

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA



FACOLTÀ DI INGEGNERIA

DIPARTIMENTO DI INGEGNERIA DELL'INFORMAZIONE
CORSO DI LAUREA MAGISTRALE IN BIOINGEGNERIA

TESI DI LAUREA

**Connettività funzionale tramite analisi
tempo-frequenza del segnale fMRI acquisito in
resting state su pazienti con glioma**

Relatore

Ch.ma Prof.ssa Alessandra Bertoldo

Correlatore

Ilaria Mazzonetto

Laureanda

Mery Aloisi

8 aprile 2019

Alla mia famiglia

Indice

Introduzione	7
1 Risonanza magnetica in resting state	9
1.1 Introduzione	9
1.2 Importanza MR e caratteristiche	10
1.2.1 Il segnale bold	11
1.2.2 La risposta emodinamica	12
1.3 Fluttuazioni spontanee del segnale BOLD e resting state fMRI	15
1.3.1 Interpretazione in termini di conn funzionale e caratteristiche delle network	16
1.3.2 Importanza fMRI resting state	17
1.4 rs-fMRI applicato a soggetti con tumore cerebrale	18
1.4.1 Approcci chirurgici e supporto di rs-fMRI	20
1.5 Stato dell'arte	21
1.5.1 Cambiamenti regionali e di rete	22
1.5.2 Hub di rete e connettività come fattore prognostico	23
1.5.3 Validità di rs-fMRI nella mappatura delle reti	24
1.5.4 Studi riguardanti l'alterazione di DMN	24
1.5.5 Valutazioni complessive sulla patologia del glioma e l'applicazione dell'fMRI in resting state in ambito clinico	25
2 Wavelet	27
Wavelet	27
2.1 Cenni storici dell'analisi del segnale	27
2.2 Wavelet in breve e importanza pratica	28
2.3 Dalla analisi fourier alla wavelet	28
2.3.1 L'analisi di fourier	29
2.3.2 La trasformata di Fourier Short Time	30
2.4 La trasformata Wavelt continua	33
2.4.1 La trasormata WT:	35
2.4.2 Lo scalogramma	37
2.5 Dalla Wavelet continua alla discreta	38

2.6	Stato dell'arte dell'analisi tempo-frequenza applicata allo studio dei gliomi	39
3	Connettività	41
	Connettività	41
3.1	Localizationism e Connectionism	41
3.1.1	Functional specialization	42
3.1.2	Functional integration	43
3.2	Connettività anatomica-strutturale	45
3.3	Connettività funzionale	46
3.3.1	Analisi di connettività funzionale con dati fMRI in resting-state	47
3.4	Costruzione network cerebrali	49
3.4.1	La soglia	53
3.4.2	Binarizzazione	54
3.5	Stato dell'arte su analisi di connettività e gliomi	55
4	Materiali e Metodi	57
4.1	Dataset	57
4.2	Preprocessing	57
4.2.1	Pre-elaborazione delle immagini anatomiche	58
4.2.2	Pre-elaborazione delle immagini funzionali	58
4.3	La trasformata Wavelet discreta	60
4.4	La trasformata Wavelet continua	60
4.4.1	Zscore	61
4.4.2	Analisi delle frequenze	61
4.4.3	Dice similarity	61
4.5	Discretizzazione della cwt	61
4.5.1	Clustering	61
4.5.2	SSSIM	62
4.5.3	PCA	64
4.6	La suddivisione degli intervalli e la loro ridefinizione	64
4.7	Le matrici di correlazione	65
4.7.1	Soglia	65
4.7.2	Censoring	65
4.8	Wavelet e k-means	68
5	Risultati e discussione	69
5.1	Considerazioni sui soggetti	69
5.2	La trasformata Wavelet Continua	69
5.2.1	Analisi delle frequenze	73
5.2.2	Dice similarity	74
5.3	Discretizzazione della CWT	76
5.3.1	kMEANS	76
5.3.2	SSIM	77

<i>INDICE</i>	5
5.3.3 PCA	78
5.4 Le matrici di correlazione	80
5.5 Censoring	96
5.6 Wavelet e kmeans	110
5.7 Considerazioni su censoring e massimi di correlazione	111
Conclusioni	121
Appendice	123
Bibliografia	127

