di addentrarsi nello specifico a discutere il segnale MRI di diffusione è utile fare un breve cenno sull'origine del segnale MRI. Ad ogni nucleo atomico è associato uno spin caratterizzato da un proprio momento di quantità di moto o momento di spin  $\mathbf{I}$ , da un numero di spin  $I$  e da  $2I + 1$  livelli energetici. Se nell'atomo il numero di protoni e di neutroni non si eguagliano risulta che  $I \neq 0$  ed è quindi possibile definire un momento magnetico  $\mu = \gamma \mathbf{I}$  dove con  $\gamma$  si intende il rapporto giromagnetico. In assenza di campi magnetici esterni i momenti magnetici dei vari spin hanno direzioni casuali la cui risultante è nulla (trascurando l'influenza del campo magnetico terrestre). Tuttavia l'applicazione di un campo magnetico esterno  $\mathbf{B}_0$  di elevata intensità (Tesla), sempre presente e costante lungo una direzione (negli scanner è di solito la direzione  $z$ ) provoca l'orientamento dei momenti magnetici  $\mu$  degli spin lungo la direzione di  $\mathbf{B}_0$ . L'applicazione di altri campi esterni non costanti (gradienti) nelle varie direzioni dello spazio provoca l'alterazione locale del campo  $\mathbf{B}_0$  e permette di ricavare dei parametri importanti, come i tempi di rilassamento  $T_1$  e  $T_2$ , relativi agli spin e che sono caratteristici del tessuto di appartenenza.

L'applicazione di un impulso di gradiente di campo magnetico lungo un asse ad esempio l'asse  $x$ , crea uno sfasamento  $\phi$  del momento magnetico  $\mu$  associato allo spin, che è funzione della posizione  $x_i$  dello spin stesso lungo l'asse  $x$ . Lo sfasamento è dato da:

$$\phi_i = \int_0^\delta \gamma G x_i dt \quad (1.8)$$

dove  $G$  è l'intensità del gradiente applicato lungo la direzione  $x$  e  $\delta$  la sua durata. Nel caso in cui lo spin sia stazionario lungo l'asse  $x$ , l'applicazione di due successivi impulsi di

gradiente opposti (stessa direzione ma ampiezza opposta per rifasare gli spin) fa sì che lo sfasamento sia nullo. Al contrario, se durante il lasso di tempo  $\Delta t$  che intercorre tra i due impulsi lo spin non è rimasto stazionario lungo l'asse  $x$  ma si è invece mosso dalla posizione  $x_1$  alla posizione  $x_2$  a causa di un processo diffusivo, esso subisce uno sfasamento netto proporzionale alla distanza percorsa:

$$\Delta\phi = \phi_1 - \phi_2 = \gamma\delta G(x_1 - x_2) \quad (1.9)$$

gli spin nucleari subiscono quindi una netta riduzione della magnetizzazione totale.

### 1.2.1 Sequenza di Steijskal-Tanner

La sequenza di Steijskal-Tanner [3] è un tipo particolare di sequenza spin-echo che consente di ottenere un segnale MRI legato al coefficiente di diffusione  $D$ .

Lo schema di Steijskal-Tanner prevede l'applicazione di due impulsi oscillanti a radiofrequenza a  $90^\circ$  e  $180^\circ$ , uguali ma di direzione opposta e a distanza di  $T_E/2$  (metà del tempo di echo). Dopo un tempo  $T_E$  si ottiene un echo del FID (Free Induction Decay), ovvero del segnale sinusoidale misurato in MR. Alla formazione di questo segnale contribuiscono gli stessi spin che hanno risentito delle alterazioni locali del campo magnetico dovute ai due impulsi di gradiente. Come detto precedentemente e sottolineato dall'equazione 1.9, se i nuclei non sono soggetti a movimento durante l'applicazione dei due gradienti non vi sarà alcun sfasamento. Poiché l'effetto degli impulsi di gradiente applicati sugli spin è strettamente legato alla posizione, se gli spin sono sottoposti a movimento (solo quello browniano, o incoerente), durante il secondo impulso di gradiente (quello a  $180^\circ$ ) essi saranno sottoposti ad un campo magnetico diverso da quello a cui erano sottoposti durante il primo impulso. Ciò risulta in uno sfasamento netto (equazione 1.9).

In aggiunta nella sequenza sono introdotti due gradienti molto veloci, di durata  $\delta$ , pesati in diffusione e disposti simmetricamente ai lati dell'impulso a  $180^\circ$ . Tali gradienti pesati in diffusione hanno la funzione di generare set di echi del segnale (sequenze Eco-Planari, single shot-EPI), che consentono di ridurre gli effetti di artefatti quali quelli dovuti a pulsazioni cardiache, pulsazioni del fluido cerebrospinale e artefatti da movimento.

Il risultato di questo particolare schema è un segnale MRI legato a  $G$ ,  $\delta$ ,  $\gamma$ ,  $\Delta t$  e  $D$ :

$$S = S_0 e^{-(\gamma\delta G)^2 (\Delta t - \frac{\delta}{3}) D} \quad (1.10)$$

dove  $S_0$  è il segnale MRI senza applicazione del gradiente  $G$ .

La riduzione della magnetizzazione risulta proporzionale all'intensità del gradiente  $G$ , che deve essere superiore ai  $10\text{mT/m}$ , e al tempo di applicazione  $\delta$  che però deve essere breve, altrimenti la diffusione che avverrebbe durante  $\delta$  non sarebbe trascurabile. Quindi per  $\delta \ll \Delta t$  si ottiene:

$$S = S_0 e^{-(\gamma\delta G)^2 \Delta t D} \quad (1.11)$$

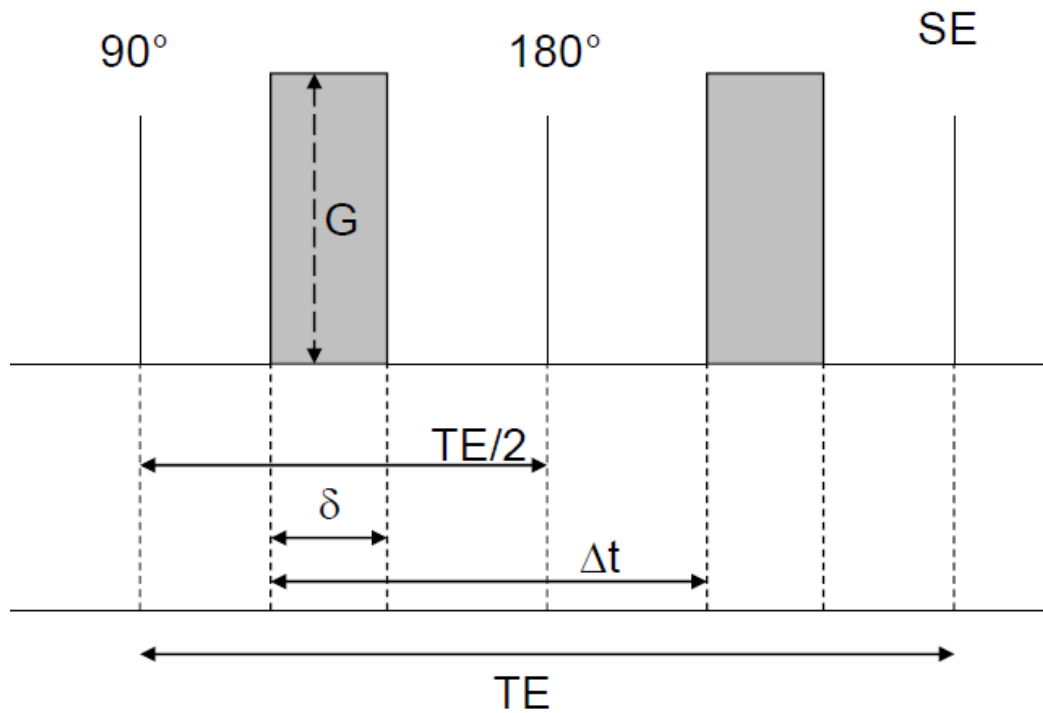


Figura 1.2: Sequenza di Stejskal-Tanner. Con  $90^\circ$ ,  $180^\circ$  e SE si intendono rispettivamente gli impulsi di gradiente e l'echo del FID.  $\delta$  la durata del gradiente di diffusione  $G > 10\text{mT/m}$ . TE il tempo di echo.  $\Delta t$  il tempo intercorrente tra i due impulsi.

nella quale viene trascurata la parte di diffusione che avviene durante l'applicazione del gradiente  $G$  (il tempo  $\delta$ ).

L'informazione della distanza percorsa dalle molecole d'acqua è contenuta nel prodotto  $\Delta t \cdot D$  (lunghezza<sup>2</sup>) presente nell'esponente della 1.11 anche se l'informazione più preziosa è il tensore  $D$  ottenibile una volta misurati  $S$  ed  $S_0$  e noto il  $b$ -value ( $(\text{s/mm}^2)$ ):

$$b = (\gamma\delta G)^2 \Delta t \quad (1.12)$$

riscrivendo 1.11 alla luce della 1.12 si ottiene:

$$S = S_0 e^{-b \cdot D} \quad (1.13)$$

una versione di più semplice lettura.

E' importante sottolineare come l'immagine pesata in diffusione derivante dal segnale, tenga conto del solo movimento incoerente delle molecole d'acqua [4].

### 1.2.2 L'influenza del b-value e Apparent Diffusion Coefficient

Il  $b$ -value gioca un ruolo molto importante per quel che riguarda la determinazione di parametri strumentali: l'aumento del  $b$ -value infatti aumenta la pesatura in diffusione, riduce il SNR ed aumenta il tempo di acquisizione.

Inoltre, in contesto isotropo il *b-value* permette di calcolare l'Apparent Diffusion Coefficient (ADC). Considerando infatti la 1.13 è naturale riscriverla come:

$$\ln\left(\frac{S}{S_0}\right) = -D \cdot b \quad (1.14)$$

a questo punto è necessario fare una considerazione di carattere fisiologico. Infatti all'interno di un voxel sono presenti diverse microstrutture ciascuna caratterizzabile matematicamente con un compartimento diverso. Nell'ipotesi che i tempi di diffusione siano piccoli in modo da rendere trascurabili i fenomeni di scambio tra i voxels, l'attenuazione del segnale misurato è data da:

$$\frac{S}{S_0} = \sum_i p_i e^{-b \cdot D_i} \quad (1.15)$$

nell'impossibilità di determinare le varie frazioni molecolari e coefficienti di diffusione compartimentali si stima il coefficiente di diffusione apparente:

$$ADC = \sum_i p_i D_i \quad (1.16)$$

interpretando il segnale con *ADC* al posto di *D* e ottenendo:

$$\ln\left(\frac{S}{S_0}\right) = -ADC \cdot b \quad (1.17)$$

dove l'unica incognita è proprio *ADC*, determinabile come il coefficiente angolare di un modello lineare ( $y = mx$ ) tramite l'acquisizione di almeno due misure (ma nella pratica se ne utilizzano di più) del segnale *S*.

In questo modo è possibile realizzare delle mappe di *ADC* molto utili nell'identificazione di ischemie cerebrali e di alcuni tumori. Dove l'*ADC* è alto il segnale è ipo-intenso, ad esempio nel liquido cerebro spinale (CSF), dove l'*ADC* è basso il segnale è iper-intenso, ad esempio la materia grigia (GM). Nel caso di materia bianca (WM) è invece necessario utilizzare il tensore di diffusione.

### 1.3 Determinazione del tensore di diffusione

In DTI l'equazione 1.13 cambia tenendo conto del tensore **D** di diffusione e di un vettore **b** (il cosiddetto *b vector*) contenente le proiezioni su *x*, *y* e *z* del gradiente applicato, diventando:

$$S = S_0 e^{-\mathbf{b} \cdot \mathbf{D}} \quad (1.18)$$

da cui,

$$\ln\left(\frac{S}{S_0}\right) = - \left[ \sqrt{b_x} \sqrt{b_y} \sqrt{b_z} \right] \begin{bmatrix} D_{xx} & D_{xy} & D_{xz} \\ D_{yx} & D_{yy} & D_{yz} \\ D_{zx} & D_{zy} & D_{zz} \end{bmatrix} \begin{bmatrix} \sqrt{b_x} \\ \sqrt{b_y} \\ \sqrt{b_z} \end{bmatrix} \quad (1.19)$$

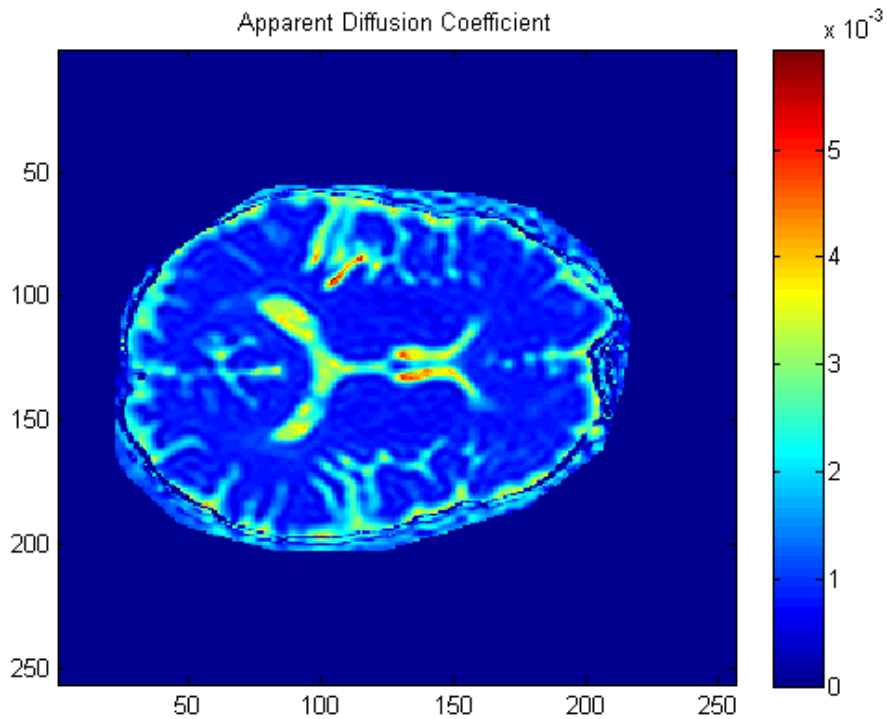


Figura 1.3: Mappa ADC su matrice 256 x 256.

e in quanto il tensore è simmetrico,

$$-\ln\left(\frac{S}{S_0}\right) = D_{xx}b_x + D_{yy}b_y + D_{zz}b_z + 2D_{xy}\sqrt{b_x}\sqrt{b_y} + 2D_{xz}\sqrt{b_x}\sqrt{b_z} + 2D_{yz}\sqrt{b_y}\sqrt{b_z} \quad (1.20)$$

definendo per convenienza,

$$\begin{aligned} \bar{b} &= [b_x, b_y, b_z, \sqrt{b_x}\sqrt{b_y}, \sqrt{b_x}\sqrt{b_z}, \sqrt{b_y}\sqrt{b_z}] \\ \bar{D} &= [D_{xx}, D_{yy}, D_{zz}, 2D_{xy}, 2D_{xz}, 2D_{yz}]^T \end{aligned} \quad (1.21)$$

può essere definita per ciascun  $b$  vector la seguente equazione, dando origine a tante immagini quanti  $b$  vector si dispongono:

$$-\ln\left(\frac{S}{S_0}\right) = \bar{b} \cdot \bar{D} \quad (1.22)$$

solitamente  $\mathbf{D}$  è una matrice simmetrica e quindi ha solo 6 incognite. Di conseguenza sono necessarie almeno 6 immagini ( $S_1, S_2, S_3, S_4, S_5, S_6$ ) registrate lungo 6 direzioni non collineari oltre all'immagine non pesata in diffusione ( $S_0$ ):

$$\begin{bmatrix} \ln S_1 \\ \ln S_2 \\ \ln S_3 \\ \ln S_4 \\ \ln S_5 \\ \ln S_6 \end{bmatrix} = \ln S_0 - \begin{bmatrix} \bar{b}_1 \\ \bar{b}_2 \\ \bar{b}_3 \\ \bar{b}_4 \\ \bar{b}_5 \\ \bar{b}_6 \end{bmatrix} \bar{D} \quad (1.23)$$

risolvendo (per ciascun voxel) il sistema di 6 equazioni e di 6 incognite 1.23 si ottengono i valori dei coefficienti  $D_{ij}$ .

In genere è opportuno scegliere le 6 direzioni in modo da campionare uniformemente lo spazio tridimensionale. Per determinare ciascuno dei vettori  $\bar{b}_i$  presenti nella 1.23, è sufficiente specificare un vettore normalizzato corrispondente ad una direzione nello spazio tridimensionale ed il *b-value* come quello espresso nella 1.12. Solitamente si usa specificare le direzioni di campionamento dello spazio tridimensionale in una matrice (tabella) le cui righe corrispondono con versori nello spazio, come lo schema di campionamento riportato di seguito:

$$b - table = \begin{bmatrix} \frac{\sqrt{2}}{2} & 0 & \frac{\sqrt{2}}{2} \\ -\frac{\sqrt{2}}{2} & 0 & \frac{\sqrt{2}}{2} \\ 0 & \frac{\sqrt{2}}{2} & \frac{\sqrt{2}}{2} \\ 0 & \frac{\sqrt{2}}{2} & -\frac{\sqrt{2}}{2} \\ \frac{\sqrt{2}}{2} & \frac{\sqrt{2}}{2} & 0 \\ -\frac{\sqrt{2}}{2} & \frac{\sqrt{2}}{2} & 0 \end{bmatrix} \quad (1.24)$$

a volte si usa aggiungere una prima riga nulla ad indicare la settima immagine senza pesatura in diffusione.

Un metodo alternativo per il calcolo veloce degli elementi del tensore di diffusione senza risolvere per ciascun voxel il sistema di equazioni 1.23 è esposto in [5], tuttavia esso non è estendibile ad approcci che prevedano un numero di gradienti (e quindi versori e direzioni) superiore a 6.

Infatti, per migliorare il SNR, viene solitamente utilizzato un numero elevato di gradienti o comunque superiore a 6. Di conseguenza il sistema di equazioni 1.23 diventa sovradeterminato ed è necessario ricorrere alla stima ai minimi quadrati lineari (least squares) per risolverlo. Ove presenti informazioni sull'errore di misura è in quel caso possibile introdurle per mezzo di pesi. In questo caso la soluzione del sistema è invece:

$$\hat{\bar{D}} = \left( \bar{\mathbf{B}}^T \bar{\mathbf{B}} \right)^{-1} \bar{\mathbf{B}}^T \frac{\ln \bar{S}}{\ln S_0} \quad (1.25)$$

dove  $\bar{\mathbf{B}}$  è l'equivalente con più direzioni (e quindi più righe) della matrice contenente i  $\bar{b}_i$  nell'equazione 1.23 (vedere equazione A.9 in appendice A). Ricollocando i 6 valori nelle relative posizioni tensoriali è possibile ricostruire (poiché simmetrico) il tensore  $\mathbf{D}$ .

## 1.4 Estrazione di informazioni dal tensore

Una prima informazione che si può facilmente estrarre dal tensore è la *mean diffusivity* (MD) data dalla media degli elementi sulla diagonale del tensore:

$$MD = \frac{\text{Tr}(\mathbf{D})}{3} = \frac{D_{xx} + D_{yy} + D_{zz}}{3} \quad (1.26)$$

questo parametro dà la diffusione media. Sfortunatamente al fine di stimarlo in maniera corretta è ancora necessario determinare completamente il tensore in quanto non è generalmente sufficiente sommare i coefficienti di diffusione ottenuti dall'acquisizione tramite impulsi di gradiente applicati separatamente sugli assi  $x$ ,  $y$  e  $z$  perché i coefficienti  $D_{xx}$ ,  $D_{yy}$  e  $D_{zz}$  non corrisponderebbero [6].

Dal tensore di diffusione è possibile inoltre ottenere tre autovettori e i relativi autovalori. I primi danno l'informazione relativa all'orientamento e determinano le direzioni degli assi dell'ellissoide di diffusione; i secondi determinano invece la lunghezza di tali assi (figura 1.4).

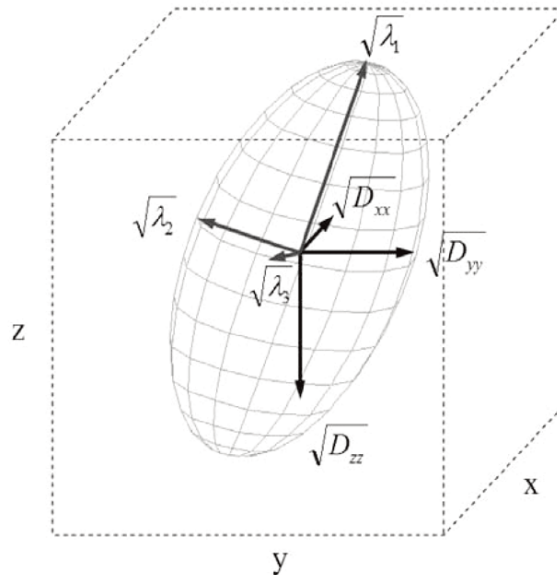


Figura 1.4: Ellissoide di diffusione. Le direzioni degli assi sono determinate dagli autovettori del tensore  $\mathbf{D}$ . Le lunghezze sono determinate dai relativi autovalori.

Solitamente si assume che la direzione locale delle fibre sia descritta dall'autovettore principale ovvero quello associato all'autovalore maggiore. Questo concetto sarà ripreso anche per la trattografia.

Tuttavia è possibile definire una serie di parametri strutturali grazie ai soli autovalori detti  $\lambda_1 \geq \lambda_2 \geq \lambda_3$  relativi agli autovettori  $\epsilon_1$ ,  $\epsilon_2$  e  $\epsilon_3$ . Un primo parametro definibile è l'ADC (vedere figura 1.3) già visto nella sezione 1.2.2:

$$ADC = \frac{\lambda_1 + \lambda_2 + \lambda_3}{3} \quad (1.27)$$

gli altri parametri vanno sotto il nome *Diffusion Anisotropy Indices*.

### 1.4.1 Indici di diffusione anisotropa

Sono stati proposti nel tempo numerosi indici per caratterizzare la diffusione anisotropa. Inizialmente vennero utilizzati ad esempio valori di ADC ottenuti in direzioni perpendicolari tramite immagini DWI, ad esempio  $ADC_x/ADC_y$ , visualizzandoli con una scala graduata di colori. Tuttavia nessuno tra i vari indici proposti rispondeva ad un parametro fisico significativo ed erano dipendenti dalla direzione del gradiente utilizzato per le acquisizioni. Poiché il grado di anisotropia non dovrebbe variare a seconda della direzione del gradiente applicato si manifestò la necessità di determinare degli indici invarianti. La scelta fu quella di utilizzare delle combinazioni degli autovalori  $(\lambda_1\lambda_2\lambda_3)$  [6].

I più utilizzati sono *Relative Anisotropy* (RA), *Fractional Anisotropy* (FA) e *Volume Ratio* (VR):

$$RA = \sqrt{\frac{\frac{1}{2} \sqrt{(\lambda_1^2 - \lambda_2^2)^2 + (\lambda_2^2 - \lambda_3^2)^2 + (\lambda_3^2 - \lambda_1^2)^2}}{\lambda_1 + \lambda_2 + \lambda_3}} \quad (1.28)$$

$$FA = \sqrt{\frac{\frac{1}{2} \sqrt{(\lambda_1^2 - \lambda_2^2)^2 + (\lambda_2^2 - \lambda_3^2)^2 + (\lambda_3^2 - \lambda_1^2)^2}}{\sqrt{\lambda_1^2 + \lambda_2^2 + \lambda_3^2}}} \quad (1.29)$$

$$VR = \frac{\lambda_1\lambda_2\lambda_3}{\left(\frac{\lambda_1+\lambda_2+\lambda_3}{3}\right)^3} \quad (1.30)$$

Queste sono le formulazioni classiche. Altre formulazioni analoghe sono disponibili ad esempio in [5]. L'indice RA è una standard deviation normalizzata e rappresenta il rapporto tra la parte anisotropa e parte isotropa del tensore  $\mathbf{D}$ ; FA dà la misura della frazione della magnitudine del tensore  $\mathbf{D}$  che può essere ascritta alla diffusione anisotropa. Infine VR rappresenta il rapporto tra il volume dell'ellissoide e il volume della sfera di raggio pari alla media degli autovalori.

Di conseguenza è possibile ottenere delle mappe RA FA e VR (vedere figure 1.5 e 1.6).

In una mappa di FA, sostanza bianca e sostanza grigia presentano un contrasto maggiore che nelle immagini pesate in  $T_1$  e  $T_2$ . Il motivo tuttavia non è ancora chiaro e si pensa possa essere correlato alla densità delle fibre assonali della sostanza bianca [7]. L'utilizzo della mappa di FA è uno dei principali strumenti per la diagnostica di tutte le malattie e problematiche che hanno a che fare con la sostanza bianca. Essa costituisce un metodo per la visualizzazione dell'anisotropia e quindi permette utili confronti per distinguere condizioni patologiche da quelle sane.

Una applicazione tecnica dell'FA riguarda invece la visualizzazione del campo vettoriale che si ottiene salvando per ciascun voxel l'autovettore principale. Moltiplicando ciascun vettore per il relativo valore di FA e visualizzandone le componenti  $x$  (R),  $y$  (G),  $z$  (B) a colori si ottiene la mappa RGB del campo vettoriale (figura 1.7).