Introduzione

I recenti sviluppi nell'ambito della neuroingegneria e in particolare in neuroimaging hanno permesso di ottenere in ambiente di risonanza magnetica in resting state risultati sempre più promettenti. Infatti, questa tecnica che non prevede l'utilizzo di task, a differenza della classica risonanza magnetica funzionale, è equivalente sotto molti aspetti per quanto riguarda le informazioni che permette di generare, se non addirittura migliore. Si pensi ad esempio, a soggetti che hanno patologie che ostacolano l'esecuzione ottimale di un compito che gli viene somministrato in un esame il cui protocollo prevede un particolare task. Con la metodologia d'acquisizione in resting state si supera questo limite e l'esame diventa meno complicato.

In neurochirurgia sta prendendo piede una serie di studi in cui si vuole caratterizzare per soggetti oncologici, una resezione ottimale della zona cerebrale interessata da tumore, grazie all'impiego di tale tecnica. Partendo dalle considerazioni fatte su questo tema da Hart et al., nell'articolo 'Connectome analysis for pre-operative brain mapping in neurosurgery, British Journal of Neurosurgery', si centra l'obiettivo di questa tesi: l'individuazione di un range di frequenza che permetta l'analisi ottimale dell'attività cerebrale nello stato di riposo per soggetti con glioma.

Nell'articolo, in particolare, si pone l'attenzione sulla capacità di individuare tramite analisi tempo-frequenza una serie di intervalli ottimali per l'identificazione degli hub cerebrali e le reti small-world; l'idea è di valutare eventuali variazioni di questi in soggetti oncologici. Nel presente lavoro di tesi, che tratta di soggetti con gliomi, si parte da considerazioni analoghe su quella che è l'importanza di definire degli intervalli di frequenza, ma l'analisi tempo-frequenza si svolge applicando la trasformata Wavelet nel continuo, invece che nel dominio discreto come di consueto; il motivo di questa scelta è dettato dal fatto che una discretizzazione rigida potrebbe portare a perdita di informazioni utili, mentre una discretizzazione fatta a partire dal continuo e modulata sul particolare dataset potrebbe mostrare risultati migliori. Come già anticipato si lavora con soggetti oncologici i cui gliomi (di basso e alto grado) nell'insieme coprono tutta l'area cerebrale, quindi, il dataset è molto eterogeneo. In tutte le scelte affrontate non si perde mai di considerare questo aspetto. Le difficoltà e la complessità dei risultati che man mano si presentano, evidenziano che sarebbe impossibile rinunciare ad alcuni intervalli di frequenza a priori; Si passa quindi a una discretizzazione delle frequenze individuate dalla CWT grazie all'impiego della PCA (dopo applicazione di più metodi come la clusterizzazione e l'applicazione di indici di somiglianza come l'SSIM) e si ottengono otto intervalli; è quindi possibile

definire intervalli con cui raggruppare i livelli di frequenza e ,a posteriori, valutare quali di questi risultano essere fondamentali per trarre soddisfacenti conclusioni.

Considerazioni sui dati vengono fatte in termini di connettività funzionale. Le informazioni derivanti dalle matrici Fc che permettono di quantificare il grado di correlazione fra regioni in ciascun soggetto sono confrontate per i diversi range di frequenza individuati. Per ogni soggetto si ottengono misure che descrivono i legami fra regioni delle network cerebrali e legami fra network diverse in tutti gli 8 intervalli di frequenza; ciò che emerge, in generale, da un'idea di come alle diverse frequenze le connessioni intra ed inter net cambiano di intensità e topologia. Questa prima analisi permette quindi, a posteriori, di identificare degli intervalli migliori per lo studio delle varie net in cui si ha buona correlazione per più soggetti.

L'analisi di connettività di dati rs-fMRI mediante matrici Fc porta a risultati spuri se non si corregge per il movimento del soggetto durante l'acquisizione, una delle tecniche più usate è il 'censoring'. Questa metodologia d'analisi porta a matrici Fc private dei volumi in cui nel tempo si è verificato un movimento che non viene corretto dalle classiche tecniche di 'motion correction' ma permane nonostante il loro impiego. Nel presente lavoro si è confrontato quanto ottenuto con tale approccio rispetto a matrici Fc individuate mediando gli 8 intervalli di partenza. Anche in questo caso, si riescono a definire degli intervalli ottimali e, in maniera ancora più specifica un range che permette di ottenere la corrispondenza tra le due tipologie di matrici. Questo implica che basterebbe considerare un solo intervallo di frequenze e dall'analisi Wavelet per ottenere uno studio meno complicato su quei soggetti che hanno difficoltà nel restare fermi durante l'esame in resting state.

Infine, si passa alla considerazione delle frequenze che presentano maggiori valori di correlazione per diverse network. Risultati interessanti si hanno rispetto alla variazione delle correlazioni in relazione alla grandezza delle varie net: si considera cioè il fatto d'aver eliminato le roi sovrapposte alla regione tumorale in ciascun soggetto, operazione che di fatto ha ridotto il numero di roi di cui alcune network sono composte. A tal proposito i risultati evidenziano che in generale le network correlano a frequenze più alte quando sono particolarmente compromesse.

Per ultimo, la conoscenza dei livelli di frequenza in cui si ha un elevato valore di correlazione sembra confermare, a posteriori, che, il range di frequenze ritenuto più informativo per ciascun soggetto , coincide con quello identificante la matrice Fc in cui la corrispondenza con la matrice Fc derivante da censoring è buona.

Capitolo 1

Risonanza magnetica in resting state

1.1 Introduzione

La risonanza magnetica funzionale, oggi, è uno strumento d'indagine fondamentale in campo neurologico. È una tecnica completamente non invasiva che permette di localizzare l'attività cerebrale con una buona accuratezza temporale (1-2s), ma soprattutto con una risoluzione spaziale millimetrica; questo è il principale vantaggio rispetto alle altre metodiche funzionali ovvero alla magneto/elettro-fisiologia (EEG e MEG) ed alla medicina nucleare (PET e SPECT).

Metodica di recente introduzione nel campo dell'imaging, la risonanza magnetica funzionale (fMRI) vede la sua comparsa ai primi anni novanta quando K.Thulborn e S.Ogawa, considerando l'effetto BOLD descritto molti anni prima da L.Pauling, ottengono immagini MR contenenti informazioni sull'attività cerebrale. È una delle tecniche più sofisticate che studia le variazioni emodinamiche prodotte dall'attività neuronale per identificare le aree di attivazione del cervello. Questo metodo di indagine si basa su variazioni del segnale fMRI, in seguito alla risposta emodinamica e metabolica in una regione in cui si ha un'attivazione neuronale. Quello che l'fMRI misura, infatti, è la variazione dell'ossigenazione sanguigna nel tempo (segnale BOLD, Blood Oxygenation Level Dependent), legata all'attività neuronale che viene generata in uno specifico contesto sperimentale. L'fMRI è una misura indiretta e per ottenere il BOLD sfrutta i cambiamenti di magnetizzazione che si registrano tra il flusso ematico povero di ossigeno ed il flusso ematico ricco di ossigeno, e si basa sulle tecnologie di scansione MRI. Sebbene sia anche utilizzata in ambito clinico, l'fMRI è principalmente utilizzata nel mondo della ricerca.

Lo scopo principale degli esperimenti di fMRI è quello di individuare, sia in soggetti normali che in soggetti patologici, le aree del cervello attivate durante task di stimolazione predefiniti, in maniera facilmente interpretabile e riproducibile, attraverso la generazione di mappe di attivazione che mostrino le aree cerebrali attive in un determinato task. In questa tipologia di studi, con i task, si confronta l'attività stimata con quella spontanea di riposo; infatti, la risonanza magnetica funzionale, fMRI, in condizioni di resting-state, come pratica clinica, nasce all'incirca 15 anni dopo l'invenzione della fMRI in risposta a

task specifici. La condizione di resting-state è un particolare stato mentale che prevede il completo rilassamento dell'attività neurale durante la quale le connessioni cerebrali non sono impegnate in alcuna funzione. Proprio in questo particolare status è possibile esaminare l'attività cerebrale spontanea che si verifica nelle varie aree neurali. Ad ora, infatti, gli studi di fMRI in resting-state hanno lo scopo di mappare la connettività funzionale tra le aree neuronali di ogni soggetto, attraverso la misura del livello delle loro dinamiche spontanee.