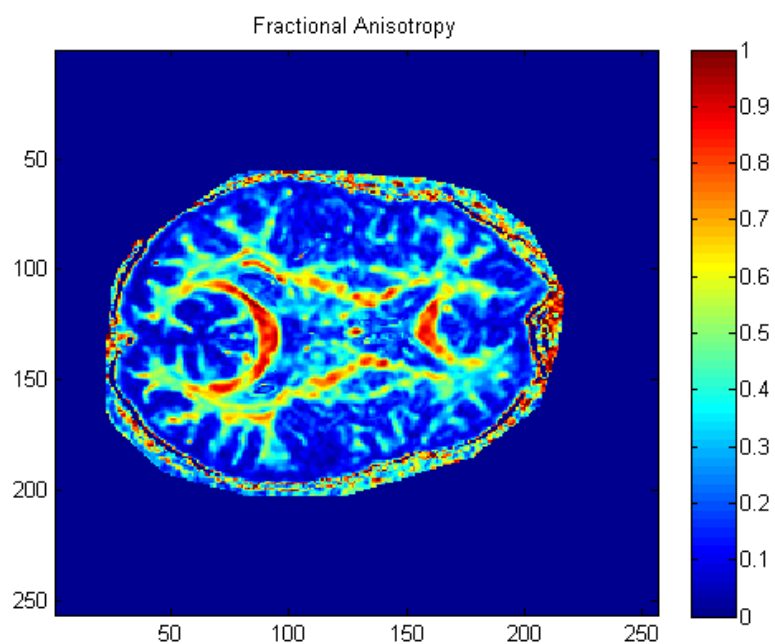


Figura 1.5: Mappa FA su matrice  $256 \times 256$ . Il confine tra sostanza bianca e sostanza grigia si attesta a circa il valore di 0.2: per  $FA \geq 0.2$  si ha sostanza bianca, per  $FA < 0.2$  si ha sostanza grigia.

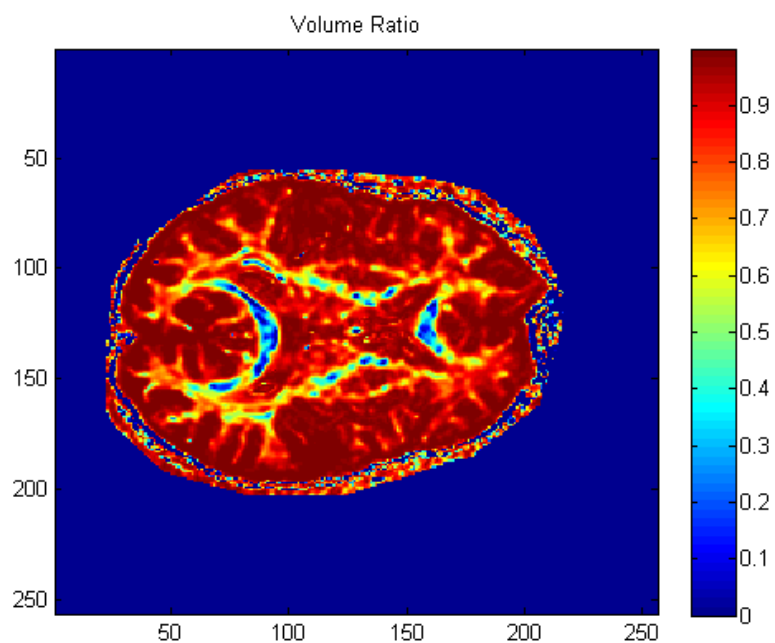


Figura 1.6: Mappa VR su matrice  $256 \times 256$ .

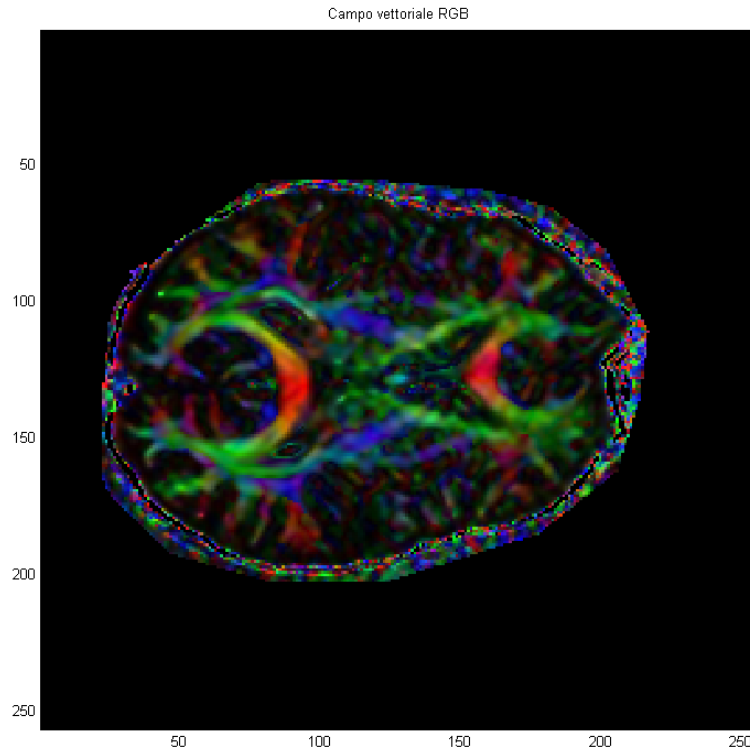


Figura 1.7: Campo vettoriale in R (x) G (y) B (z) su matrice 256 x 256.

## 1.5 I dataset utilizzati

Nei capitoli successivi si farà spesso riferimento a due dataset in particolare. Il primo è quello con matrice di dati a  $128 \times 128 \times 23$  con dimensioni del voxel pari a  $1.7188\text{mm} \times 1.7188\text{mm} \times 6\text{mm}$ . I dati si riferiscono a 10 soggetti sani e sono stati acquisiti dal Inter-University Center for Behavioural Neurosciences dell'ospedale di Verona, con uno scanner Siemens Allegra a 3T utilizzando  $TR = 5000 \text{ ms}$  e  $TE = 118\text{ms}$ . Le immagini sono state acquisite campionando lo spazio in 30 direzioni più 5 immagini non pesate in diffusione e con  $b\text{-value} = 1000\text{s}/\text{mm}^2$ .

Il secondo è quello con matrice di dati a  $256 \times 256 \times 50$  con dimensioni del voxel pari a  $0.9375\text{mm} \times 0.9375\text{mm} \times 3\text{mm}$ . I dati si riferiscono a un soggetto affetto da sclerosi multipla e sono stati acquisiti dal Department of Neurosciences del Multiple Sclerosis Centre dell'ospedale di Padova, con uno scanner Philips Achieva a 1.5T utilizzando  $TR = 15634 \text{ ms}$ ,  $TE = 25\text{ms}$  e  $TI = 3400\text{ms}$ . Le immagini sono state acquisite campionando lo spazio in 15 direzioni e con  $b\text{-value} = 800\text{s}/\text{mm}^2$ .



---

# Trattografia

## 2.1 Il punto sulla trattografia: tecniche e sviluppi

Come già detto nel precedente capitolo, la DTI è una tecnica che permette di investigare e quantificare alcuni aspetti dell'architettura cerebrale ed in particolare quelli riguardanti la materia bianca che è anisotropa. Nella tecnica utilizzata da Basser et al. i volumi DWI acquisiti da 6 o più direzioni gradiente non collineari vengono utilizzati per costruire un tensore di diffusione (vedi equazione 1.7) che serve a modellare una densità di probabilità gaussiana della diffusione [1]. Il tensore  $3 \times 3$   $\mathbf{D}$  così ricavato è simmetrico e dà informazioni sulla direzionalità e dipendenza locali della diffusione anisotropa. Dal tensore è possibile ricavare tre autovalori e tre autovettori dai quali è possibile ricavare parametri quali  $ADC$ , indici di anisotropia tra i quali  $RA$ ,  $FA$  e  $VR$  utili a segmentare ad esempio la materia bianca nel cervello visto il loro alto valore in questa sostanza. Tuttavia questi stessi indici non erano adatti a studi di connettività tra le varie regioni cerebrali e nuovi sforzi vennero investiti nello sviluppo di algoritmi trattografici. In linea di massima si distinguono due genere di approcci la cui linea di confine talvolta non è definita: quello deterministico e quello stocastico.

### 2.1.1 Approcci deterministico e stocastico

Per deterministico si intendono quegli algoritmi che si basano esclusivamente o quasi sul dato acquisito senza considerazioni sull'errore, dovuto per esempio al rumore. Solitamente puntano a generare dei tratti, ovvero delle vere e proprie fibre.

I primi algoritmi erano i cosiddetti *streamline*, che adottano la tecnica di seguire punto per punto la direzione principale di diffusione creando delle traiettorie [1, 8, 9, 10]. L'algoritmo sviluppato in questa tesi fa parte di questa categoria. Questi metodi assumono che in ciascun voxel, la direzione dell'autovettore principale coincida con la direzione media di una singola fibra. Questa assunzione è accurata se la regione trattografata è omogenea e i cambiamenti di direzione sono dell'ordine di grandezza delle dimensioni del voxel. L'incombente di eventuali errori in queste tecniche è dovuta principalmente alla presenza di rumore nel volume

DTI e all'effetto di volume parziale [11]. In particolare lungo la traiettoria ricostruita vi è un accumulo di rumore che porta a deviare rispetto al percorso reale; tale errore è tanto maggiore quanto minore è il passo di integrazione. E' inoltre chiara la dipendenza dell'errore da parametri come l'SNR, la risoluzione dell'immagine (dimensione del voxel), l'anisotropia locale e la forma della traiettoria [12].

Lazar et al. svilupparono un metodo per ridurre la dipendenza dell'autovettore principale dal rumore utilizzando l'intero tensore di diffusione  $D$  per deflettere la fibra in ingresso al punto considerato [13]: ciò verrà mostrato più in dettaglio successivamente in quanto parte integrante dell'algoritmo che verrà discusso.

Metodi più sofisticati hanno poi proposto l'utilizzo del filtraggio alla Kalman per ridurre l'effetto del rumore [14]. Altri ancora hanno sviluppato una tecnica che consente di generare tratti iterativamente basandosi sulla precedente costruzione di un grafo tridimensionale di possibili connessioni [15].

Per approccio stocastico si intendono tutta una serie di algoritmi su base probabilistica che tengono in considerazione l'errore. Se alcuni puntano ad ottenere come risultato una mappa di connettività, altri puntano ad integrare logiche di tipo bayesiano in un contesto di stramlining. Per ogni voxel, tali algoritmi modellano l'incertezza nella direzione della fibra come una densità di probabilità che utilizzano poi per definire criteri come ad esempio la massima verosimiglianza delle connessioni esistenti tra due regioni, ricorrendo solitamente all'utilizzo di metodi *Markov chain Monte Carlo* [16].

Vi sono stati studi di caratterizzazione dell'incertezza in ambito Bayesiano [17, 18], metodi bootstrap, trattografia con l'uso del *particle filtering* e campionamento di von Mises-Fisher [19].

Altre classificazioni sarebbero possibili ma non utili. Esistono soluzioni atte a risolvere le direzioni multiple delle fibre [20], approcci multi-tensore [21] ma anche altre tecniche come High Angular Resolution (HARDI) e Q-ball imaging [22], trattografia basata sulle equazioni della meccanica dei fluidi di Navier-Stokes [23] e altro ancora.

## 2.2 Propagazione del tratto

La traiettoria di una fibra può essere rappresentata da una curva che si sviluppa nello spazio tridimensionale a sua volta descrivibile come un treno o catena di vettori (figura 2.1) [18].

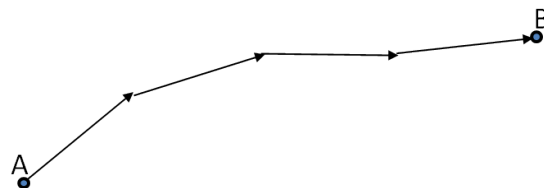


Figura 2.1: La traiettoria può essere rappresentata come un treno di vettori.

Data una traiettoria  $\mathbf{r}(s)$  parametrizzata dalla lunghezza d'arco  $s$ , la sua evoluzione è descritta dall'equazione di *Frenet* [1]:

$$\frac{d\mathbf{r}(s)}{ds} = \mathbf{t}(s) \quad (2.1)$$

dove  $\mathbf{t}(s)$  è il vettore unitario tangente a  $\mathbf{r}(s)$  in  $s$ .

E' stato detto che si assume che l'autovettore principale  $\epsilon_1$ , ovvero l'autovettore del tensore  $\mathbf{D}$  associato all'autovalore maggiore  $\lambda_1$ , giaccia parallelo alla traiettoria locale della fibra. Il passaggio successivo è quello di eguagliare il vettore tangente  $\mathbf{t}(s)$  con l'autovettore principale calcolato alla posizione  $\mathbf{r}(s)$ , ovvero imporre [1]:

$$\mathbf{t}(s) = \epsilon_1(\mathbf{r}(s)) \quad (2.2)$$

combinandola con l'equazione 2.1 si ottiene quindi:

$$\frac{d\mathbf{r}(s)}{ds} = \epsilon_1(\mathbf{r}(s)) \quad (2.3)$$

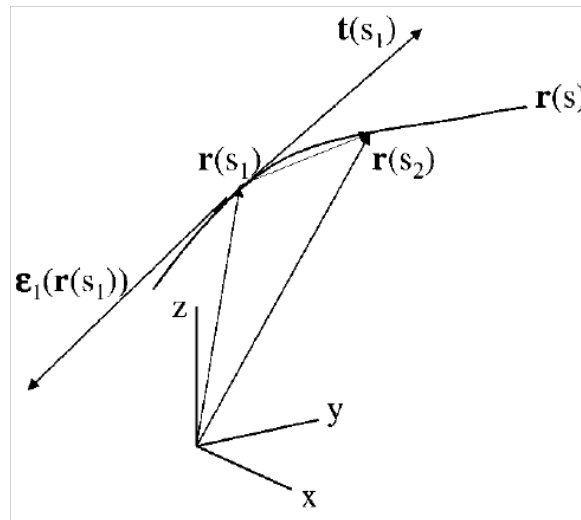


Figura 2.2: Rappresentazione della traiettoria di una fibra in materia bianca [1].

il sistema di tre equazioni differenziali implicite costituito da 2.1, 2.2 e 2.3 deve essere quindi risolto con la condizione iniziale [1]:

$$\mathbf{r}(0) = \mathbf{r}_0 \quad (2.4)$$

che specifica un punto di partenza o *seed point*.

Il sistema va risolto numericamente con metodi come ad esempio il metodo di Eulero, il metodo di Crank - Nicholson e il metodo di Runge-Kutta. Nel seguito è mostrata l'equazione di avanzamento di Eulero in avanti (esplicito) poiché utilizzata nell'algoritmo sviluppato in quanto ampiamente adottato in letteratura.

### 2.2.1 Metodo di Eulero classico

Partendo dal seed point  $\mathbf{r}(s_0)$  si valuta il tensore di diffusione  $\mathbf{D}(\mathbf{r}(s_0))$ : il tensore viene valutato su scala continua mediante interpolazione sebbene i dati si riferiscano ai voxel del volume DTI acquisito (vedere sezione 2.3).

Ottenuto il tensore se ne valuta il relativo autovettore principale  $\epsilon_1(\mathbf{r}(s_0))$ . Scelto un passo di integrazione  $\alpha$  indicativamente di lunghezza inferiore al semi-voxel, l'aggiornamento è dato da:

$$\begin{aligned}\mathbf{r}(s_1) &= \mathbf{r}(s_0) + \alpha \cdot \epsilon_1(\mathbf{r}(s_0)) \\ \mathbf{r}(s_2) &= \mathbf{r}(s_1) + \alpha \cdot \epsilon_1(\mathbf{r}(s_1)) \\ &\dots \\ \mathbf{r}(s_{i+1}) &= \mathbf{r}(s_i) + \alpha \cdot \epsilon_1(\mathbf{r}(s_i))\end{aligned}\tag{2.5}$$

la successione di punti  $\mathbf{r}(s_1), \mathbf{r}(s_1), \dots, \mathbf{r}(s_n)$ , dove  $n$  rappresenta l'ultimo elemento, costituisce il tratto di fibra propagato.

La direzione di propagazione del tratto è quindi definita ad ogni punto dall'autovettore principale ricavato come detto, nel caso dell'algoritmo sviluppato in questa tesi, tramite interpolazione (2.3). Tuttavia Lazar et al. [13], rilevano che utilizzare l'autovettore principale ha alcune limitazioni e propongono un metodo per l'aggiornamento della direzione di propagazione del tratto che va sotto il nome di *Tensor Deflection*.

### 2.2.2 Tensor Deflection

Lazar et al. [13] riprendendo un'idea di Weinstein et al. [24], identificando tre limitazioni nell'utilizzo dell'autovettore principale come direzione. La prima consiste nel fatto che il rumore nell'immagine influenza la direzione dell'autovettore principale conducendo ad un errore direzionale che si accumula lungo la fibra. In secondo luogo, al decrescere del grado di anisotropia, l'incertezza nella stima dell'autovettore principale aumenta, il che potrebbe comportare un tracciamento erroneo nei voxel in cui non c'è una forte componente direzionale (FA non alta) come ad esempio voxel nelle regioni del talamo, il fascicolo arcuato e la materia bianca subcorticale. In fine errori potrebbero essere indotti dall'effetto di volume parziale.

Come suggerisce il nome, la *Tensor Deflection* prevede di deflettere la direzione di propagazione precedente utilizzando tutto il tensore di diffusione  $\mathbf{D}$  anziché eguagliarla all'autovettore principale calcolato nel punto. La direzione in uscita dal punto  $\mathbf{v}_{out}$  ad ogni punto sarà quindi calcolata come la deflessione della direzione entrante  $\mathbf{v}_{in}$  operata dal tensore  $\mathbf{D}$  (figura 2.3(a)):

$$\mathbf{v}_{out} = \mathbf{D} \cdot \mathbf{v}_{in}\tag{2.6}$$

la deflessione sarà tanto maggiore quanto maggiore sarà l'anisotropia del tensore fino a minimizzarsi in caso di tensore perfettamente isotropo (figura 2.3(b)). Infatti riscrivendo la direzione in ingresso come:

$$\mathbf{v}_{in} = \alpha_1 \epsilon_1 + \alpha_2 \epsilon_2 + \alpha_3 \epsilon_3 \quad (2.7)$$

dove gli  $\alpha_i$  sono i pesi dei relativi autovettori ottenuti dal tensore, e moltiplicando in entrambi i lati la 2.7 per  $\mathbf{D}$  sostituendolo poi con l'equazione caratteristica  $\lambda_i \epsilon_i = \mathbf{D} \epsilon_i$ , si ottiene:

$$\mathbf{v}_{out} = \lambda_1 \left( \alpha_1 \epsilon_1 + \frac{\lambda_2}{\lambda_1} \alpha_2 \epsilon_2 + \frac{\lambda_3}{\lambda_1} \alpha_3 \epsilon_3 \right) \quad (2.8)$$

nella quale si riconoscono bene i due casi limite. Nel caso di tensore prolato ( $\lambda_1 \gg \lambda_2, \lambda_3$ ) vi è una forte deflessione:

$$\mathbf{v}_{out} \approx \lambda_1 \alpha_1 \epsilon_1 \quad (2.9)$$

nel caso invece di tensore completamente isotropo ( $\lambda_1 \approx \lambda_2 \approx \lambda_3$ ) non vi è sostanzialmente deflessione:

$$\mathbf{v}_{out} \approx \lambda_1 (\alpha_1 \epsilon_1 + \alpha_2 \epsilon_2 + \alpha_3 \epsilon_3) \equiv \lambda_1 \mathbf{v}_{in} \quad (2.10)$$

inoltre in caso di vettore entrante  $v_{in}$  parallelo o perpendicolare all'autovettore principale del tensore, non vi è alcuna deflessione (figura 2.3(c)). Ulteriori informazioni e approfondimenti sono disponibili nell'articolo di riferimento [13].

### 2.2.3 La combinazione delle due tecniche

Anche la Tensor Deflection ha tuttavia alcune controindicazioni: sebbene su tratti rettilinei sia risultata molto meno sensibile al rumore di misura e a bassi gradi di anisotropia tensoriale, su tratti curvi tende a sottostimare la curvatura rispetto allo streamlining convenzionale [13]. Una possibile soluzione al problema consiste nello ridurre il passo di integrazione. Alla luce di questo si è deciso in questa tesi di combinare le due tecniche. Sopra una certa soglia di FA si utilizza la tecnica convenzionale, mentre al di sotto di tale soglia si utilizza la Tensor Deflection. Non appena si giunge in un punto con  $FA$  superiore alla soglia si passa nuovamente ad utilizzare il metodo convenzionale e così via. Tuttavia al fine di minimizzare la sottostima si procede con un passo di integrazione (ad esempio 20 volte) inferiore a quello standard. L'aggiornamento del tratto può essere quindi descritto come segue.

$$\mathbf{r}(s_{i+1}) = \mathbf{r}(s_i) + \alpha \cdot \mathbf{direction} \quad (2.11)$$

$$\mathbf{direction} = \left\{ \begin{array}{ll} \epsilon_1^i & FA(\mathbf{r}(s_i)) \geq \text{soglia} \\ \mathbf{D}_i \cdot \mathbf{directionOld} & FA(\mathbf{r}(s_i)) < \text{soglia} \end{array} \right\}$$

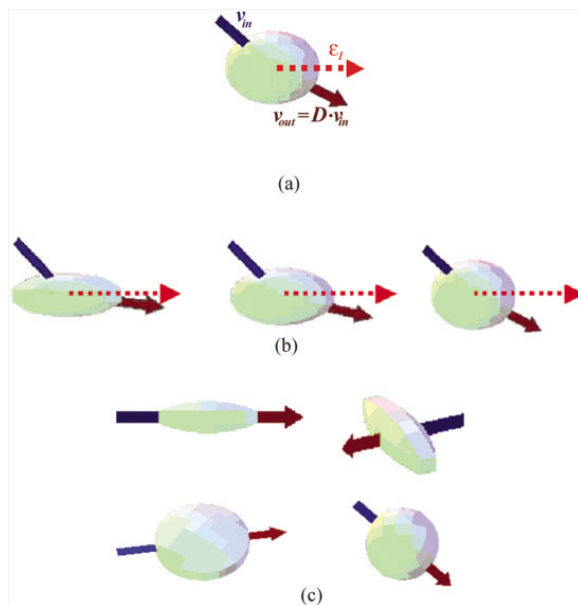


Figura 2.3: (a) Illustrazione della Tensor Deflection per un tensore simmetrico: in blu il vettore entrante, in rosso linea continua il vettore uscente e in rosso tratteggiato l'autovettore principale del tensore. (b) Illustrazione dell'effetto dell'anisotropia del tensore sulla deflessione: da sinistra verso destra, ad una diminuzione dell'anisotropia corrisponde una diminuzione della deflessione. (c) Illustrazione di quattro casi in cui non vi è deflessione alcuna. Vettore entrante parallelo o perpendicolare all'autovettore principale del tensore. Immagine da [13].

$$\alpha = \left\{ \begin{array}{ll} h & FA(\mathbf{r}(s_i)) \geq soglia \\ \frac{h}{k} & FA(\mathbf{r}(s_i)) < soglia, k > 1 \end{array} \right\}$$

## 2.3 Interpolazione

Come annunciato nelle precedenti sezioni ad ogni aggiornamento del tratto propagato si valuta il tensore per utilizzarlo nella maniera convenzionale 2.2.1 o per la Tensor Deflection 2.2.2.

Ad ogni passo si valuta spazialmente la posizione del punto,  $\mathbf{r}(s_i)$  di coordinate spaziali  $[x_r, y_r, z_r]$ , fino al quale il tratto si è propagato. Si identifica il voxel  $V_i$  di appartenenza del punto  $\mathbf{r}(s_i)$ . Di conseguenza si considerano i 26 voxel adiacenti a questo andando quindi a formare un cubo di voxel  $3 \times 3 \times 3$  (27 elementi in totale) (figura 2.4).

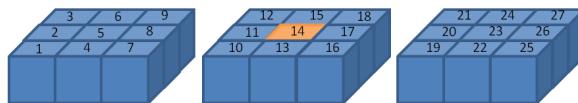


Figura 2.4: Cubo di interpolazione con 27 voxel. Evidenziato il voxel di riferimento  $V_i$ .

Si considera per convenienza che l'informazione tensoriale di ciascun voxel sia virtualmente collocata nel centro del voxel stesso. Pertanto le coordinate spaziali  $[X_{V_j}, Y_{V_j}, Z_{V_j}]$  di ciascun voxel vengono identificate con quelle del relativo centro.

A ciascuno dei tensori dei 27 elementi del cubo viene associato un peso ( $p_j, conj = 1, \dots, 27$ ) legato alla distanza tra il relativo centro ( $V_j = [X_{V_j}, Y_{V_j}, Z_{V_j}], conj = 1, \dots, 27$ ) e il punto considerato ( $\mathbf{r}(s_i) = [x_{r_i}, y_{r_i}, z_{r_i}]$ ). Il tensore di riferimento  $\mathbf{D}_i$  è il risultato della media pesata dei 27 tensori secondo la relazione:

$$\mathbf{D}_i = \frac{\sum_{j=1}^{27} p_j \cdot \mathbf{D}_j}{\sum_{j=1}^{27} p_j} \quad (2.12)$$

questo sarà il tensore dal quale verranno calcolati per il punto  $\mathbf{r}(s_i)$  tutti i parametri utili al funzionamento dell'algoritmo trattografico quali ad esempio, autovalori, autovettori, FA. Di conseguenza  $FA(\mathbf{r}(s_i))$  è il valore di FA costruito sul tensore interpolato  $\mathbf{D}_i$ .

Per il calcolo dei pesi  $p_j$  si sono scelte diverse strade. Esse si distinguono in base al fatto di non considerare le dimensioni reali del voxel, *interpolazione isotropa*; di considerare le dimensioni le dimensioni effettive in mm del voxel, *interpolazione anisotropa*; di considerare le dimensioni effettive del voxel in mm e di attribuire maggior fiducia a voxel più piccoli (dati di maggior qualità), *interpolazione anisotropa gaussiana*.