La connettività funzionale, infatti, è definita come la dipendenza temporale tra eventi neurofisiologici distanti a livello di correlazione spaziale. Nei vari esperimenti che sono stati svolti negli anni, ad esempio dal gruppo di ricerca Biswal et al. si è rilevata la presenza di reti fortemente connesse durante la condizione di riposo. Le network, finora identificate sono otto tra cui, la più nota ed indagata, default mode network, DMN, contenente: il precuneo, la regione mediale frontale, parietale inferiore e temporale e la corteccia temporale bilaterale e anteriore cingolata. Tale rete costituisce il fulcro per l'insorgenza di molteplici malattie neurodegenerative. In particolare, è noto da letteratura che le disfunzioni dell'attività cerebrale in cui sia coinvolto il DMN. Risulta, quindi, di fondamentale importanza la ricerca a riguardo.

1.2 Importanza MR e caratteristiche

Il fenomeno della risonanza magnetica (MR) è stato scoperto nel 1946 indipendentemente da due gruppi di scienziati: il primo diretto da Felix Bloch, presso l'Università di Stanford, il secondo facente capo a Edward Mills Purcell, nell'Università di Harvard. Da allora, l'imaging tramite MR (Magnetic Resonance Imaging, MRI) si è rivelato un utilissimo strumento di indagine. La MRI è in grado di generare immagini con ottimo contrasto tra i tessuti molli con un'elevata risoluzione spaziale. Nella routine clinica il suo successo è principalmente dovuto a tre fattori:

- 1 sensibilità del segnale di risonanza magnetica a diversi parametri fisiologici caratterizzanti i tessuti nello stato normale e patologico; parametri che conducono a diverse modalità di acquisizione di MRI (MRI strutturale, MRI di diffusione, MRI funzionale).
- 2 possibilità di generare immagini ad alto potere discriminante tra i vari tessuti molli, e ad ottima risoluzione spaziale.
- 3 miglioramenti continui nella strumentazione hardware accompagnati da grandi sforzi indirizzati allo sviluppo di software e metodi per l'immagine processing. La risonanza magnetica ha come obiettivo quello di ottenere immagini anatomiche dettagliate sfruttando le proprietà nucleari di certi atomi in presenza di campi magnetici.

1.2.1 Il segnale bold

Sono note due metodiche per ottenere delle immagini relative all'attività cerebrale: la prima consiste nel misurare le conseguenze dirette dell'attività neurale, ovvero variazioni dei potenziali elettrici o dei gradienti chimici, la seconda, invece, si basa sulle variazioni metaboliche correlate all'attività neurale, che non rappresentano in modo diretto l'attività stessa. La risonanza magnetica funzionale appartiene alla seconda tipologia, in quanto misura il livello di ossigenazione sanguigna, che varia a seconda della richiesta energetica.

L'attività cerebrale e i suoi cambiamenti, infatti, sono associabili a cambiamenti delle richieste energetiche: quanto maggiore è l'attività funzionale del distretto cerebrale, tanto maggiore sarà il suo metabolismo, e di conseguenza, la sua richiesta energetica. L'aumento dell'attività elettrica neuronale comporta una maggiore richiesta da parte dei neuroni di energia e quindi di ossigeno. Per soddisfare l'aumentato bisogno di ossigeno, grazie al reclutamento o dilatazione dei capillari e/o all'aumento della velocità del sangue, il flusso sanguigno aumenta. L'incremento locale del flusso ematico avviene però in misura maggiore dell'aumento del consumo di ossigeno; il risultato di questo disaccoppiamento è un incremento della concentrazione di ossi-emoglobina con riduzione della deossi-emoglobina sul versante venoso del letto capillare.

L'emoglobina, infatti, possiede proprietà magnetiche differenti a seconda che si trovi legata all'ossigeno o libera da tale molecola: l'emoglobina ossigenata (Hb) presenta caratteristiche diamagnetiche, ovvero non possiede elettroni spaiati ed ha momento magnetico nullo, mentre l'emoglobina deossigenata (dHb) è paramagnetica e possiede, quindi, elettroni spaiati e momento magnetico diverso da zero. Il sangue completamente deossigenato è caratterizzato da una suscettibilità magnetica maggiore del 20% rispetto a quella del sangue completamente ossigenato.

L'fMRI sfrutta questa proprietà magnetica dell'emoglobina, che viene, pertanto, utilizzata come mezzo di contrasto endogeno. L'introduzione di un materiale con suscettibilità magnetica all'interno di un campo magnetico causa lo sfasamento degli spin nucleari, determinando un decadimento della magnetizzazione trasversale, legata alla costante temporale $T2^*$. La deossigenazione del sangue, modificando la suscettibilità magnetica, fa variare il segnale MR pesato $T2^*$ misurato, che aumenta al diminuire della deossigenazione. L'ampiezza di questo effetto aumenta con la radice quadrata dell'intensità del campo magnetico statico. Infatti la relativa diminuzione della concentrazione di deossi-emoglobina nelle regioni in cui vi è attività neuronale causa un aumento del parametro $T2^*$ che a sua volta porta ad aumento dell'intensità dell'immagine pesate $T2^*$ (figura 1.1).

Tramite esperimenti su animali si dimostra che, con campi magnetici B_0 maggiori di 1.5T e immagini $T2$ -pesate, è possibile misurare un segnale dipendente dal livello di emoglobina deossigenata, presente nelle diverse regioni cerebrali, il segnale BOLD (Blood Oxygenation Level Dependent) (Ogawa, 1990). I cambiamenti del volume sanguigno in funzione dell'aumento del volume ematico durante l'attività cerebrale sono descritti dal balloon model (Buxton, Wong, Frank, 1998). L'aumento del flusso sanguigno in seguito all'attività neurale causa un flusso entrante di sangue nel sistema venoso maggiore

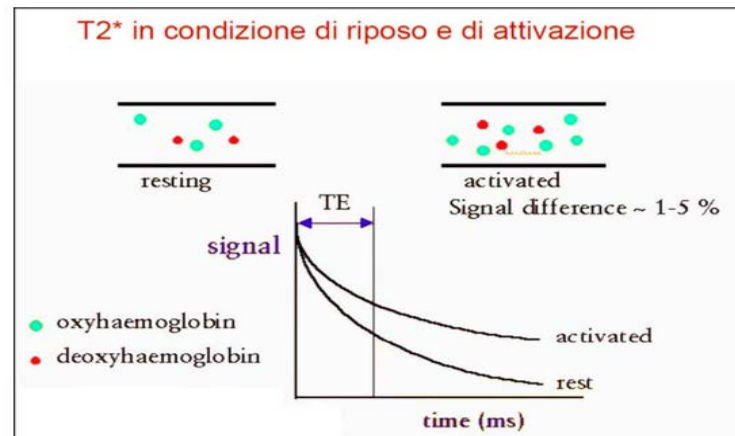


Figura 1.1: In figura si riporta graficamente l'effetto, sul segnale MR presato in $T2^*$, della diminuzione locale di emoglobina deossigenata nelle aree attivate, rispetto a quelle in condizione di rest. Questa variazione di concentrazione di dHb comporta un aumento del segnale misurato nelle regioni caratterizzate da attività (Bertoldo, 2012)

di quello uscente, determinando un aumento del volume sanguigno. Nelle piccole vene l'aumento di volume iniziale è caratterizzato dalla presenza di emoglobina deossigenata, che viene eliminata per prima dai capillari.

Tale aumento causa una perdita del segnale MR, l'initial dip. L'aumento del segnale acquisito è dovuto ad un aumento sproporzionato del flusso sanguigno rispetto alle reali necessità che comporta un incremento locale della concentrazione di emoglobina e una relativa diminuzione della concentrazione di emoglobina deossigenata. Il successivo undershoot è causato da uno sbilanciamento tra le velocità con cui il flusso e il volume ematico ritornano al valore basale. In figura 1.2 è rappresentato l'andamento del segnale BOLD in risposta ad uno stimolo.

1.2.2 La risposta emodinamica

La risposta emodinamica (HDR) è definita come la variazione del segnale di risonanza magnetica. La HDR non ha una forma costante, ma varia in funzione dello stimolo dal quale viene generata: un incremento della frequenza di stimolazione e, quindi, dell'attività nervosa, aumenta l'ampiezza del HDR, mentre un prolungamento della sua durata, comporta un aumento di durata della HDR stessa (Figura 1.3).