In tutti si considera la massima distanza possibile all'interno del cubo tridimensionale definito dai 27 centri voxel. Questa distanza risulta essere pari ad una volta e mezza la diagonale  $d$  del voxel. La definizione di questa distanza è necessaria al fine di ottenere dei pesi non negativi. I pesi sono quindi calcolati per ciascuno dei 27 voxel come:

$$p_j = 1.5 \cdot d - \left| V_j \bar{\mathbf{r}}(s_i) \right| \quad (2.13)$$

dove  $\left| V_j \bar{\mathbf{r}}(s_i) \right|$  sta per la distanza tra il punto considerato e il centro del j-esimo voxel del cubo.

Nel caso di interpolazione isotropa non si considerano le dimensioni effettive del voxel. La conseguenza diretta è che la diagonale del voxel assume il valore  $\sqrt{5}$  e la 2.13 diventa:

$$p_j = 1.5 \cdot \sqrt{5} - \left| V_j \bar{\mathbf{r}}(s_i) \right|_{vox} \quad (2.14)$$

tuttavia questa assunzione risulta non curarsi minimamente della dimensione dei dati. Infatti se il voxel reale ha dimensioni 1mm x 2mm x 3mm il peso calcolato con 2.14 non tiene conto del fatto che tra due centri voxel lungo l'asse z c'è una distanza di 3mm, lungo l'asse y una distanza di 2mm e lungo l'asse x una distanza di 1mm.

Per tenere conto di queste differenze è necessario considerare anziché il cubo di voxel, il cubo di dimensioni effettive in mm formato dai 27 centri voxel. Si rivela quindi necessario determinare la diagonale maggiore  $d_{mm}$  del voxel anisotropo e quindi utilizzarla in mm, ottenendo:

$$p_j = 1.5 \cdot d_{mm} - \left| V_j \bar{\mathbf{r}}(s_i) \right|_{mm} \quad (2.15)$$

relazione che nel caso di voxel isotropo di dimensione  $1\text{mm} \times 1\text{mm} \times 1\text{mm}$  coincide con la 2.14. Se  $\mathbf{r}(s_i)$  coincide con il centro del voxel  $V_j$  allora in quel caso il peso è massimo e vale  $p_j = 1.5 \cdot d_{mm}$ . Nel caso in cui invece il punto corrisponda con il vertice del voxel e si stia considerando il peso per il voxel che risiede al vertice opposto del cubo  $3 \times 3 \times 3$  allora il peso per quel voxel assumerà valore nullo. Il massimo peso sarà quello associato al voxel  $V_i$  di appartenenza del punto  $\mathbf{r}(s_i)$ , ovvero quel  $p_j$  con  $j = i$ . Il minimo peso sarà invece associato al voxel che più dista dal punto  $\mathbf{r}(s_i)$ .

Dopo una brevissima considerazione sugli effetti dell'interpolazione (2.3.1), verrà esposto cosa si intende per interpolazione anisotropa gaussiana (2.3.2).

### 2.3.1 Considerazioni sull'interpolazione e algoritmo FACT

L'interpolazione è un aspetto piuttosto controverso in letteratura. I motivi principali riguardano il fatto che i dati DTI sono acquisiti su una matrice discreta di voxel. L'utilizzo dell'interpolazione porta quindi ad estendere l'informazione su di una trama continua (sistema di coordinate continuo) andando di fatto a generare dati laddove non esistono.

L'algoritmo *FACT* (*Fiber Assignment by Continuous Tracking*) largamente utilizzato in software specifici come ad esempio dtiStudio [25], non utilizza di fatto l'interpolazione, bensì il tratto viene semplicemente propagato seguendo la direzione dell'autovettore principale del voxel; qualora il tratto intercetti il confine tra due voxel adiacenti la direzione viene cambiata seguendo quindi l'autovettore principale del nuovo voxel [26]. Questo approccio permette una notevole velocità computazionale ed è totalmente basato sui dati.

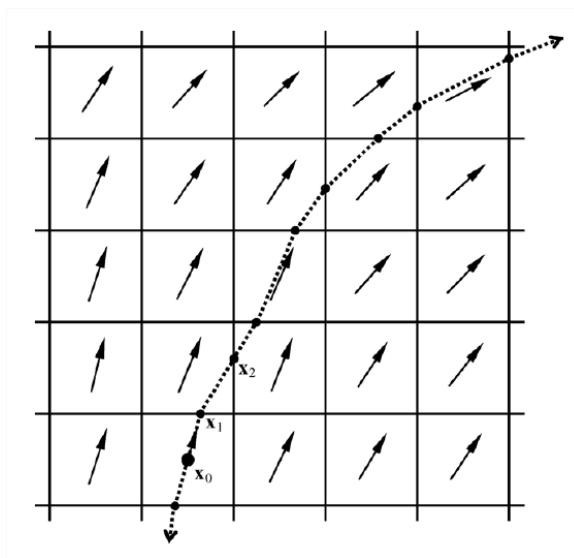


Figura 2.5: Approccio utilizzato nell'algoritmo FACT. Immagine tratta da [26].

Tuttavia in questa tesi, la convinzione che supporta l'algoritmo sviluppato che si basa sull'interpolazione, è che il semplice utilizzo dei dati non consenta di esaltare a pieno le potenzialità

trattografiche. I dati voxel sono dati medi relativi ad una porzione di cervello delle dimensioni del voxel stesso. Con questa premessa è impossibile pensare ad una trattografia con accuratezza subvoxel.

Tuttavia è irrealistico pensare che un punto che si trovi al confine tra due voxel adiacenti sia esclusivamente influenzato dai dati tensoriali relativi al voxel di appartenenza, tanto più che questi rappresentano un dato medio. Questa considerazione è portata al limite quando si pensa a voxel di grandi dimensioni ad esempio 5mm x 5mm x 5mm: la diffusione ai vertici opposti del voxel viene considerata la stessa. Nel cervello in un cubo di queste dimensioni ci sono miliardi di fibre. Questa limitazione è ben nota tant'è che si parla di trattografare dei fasci di fibre (*fiber bundle*) e non fibre. Tuttavia la considerazione appena fatta regge anche in questo caso.

In questa sede l'interpolazione è quindi vista come un utile strumento per considerare l'influenza dei vari voxel nei dati relativi a ciascun punto. Un punto sul confine tra due voxel adiacenti deve poter essere influenzato da entrambi nello stesso modo. I pesi individuati precedentemente (2.3) hanno proprio questo scopo.

L'interpolazione suscita però anche delle perplessità. Considerando ancora una volta voxel di grandi dimensioni si può essere tentati di dire che non ha senso interpolare dati su così grandi distanze. Si rivela quindi necessario operare un compromesso tra un approccio *FACT* e l'interpolazione di tipo anisotropo. La scelta deve essere quella di basarsi maggiormente sui dati quanto più questi sono di qualità (voxel piccoli). Si andrà cioè ad interpolare maggiormente dati più precisi (voxel piccoli) e si tenderà ad interpolare in misura minore dati poco precisi (voxel grandi). Un tentativo in questa direzione è rappresentato dall'interpolazione anisotropa gaussiana 2.3.2.

### 2.3.2 Interpolazione Anisotropa Gaussiana

In questo tipo di interpolazione si valuta il peso estratto dalla relazione 2.15 secondo una funzione gaussiana con media  $1.5 \cdot d_{mm}$  e standard deviation  $1/d_{mm}$ :

$$p_{j_{gaussiano}} = \frac{d_{mm}}{\sqrt{2\pi}} e^{-d_{mm}^2 \frac{(p_j - 1.5 \cdot d_{mm})^2}{2}} \quad (2.16)$$

dove  $p_j$  è il peso ottenuto dalla relazione 2.15. In questo modo più un peso  $p_j$  si discosta dal valore medio della gaussiana  $1.5 \cdot d_{mm}$  (il che corrisponde ad un punto  $\mathbf{r}(s_i)$  distante dal voxel  $V_j$  considerato), meno esso verrà considerato. Viceversa più il punto considerato si trova vicino al centro voxel  $V_j$  (il massimo assoluto si ha sempre per  $V_j = V_i$ ), più esso sarà considerato.

Regolando il valore della standard deviation è possibile tenere conto l'ampiezza della gaussiana. In particolare per valori piccoli si ottiene una campana stretta, il che equivale al fatto che piccoli scostamenti di  $p_j$  dalla media, corrispondono a forti decrementi del suo peso. Viceversa a valori grandi di standard deviation, corrisponde una campana più larga ed anche a grandi scostamenti di  $p_j$  dalla media corrispondono solo deboli decrementi del suo peso.

Questo significa che l'utilizzo di una grande standard deviation vuol dire interpolare di più che con l'utilizzo di un valore minore.

Scegliendo come standard deviation il reciproco della diagonale maggiore del voxel si esprime la volontà di interpolare maggiormente in presenza di dati più precisi (voxel e  $d_{mm}$  più piccoli) e di interpolare in maniera minore, tendendo alla non interpolazione, in presenza di dati poco precisi (voxel e  $d_{mm}$  più grandi). In generale è possibile scegliere come standard deviation della 2.16 un multiplo di quella mostrata:

$$\sigma = \frac{k}{d_{mm}} \quad (2.17)$$

con  $k > 1$  si regola la dipendenza della standard deviation dalla diagonale maggiore del voxel.

## 2.4 Altre considerazioni trattografiche

La strategia che si applica per generare i tratti è quella che viene comunemente definita *approccio esaustivo* o *a forza bruta*. Ciascun voxel con  $FA$  superiore ad una certa soglia ed interno ad una maschera cerebrale definita dall'utente, viene utilizzato come seed point. Questa tecnica offre il vantaggio che ciascun voxel può essere attraversato da più di una fibra. Inoltre, a meno che non si desideri una trattografia whole brain, verranno visualizzate le sole fibre passanti per una ROI (region of interest) definita dall'utente.

Nel trattografare è necessario prendere però alcuni altri accorgimenti. In primo luogo la direzione di propagazione del tratto deve essere coerente. Una volta scelta la direzione di propagazione è necessario controllare che il nuovo autovettore principale calcolato non sia di verso opposto in modo da evitare passi avanti e passi indietro nel cammino di tracciamento della fibra. Per eseguire questo controllo è sufficiente eseguire il prodotto interno tra la direzione attuale e la direzione precedente; se il risultato è positivo le direzioni sono coerenti, in caso contrario è necessario invertire il segno della direzione attuale.

Se

$$\mathbf{direction}^T \cdot \mathbf{directionOld} < 0$$

allora

$$\mathbf{direction} = -\mathbf{direction}$$

Tuttavia, per ciascun seed point, è desiderabile propagare il tratto in entrambe le direzioni possibili: ovvero terminata la trattografia nel verso dell'autovalore principale calcolato nel seed point, si procede all'inversione del segno per propagare un tratto anche nel verso opposto.

Un'altra considerazione da fare riguarda gli autovalori e autovettori del tensore. Quando si calcolano infatti gli autovalori, essi vengono ordinati in ordine decrescente  $\lambda_1$ ,  $\lambda_2$  e  $\lambda_3$  e conseguentemente i relativi autovettori  $\epsilon_1$ ,  $\epsilon_2$  e  $\epsilon_3$ . Tuttavia può accadere (anche se non

frequentemente) che a seguito SNR basso l'ordinamento non venga eseguito correttamente secondo il vero valore bensì risulti falsato dal rumore.

### 2.4.1 Criteri di arresto

L'algoritmo di trattografia necessita di criteri d'arresto che definiscano le condizioni per quali non è più possibile propagare il tratto. La prima di queste condizioni riguarda il grado di anisotropia della regione raggiunta dal tratto: quindi nel caso la  $FA$  (si ricorda che si tratta di quella risultante dal tensore interpolato) risulti inferiore ad una certa soglia, il tratto viene fermato. Generalmente in letteratura si utilizza come soglia  $FA = 0.18$ , valore che permetterebbe di discriminare tra materia bianca anisotropa ( $FA \geq 0.18$ ) e materia grigia isotropa ( $FA < 0.18$ ). È utile in questa sede fare un'ulteriore considerazione: dal momento che la  $FA$  è calcolata a partire dal tensore interpolato, può accadere che dei tratti che raggiungono un punto in un voxel con  $FA \geq 0.18$  vengano invece arrestati in quanto la  $FA$  interpolata è inferiore a tale soglia. Esiste anche il caso contrario, tuttavia questo rientra nell'ottica di quanto precedentemente discusso nella sezione 2.3.1.

Per evitare di incorrere nel problema di un errato ordinamento degli autovalori a causa del rumore (sezione 2.4) è necessario effettuare un controllo sull'angolo di orientamento tra due direzioni successive. Se la differenza in angolo tra due direzioni successive è troppo elevata e supera un valore fissato come soglia è necessario segnalare un errore o fermare la trattografia [1]. Tuttavia la soglia deve essere direttamente rapportata al passo di integrazione utilizzato. Se ad esempio il passo di integrazione è  $\alpha = 1\text{voxel}$  è assai probabile che nell'arco di un voxel (tanto più se questo ha dimensioni in mm molto grandi) due direzioni successive differiscano angolarmente per più di una soglia fissata ad esempio a  $60^\circ$ . Al contrario se si utilizza un passo di integrazione molto piccolo, ad esempio  $\alpha = 0.1\text{voxel}$ , una soglia di  $60^\circ$  risulta troppo conservativa. Quindi la scelta della soglia angolare deve essere ponderata sul passo di integrazione. Ad esempio impostare una soglia di  $40^\circ$  con  $\alpha = 0.4\text{voxel}$ , significa affermare che si tollerano cambiamenti di direzione di un massimo di  $40^\circ$  nell'arco di una distanza di 0.4 voxel. Il principio sin qui descritto costituisce il secondo criterio d'arresto adottato.

Al fine di consentire una maggiore libertà nell'impostazione della soglia angolare tra due direzioni successive, in questa tesi è stato inserito un criterio di arresto supplementare sull'angolo. In particolare è stato inserito un controllo sull'angolo che riguarda la differenza angolare lungo un tratto di fibra superiore in lunghezza al passo di integrazione scelto. In questo modo è possibile arrestare l'algoritmo ad esempio specificando che non vi sia un cambiamento di direzione superiore a  $70^\circ$  nell'arco di una distanza di 1.5 voxel lungo il tratto. In Bassar et al. [1] sono presenti altri criteri. In particolare un criterio prevede che se l'autovettore principale del tensore in ingresso non è quello più collinare, tra gli autovettori del tensore, con la direzione precedente è necessario terminare il tratto. Tuttavia in questa sede non è stato implementato in quanto si ritiene che in tal modo si limiti la variabilità di traiettoria del tratto.

Altri criteri strettamente strutturali, riguardano lo stop del tratto qualora esso raggiunga i limiti della maschera cerebrale entro la quale si applica l'algoritmo o eventualmente, in mancanza di questa, il tratto raggiunga i limiti del volume DTI acquisito.

---

## Risultati su dati simulati

### 3.1 I dataset simulati

Per testare le performance dell'algorithmo sviluppato sono stati utilizzati dei data set simulati disponibili sul sito dell'Università di Cardiff [27] e realizzati dal *Diffusion and Perfusion study group* dell'ISMRM [28]. Questi data set sono disponibili con vari valori di  $SNR$ . Tra le tante geometrie disponibili ne sono state scelte tre in particolare, corrispondenti a situazioni frequenti nell'anatomia cerebrale e di difficile elaborazione trattografica: branching, curve crossing e straight crossing. Nel seguito del capitolo queste verranno discusse singolarmente. Poiché si utilizza un approccio a forza bruta (vedere 2.4) ci si aspettano in generale dei buoni risultati visivi, tuttavia il rischio maggiore è quello di ottenere tratti discontinui in prossimità dei vari punti di intersezione. Per questo motivo le geometrie più difficili dovrebbero essere le due denominate crossing. In aggiunta in queste, un altro fattore da valutare è se le fibre rimangono coerenti con il tratto di appartenenza. In altri termini, se due fibre si incrociano è necessario che i tratti di ciascuna di esse rimangano coerenti con la fibra di appartenenza anche dopo il punto di intersezione.

Per questi test simulati non è stata attivata l'opzione per la propagazione del tratto via Tensor Deflection, in quanto lo scopo primo era quello di valutare le sole performance dell'algorithmo su valori medio-alti di  $FA$ . Nella pratica si è stabilito infatti di utilizzare la Tensor Deflection solo in zone con  $FA$  non superiore a 0.18 e non inferiore a 0.14-0.16, allo scopo di propagare il tratto anche in aree debolmente anisotrope (materia grigia) al fine di non perdere traccia di quei tratti che a causa di rumore o delle strutture limitrofe, manifestino lungo il loro corso zone a bassa anisotropia.

L'algorithmo è stato impostato con un passo di integrazione  $\alpha = 0.4voxel$ , una soglia per l'angolo di  $60^\circ$  ed una lunghezza per la valutazione dell'angolo lungo un tratto superiore al passo di integrazione pari ad  $1voxel$ . Data la natura isotropa dei voxel simulati, è stata utilizzata l'interpolazione isotropa (vedere 2.3).

Altre valutazioni su dati simulati sono esposte nell'appendice A, in cui si mostra una semplice realizzazione di un simulatore di traiettorie e la generazione del relativo campo tensoriale

e segnale MRI.

## 3.2 Branching

Per *branching*, si intende la divisione di un fascio di fibre che corrono parallelamente ad una direzione, in due o più fasci. Il tutto è immerso in un background omogeneamente anisotropo. Nelle figure 3.1 e 3.2 sono riportate le immagini anatomica e la mappa FA, rispettivamente per i casi di assenza di rumore e  $SNR = 1/7$ .

Come si nota dalla barra del colore, a seguito dell'aggiunta di rumore vi è una variazione di  $FA$  di circa  $\pm 0.15$  rispetto al massimo e il minimo della scala.

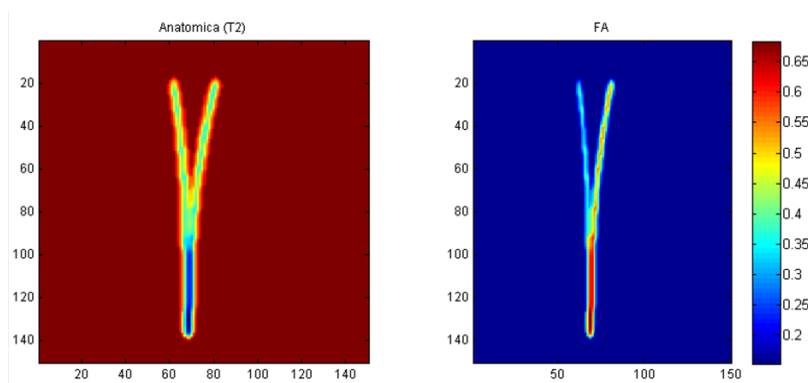


Figura 3.1: Branching, no rumore: immagine anatomica (sx) e relativa FA calcolata (dx).

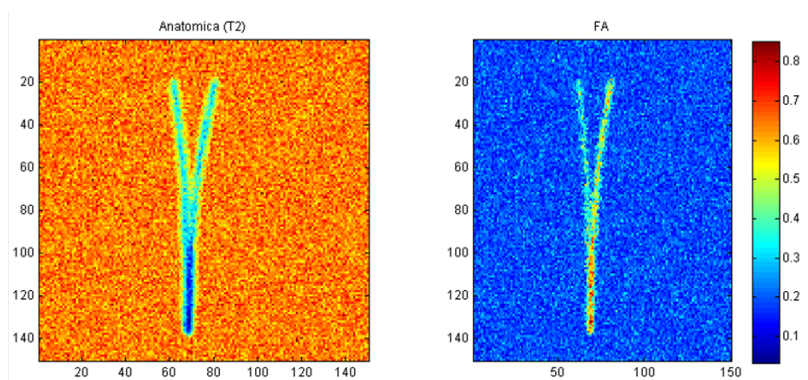


Figura 3.2: Branching,  $SNR = 1/7$ : immagine anatomica (sx) e relativa FA calcolata (dx).

In questo caso sono attesi dei buoni risultati, ovvero che dal fascio primario le fibre si dividano circa equamente nei fasci secondari senza interruzioni brusche in corrispondenza del punto di separazione.

Come si può vedere da figura 3.3, solo una minima parte di fibre si arresta in prossimità della biforcazione in quanto, probabilmente, la trattografia non consente di seguire correttamente la curvatura e viene fermata a causa del raggiungimento di una zona a bassa  $FA$ . Questo vale sia in presenza (fig 3.3(b)) di rumore che in assenza (fig 3.3(d)).

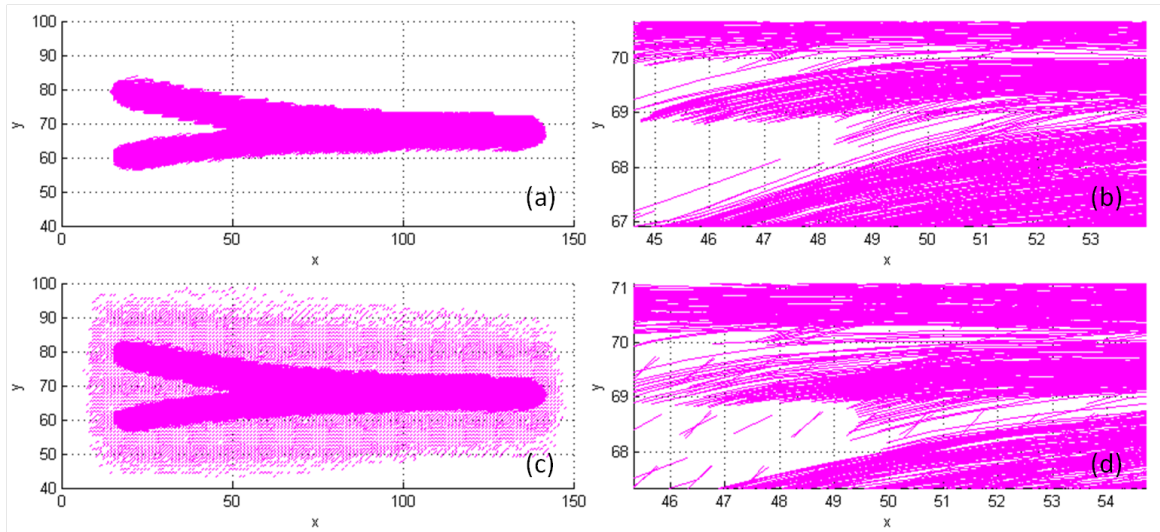


Figura 3.3: (a) e (b) Fibre branching e zoom, no rumore. (c) e (d) Fibre branching e zoom,  $SNR = 1/7$ . Immagine sottocampionata 1 out of 3 tratti.

In termini visivi le differenze tra il caso senza rumore e quello con rumore riguardano principalmente la comparsa di tratti molto corti al di fuori dell'area della fibra. Queste possono essere facilmente filtrate selezionando i soli tratti con lunghezza superiore ad un determinato valore.

In termini quantitativi, difficilmente apprezzabili dalle immagini, è possibile comparare il numero di fibre totali e la lunghezza media delle fibre. In assenza di rumore si ottengono 11166 fibre di lunghezza media pari a 183.0914 elementi di entità pari al passo di integrazione  $\alpha$  utilizzato. Con rumore si ottengono 10379 fibre con una lunghezza media pari a 180.2908 elementi.

In questo caso la differenza principale sta in un ridotto numero di fibre trattografate nel caso di  $SNR = 1/7$ , dovuta principalmente al fatto che all'interno della geometria della fibra vi sono parecchie fibre di lunghezza molto ridotta. Ciò a causa del rumore che porta a grandi differenze in angolo tra due autovettori principali successivi: infatti la grande maggioranza di questi tratti ha termine a causa del superamento della soglia angolare imposta.

La differenza è bene espressa in figura 3.4, dove, per tre slice significative, sono evidenziati in rosso i voxel attraversati da sole fibre del data set privo di rumore, in blu i voxel attraversati dalle sole fibre del data set rumoroso e in verde i voxel attraversati da entrambe. le fibre considerate e visualizzate sono tutte e sole quello di lunghezza superiore ai quattro elementi. Come si può vedere, il branching di sinistra nella slice iniziale del volume (che ha valori molto bassi di FA) (figura 3.4(a)), è quasi interamente composto da fibre non rumorose, segno che in corrispondenza di bassi valori di FA la trattografia adottata è più sensibile al rumore. Tuttavia le slice centrali sono ben ricostruite (figura 3.4(b)) anche nel caso rumoroso. La presenza di rumore va però a generare delle fibre molto corte ma di lunghezza superiore ai quattro elementi in tutta la regione del volume descritta dalla maschera utilizzata

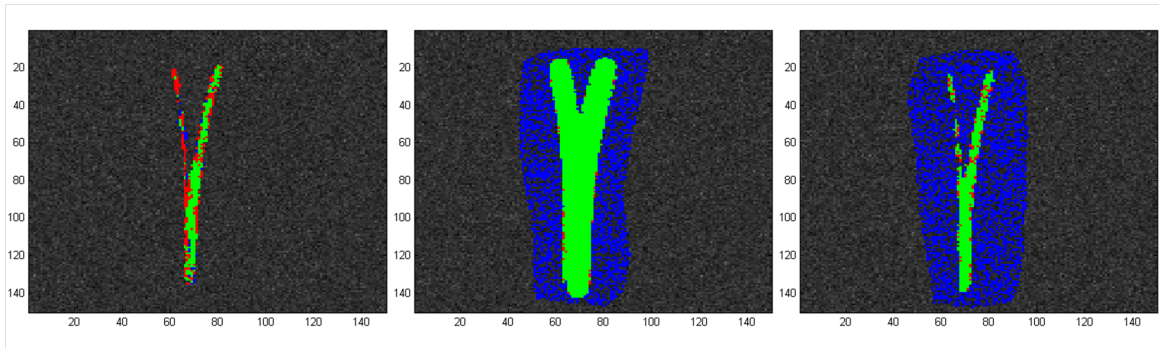


Figura 3.4: Branching: da sinistra verso destra, una slice all’inizio del volume (a), una slice centrale (b) e una alla fine (c) del volume simulato. In rosso i voxel noise free, in blu i voxel  $SNR = 1/7$  e in verde i voxel comuni. Minima lunghezza delle fibre = 4 elementi.