Risulta complesso determinare l'esatta relazione tra gli eventi neurali e la forma della HDR, in quanto le dinamiche che li caratterizzano sono completamente differenti. Le risposte neurali, infatti, si esauriscono in poche decine di ms, mentre le prime variazioni della risposta emodinamica si osservano dopo 1 o 2 s. Questo si verifica poichè il segnale misurato è originato da una sequenza di eventi fisiologici, che portano alla generazione della HDR (Figura 1.4).

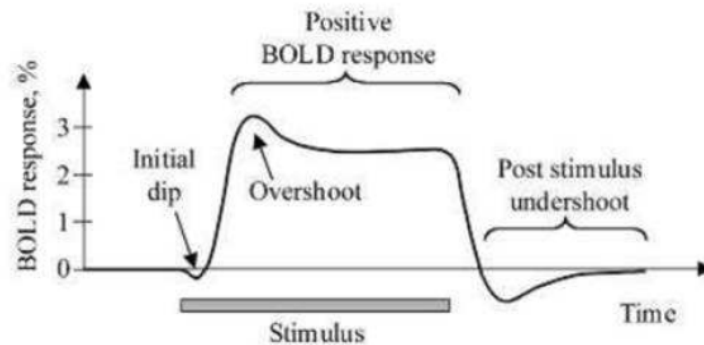


Figura 1.2: In figura è rappresentato l'andamento della risposta BOLD ad uno stimolo. Si evidenziano, in particolare, l'initial dip, il successivo aumento del segnale e l'undershoot finale (Pizzolato, 2008)

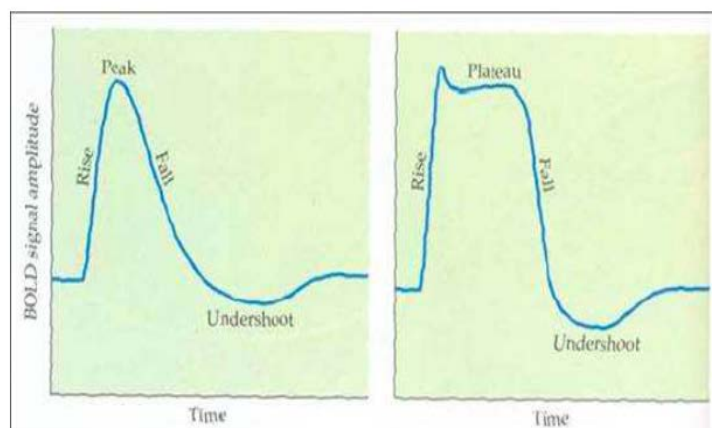


Figura 1.3: La forma della risposta emodinamica varia in funzione dello stimolo. nell'immagine a sinistra è rappresentata la HDR per uno stimolo impulsivo, mentre in quella di destra è riportata la HDR per uno stimolo di durata maggiore (Huettel et al., 2004).

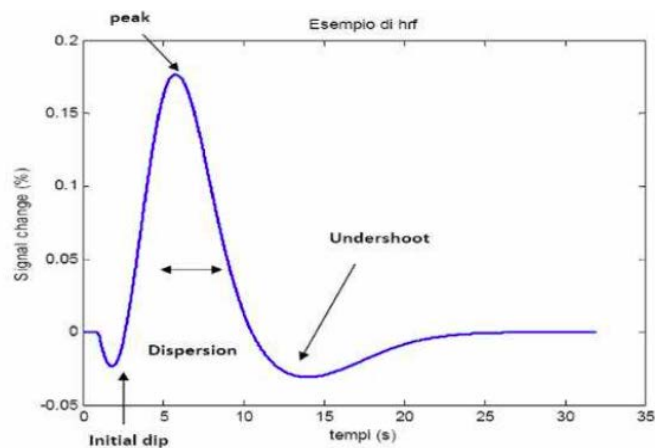


Figura 1.4: *Durata temporale delle diverse fasi della risposta emodinamica (Candao, 2009).*

Dopo un'iniziale latenza, caratterizzata dall'eventuale presenza dell'undershoot iniziale, le richieste metaboliche dovute all'attività neuronale, aumentano sopra i livelli basali e determinano un aumento del flusso entrante di sangue ossigenato. Se la quantità di sangue ossigenato trasportato nell'area supera la sua estrazione, si determina una diminuzione dell'emoglobina deossigenata all'interno del voxel. Di conseguenza, il segnale BOLD aumenta sopra il valore basale circa 2 s dopo l'inizio dell'attività nervosa, crescendo fino ad un valore di picco raggiunto circa dopo 5 s per stimoli di breve durata. Se l'attività neurale permane nel tempo, allora il valore di picco si mantiene e si determina quello che si definisce plateau.