(distinguibile dall’alone blu, figura 3.4 (b) e (c)).

### 3.3 Curve Crossing

Per *curve crossing* si intendono due tratti curvi che si incrociano nel mezzo, ciascuno dei quali ha valori di  $FA$  leggermente diversi. Il tutto immerso in un background omogeneamente anisotropo. Nelle figure 3.5 e 3.6 sono riportate le immagini anatomica e la mappa  $FA$ , rispettivamente per i casi di assenza di rumore e  $SNR = 1/7$ .

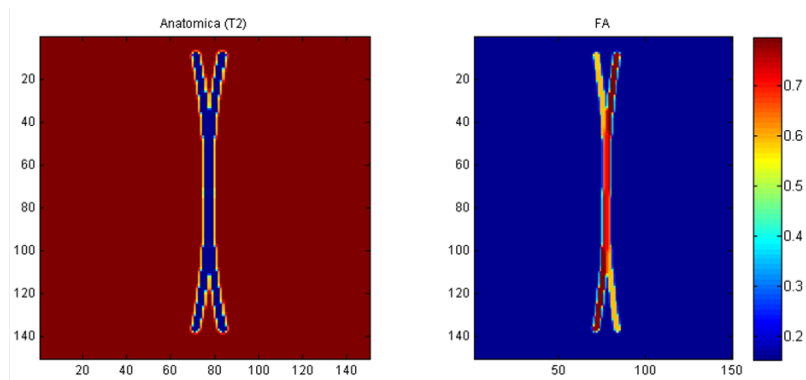


Figura 3.5: Curve Crossing, no rumore: immagine anatomica (sx) e relativa  $FA$  calcolata (dx).

La parte più interessante da visualizzare in questo caso è la zona centrale delle fibre trattegrate ovvero quella corrispondente al punto di incrocio. In questo caso le fibre dovrebbero idealmente attraversare l’incrocio seguendo valori di  $FA$  coerenti secondo la mappa in figura 3.5. Tuttavia una parte dei tratti incidenti seguirà la fibra errata percorrendo una traiettoria ad arco anziché pseudo-sigmoidale.

Le figure 3.7 e 3.8 mostrano tuttavia delle eccezioni a questa tendenza, sebbene evidenzino anche degli errori nei punti di branching del tutto simili a quelli discussi nella sezione 3.2.

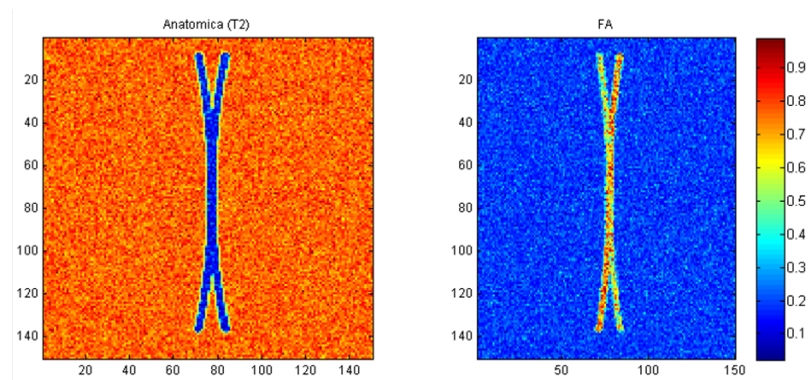


Figura 3.6: Curve Crossing,  $\text{SNR} = 1/7$ : immagine anatomica (sx) e relativa FA calcolata (dx).

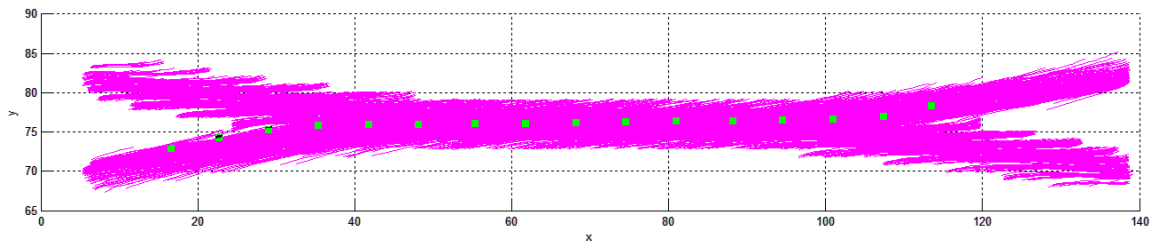


Figura 3.7: Fibre, Curve Crossing, no rumore: in evidenza un tratto che attraversa correttamente il centro.

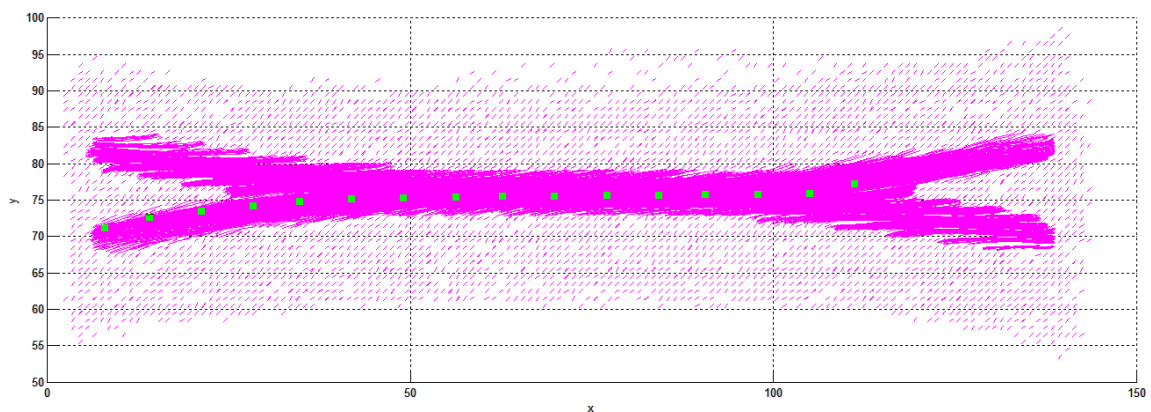


Figura 3.8: Fibre, Curve Crossing,  $\text{SNR} = 1/7$ : in evidenza un tratto che attraversa correttamente il centro.

Quantitativamente le fibre con lunghezza superiore a quattro elementi, trattografate in assenza di rumore, sono 4002 ed hanno una lunghezza media pari a 130.3266 elementi. Le corrispettive nel caso rumoroso sono invece 3991 con una lunghezza media pari a 121.1538 elementi. I risultati sono sostanzialmente comparabili così come mostrato anche in figura 3.9.

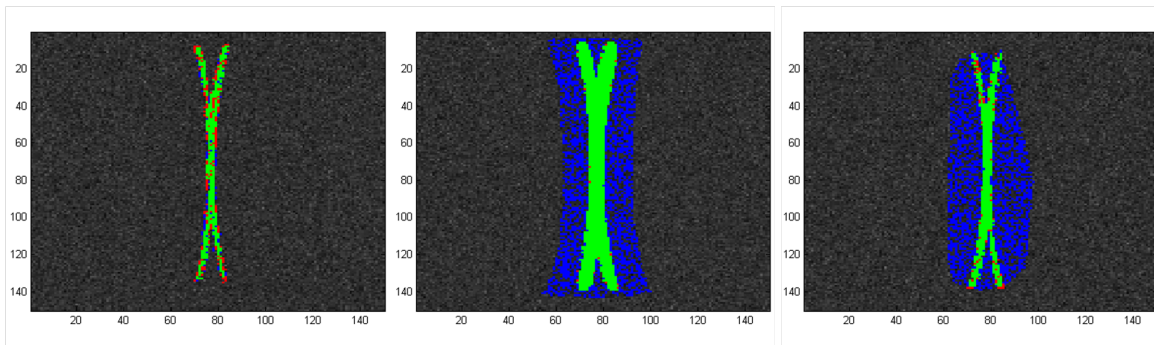


Figura 3.9: Curve crossing: da sinistra verso destra, una slice all’inizio del volume (a), una slice centrale (b) e una alla fine (c) del volume simulato. In rosso i voxel noise free, in blu i voxel  $SNR = 1/7$  e in verde i voxel comuni. Minima lunghezza delle fibre = 4 elementi.

### 3.4 Straight Crossing

Per *straight crossing* si intendono due tratti rettilinei che si incrociano nel mezzo, ciascuno dei quali ha valori di  $FA$  leggermente diversi. Il tutto immerso in un background omogeneamente anisotropo. Nelle figure 3.10 e 3.11 sono riportate le immagini anatomica e la mappa  $FA$ , rispettivamente per i casi di assenza di rumore e  $SNR = 1/7$ .

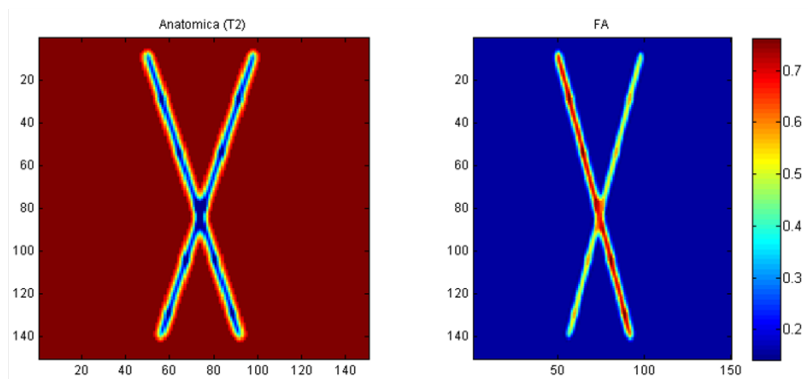


Figura 3.10: Straight Crossing, no rumore: immagine anatomica (sx) e relativa  $FA$  calcolata (dx).

Anche in questo caso la parte più interessante da visualizzare è la zona corrispondente al punto di incrocio. In questo caso le fibre dovrebbero idealmente attraversare dritta l’incrocio seguendo valori di  $FA$  coerenti secondo la mappa in figura 3.10. Analogamente a quanto accade per il curve crossing, molti tratti mantengono una traiettoria curva e non attraversano il punto di intersezione delle fibre. Nelle figure 3.12 e 3.13 sono evidenziati un caso di corretto attraversamento ed uno di errato attraversamento. In questo caso non è stato riportato il caso grafico con rumore in quanto non aggiunge informazione a quanto già detto.

Quantitativamente si contano 13205 tratti di lunghezza media pari a 119.95 elementi in assenza di rumore, mentre si contano 11644 tratti di lunghezza media pari a 116.82 elementi

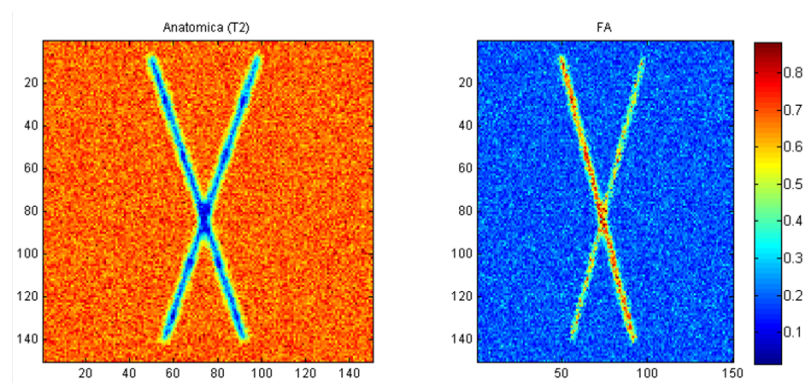


Figura 3.11: Straight Crossing,  $\text{SNR} = 1/7$ : immagine anatomica ( $s_x$ ) e relativa FA calcolata ( $d_x$ ).

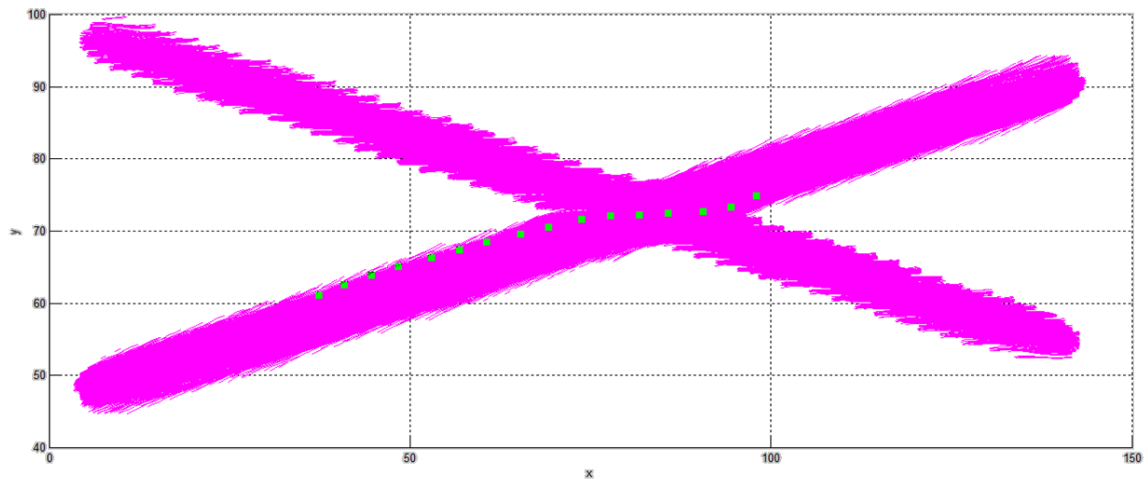


Figura 3.12: Fibre, Straight Crossing, no rumore: in evidenza un tratto che attraversa correttamente il centro.

in caso di rumore. I dati sono sempre considerati per i soli tratti che superano i 4 elementi di lunghezza. La differenza nel numero totale è ancora una volta da ricercarsi nell'elevato numero di tratti trattografati all'interno della geometria della fibra che, a causa del rumore sono di lunghezza inferiore alla soglia di 4 elementi. Questa differenza numerica è ben evidenziata in figura 3.14.

Come si nota in figura 3.14 a sinistra, la slice iniziale del volume è ricostruita interamente solo in caso di assenza di rumore (pixels rossi).

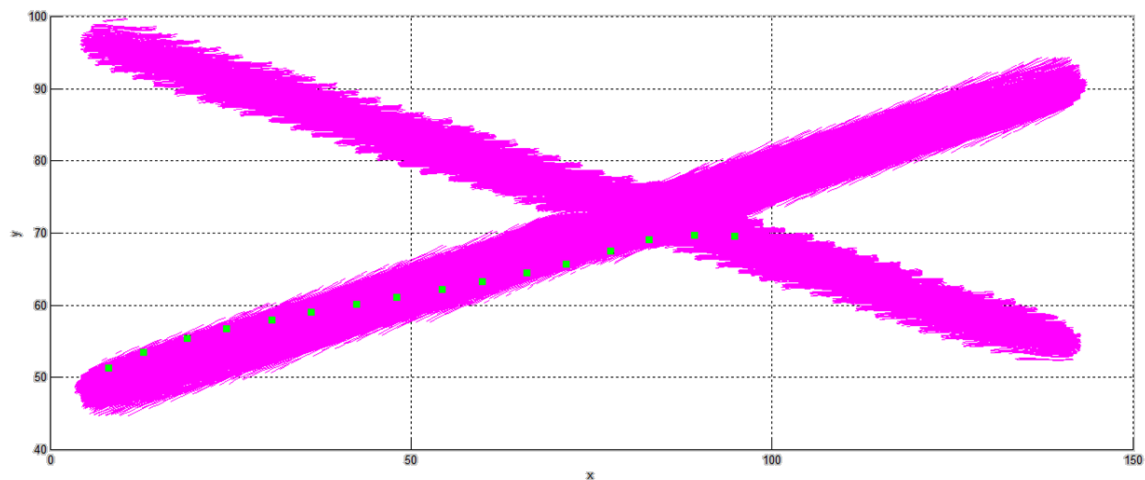


Figura 3.13: Fibre, Straight Crossing, no rumore: in evidenza un tratto che non attraversa correttamente il centro.

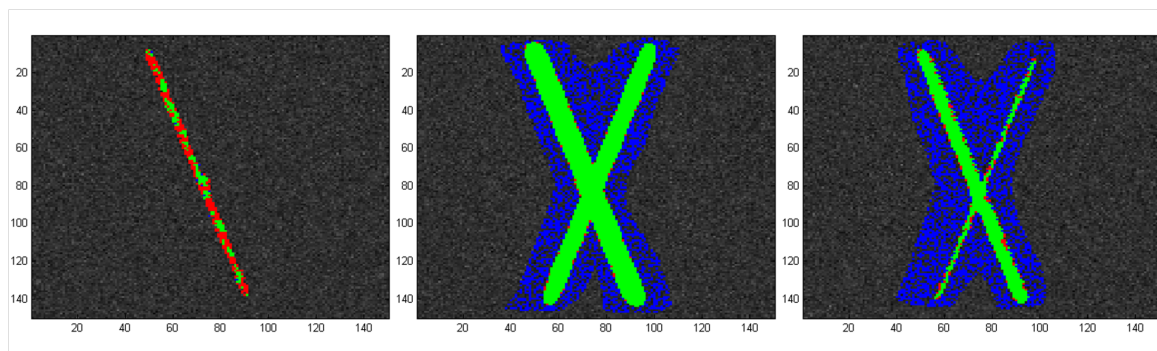


Figura 3.14: Straight crossing: da sinistra verso destra, una slice all'inizio del volume (a), una slice centrale (b) e una alla fine (c) del volume simulato. In rosso i voxel noise free, in blu i voxel  $SNR = 1/7$  e in verde i voxel comuni. Minima lunghezza delle fibre = 4 elementi.

---

## Risultati su dati reali

In questo capitolo verranno presentati dei risultati relativi all'applicazione ai dati reali dell'algoritmo sviluppato. In particolare verranno esposte le principali differenze sussistenti tra i vari tipi di interpolazione esposti nella sezione 2.3, quindi verranno presentati, a puro titolo illustrativo, alcuni risultati riguardanti la trattografia del corpo calloso, una struttura cerebrale ampiamente trattata in letteratura. Quindi verrà presentato un confronto con i risultati del software specifico dtiStudio [25].

### 4.1 Differenze tra i tipi di interpolazione

Al fine di valutare le differenze tra i vari tipi di interpolazione è stato scelto di applicare l'algoritmo su dati reali in quanto meglio rappresentativi, rispetto ai dati simulati, le situazioni di normale applicazione della trattografia. In particolare risulta difficile trovare (e realizzare) data set simulati, e non è lo scopo di questa tesi, che bene rappresentino la complessità delle fibre nervose. Un altro problema è quello di simulare efficacemente la matrice di dati acquisita durante una vera risonanza magnetica ed in particolare l'acquisizione di voxel anisotropi e la successiva post-elaborazione.

D'altro canto utilizzando dati reali è possibile soltanto esprimere considerazioni di carattere generale.

La valutazione delle differenze tra i tipi di interpolazione in particolare quelle anisotropa ed anisotropa gaussiana (vedere 2.3.2) non può essere svolta basandosi su trattografie di ampie regioni cerebrali (ad esempio l'intero corpo calloso) e soprattutto di regioni omogenee con alti valori di  $FA$ . Infatti se nel primo caso è molto difficile distinguere differenze dato l'elevatissimo numero di fibre, nel secondo caso le differenze tra le interpolazioni verrebbero appiattite in quanto la regione è omogenea.

La scelta della regione da testare è quindi ricaduta su di una porzione cerebrale al confine tra materia bianca e materia grigia di modo da esaltare le differenze. Molti data set sono stati utilizzati ma in questa sede verrà presentato solo un caso rappresentativo.

La roi della porzione scelta è visibile in figura 4.1 che si riferisce alla slice 11 di un volume

con matrice di acquisizione  $128 \times 128 \times 23$  con dimensioni del voxel pari a  $1.7188\text{mm} \times 1.7188\text{mm} \times 6\text{mm}$ , quindi fortemente anisotropo. I dati sono stati acquisiti con 35 direzioni di gradiente (vedere sezione 1.3).

Trattografie eseguite con passo di integrazione  $\alpha = 0.4\text{voxels}$ , soglia angolare  $40^\circ$ , lunghezza per il calcolo dell'angolo pari ad 1 voxel. Le unità di misura degli assi sono da intendersi in voxels dimensionati secondo le dimensioni effettive in mm.

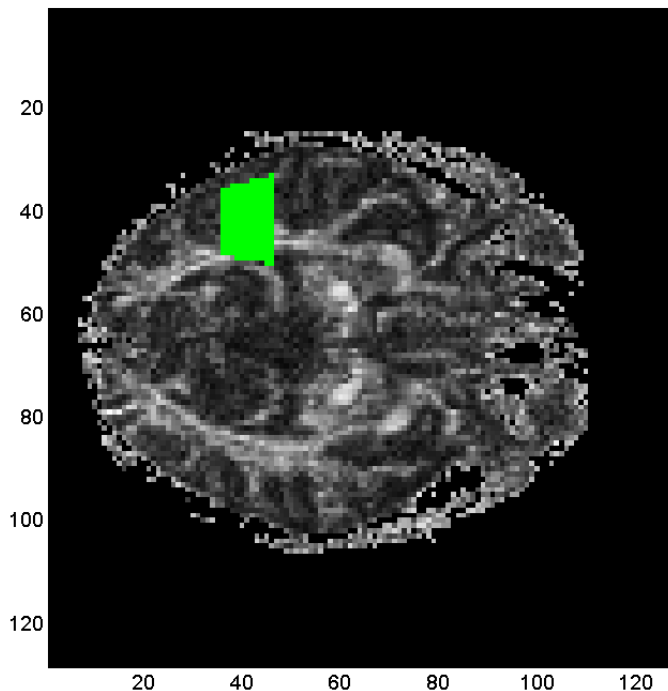


Figura 4.1: ROI al confine tra materia bianca e materia grigia, slice 11.

Come si può vedere dalle immagini presenti in figura 4.2, attraverso questa ROI viene ricostruita una porzione cerebrale destra (convenzione radiologica) in prossimità del corpo calloso. E' possibile vedere (interpolazione isotropa ed anisotropa) come infatti un gruppo di tratti si distacchi dalla matassa primaria per andare a formare la caratteristica curva ad u costituente il letto di fibre del corpo calloso. Inoltre è possibile notare l'inizio del fascio di nervi longitudinale sul quale giace la ROI di figura 4.1.

Tra il caso isotropo ed anisotropo non vi sono sostanziali differenze in termini quantitativi: vengono ricostruiti 599 tratti di lunghezza media pari a circa 44.47 elementi nel caso di interpolazione isotropa, contro i 659 tratti di lunghezza pari a circa 45.57 elementi nel caso di interpolazione anisotropa (dati relativi a tratti di lunghezza minima pari a 4 elementi). Tuttavia sussistono delle differenze nella direzione dei tratti che si ripercuotono nei voxel attraversati come mostrato in figura 4.3. In ogni caso è preferibile utilizzare un tipo di

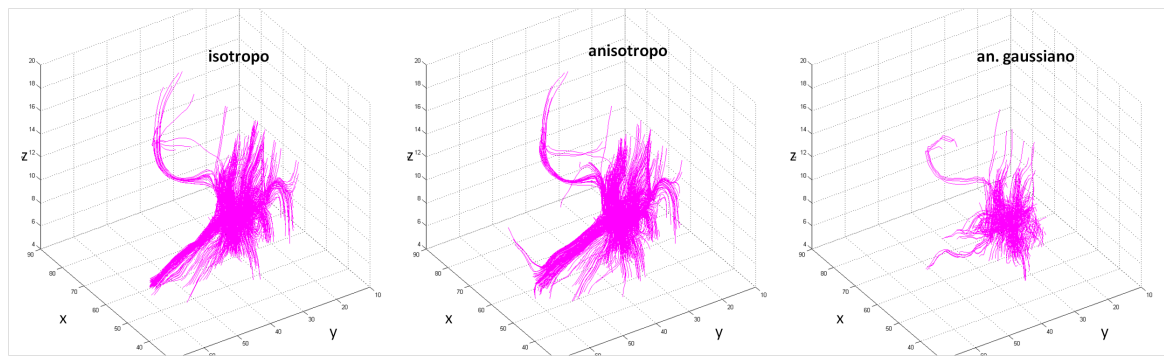


Figura 4.2: Trattografia basata sulla roi di figura 4.1. Da sinistra verso destra il risultato dell'interpolazione isotropa, anisotropa e anisotropa gaussiana. Trattografie eseguite con passo di integrazione  $\alpha = 0.4 \text{ voxels}$ , soglia angolare  $40^\circ$ , lunghezza per il calcolo dell'angolo pari ad 1 voxel. Le unità di misura degli assi sono da intendersi in voxels dimensionati secondo le dimensioni effettive in mm.

interpolazione anisotropa se non altro anche per un motivo di correttezza formale.

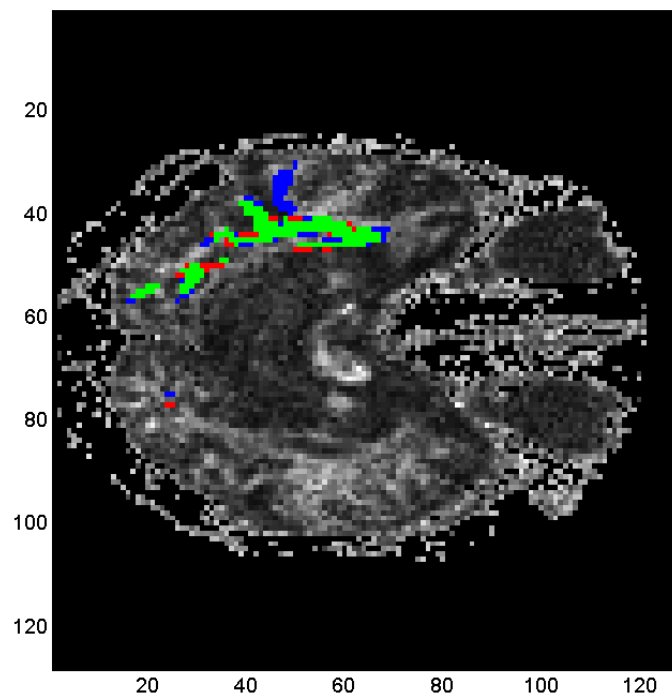


Figura 4.3: In rosso i voxel attraversati esclusivamente da fibre con interpolazione isotropa, in blu i voxel attraversati esclusivamente da fibre con interpolazione anisotropa e in verde i voxel comuni. Minima lunghezza delle fibre considerate = 4 elementi. Immagine relativa ad una slice caratteristica ed elaborata a partire dalle trattografie visibili in figura 4.2.

Nel caso anisotropo gaussiano vengono ricostruite 471 fibre di lunghezza pari a circa 17.82

elementi (dati relativi ai soli tratti di lunghezza minima 4). Il ridotto numero di tratti ma soprattutto la ridotta lunghezza sono ad imputarsi all'eccessiva selettività operata interpolando gaussianamente molto bene evidenziata nel confronto con il caso anisotropo in figura 4.4. In particolare i tratti terminano principalmente per superamento della soglia angolare tra autovettori principali successivi e entro la lunghezza del voxel. Questo è dovuto al fatto che la diagonale maggiore del voxel, che permette il calcolo della standard deviation della pesatura gaussiana (vedere equazioni 2.16 e 2.17), è molto grande ( $\approx 6.47\text{mm}$ ) e conseguentemente la standard deviation molto piccola ( $\approx 0.15\text{mm}^{-1}$ ). Ciò equivale a quasi evitare l'interpolazione ottenendo come risultato traiettorie poco smooth e tratti corti. Un modo di mitigare questo effetto è quello di agire, aumentandola, sulla costante moltiplicativa  $k$  dell'equazione 2.17. Tuttavia da ciò nasce il problema della ricerca di un valore ottimo, cosa che può essere eseguita soltanto in ambito di simulazione, non affrontata in questa tesi.

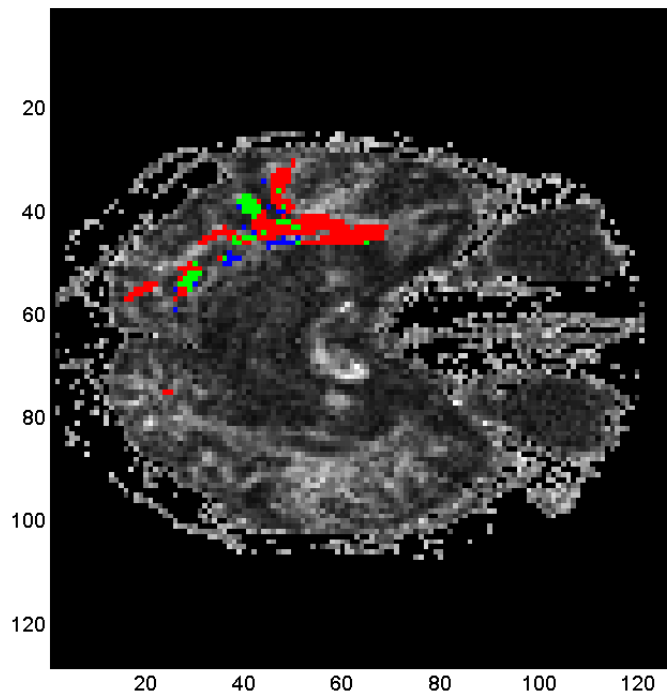


Figura 4.4: In rosso i voxel attraversati esclusivamente da fibre con interpolazione anisotropa, in blu i voxel attraversati esclusivamente da fibre con interpolazione anisotropa gaussiana e in verde i voxel comuni. Minima lunghezza delle fibre considerate = 4 elementi. Immagine relativa ad una slice caratteristica ed elaborata a partire dalle trattografie visibili in figura 4.2.

Si pone ora l'accento sui due tipi di interpolazione anisotropa in particolare mettendo in evidenza come a dataset con risoluzioni peggiori corrispondano differenze superiori in termini di soluzione trattografica. Per costruzione, l'interpolazione anisotropa gaussiana tende in-

<b>Interpolazione</b>	<b>Numero tratti</b>	<b>Lunghezza media</b>
isotropa	599	44.47
anisotropa	659	45.57
an. gaussiana	471	17.82

Tabella 4.1: Tabella riassuntiva dei vari tipi di interpolazione. Lunghezze medie da intendersi in elementi di lunghezza 0.4 voxel ciascuno.

fatti a pesare la qualità del dato in termini dimensionali, interpolando conseguentemente di meno laddove il voxel ha dimensioni superiori. Ciò introduce un elemento di disomogeneità nel calcolo delle soluzioni tra un dataset e un altro. Questo costituisce un altro fattore per cui in questa tesi è stato scelto di procedere alla presentazione di dati nel capitolo 5, basati su interpolazione anisotropa. Tuttavia è necessario operare una precisazione più specifica, seppur parziale.

In questo caso è stato deciso di selezionare una roi collocata esclusivamente in sostanza bianca ed in particolare su una regione molto omogenea e con elevati valori di  $FA$  al centro dello splenium ovvero la regione spessa posteriore del corpo calloso, come evidenziato in figura 4.5. L'operazione è stata eseguita per al dataset  $128 \times 128 \times 23$  (1.7188mm x 1.7188mm x 6mm) e per il dataset  $256 \times 256 \times 50$  (0.9375mm x 0.9375mm x 3mm). Anche in questo caso le trattografie sono state eseguite con passo di integrazione  $\alpha = 0.4\text{voxels}$ , soglia angolare  $40^\circ$ , lunghezza per il calcolo dell'angolo pari ad 1 voxel. Sebbene in una roi di sola sostanza bianca le differenze tra i tipi di interpolazione dovrebbero assottigliarsi, come effettivamente accade nel caso di voxel di dimensioni più piccole (figura 4.6 a destra), esse rimangono elevate nel caso di voxel di maggiori dimensioni. Un confronto visivo è presente in figura 4.6. In figura 4.7 è visibile una riproduzione tridimensionale che esalta le differenze comunque sussistenti tra i due tipi di interpolazione qui testati per il dataset con voxel di dimensione inferiore. Un riepilogo numerico relativo al numero di fibre trattografate è presente in tabella 4.2 e 4.3.

<b>Interpolazione</b>	<b>Numero tratti</b>	<b>Lunghezza media</b>
anisotropa	268	90.22
an. gaussiana	225	71.85

Tabella 4.2: dataset  $128 \times 128 \times 23$  (1.7188mm x 1.7188mm x 6mm). Lunghezze medie da intendersi in elementi di lunghezza 0.4 voxel ciascuno.

<b>Interpolazione</b>	<b>Numero tratti</b>	<b>Lunghezza media</b>
anisotropa	1960	170
an. gaussiana	1636	166.6

Tabella 4.3: dataset  $256 \times 256 \times 50$  (0.9375mm x 0.9375mm x 3mm). Lunghezze medie da intendersi in elementi di lunghezza 0.4 voxel ciascuno.

I dataset non sono confrontabili direttamente tra loro in quanto cambiano le roi oltre che le dimensioni dei voxel. Tuttavia è possibile fare delle considerazioni relative. Il rapporto tra il numero di fibre trattografate con interpolazione anisotropa gaussiana e quelle con interpolazione anisotropa è uguale per entrambi i dataset e più precisamente pari a circa 0.83. Ciò che invece cambia e risulta molto diverso è il rapporto tra le relative lunghezze medie in voxel pari a circa 0.98 per il dataset  $256 \times 256 \times 50$  e 0.8 per il dataset  $128 \times 128 \times 23$ . E' utile in questo caso sottolineare il fatto che per quest'ultimo si parla di voxel la di dimensione maggiore (la dimensione  $z$  è circa doppia rispetto all'altro dataset), quindi si tratta di un notevole accorciamento delle fibre trattografate nel caso di interpolazione anisotropa gaussiana.

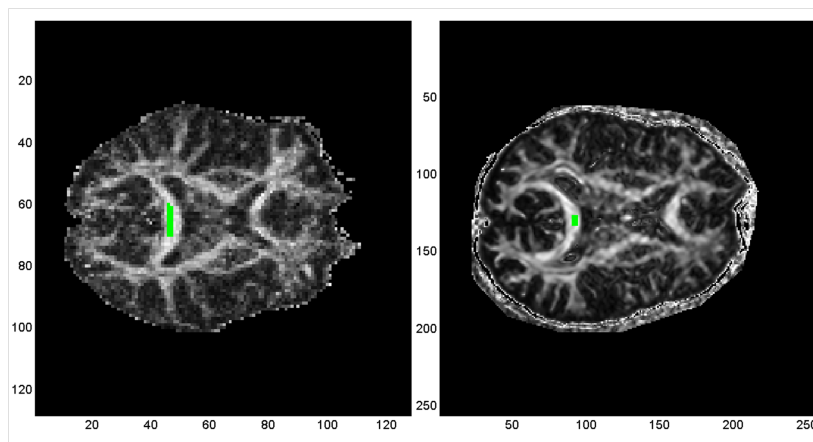


Figura 4.5: Roi collocate sullo splenium del corpo calloso. A sinistra per il dataset  $128 \times 128 \times 23$  (1.7188mm x 1.7188mm x 6mm), a destra per il dataset  $256 \times 256 \times 50$  (0.9375mm x 0.9375mm x 3mm).

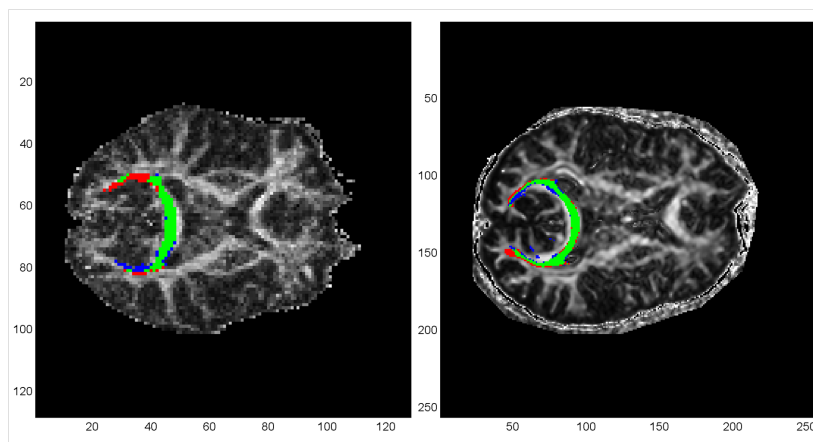


Figura 4.6: Trattografie basate sulle rispettive roi di figura 4.5. A sinistra per il dataset  $128 \times 128 \times 23$  (1.7188mm x 1.7188mm x 6mm), a destra per il dataset  $256 \times 256 \times 50$  (0.9375mm x 0.9375mm x 3mm). In rosso l'interpolazione anisotropa, in blu quella anisotropa gaussiana, in verde i voxel comuni.

Ancora una volta, solo in un ambiente di simulazione specifica potrebbe essere affrontato l'argomento di quale, tra le interpolazioni proposte, risulti la migliore. In questa tesi tuttavia si desidera solo porre in evidenza la questione prediligendo, per le future elaborazioni, un tipo di interpolazione anisotropa che risulta allo stato attuale essere la più conservativa.

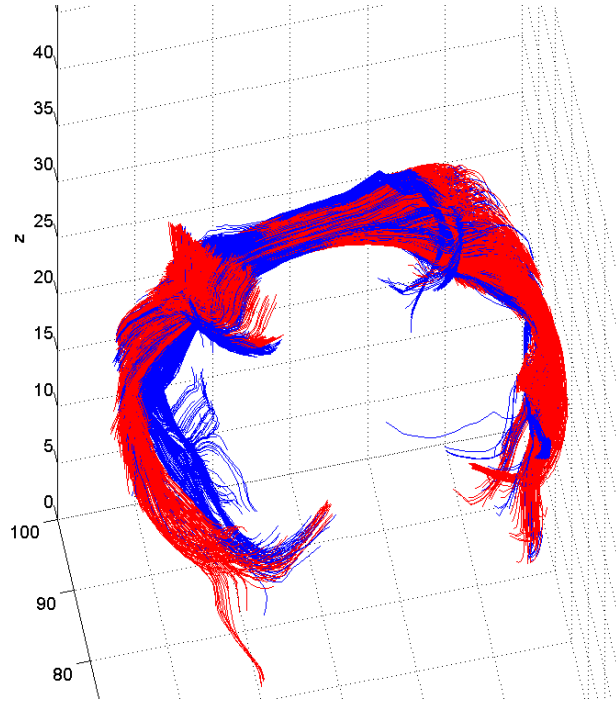


Figura 4.7: Visualizzazione 3d della trattografia eseguita sul dataset  $256 \times 256 \times 50$  ( $0.9375\text{mm} \times 0.9375\text{mm} \times 3\text{mm}$ ). In rosso l'interpolazione anisotropa, in blu quella anisotropa gaussiana.

## 4.2 Visualizzazione del corpo calloso

Il corpo calloso è costituito da una voluminosa lamina che si estende con decorso sagittale nella scissura interemisferica. Esso forma una tipica curvatura nella parte anteriore e posteriore. Tra le curvature anteriore e posteriore le fibre si dispongono in direzione perpendicolare e sono tese tra i due emisferi 4.14. Immagini che identificano molto bene lo sviluppo anatomico del corpo calloso sono presenti in figura 4.8, [29].

In questa sezione verranno illustrate delle immagini relative alla trattografia di una porzione del corpo calloso relativo a dati acquisiti su una matrice  $256 \times 256 \times 50$  con voxel di dimensione  $0.9375\text{mm} \times 0.9375\text{mm} \times 3\text{mm}$ . I dati sono stati acquisiti con 16 direzioni di gradiente.

Le immagini presentate derivano da trattografie realizzate con l'algoritmo sviluppato in questa tesi. Il passo di integrazione  $\alpha = 0.4$ , propagazione del tratto classica, soglia angolare  $40^\circ$ , lunghezza di calcolo dell'angolo 1 voxel, interpolazione anisotropa.

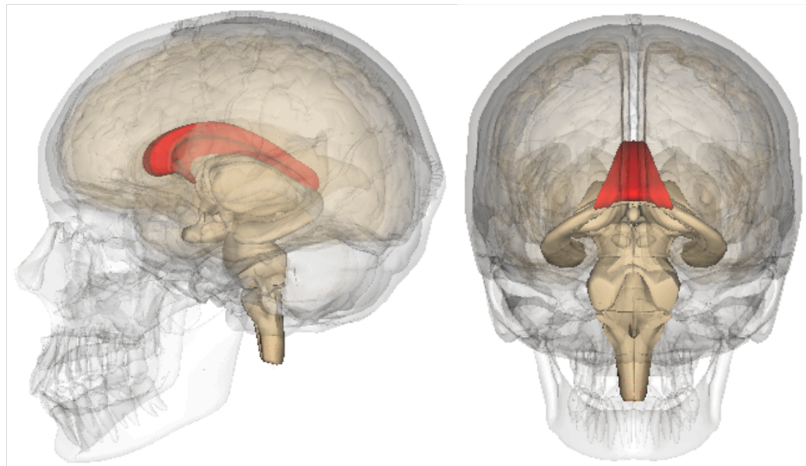


Figura 4.8: Viste laterale e posteriore del corpo calloso. Immagini da Life Science Data Base, Body Parts, [29].

Una parte della roi utilizzata è visibile in figure 4.9. E' una roi atipica che mira a visualizzare principalmente il letto di fibre perpendicolari e non mostra le curvature anteriore e posteriore.

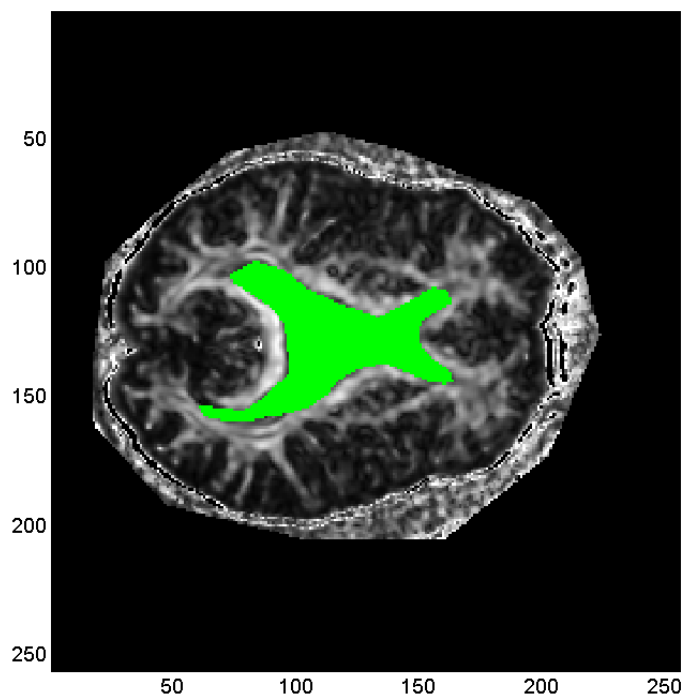


Figura 4.9: Roi utilizzata.

L'algoritmo, che è sviluppato in ambiente Matlab [30], salva i tratti in coordinate voxels in

un file di testo. Tale file di testo viene convertito in coordinate millimetriche e, con uno script realizzato appositamente, in un file con formattazione ed estensione .lineset, leggibile dal software di visualizzazione e analisi Amira [31]. Le fibre sono quindi state visualizzate con l'opzione *illuminated lines*.

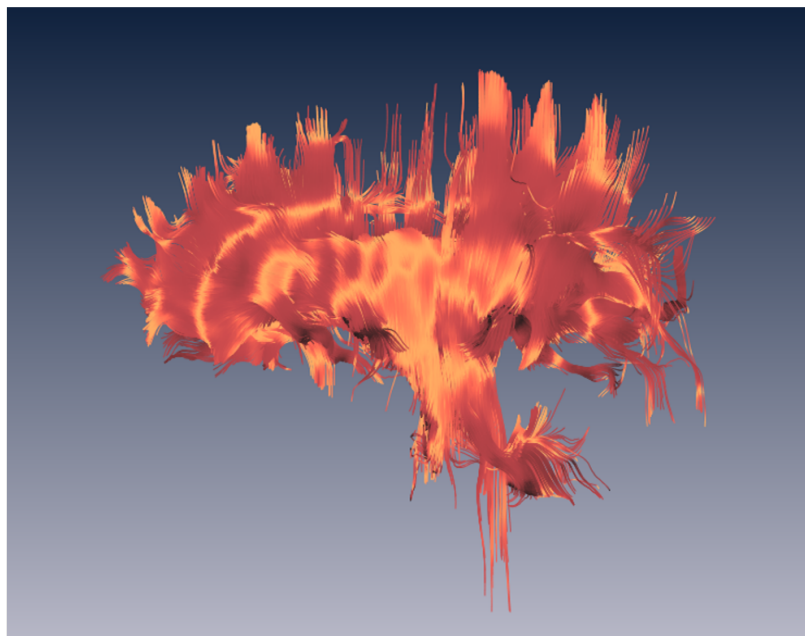


Figura 4.10: Corpo Calloso: vista laterale.

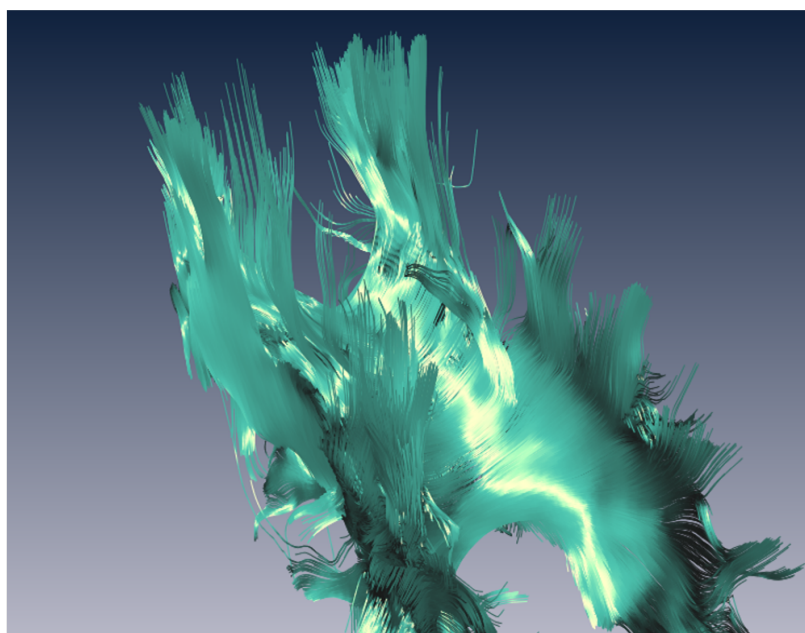


Figura 4.11: Corpo Calloso: vista ravvicinata laterale sinistra, dall'alto.

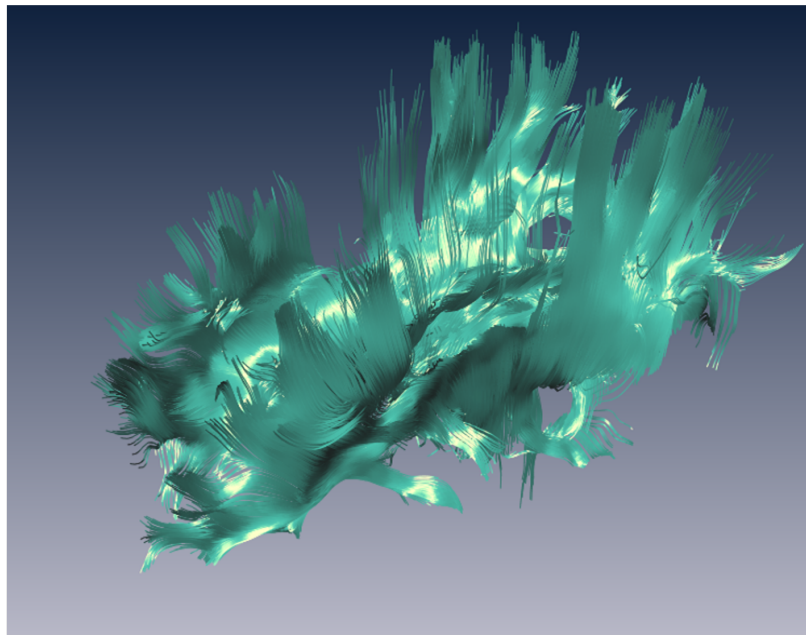


Figura 4.12: Corpo Calloso: vista laterale destra, dall'alto.

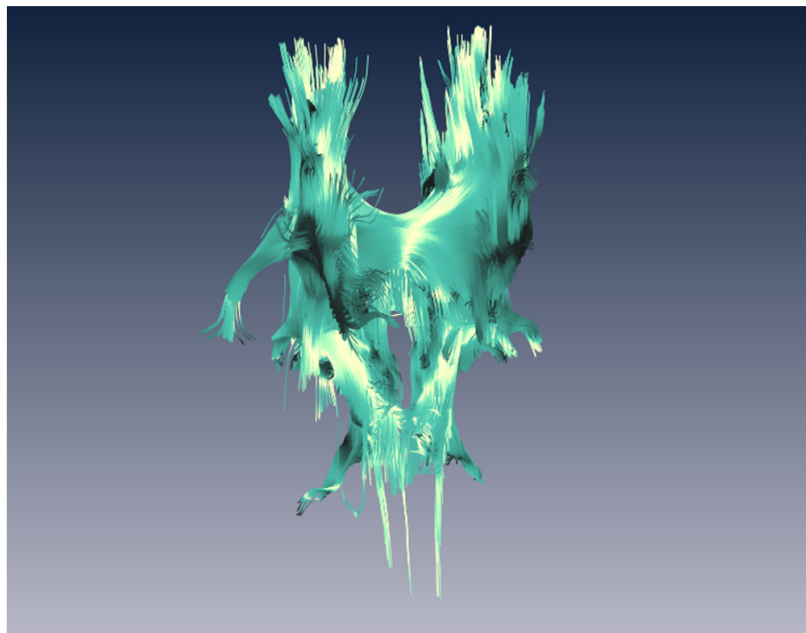


Figura 4.13: Corpo Calloso: vista posteriore.