Dopo aver raggiunto il picco, il segnale BOLD diminuisce di ampiezza fino ad un valore inferiore a quello di baseline e tale effetto è denominato undershoot post-stimolo. La presenza di questo andamento è spiegata considerando le variazioni del flusso ematico (CBF) e del volume sanguigno (CBV) (Figura 1.5).

Quando l'attività neurale si esaurisce, il flusso sanguigno diminuisce più rapidamente del volume ematico. La situazione che si verifica è quella in cui il volume rimane sotto il livello basale, mentre il flusso torna a livello basale, quindi è come se fosse presente una più grande quantità di emoglobina deossigenata.

Il segnale fMRI complessivo risulta, pertanto, inferiore al livello basale. A mano a mano che il volume ematico ritorna a livelli normali il segnale raggiunge il valore basale (Bertoldo, 2012) (Howseman Bowtell, 1999). Vale la pena sottolineare che il segnale BOLD relativo ad un voxel riflette la quantità totale di emoglobina deossigenata presente, ma è influenzato anche dal rumore proveniente da diverse fonti, tale rumore raggiunge spesso ampiezze dello stesso ordine di grandezza del segnale misurato.

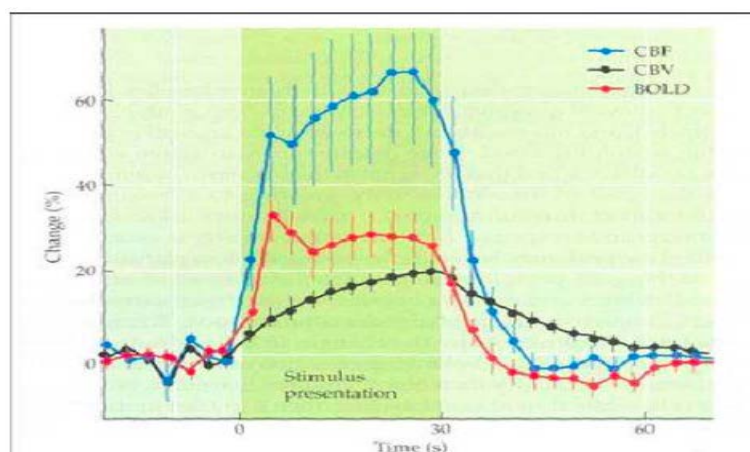


Figura 1.5: In figura si riportano gli andamenti nel tempo del flusso ematico (CBF), del volume sanguigno (CBV) e del segnale BOLD (Huettel et al., 2004).

1.3 Fluttuazioni spontanee del segnale BOLD e resting state fMRI

La modulazione del segnale BOLD in relazione allo svolgimento di un determinato compito o in risposta ad uno stimolo consente di collegare la topografia del cervello alla funzione stimolata. Nel segnale BOLD è presente inoltre una modulazione spontanea che non è attribuibile ad un input funzionale. Negli studi di fMRI in cui il soggetto è sottoposto a dei task, l'attività spontanea viene considerata rumore.

Quello che ha scaturito un certo interesse nell'approfondire studi su tale "rumore" sono principalmente due considerazioni, una di carattere energetico e l'altra di carattere sperimentale. La prima considera il fatto che il cervello rappresenta solo il 2% della massa totale del corpo, ma consuma il 20% dell'energia. Gli aumenti nel metabolismo neuronale in presenza di compiti funzionali sono solitamente inferiori al 5% del consumo energetico in assenza di essi, da ciò segue che le fluttuazioni spontanee concorrono in larga parte alla spesa energetica del cervello (Fox M.D., 2007).

La seconda considerazione, di carattere sperimentale è la seguente: si è osservato che l'attività spontanea del sistema a riposo non è un rumore casuale ma è organizzata in maniera specifica (Biswal, Yetkin, Haughton, 1995). Con attività neuronale spontanea ci si riferisce ad attività non attribuibile ad uno specifico input od output, essa rappresenta l'attività neuronale che viene intrinsecamente generata dal cervello.