### 4.3 Confronto con dtiStudio

I risultati ottenuti con l'algoritmo sviluppato sono anche stati confrontati con un software specifico quale dtiStudio [26, 25]. E' stato scelto di confrontare la soluzione del software specifico basata su una roi più conservativa rispetto a quella adottata per la trattografia ricavata dall'algoritmo sviluppato. Infatti per la soluzione dtiStudio è stata utilizzata una

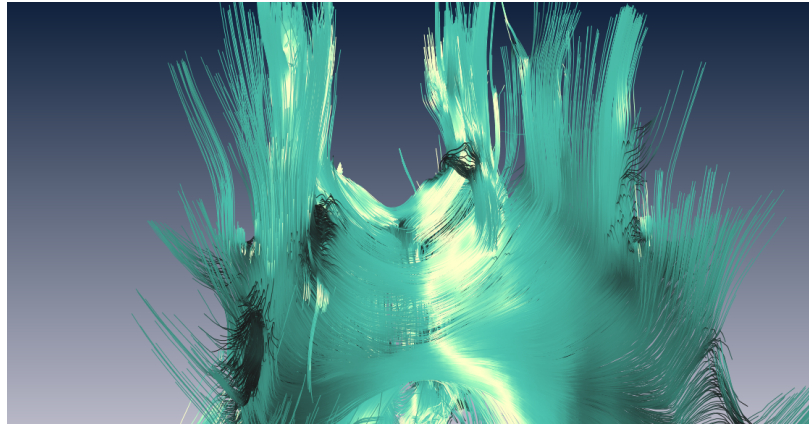


Figura 4.14: Corpo Calloso: vista ravvicinata delle fibre tese tra i due emisferi.

larga porzione pseudo circolare della slice 13 di un volume a matrice a  $128 \times 128 \times 23$  con dimensioni del voxel pari a  $1.7188\text{mm} \times 1.7188\text{mm} \times 6\text{mm}$ . Per il confronto è invece stata selezionata una roi del tutto paragonabile a quella raffigurata in figura 4.9 anch'essa prelevata in slice 13. Trattografie eseguite con passo di integrazione  $\alpha = 0.4\text{voxels}$ , soglia angolare  $40^\circ$ , lunghezza per il calcolo dell'angolo pari ad 1 voxel. Tutti i tipi di interpolazione sono stati utilizzati. Di seguito ci si riferisce alla sola soluzione con interpolazione anisotropa.

In figura 4.15 sono rappresentati in rosso i voxel attraversati dalla sola soluzione ottenuta con l'algoritmo sviluppato, in blu i voxel attraversati esclusivamente dalla soluzione dtiStudio e in verde i voxel in comune. Come si può notare i voxel blu circondano quelli rossi. Tuttavia sussiste una buona sovrapposizione (in verde) nella trattografia del corpo calloso. Come è possibile osservare dalla rappresentazione tridimensionale in figura 4.16, i tratti ottenuti con l'algoritmo sviluppato (in colore magenta) sembrano avere una maggior estensione verticale rispetto alla soluzione, pur più conservativa, di dtiStudio.

La differenza tra le due soluzioni è anche confortata dai dati. Con l'algoritmo sviluppato si contano 4719 fibre di lunghezza superiore ai 4 elementi mentre in totale per la soluzione dtiStudio se ne contano 3167 e localizzate in una regione più ampia. Inoltre nel primo caso la lunghezza media delle fibre è di 48.767 elementi mentre per la soluzione dtiStudio la lunghezza media è nettamente inferiore e pari a 23.898 elementi.

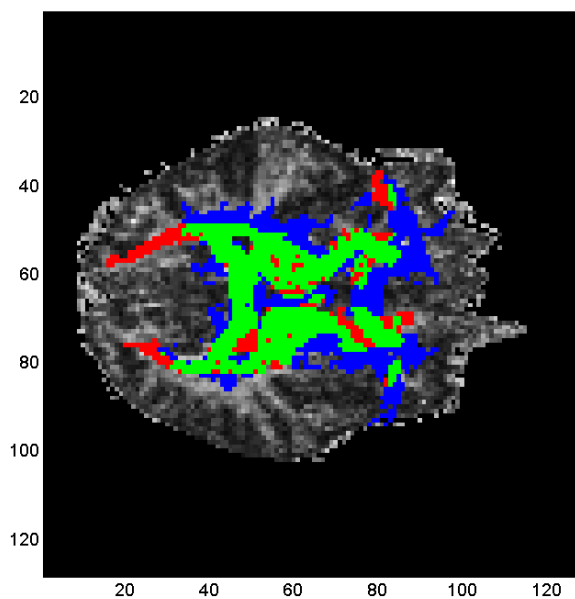


Figura 4.15: Confronto con la soluzione dtiStudio. In rosso i voxel attraversati esclusivamente dai tratti ottenuti con l'algoritmo sviluppato nella tesi, in blu i soli voxel attraversati dalla soluzione dtiStudio e in verde i voxel comuni.

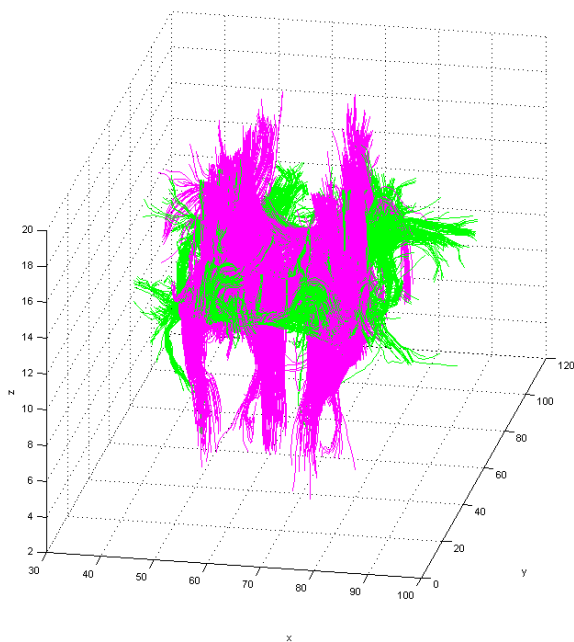


Figura 4.16: Confronto con la soluzione dtiStudio. Visualizzazione 3D. In magenta i tratti ottenuti con l'algoritmo sviluppato in questa tesi e in verde quelli ottenuti con dtiStudio. Evidente la differenza di estensione verticale tra le due soluzioni, molto più affermata nei tratti di colore magenta.

---

## Trattografia e Sclerosi Multipla

La sclerosi multipla (SM) è una malattia a decorso cronico che affligge la sostanza bianca del sistema nervoso centrale. Tuttavia vi sono speculazioni sulla correlazione del decorso della malattia con lesioni in sostanza grigia.

Alla base della sclerosi multipla vi è un processo di demielinizzazione (vedere figura 1.1) in varie zone della sostanza bianca (da qui il nome multipla) in cui si vengono a formare delle vere e proprie lesioni (o placche) le quali generalmente evolvono da una fase infiammatoria iniziale ad una fase cronica, dove assumono le sembianze di cicatrici (da qui il nome sclerosi). Sebbene la ricerca sulle cause sia ancora in corso, è noto che si tratta di una malattia su base autoimmune in cui predisposizione genetica, ambiente, etnia, esposizione a batteri e virus hanno un ruolo importante per il suo sviluppo.

Il sistema immunitario, adibito alla difesa contro agenti estranei quali batteri nocivi e virus, riconosce alcuni componenti del sistema nervoso come estranei. L'azione immunitaria alterata provoca danni alla proteina basica della mielina, comportando quindi la riduzione mielinica.

La SM si può manifestare inizialmente in vari modi. Tra i più comuni vi sono disturbi visivi (cali improvvisi, sdoppiamento, movimenti oculari incontrollati), disturbi della sensibilità (tatto, intorpidimento) e fatica o debolezza generali. Il decorso della malattia porta alla disabilità.

I principali esami diagnostici sono la visita neurologica, la puntura lombare, i potenziali evocati e la risonanza magnetica. In risonanza magnetica, nelle immagini T1 pesate le lesioni appaiono nere (black holes) mentre nelle immagini T2 pesate esse compaiono chiare. Generalmente viene utilizzato il gadolinio per verificare la comparsa di lesioni recenti mentre il processo infiammatorio è in atto.

La DTI è un metodo in cui si investe molto per l'identificazione di lesioni. Molte speranze erano state inizialmente riposte nel calcolo dell' $FA$ . Il valore di  $FA$  aumenta durante il normale sviluppo dell'encefalo, cosa che suggerisce una possibile correlazione con lo sviluppo della guaina mielinica ed il progredire del processo di mielinizzazione. Tuttavia è stato dimostrato che anche le fibre assonali prive di guaina mielinica hanno un valore di  $FA$  rela-

tivamente elevato, il che fa supporre che una parte dell'anisotropia manifesta non sia dovuta alla guaina mielinica [32]. L'anisotropia sarebbe dunque una conseguenza della densità di fibre piuttosto che del loro grado di mielinizzazione.

Sulla base di queste affermazioni alcune considerazioni qualitative e quantitative possono essere fatte per caratterizzare le lesioni sulla base della trattografia delle fibre (tratti) risultanti, calcolandone parametri come densità e lunghezza.

## 5.1 Confronto tra lesione e parte controlaterale sana

Per caratterizzare la lesione è stato scelto di utilizzare un data set di un paziente affetto da sclerosi multipla con una matrice di dati  $256 \times 256 \times 50$  con voxel di dimensione  $0.9375\text{mm} \times 0.9375\text{mm} \times 3\text{mm}$ . L'acquisizione è stata eseguita con 16 direzioni di gradiente.

E' stata identificata una lesione sulla slice 35 del volume. Al fine di avere un confronto è stata selezionata una seconda regione controlaterale alla lesione. La scelta è stata operata manualmente. La lesione e il suo confronto controlaterale sono evidenziati in colore rosso e blu rispettivamente, in figura 5.1.

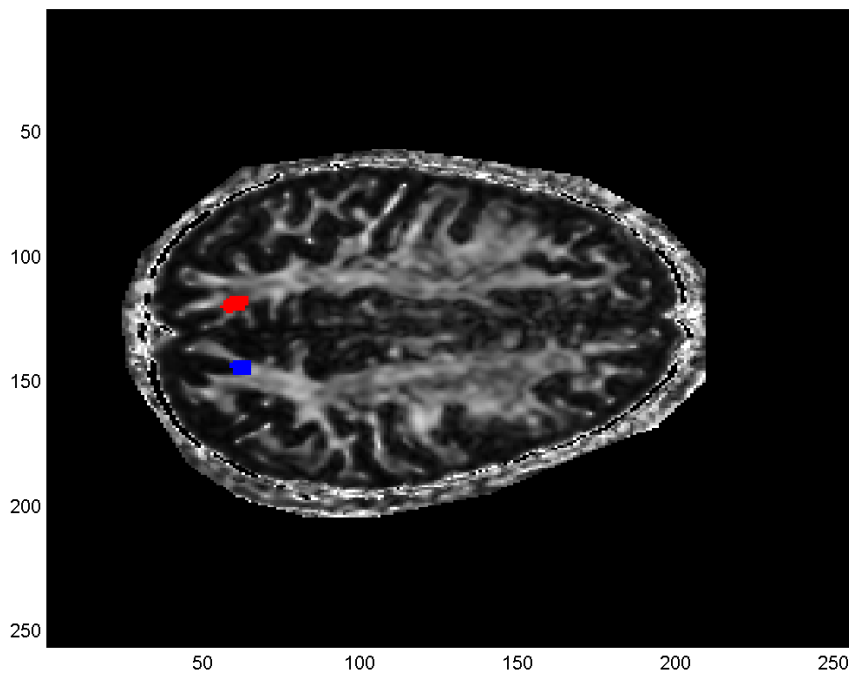


Figura 5.1: Lesione (rosso) e roi controlaterale utilizzata come confronto (blu).

Conseguentemente è stato lanciato l'algoritmo di trattografia sviluppato. Ancora una volta poiché i valori di  $FA$  nelle regioni selezionate è relativamente elevato, non è stata utilizzata l'opzione per la tensor deflection. Il passo di integrazione è stato impostato pari ad  $\alpha = 0.4$

voxels, la soglia angolare pari a  $40^\circ$  e l'interpolazione scelta è anisotropa. La trattografia è stata fatta utilizzando l'intero encefalo come maschera cerebrale. In figura 5.2 sono riportate le fibre trattografate per la slice 35 e per le slice contingenti, ovvero le slice 34, 35, 36.

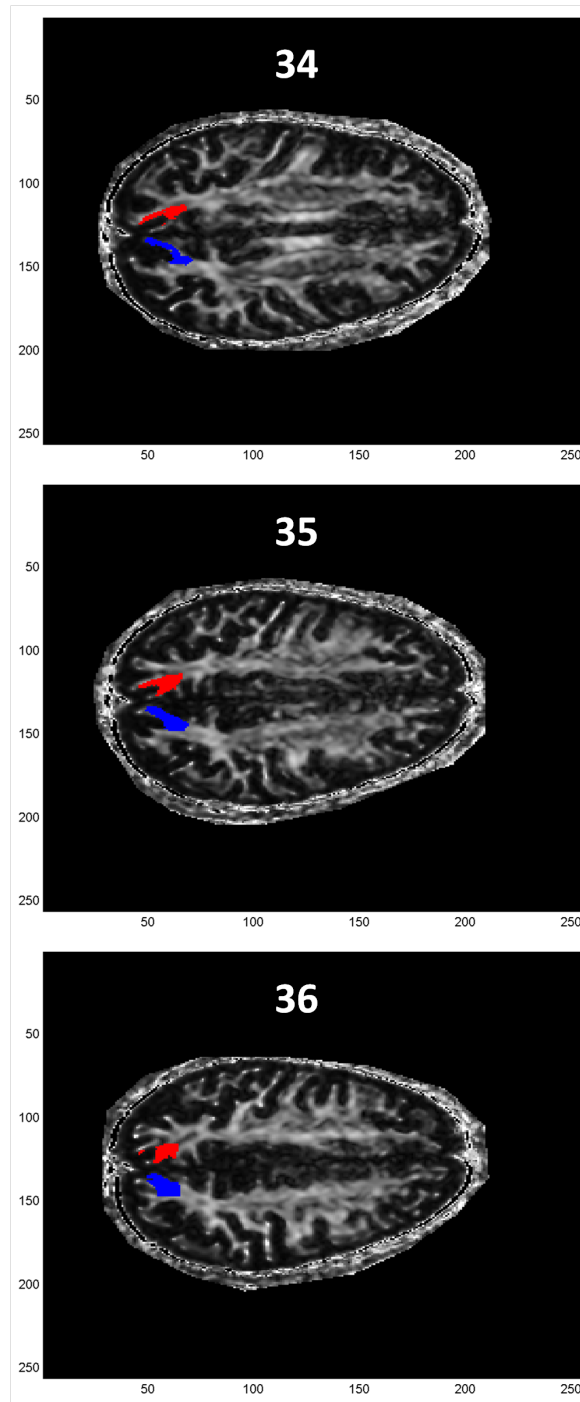


Figura 5.2: Trattografia relativa alla lesione (rosso) ed alla roi controlaterale utilizzata come confronto (blu). Vedere figura 5.1. Dall'alto verso il basso, le slice 34, 35 e 36.

Come si vede chiaramente in slice 34, le fibre relative alla lesione (colore rosso) non si

propagano sull'estroffessione simmetrica a quella evidenziata in blu. Questo dettaglio è ben evidenziato dalla ricostruzione tridimensionale in figura 5.3.

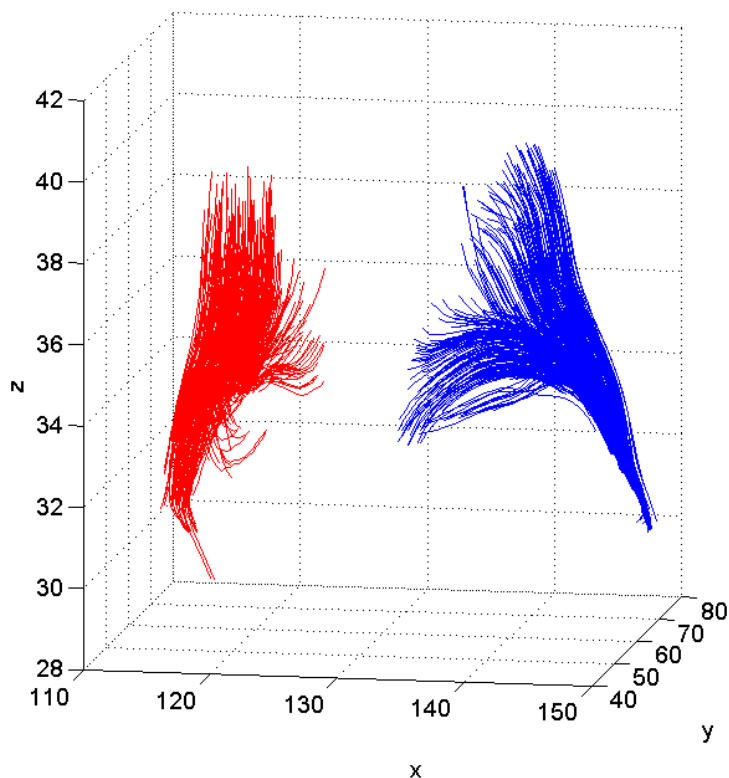


Figura 5.3: Ricostruzione 3D relativa alla lesione (rosso) ed alla roi controlaterale utilizzata come confronto (blu). Vedere figura 5.1.

La ricostruzione tridimensionale permette di apprezzare nel dettaglio la direzione delle fibre trattografate. Tuttavia dalla visualizzazione è difficile ottenere dei valori quantitativi apprezzabili.

Per ottenere dati quantitativi è stato scelto di creare una mappa di transizioni 5.4 sulla base della quale verranno poi proposti due indici. Per ogni voxel è stato salvato il numero di fibre passanti. Inoltre è stata creata anche una mappa che conteggiasse la lunghezza media delle fibre passanti per quel voxel (figura 5.5).

Bisogna però porre molta attenzione al significato della mappa di transizioni. Infatti il nome non è stato scelto a caso ed è stato preferito al più spontaneo mappa di densità. Infatti quella conteggiata nella mappa di transizioni non è una densità od un conteggio assoluto di fibre. Infatti è necessario considerare che una singola fibra (tratto) può attraversare più di un voxel all'interno della roi, sia che questa si tratti della lesione o del riferimento. Di conseguenza risulta necessario rapportare l'informazione contenuta nella mappa delle transizioni (figura 5.4) al numero reale di fibre passante per la lesione e per il riferimento.

Considerando una roi (lesione o controlaterale, figura 5.1), detto  $n_{fib}$  il numero totale di

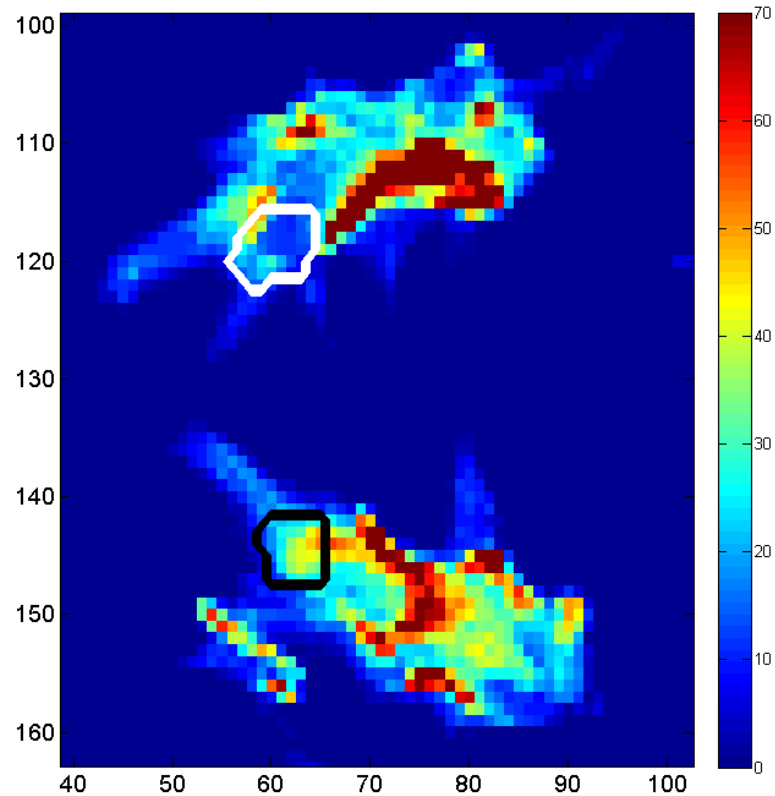


Figura 5.4: Mappa di transizioni. Conteggia il numero di fibre (tratti) passanti per ciascun voxel. In bianco evidenziata la regione della lesione, in nero evidenziata la regione del confronto controlaterale, equivalenti alle roi rossa e blu di figura 5.1.

fibre passanti per tale roi, ovvero il numero di tratti (rossi o blu) in figura 5.3, e detta  $N$  la somma dei valori della mappa di transizioni per i voxel contenuti nella roi, è possibile definire la persistenza media alle fibre della regione contenuta nella roi come:

$$PM = \frac{N}{n_{fib}} \quad (5.1)$$

che esprime quanto mediamente la regione, per la quale i valori  $N$  e  $n_{fib}$  sono calcolati, è permeabile allo scorrimento di fibre al suo interno. In altri termini è possibile dire che ciascuna delle  $n_{fib}$  fibre passanti per la roi scelta, si sofferma mediamente a visitare  $PM$  voxels prima di lasciarla definitivamente. Questo indice ha valore relativo e non assoluto quindi è possibile confrontarlo con quello di un'altra roi, per esempio con una regione confronto o con la regione circostante. Tuttavia ha senso definire utilizzare l'indice di persistenza media per confrontare regioni molto piccole in quanto perderebbe di significato su ampie porzioni cerebrali. D'altro canto questo valore fornisce un informazione complementare alla densità

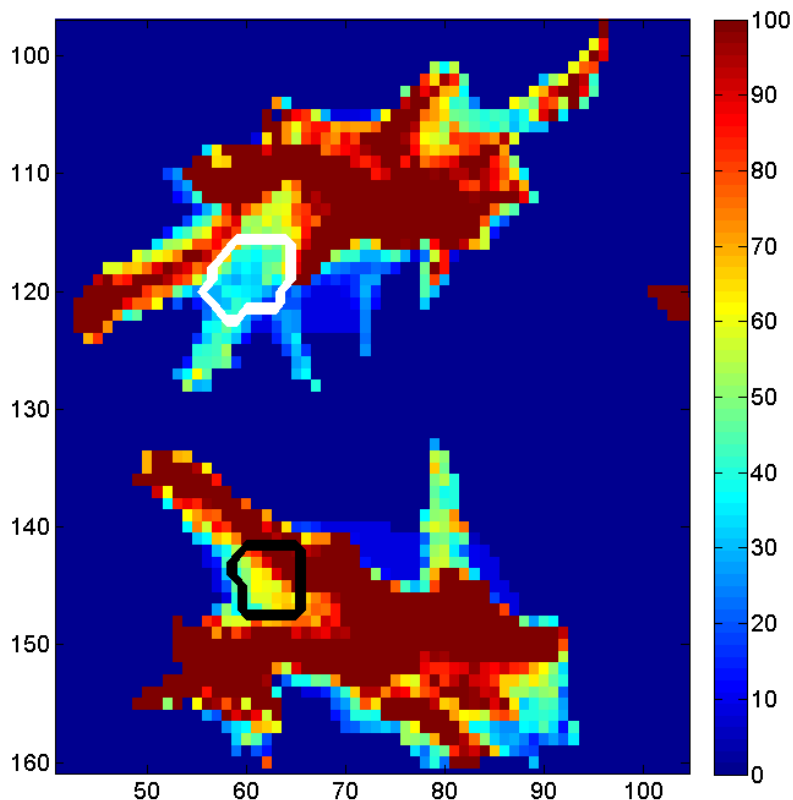


Figura 5.5: Mappa di lunghezze medie. Conteggia la lunghezza media delle fibre (tratti) passanti per ciascun voxel. In bianco evidenziata la regione della lesione, in nero evidenziata la regione del confronto controlaterale, equivalenti alle roi rossa e blu di figura 5.1.

media  $\rho$  esprimibile dal rapporto tra il numero di tratti totali passanti per la roi  $n_{fib}$  e il numero di voxel che la compongono  $N_{vox}$ , equazione 5.2.

$$\rho = \frac{n_{fib}}{N_{vox}} \quad (5.2)$$

Le informazioni contenute nella mappa di transizioni (figura 5.4) vanno rettificate. Si definisca il numero di attraversamenti di ciascun voxel (il valore rappresentato in figura 5.4),  $n_{att}$ . E' più corretto plottare il contributo di ciascun voxel alla persistenza delle fibre nella regione e quindi il contributo alla persistenza media  $C_{PM}$ :

$$C_{PM} = \frac{n_{att}}{n_{fib}} \quad (5.3)$$

valore che è visualizzato per ciascun voxel della lesione e del confronto in figura 5.6 a sinistra. Il prodotto tra la persistenza media  $PM$  e la densità media della regione  $\rho$  fornisce il numero medio di transizioni per voxel  $\bar{n}_{att}$  all'interno della regione:

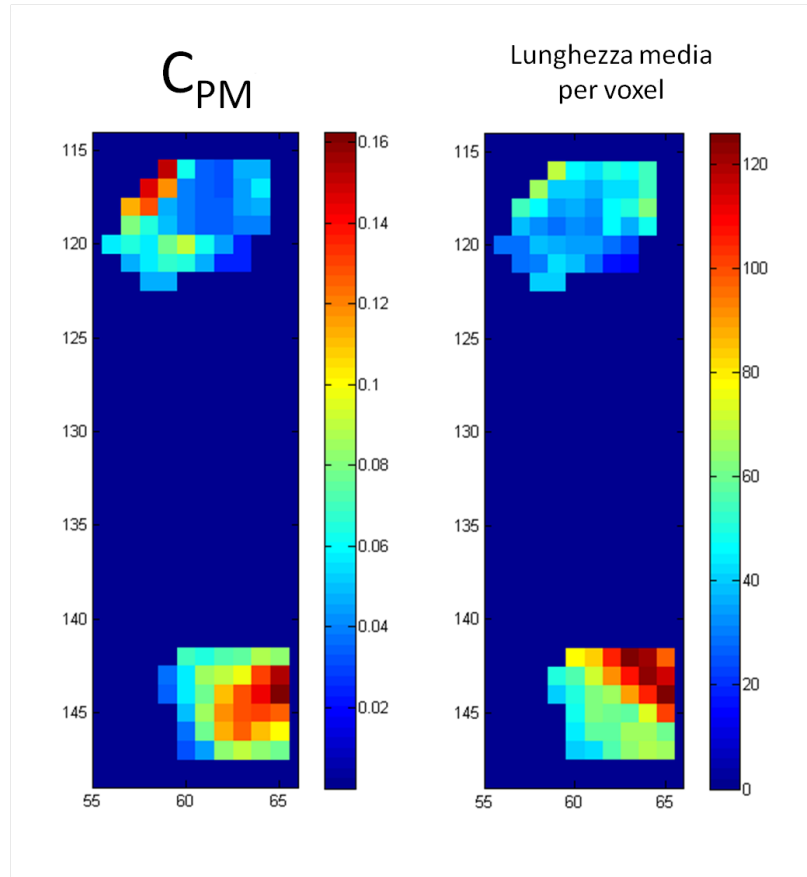


Figura 5.6: A sinistra, contributo di ciascun voxel alla persistenza media, valori relativi. A destra la lunghezza media delle fibre passanti per ciascun voxel.

$$\bar{n}_{att} = \rho \cdot PM = \frac{N}{N_{vox}} \quad (5.4)$$

grandezza utile a segmentare ulteriormente la lesione all'interno della roi, in quanto quest'ultima essendo calcolata manualmente può non essere precisa.

Considerando infatti come normale il numero di transizioni medie relativo alla roi di confronto (figura 5.1, area blu) è possibile eliminare dalla roi della lesione, tutti quei voxel il cui contributo alla persistenza media della regione  $C_{PM}$  è paragonabile a quello dell'area di confronto. E' possibile fare ciò semplicemente ricavando il rapporto tra il numero il numero di attraversamenti di ciascun voxel della lesione  $n_{att}^{lesione}$  (valore specifico per ciascun voxel) e il numero di attraversamenti medio della regione di confronto  $\bar{n}_{att}^{confronto}$  (valore medio sulla regione di confronto, ottenendo per ciascun voxel della lesione il parametro  $\delta$ :

$$\delta = \frac{n_{att}^{lesione}}{\bar{n}_{att}^{confronto}} \quad (5.5)$$

dove  $\delta \geq 1$  per i voxel paragonabili al valore medio di attraversamenti nella regione di confronto e  $\delta < 1$  nei voxel in cui si ha un numero di attraversamenti inferiore alla media

della regione di confronto.

A questo punto selezionando quei voxel della lesione con  $\delta < 1$  si ottiene una segmentazione della lesione basata sul numero di attraversamenti delle fibre per ciascun voxel (figure 5.7 e 5.8).

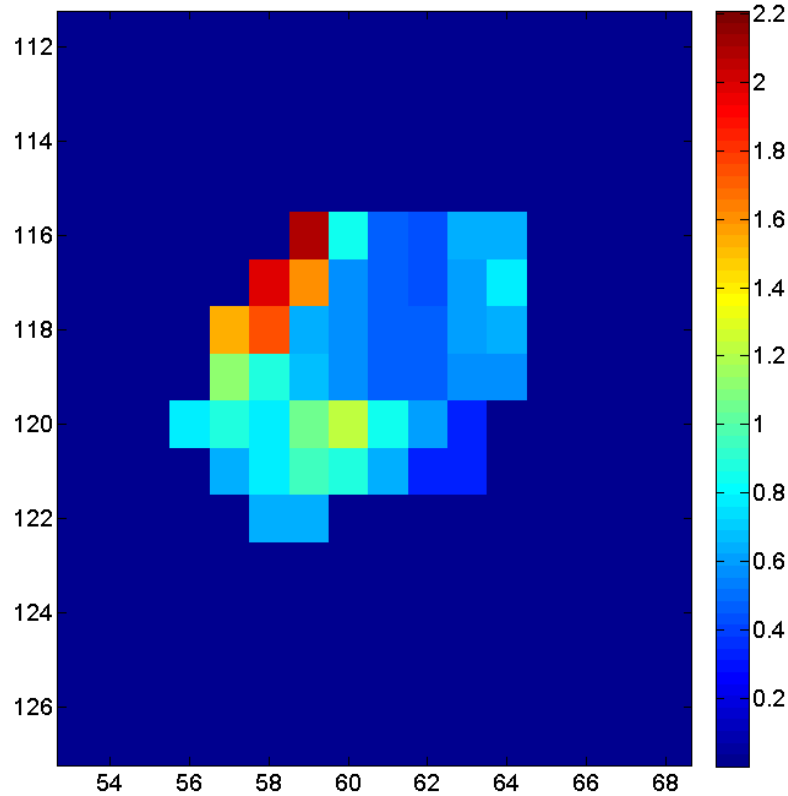


Figura 5.7: Lesione. Visualizzazione del parametro  $\delta$  (equazione 5.5)

Si procede quindi fornendo alcuni dati relativi alla lesione e al suo confronto. Un riassunto sintetico è visibile in tabella 5.1.

La roi di confronto si compone di 38 ( $N_{vox}$ ) voxel disposti su una singola slice (35). In totale vengono trattografate 320 fibre ( $n_{fib}$ ), per una densità ( $\rho$ ) pari a circa 8.42 fibre per voxel e con una lunghezza media ( $\bar{l}$ ) pari a circa 41.93 elementi per fibra. Nella regione si contano 1094 attraversamenti di voxel ( $N$ ) e quindi il valore di persistenza media della regione ( $PM$ ) è di circa 3.42 voxel per fibra. Sulla base di questi dati il numero medio di attraversamenti della regione di confronto ( $\bar{n}_{att}^{confronto}$ ) è di circa 28.79 attraversamenti per voxel (equazione 5.5 e figura 5.7).

La roi della lesione si compone di 46 ( $N_{vox}$ ) voxel disposti su una singola slice (35). In totale vengono trattografate 322 fibre ( $n_{fib}$ ), per una densità ( $\rho$ ) pari a circa 7 fibre per voxel. Come si vede questa non è discriminante. La lunghezza media ( $\bar{l}$ ) è pari a circa 24

elementi per fibra. La lunghezza media delle fibre sembra quindi caratterizzare la differenza tra lesione e confronto molto più che la densità  $\rho$ .

Nella lesione si contano 841 attraversamenti di voxel ( $N$ ) e quindi il valore di persistenza media della regione ( $PM$ ) è di circa 2.61 voxel per fibra. Quindi sensibilmente inferiore rispetto al confronto.

Parametro	Sana	Lesione
$N_{vox}$	38	46
$n_{fib}$	320	322
$\rho$	8.42	7
$N$	1094	841
$PM$	3.42	2.61
$\bar{l}$	41.93	24

Tabella 5.1: Tabella riassuntiva del confronto tra lesione e confronto sano.

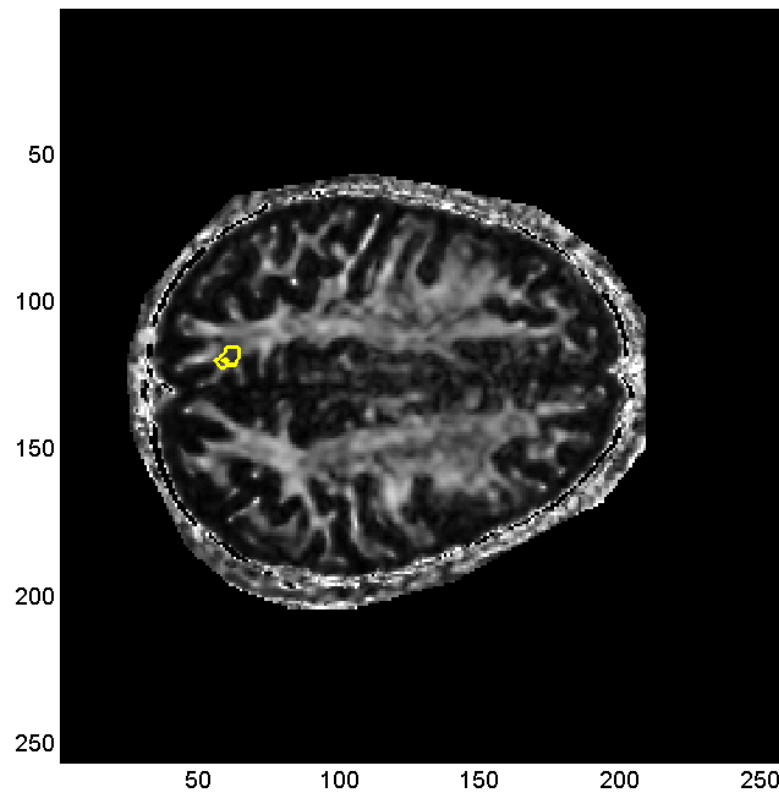


Figura 5.8: Lesione. In giallo la segmentazione della roi della lesione (area blu di figura 5.1) sulla base del parametro  $\delta$  (equazione 5.5, figura 5.7)



---

## Conclusioni

Questa tesi ha richiesto un'approfondita analisi della letteratura del settore al fine di individuare, tra i molti approcci ed algoritmi possibili (vedere sezione 2.1), la direzione verso cui tendere per lo sviluppo dell'algoritmo trattografico proposto.

Sono stati studiati i più noti algoritmi ed è stato stabilito di interpolare il campo tensoriale (sezione 2.3) perché si crede sia una scelta che aumenti la robustezza (sezione 2.3.1). Sono state proposte diverse pesature da utilizzare nell'interpolazione: isotropa, anisotropa ed anisotropa gaussiana. Esse sono state messe a confronto, discutendo quali fossero formalmente corrette e quali più o meno conservative (sezione 4.1) valutando che, senza approfondire ulteriormente con studi di simulazione, la scelta più adatta ricade sulla pesatura anisotropa. Quindi è stato deciso di combinare due tecniche di propagazione del tratto (sezione 2.2.3) in modo da sopperire alle lacune dell'una con i vantaggi dell'altra. Sono poi state prese in considerazione le condizioni per le quali un tratto dovesse essere terminato. Sono stati considerati i criteri d'arresto più utilizzati in letteratura ed è stata aggiunta la condizione sulla tolleranza angolare lungo una distanza superiore al passo di integrazione, per rendere più smooth il tratto stesso, condizione questa dettata da considerazioni fisiologiche.

Quindi è stata valutata l'affidabilità delle trattografie utilizzando dei dataset simulati, disponibili in letteratura, che mettessero alla prova l'algoritmo nelle situazioni più difficili a livello fisiologico come il branching, il curve crossing e lo straight crossing e che permettesero di valutare la robustezza dei risultati in presenza di rumore (capitolo 3). L'algoritmo ha dato buoni risultati dimostrandosi affidabile nella ricostruzione anche in presenza di rumore con SNR pari a 1/7. Al fine di poter generare dataset simulati personalizzati è inoltre stato sviluppato un simulatore di dati DTI esponendone i principi matematici e le possibili personalizzazioni (appendice A).

Il passo successivo è stato quello di testare l'algoritmo in vivo trattografando il corpo calloso, una struttura ampiamente discussa in letteratura e facilmente confrontabile (sezione 4.2). Inoltre è stato confrontato il risultato di una trattografia costruita con l'algoritmo proposto in questa tesi con il risultato ottenuto con il software specifico dtiStudio [26, 25]. L'esito del confronto ha mostrato come i risultati dell'algoritmo proposto ricostruiscano un numero

consistente di fibre in più rispetto a dtiStudio e come esse abbiano lunghezza maggiore e un miglior sviluppo verticale 4.3.

Infine l'algoritmo sviluppato è stato utilizzato per generare trattografie sulla base di dati prelevati da soggetti affetti da sclerosi multipla. Un soggetto è stato utilizzato come esempio al fine di esporre alcuni nuovi indici, qui proposti, che permettono di caratterizzare una lesione e di segmentarla ulteriormente su basi trattografiche. L'introduzione di questi indici ha permesso di evidenziare che è possibile caratterizzare quantitativamente una lesione su basi trattografiche.

Oltre all'algoritmo, al simulatore ed agli indici di caratterizzazione, sono stati proposti metodi di visualizzazione come quelli utilizzati nei capitoli 4, 3 e 5.

Questa tesi presenta quindi un nuovo algoritmo di trattografia offrendo così una base di partenza per tutti i possibili sviluppi futuri. Questi, possono riguardare l'introduzione dell'errore di stima del campo tensoriale. Ciò permetterebbe di affidarsi ai dati sulla base della loro incertezza, magari adottando metodi bayesiani.

Studi di simulazione possono essere eseguiti al fine di stabilire il giusto grado di interpolazione anisotropa gaussiana. Una possibile via da percorrere è la ricerca del valore ottimo del parametro costante  $k$  dell'equazione 2.17, tramite il quale si lega la dipendenza della standard deviation della pesatura gaussiana (equazione 2.16) alla diagonale maggiore del voxel. Inoltre il valore della standard deviation potrebbe essere messo in relazione con altri fattori, tra i quali l'incertezza locale nei dati.

Alcuni sforzi possono essere impiegati nel ridurre la complessità computazionale dell'algoritmo sviluppato, che si aggira attorno ad  $o(n^4)$ . Al fine di ridurla possono ad esempio essere adottati approcci che combinino l'algoritmo proposto all'algoritmo FACT (vedere sezione 2.3.1), utilizzando quest'ultimo laddove il campo vettoriale e la  $FA$  siano omogenei, valutando quindi preventivamente le regioni di omogeneità nei dati.

Poiché la trattografia dipende significativamente dai parametri scelti nelle impostazioni, sarebbe necessario stabilirli in maniera definitiva, magari legandoli alla stessa omogeneità nei dati, appena discussa, e quindi variandoli secondo una legge ben definita.

Un altro nodo da risolvere è quello di stabilire fino a quanto ci si possa spingere con questa tecnica ai confini della sostanza grigia, strutturalmente diversa da quella bianca e per la quale la trattografia è sconsigliabile.

La trattografia si è dimostrata un valido strumento per indagare e caratterizzare in vivo l'anatomia delle strutture della sostanza bianca rivelando differenze tra regioni sane e lesioni di sclerosi multipla. Sebbene ulteriori sviluppi possano essere fatti, in questa tesi è stato possibile applicare i principi di trattografia DTI ed ottenere buone performance.

# Bibliografia

- [1] P.J. Basser et al. In vivo fiber tractography using dt-mri data. *Magnetic Resonance in Medicine*, 44:625–632, 2000.
- [2] Carlo Di Bello. *Biomateriali: introduzione allo studio dei materiali per uso biomedico*. First edition edition, 2004.
- [3] J.E. Tanner E.O. Stejskal. Spin diffusion measurements: spin echoes in the presence of a time-dependent field gradient. *Journal of Chemical Physics*, 42:288–292, 1965.
- [4] F. Pizzini et al. Diffusion-weighted and diffusion tensor magnetic resonance brain imaging: Principles and applications. *Rivista di neuroradiologia*, 16:207–220, 2003.
- [5] C.-F. Westin et al. Processing and visualization for diffusion tensor mri. *Medical Image Analysis*, 6:93–108, 2002.
- [6] D. Le Bihan et al. Diffusion tensor imaging: Concepts and applications. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, 13:534–546, 2001.
- [7] R. Ito et al. Diffusion tensor brain imaging and tractography. *Neuroimaging Clinics*, 12:1–19, 2002.
- [8] S. Mori et al. Three dimensional tracking of axonal projections in the brain by magnetic resonance imaging. *Ann. Neurology*, 45:265–269, 1999.
- [9] D. k. Jones et al. Non invasive assessment of axonal fiber connectivity in the brain via diffusion tensor mri. *Magnetic Resonance Imaging*, 42:37–41, 1999.
- [10] R. Xue et al. In vivo three-dimensional reconstruction of rat brain axonal projections by diffusion tensor imaging. *Magnetic Resonance in Medicine*, 42:1123–1127, 1999.
- [11] A. W. Anderson et al. Theoretical analysis of the effects of noise on diffusion tensor imaging. *Magnetic Resonance in Medicine*, 46:1174–1188, 2001.
- [12] M. Lazar and A. Alexander. An error analysis of white matter tractography methods: synthetic diffusion tensor field simulations. *Neuroimage*, 20:1140–1153, 2003.
- [13] M. Lazar et al. White matter tractography using diffusion tensor deflection. *Human Brain Mapping*, 18:306–321, 2003.

- 
- [14] C. Gossel et al. Fiber tracking from dti using linear state space models: detectability of the pyramidal tract. *Neuroimage*, 16:378–388, 2002.
- [15] P. Cheng et al. Evaluation of the gtract diffusion tensor tractography algorithm: a validation and reliability study. *Neuroimage*, 31:1075–1085, 2006.
- [16] M. Bjornemo et al. Regularized stochastic white matter tractography using diffusion tensor mri. *MICCAI 2002*, pages 435–442, 2002.
- [17] T. E. J. Behrens et al. Characterization and propagation of uncertainty in diffusion-weighted mr imaging. *Magnetic Resonance in Medicine*, 50:1077–1088, 2003.
- [18] O. Friman et al. A bayesian approach for stochastic white matter tractography. *IEEE transactions on medical imaging*, 25(8):965–978, August 2006.
- [19] F. Zhang et al. Probabilistic white matter fiber tracking using particle filtering and von mises-fisher sampling. *Medical Image analysis*, 13:5–18, 2009.
- [20] T. E. J. Behrens et al. Probabilistic diffusion tractography with multiple fiber orientation: What can we gain? *NeuroImage*, 34:144–155, 2006.
- [21] J. G. Malcom et al. Filtered multitensor tractography. *IEEE transactions on medical imaging*, 29(9):1664–1675, 2010.
- [22] Ye-P. Chao et al. A multiple streamline approach to high angular resolution diffusion tractography. *Medical Engineering and Physics*, 30:989–996, 2008.
- [23] N. S. Hageman et al. A diffusion tensor imaging tractography algorithm based on navier-stokes fluid mechanics. *IEE transactions on Medical Imaging*, 28(3):348–360, 2009.
- [24] D.M. Weinstein et al. Tensorlines: advection-diffusion based propagation through diffusion tensor fields. *IEEE Visualization Proceedings, San Francisco*, pages 249–253, 1999.
- [25] Dtistudio. <https://www.mristudio.org/>.
- [26] H. Jiang et al. Dtistudio: Resource program for diffusion tensor computation and fiber bundle tracking. *Computer Methods and programs in Biomedicine*, 81:106–116, 2006.
- [27] Common dti data set, university of cardiff. <http://cubric.psych.cf.ac.uk/commondti/>.
- [28] Ismrm. <http://www.ismrm.org/>.
- [29] Life science data base, body parts. <http://lifesciencedb.jp/bp3d>.
- [30] The MathWorks. Matlab. <http://www.mathworks.com>.

- [31] Visage Imaging. Amira. <http://www.amira.com/>.
- [32] B.J. Jellison et al. Diffusion tensor imaging of cerebral white matter: A pictorial review of physics, fiber tract anatomy, and tumor imaging patterns. *Journal of Neuroradiology*, 25:356–369, 2004.



---

# Sviluppo di un simulatore di traiettorie

In questo capitolo verranno esposte alcune basi teoriche di una semplice tecnica per generare delle traiettorie di fibre che simulino quelle derivanti da dati DTI. Inoltre verrà mostrato come è possibile simulare un campo tensoriale sulla base della traiettoria desiderata, sul quale è possibile poi applicare l'algoritmo di trattografia per ottenere così dei risultati simulati. Si risale quindi al segnale DTI corrispondente.

Tale simulatore che è stato realizzato in Matlab, si può definire basilare e presenta una dose di incertezza non completamente definibile dall'utente, dovuta al calcolo. Alcuni passaggi teorici non saranno spiegati completamente nei dettagli. In questo caso si risale alla generazione del campo tensoriale e delle immagini DWI per via diretta eseguendo a ritroso i passaggi che sono descritti nel capitolo 1. Questo approccio offre il vantaggio di una valutazione del rumore che percorre tutto il processo di formazione dell'immagine.

## A.1 Generazione della traiettoria e del campo vettoriale

Il primo passo da compiere è quello di scegliere la traiettoria che si vuole generare. Nel capitolo 3 vengono mostrate fibre composite come il branching, il curve crossing ed il straight crossing. In quei casi veniva specificato che i valori di  $FA$  di ciascuna traiettoria erano leggermente diversi. Per generare i dati tensoriali relativi a fibre composite con valori di  $FA$  diversi è sufficiente applicare quanto segue separatamente per ciascuna delle traiettorie costituenti la fibra e quindi mediare i risultati ove si sovrappongono. In tutti gli altri casi in cui non è richiesta la differenza dei dati tensoriali relativi alle traiettorie costituenti una fibra è sufficiente seguire la descrizione seguente.

### A.1.1 generazione della traiettoria

In questo caso a titolo esemplificativo è stato scelto di generare una traiettoria che metta a dura prova l'algoritmo trattografico sviluppato.

In particolare è stato scelto di generare una elica spirale. La spirale utilizzata è quella di Fermat la cui espressione matematica in coordinate polari è:

$$r^2 = \alpha^2 \theta \quad (\text{A.1})$$

dove  $r$  è il raggio, che dipende dalla costante  $\alpha$  ed è funzione dell'angolo  $\theta$ .

La relazione A.1 descrive il quadrato del raggio come una funzione monotona crescente dell'angolo. Ciò indica chiaramente che la spirale risultante evolve dall'interno verso l'esterno, allontanandosi dall'asse di avvolgimento, in caso di valori crescenti dell'angolo e procede in senso opposto in caso di valori decrescenti dell'angolo. Questo fattore non è da sottovalutare nella creazione della traiettoria in quanto questa è anche combinazione di un'elica, descritta dalle coordinate cartesiane:

$$\begin{aligned} x &= r \cdot \cos(2\pi t) \\ y &= r \cdot \sin(2\pi t) \\ z &= c \cdot t \end{aligned} \quad (\text{A.2})$$

dove  $x, y, z$  rappresentano le coordinate,  $r$  il raggio,  $c$  il passo e  $t$  la variabile indipendente dell'elica: così sarà sufficiente porre ad esempio  $t = 2$ , per ottenere il valore delle coordinate dell'elica nel punto corrispondente al termine del secondo giro della sua evoluzione.

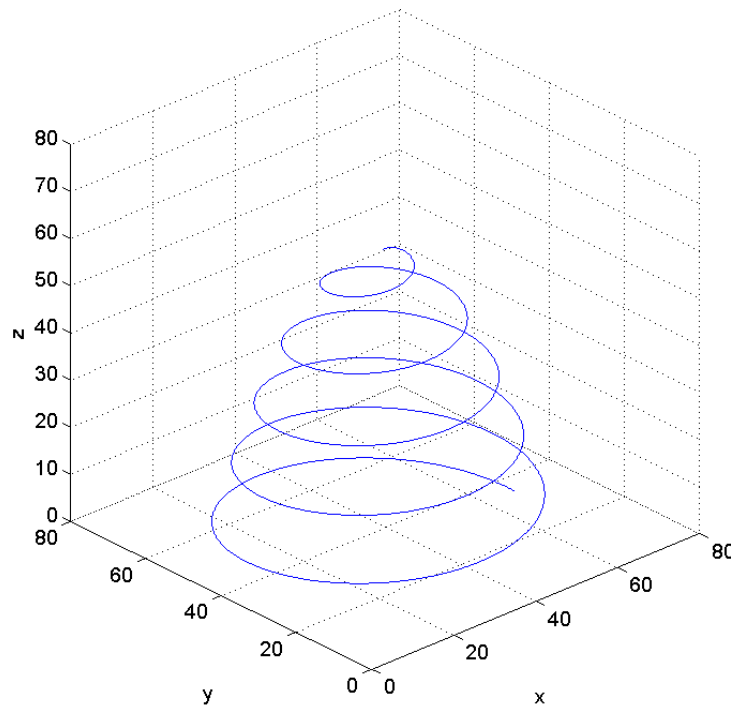


Figura A.1: Elica-spirale ottenuta con i parametri riportati nella sezione A.1.1.

Nell'esempio proposto si è deciso di far variare l'angolo della spirale  $\theta$  nell'intervallo  $[0, 10\pi]$ ; la variazione è stata eseguita in ordine decrescente (da  $10\pi$  a 0) che la spirale si avvicini all'asse di avvolgimento per valori crescenti della coordinata  $z$  dell'elica. E' stato scelto un raggio  $r$  massimo pari a  $r_{max} = 32$  ed è stato conseguentemente calcolato il parametro costante  $\alpha = r_{max}/\sqrt{\theta}$ . Quindi  $t$  nell'intervallo  $[0, 5\pi]$  e conseguentemente è stato scelto il passo dell'elica pari a  $c = 4\pi$ . Questi valori sono stati scelti per ottenere una elica-spirale che stesce in un cubo di lato 64 e che compisse 5 torsioni ma è possibile scegliere i parametri liberamente. Degli offset sono poi stati in modo tale da poter in un secondo tempo circoscrivere precisamente la traiettoria in un volume cubico di lato 66, utile per simulare la matrice di dati acquisita. L'elica-spirale risultante è riportata in figura A.1.

### A.1.2 Generazione del campo vettoriale

La traiettoria così ricavata serve come base per calcolare il campo vettoriale con il quale si intende una matrice la cui unità dimensionale è il voxel e contenente in ciascun elemento le tre coordinate spaziali relative all'autovettore principale del tensore.

Risulta intuitivo calcolare, per ogni coppia di punti successivi della traiettoria, il vettore differenza tra il punto successivo e il punto precedente. In questo modo si ottiene una descrizione della curva come treno di vettori (figura 2.1). Tuttavia così facendo si ottiene un numero di vettori pari al numero di elementi di cui è composta la traiettoria meno uno, un valore decisamente maggiore al numero di voxel attraversati dalla traiettoria. E' necessario quindi salvare all'interno del voxel un vettore media dei vettori che lo attraversano.

Si colloca in questa sede la prima fonte di errore, ovvero quella relativa al fatto che i dati del voxel rappresentano un andamento medio. Tale errore, che è presente anche in dati reali, può essere caratterizzato in ambito di simulazione dal vettore standard deviation associato al vettore media.

Se il procedimento terminasse a questo punto, il campo vettoriale terrebbe conto dell'influenza di una traiettoria con sezione infinitesimale su di una matrice di dati. Visualizzando in RGB una slice del campo vettoriale generato si ottiene la figura A.2. E' opportuno ricordare che per visualizzare il vettore media relativo a ciascun voxel è necessario normalizzare.

Si manifesta tuttavia la necessità di determinare la dimensionalità che caratterizza un fascio di fibre. Un metodo semplice e veloce per creare questo effetto è quello di utilizzare un filtraggio che dato un kernel consente di filtrare un'immagine o anche una matrice tridimensionale quali le tre matrici contenenti per ciascun voxel rispettivamente le coordinate  $x$ ,  $y$  e  $z$  del vettore media. In particolare il kernel utilizzato in questo esempio è gaussiano ed è costituito di una matrice tridimensionale di dimensione 3. Anche in questo caso si rivela poi necessario normalizzare i vettori risultanti dall'operazione di filtraggio. Si ottiene un campo vettoriale con dimensione della fibra estesa su più voxel come riportato in figura A.3.

Al fine di valutare i criteri di arresto quali l'angolo e la  $FA$  (vedere sezione 2.4.1) è utile fornire agli utenti del simulatore un background sul quale testare l'algoritmo. Il background in questo caso è realizzato generando casualmente i valori delle coordinate del vettore medio

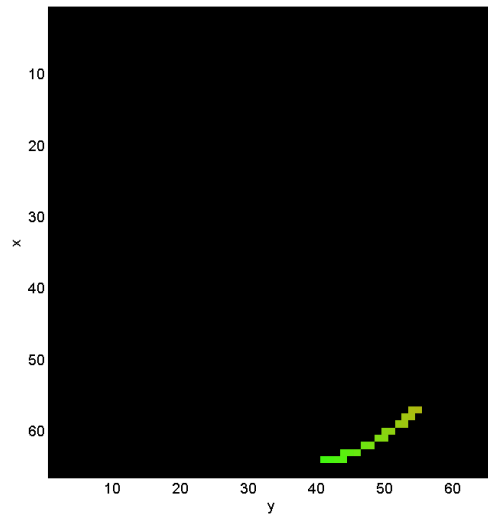


Figura A.2: Campo vettoriale non filtrato (slice 3), colorazione RGB  $(x,y,z)$ .

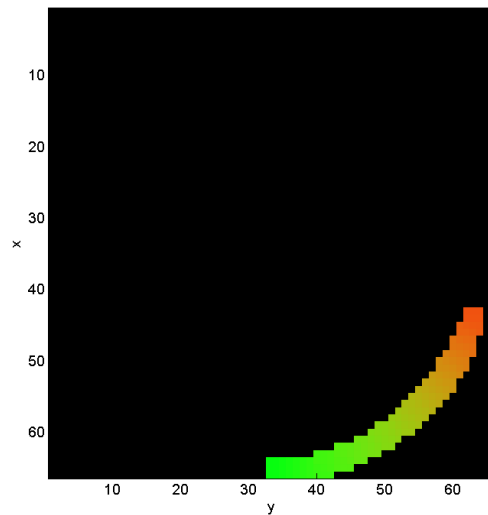


Figura A.3: Campo vettoriale filtrato gaussianamente (slice 3) secondo le specifiche riportate in sezione A.1.2, colorazione RGB  $(x,y,z)$ .

relativo ai soli voxel non appartenenti alla fibra (filtrata). E' stato scelto di generare le coordinate estraendole casualmente da una distribuzione gaussiana con media nulla e standard deviation 0.5. I vettori risultanti del background vanno ancora una volta normalizzati. Il risultato finale di questa operazione è riportato in figura A.4.

La scelta del background non è banale. Una proposta potrebbe essere quella di prelevare il background da dati reali riguardanti sostanza grigia. In questo caso è stato scelto di avere come sfondo della fibra del puro rumore. Ciò tuttavia non significa contaminazione della

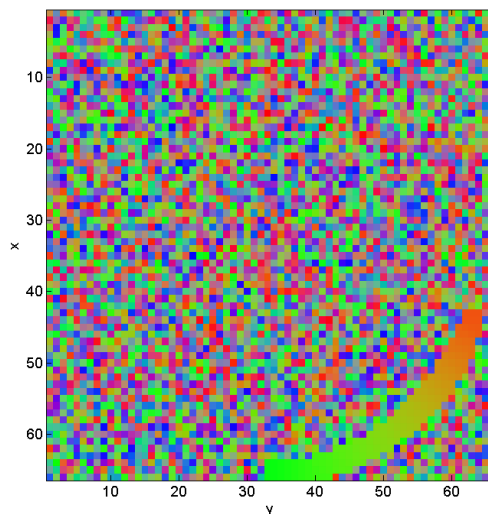


Figura A.4: Campo vettoriale filtrato gaussianamente (figura A.3) con aggiunta del background, colorazione RGB  $(x,y,z)$ .

fibra da parte del rumore, né avere un ridotto SNR all'interno della fibra. Come si vedrà successivamente (A.2) è possibile stabilire il valore di  $FA$  per ciascun voxel. Per eliminare in fase di trattografia l'influenza del background sarà sufficiente scegliere per i voxel che lo compongono un valore di  $FA$  inferiore alla soglia impostata nell'algoritmo trattografico. Per ottenere un dataset simulato rumoroso è sufficiente incollare il background su tutti i voxel del volume e non solo su quelli non attraversati dalla fibra generata. In questo modo è possibile scegliere anche l'SNR semplicemente proporzionando l'ampiezza (o magnitudine) del rumore con quella del segnale secondo il rapporto tra segnale e rumore desiderato; è sufficiente regolare, secondo l'SNR, la standard deviation della distribuzione gaussiana da cui sono estratte casualmente le coordinate dei vettori media del background.

## A.2 Generazione del campo tensoriale

Per campo tensoriale si intende un volume di dati contenente per ciascun voxel i sei elementi (gradi di libertà) del tensore ad esso relativo. In questa sezione verrà presentato un metodo semplice per risalire dal campo vettoriale ricavato precedentemente al campo tensoriale. Si vuole sottolineare come questo non sia necessariamente l'unico metodo e che ve ne siano altri e più corretti. In ogni caso quanto proposto consente di ricostruire coerentemente il campo tensoriale.

L'osservazione chiave è quella di associare il vettore media ricavato nella sezione A.1.2 all'autovettore principale ricavato dal tensore. L'autovettore principale del tensore è quello associato all'autovalore maggiore del tensore. E' utile ricordare in questa sede che poiché si tratta di diffusione di acqua (molecola non carica) il tensore è simmetrico e semi definito

positivo; pertanto, in assenza di rumore, i suoi autovalori sono positivi.

Una proprietà degli autovettori di un tensore, in questo caso di dimensione  $3 \times 3$ , è quella di costituire una base, in questo caso di  $\mathbb{R}^3$ , e quindi di essere ortogonali tra loro. Di qui l'idea di determinare i restanti due autovettori del tensore cercando una base di  $\mathbb{R}^3$  che contenga l'autovettore principale predeterminato. Tra le varie opzioni possibili è stato scelto di utilizzare la funzione Matlab *ortc* che produce il complemento ortogonale ad un vettore colonna avvalendosi della decomposizione QR. Si rimanda a letture specifiche di algebra lineare la spiegazione di questo tipo di fattorizzazione.

A questo punto, per ciascun voxel, sono stati ottenuti i tre autovettori del tensore detti  $\epsilon_1$ ,  $\epsilon_2$  e  $\epsilon_3$  dove l'autovettore principale coincide con  $\epsilon_1$ . Ora è necessario metterli in relazione con i rispettivi autovalori.

Ricordando che la relazione delle *FA* (equazione 1.29) dipende esclusivamente dagli autovalori risulta chiaro che in questa sede è necessario determinarli secondo il valore di *FA* prescelto. In particolare in questo esempio è stato scelto per comodità un valore di *FA* comune per tutti i voxel appartenenti alla fibra ed un valore diverso per i voxel del background. Scelte diverse possono essere fatte. In particolare, come si vede nel capitolo 3, la *FA* delle fibre simulate è variabile lungo la fibra stessa risultando in una specie di sfumatura visibile, ad esempio, in figura 3.1 a destra. E' possibile infatti applicare qualsivoglia legge di generazione della *FA* alla fibra simulata ottenuta nella sezione A.1.2.

Risulta chiaro che affinché l'autovettore principale rimanga effettivamente tale anche dopo l'attribuzione degli autovalori alla base di  $\mathbb{R}^3$  ottenuta, è necessario che l'autovalore ad esso associato sia il più grande, ovvero che  $\lambda_1 > \lambda_2$  e  $\lambda_1 > \lambda_3$ . Si scelga ad esempio la terna di autovalori (5, 1, 1) per i voxel appartenenti alla fibra e (0.8, 0.5, 0.7) per i voxel del background.

Per ogni voxel è possibile costruire un tensore relativo agli autovettori  $\epsilon_i$  e autovalori  $\lambda_i$  con  $i = 1, \dots, 3$ , tramite la seguente relazione:

$$\mathbf{T} = \lambda_1 \epsilon_1 \epsilon_1^T + \lambda_2 \epsilon_2 \epsilon_2^T + \lambda_3 \epsilon_3 \epsilon_3^T \quad (\text{A.3})$$

che fornisce un tensore  $\mathbf{T}$  non simmetrico. Tuttavia, per sua natura, il tensore di diffusione è simmetrico. Quindi si rende necessario trovare una matrice simmetrica che mantenga le stesse proprietà del tensore  $\mathbf{T}$ , ovvero con stessi autovettori (a meno del segno) ed autovalori.

Il teorema spettrale afferma sostanzialmente che ogni matrice simmetrica  $\mathbf{V}$  è simile ad una matrice diagonale  $\mathbf{Q}$  tramite una matrice ortogonale  $\mathbf{M}$  secondo la relazione:

$$\mathbf{V} = \mathbf{M} \mathbf{Q} \mathbf{M}^{-1} \quad (\text{A.4})$$

in più  $\mathbf{V}$  avrà per autovettori le colonne di  $\mathbf{M}$  e per autovalori gli elementi sulla diagonale di  $\mathbf{Q}$ . Risulta quindi intuitivo assumere:

$$\mathbf{M} = \begin{pmatrix} | & | & | \\ \epsilon_1 & \epsilon_2 & \epsilon_3 \\ | & | & | \end{pmatrix}$$

$$\mathbf{Q} = \begin{pmatrix} \lambda_1 & 0 & 0 \\ 0 & \lambda_2 & 0 \\ 0 & 0 & \lambda_3 \end{pmatrix}$$

il tensore di diffusione  $\mathbf{D}$  può essere quindi ottenuto dalla relazione:

$$\mathbf{D} = \begin{pmatrix} | & | & | \\ \epsilon_1 & \epsilon_2 & \epsilon_3 \\ | & | & | \end{pmatrix} \begin{pmatrix} \lambda_1 & 0 & 0 \\ 0 & \lambda_2 & 0 \\ 0 & 0 & \lambda_3 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} | & | & | \\ \epsilon_1 & \epsilon_2 & \epsilon_3 \\ | & | & | \end{pmatrix}^{-1} \quad (\text{A.5})$$

ottenendo un tensore simmetrico con gli stessi autovalori e autovettori (a meno del segno) del tensore  $\mathbf{T}$ . A questo punto è sufficiente salvare i sei gradi di libertà del tensore  $\mathbf{D}$  (la sottomatrice triangolare superiore, equazione A.6) per ottenere in ciascun voxel un tensore che simuli perfettamente la diffusione lungo la traiettoria desiderata.

$$\bar{D} = [D_{xx}, D_{yy}, D_{zz}, 2D_{xy}, 2D_{xz}, 2D_{yz}]^T \quad (\text{A.6})$$

A questo punto è stata creata una mappa di diffusione vera e propria in cui per ciascun voxel, la diffusione, è specificata da un tensore simmetrico. Tale mappa è il cosiddetto campo tensoriale. Dal campo tensoriale è possibile risalire al segnale di partenza scegliendo persino il numero di direzioni di gradiente desiderato.

### A.3 Ricostruzione del segnale MRI di diffusione

Il segnale può essere ricostruito procedendo per tappe inverse quanto riportato nel capitolo 1 alla sezione 1.3. In particolare è sufficiente stabilire i gradienti desiderati ( $b_x^i, b_y^i, b_z^i$ , l'apice sta per  $i$ -esimo) in direzione e numero ( $i = 1, \dots, N$ ), osservando la regola che le direzioni non siano collineari. Ciò equivale a specificare una  $b$ -table come quella della relazione 1.24:

$$b\text{-table} = \begin{bmatrix} b_x^1 & b_y^1 & b_z^1 \\ b_x^2 & b_y^2 & b_z^2 \\ \vdots & \vdots & \vdots \\ b_x^i & b_y^i & b_z^i \\ \vdots & \vdots & \vdots \\ b_x^{N-1} & b_y^{N-1} & b_z^{N-1} \\ b_x^N & b_y^N & b_z^N \end{bmatrix} \quad (\text{A.7})$$

tabella che si intende in questo caso già moltiplicata per il  $b$ -value scelto (equazione 1.12). Per ogni riga della tabella A.7 è possibile specificare un vettore  $\bar{b}_i$  del tipo:

$$\bar{b}_i = \left[ b_x^i, b_y^i, b_z^i, \sqrt{b_x^i} \sqrt{b_y^i}, \sqrt{b_x^i} \sqrt{b_z^i}, \sqrt{b_y^i} \sqrt{b_z^i} \right] \quad (\text{A.8})$$

definendo quindi la matrice  $\bar{\mathbf{B}}$  avente per righe gli  $N$  vettori  $\bar{b}_i$ :

$$\bar{\mathbf{B}} = \left[ \bar{b}_1^T, \bar{b}_2^T, \dots, \bar{b}_i^T, \dots, \bar{b}_{N-1}^T, \bar{b}_N^T \right]^T \quad (\text{A.9})$$

matrice avente dimensione  $N \times 6$ .

Si ricorda l'equazione 1.25, nella quale, con il metodo *least squares*, si otteneva una stima  $\hat{\bar{D}}$  del vettore  $\bar{D}$  contenente i sei gradi di libertà del tensore simmetrico (equazione A.6) a partire dalla matrice  $\bar{\mathbf{B}}$  e dai dati dei gradienti normalizzati per il segnale non pesato in diffusione  $\ln \bar{S} / \ln S_0$  (vedere anche equazione 1.23).

$$\frac{\ln \bar{S}}{\ln S_0} = \frac{[\ln S_1, \ln S_2, \dots, \ln S_i, \dots, \ln S_{N-1}, \ln S_N]^T}{\ln S_0} \quad (\text{A.10})$$

Al fine di ottenere una stima del segnale è sufficiente invertire la relazione 1.25.

$$\frac{\hat{\ln \bar{S}}}{\ln S_0} = \bar{\mathbf{B}} \cdot \bar{D} \quad (\text{A.11})$$

A questo punto è stato ricostruito per ogni voxel il segnale relativo alle direzioni di gradiente scelte. E' possibile visualizzare le immagini DWI della fibra simulata e soprattutto è possibile aggiungere rumore, come ad esempio il *Rician Noise* che naturalmente affligge il segnale DWI e che è facilmente implementabile in Matlab.

Applicando infine l'algoritmo trattografico da testare estrapolando il campo tensoriale dalle immagini DWI appena ottenute (eventualmente rumorose) è possibile simulare coerentemente un vero e proprio dataset in cui il rumore si propaga lungo tutte le fasi dell'elaborazione DTI e trattografica.

## A.4 Applicazione dell'algoritmo a dati simulati

Un volume DTI è stato simulato con il procedimento descritto. Il volume è stato generato senza alcun tipo di rumore aggiunto. La *FA* dei voxel appartenenti alla fibra era pari a La trattografia è stata eseguita con passo di integrazione  $\alpha = 0.4$  voxels, un limite per l'angolo (sia su passi di integrazione successivi sia sulla lunghezza di 1 voxel) pari a  $60^\circ$ . L'interpolazione utilizzata è quella isotropa. Nei voxel appartenenti alla fibra è stato impostato  $FA = 0.7698$  ((5, 1, 1)) e mentre nei voxel del background  $FA = 0.2252$  ((0.8, 0.5, 0.7)). Ai fini delle visualizzazione è stato scelta una soglia pari a  $FA = 0.35$  per la trattografia. La trattografia è stata anche successivamente applicata con soglia  $FA = 0.18$  ottenendo ottimi risultati. Due rappresentazioni del risultato ottenuto sono visibili in figura A.5.

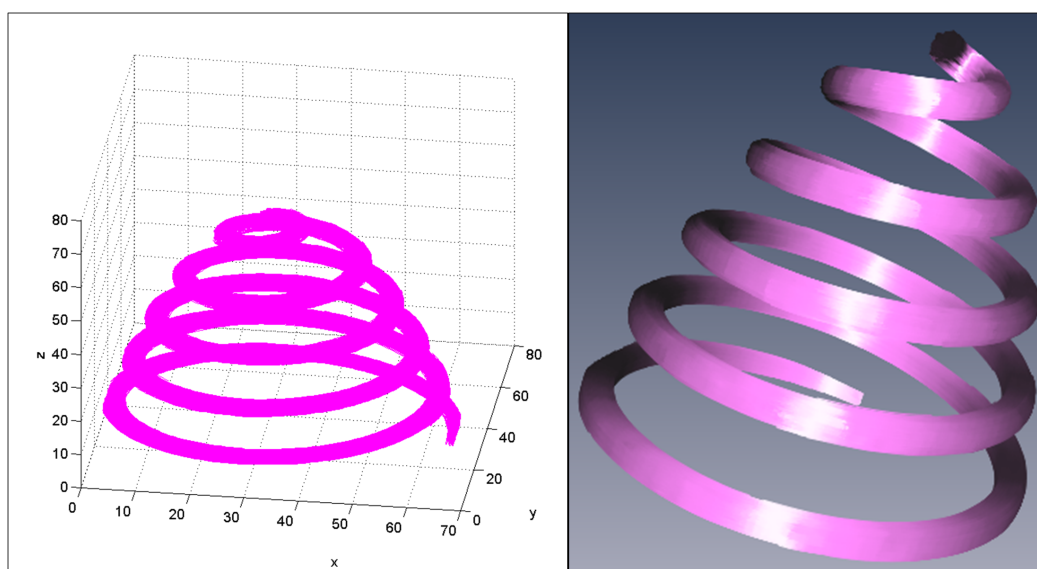


Figura A.5: Elica-spirale ottenuta dal volume simulato. A sinistra una rappresentazione Matlab per il confronto con figura A.1. A destra una rappresentazione ottenuta con Amira.



---

## Componenti del codice sviluppato

L'algoritmo descritto in questa tesi è stato implementato in Matlab. Questa scelta è stata dettata in primo luogo dalla semplicità di implementazione ma anche dalla possibilità di intervenire e modificare facilmente parti del codice e di provare nuove tecniche. Tuttavia il programma sviluppato è fortemente orientato ad un tipo di utilizzo da parte di un utente medio ed è comunque facilmente riproducibile in linguaggi più performanti e con la possibilità di creare una semplice interfaccia utente. Un corredo di funzioni è stato allestito con lo scopo di rendere al meglio l'operatività del programma e riguardano tutta la parte di elaborazione dei dati DTI, la creazione di maschere cerebrali e di roi, il salvataggio su disco delle trattografie in un formato caratteristico leggibile da file di testo, l'informazione relativa allo stop di ciascun tratto e la gestione automatica delle direzioni di propagazione dei tratti. Semplicemente inserendo dei valori quando richiesti è possibile specificare tutti i parametri relativi alla trattografia dal passo di integrazione, al tipo di interpolazione, i criteri di stop desiderati e le relative impostazioni, il grado di sottocampionamento della matrice di dati e la lunghezza minima e massima dei tratti. Anche altre caratteristiche non discusse in questa tesi ma comunque sviluppate ai fini della sue realizzazione sono state incluse; è il caso ad esempio di un tipo di interpolazione basato su un cubo a 8 anziché 27 voxels che richiede un calcolo delle adiacenze basato sulla posizione del punto attuale della traiettoria.

Ancora sono state sviluppate funzioni di visualizzazione. Oltre ai vari file di conversione formato delle trattografie (ad esempio da e per Amira [31] e dtiStudio [25], vedere sezioni 4.2 e 4.3), sono state create delle funzioni che creano maschere di confronto tra due trattografie, mappe di densità di fibre per voxel e mappe di lunghezza media dei tratti passanti per un voxel. Ancora altre funzioni che creano degli indici di caratterizzazione di alcune regioni, come mostrato nel capitolo 5.

Per questa tesi, è quindi stato realizzato un vero e proprio laboratorio di trattografia deterministica dotato anche di un simulatore di dati DTI mostrato in appendice A.



# Ringraziamenti

*Il primo ringraziamento va al mio relatore, il professor Enrico Grisan, per avermi offerto la possibilità di svolgere una tesi magistrale su un argomento che desideravo affrontare e che mi ha permesso di mettere alla prova le mie capacità con una sfida che in un primo momento ho dubitato di saper affrontare. Ancora ringraziamenti vanno alle correlatrici, la professoressa Alessandra Bertoldo e la dott.ssa ingegner Letizia Squarcina, per il loro prezioso supporto. A tutti loro riconosco una piena collaborazione e li ricordo per il vivo interesse con cui insieme hanno partecipato con iniziativa ai lunghi colloqui caratterizzati da un clima sereno.*

*E' inutile dire quanto siano volati per me questi anni universitari, i primi anni a Padova sembrano già distanti secoli. Conservo però vivo il ricordo degli esilaranti momenti vissuti al "maroncelli club", i video di nascosto, gli scherzi più disparati, le serate a Risiko che sembravano guerra, i film di Steven Segal, le partite in LAN, le sessioni di pianoforte batteria, i razzi con le bottiglie e la pompa della bicicletta e mille altre cose che potrei elencare. Tante cose sono passate ma uno dei fili conduttori della vita all'università sono stati proprio i ragazzi che hanno fatto la storia di quella casa siano essi quelli del piano di sotto o bresciane e bresciani del piano di sopra. Ricordo ancora viva la tristezza che mi portavo in Danimarca mentre lasciavo per sempre quel luogo.*

*La vita poi era scandita dai compagni di università che permettevano di passare allegramente le noiose ore di lezione. Ringrazio tutte le persone che mi hanno accompagnato dai tempi del Paolotti e quelle che ho conosciuto meglio al DEI. Quelli che mi sedevano vicino a lezione, quelli che mi disturbavano a lezione, quelli della mensa, quelli delle serate al cinese, quelli degli aperitivi, lo scapestrato dell'erasmus e tutti quanti. La fine dell'università mi spaventa perché poi, si spera, andremo a lavorare, vivremo in città diverse e le nostre vite purtroppo difficilmente si incroceranno come prima. Spero che questa previsione sia sbagliata e di poter tenere con tutti veri rapporti di amicizia. Per questo e solo per questo non dirò che mi mancherete tantissimo. Se qualcuno di loro sta leggendo, qui metto nero su bianco che cene e rimpatriate dovranno essere una regola e non un'eccezione.*

*Come dimenticare che quando tornavo il weekend trovavo gli amici di sempre, quelle persone che conosci da una vita, le persone con cui sei talmente in confidenza che ti concedi, anche troppe volte, il lusso di trascurarle. Sono così fortunato da avere troppe persone da ringraziare ma, con l'augurio di continuare a frequentarle, non mi dilungherò oltre perché altrimenti scadrei nel banale. Voglio che gli amici vicentini, che mi chiamano "il veronese", sappiano che sono assolutamente inclusi in questo magico elenco e che sono diventati per me dei punti saldi nella vita che non intendo accantonare mai.*

*Colgo l'occasione per dire un grazie alla nonna, agli zii, cugini e parenti vari che sono l'anima della famiglia quando si fanno le feste in casa. Senza di loro non ci sarebbero un compleanno e un Natale, una partita a briscola, una cena in taverna. Li ringrazio anche perché si sono sempre interessati di come andava la mia vita oltre che l'università.*

*Ringrazio Thomas e Anthony che sono come dei fratelli, compagni di giochi a casa ed impareggiabili giocherelloni, che se a volte fanno le bizzze poi sanno sempre come fare gli occhioni dolci! La vita quotidiana a casa si riempie di voi.*

*All'università devo tantissimo. La data di inizio coincide quasi con l'arrivo di Lisa, vera rivoluzione della mia vita che mi ha accompagnato in tutto. Mi si apre il cuore a pensare a quando ci siamo seduti vicini in banco, la galeotta festa della cioccolata, i fiori in aula, tu che mi tenevi il posto con una brioche per me, i tuoi disegni sul quaderno, i messaggi scritti sul retro della pellicola dorata dei pocket coffee, Margi, Gerbi, Limo, Ugo, Rastrello ... Questi anni sono stati segnati da momenti bellissimi che oscurano quelli di sconforto. Non basterebbero mille righe per dirti tutto quello che provo. Celebriamo la nostra laurea insieme per segnare la fine dell'università ma non la fine della nostra storia che durerà ben oltre. Questi cinque anni e il mio Grazie, sono per te.*

*Non sarei qui a scrivere queste parole se non fosse per la mia Famiglia. Voi che mi avete supportato e sopportato. Voi che nonostante il distacco mi avete sempre spinto ad andare avanti. Voi che perfino quando il distacco voleva dire Danimarca mi avete convinto a partire. Voi che eravate l'unico motivo per cui non volevo partire. Pensando a quanto vi devo mi si bloccano le dita. Non parlo dei mezzi, sicuramente necessari, ma dell'amore, educazione, coraggio, conforto, aiuto che mi date tutti i giorni. La parola "meravigliosi" credo sia stata inventata apposta per voi. Siete la mia forza, il mio sostegno, il luogo in cui non avrò timore a sentirmi sempre bambino.*

*A mamma, papà, Elvis dedico non solo questa tesi, ma l'intera vita!*