Per studiare tale attività mediante fMRI è necessario ridurre al minimo gli input sensoriali ed evitare lo svolgimento di qualsiasi task cognitivo. In un ambiente di studio tipico per l'fMRI resting-state, viene chiesto al soggetto di rimanere sdraiato con gli occhi chiusi e di non addormentarsi.

Tale tecnica permette di studiare la correlazione temporale del segnale BOLD in regioni distinte del cervello, in assenza di task o stimoli.

Il “resting state”, o stato di riposo, corrisponde alla condizione in cui il cervello umano è vigile e cosciente, ma rilassato e in assenza di stimoli.

1.3.1 Interpretazione in termini di conn funzionale e caratteristiche delle network

Le correlazioni temporali tra le fluttuazioni del segnale nelle diverse regioni del cervello a riposo sono state interpretate in termini di connettività funzionale. Questi “pattern” di connettività sono stati rappresentati come “network” (reti) tra le regioni attive del cervello e si indicano con il termine resting-state networks (RSNs). Le fluttuazioni spontanee oltre ad avere una forte coerenza spaziale sono caratterizzate da uno spettro in frequenza con una distribuzione del tipo $1/f$, a differenza del rumore casuale che ha uno spettro piatto.

In particolare le frequenze responsabili dei pattern di correlazione spaziale del segnale BOLD spontaneo sono quelle comprese nella fascia 0.01-0.1 Hz (Fox M.D., 2007). L’ampiezza delle oscillazioni spontanee del segnale BOLD in bassa frequenza (LFBF) è confrontabile con l’ampiezza del segnale misurato in seguito allo svolgimento di un task o alla presenza di uno stimolo (Nir, Levy, al., 2006).

Al momento non è chiaro come si possano interpretare le ampiezze di tali fluttuazioni, alcuni studi stanno ora valutando una possibile relazione con parametri metabolici locali quali il consumo di ossigeno e di glucosio. Negli anni passati c’è stato un lungo dibattito circa la possibilità che il segnale BOLD in resting state fosse il risultato di una combinazione di processi fisiologici non legati all’attività neuronale.

In particolare, il movimento cardiaco e respiratorio e la modulazione in bassa frequenza di tali attività possono distorcere in modo simile l’andamento di tale segnale in regioni anatomicamente separate introducendo una falsa correlazione. Va però considerato che il segnale BOLD spontaneo è principalmente dominato dalle basse frequenze, frequenze maggiori di 0.3 Hz come quelle delle oscillazioni cardiache e respiratorie forniscono un contributo minimo al segnale (Fox M.D., 2007). Fluttuazioni con oscillazioni a frequenze minori di 0.1 Hz sono state osservate per la concentrazione di anidride carbonica nelle arterie, per il diametro dei vasi sanguigni nel cervello, per il volume ematico, per il flusso ematico cerebrale, per l’ossigenazione dei tessuti e per il metabolismo ossidativo corticale. Tra tutti, le variazioni nel diametro arteriale meritano particolare attenzione per l’immediato effetto sul segnale BOLD. (Fox M.D., 2007). Sostegno all’ipotesi che le LFBF siano collegate all’attività neuronale è offerto dall’osservazione che la maggior parte dei RSNs individuati si sviluppano ognuno su regioni che presentano simili funzioni.

Questa considerazione suggerisce che regioni cerebrali che spesso lavorano assieme, in stato di riposo presentano attività neuronali spontanee fortemente correlate.

Ulteriore conferma è fornita dall’esistenza di una forte relazione tra le LFBF e variazioni nell’attività elettrica dei neuroni. Tralasciando i contributi dovuti ai processi fisiologici sopracitati, le LFBF in resting-state si possono considerare una somma di due termini.

Un primo termine è legato all’attività mentale cosciente del soggetto durante l’acquisizione, questo contributo è concettualmente simile alla modulazione del segnale indotta da uno stimolo esterno e può variare a seconda dell’attività del soggetto. Il secondo termine, che rappresenta la componente principale, è invece legato all’attività intrinseca e persiste

in diversi stati e condizioni quali il sonno o l'anestesia (Fox M.D., 2007). Nel cervello in condizione di resting state sono stati individuati diversi network. Le prove più significative della loro esistenza risiedono nella riproducibilità delle reti nel singolo soggetto, nella consistenza delle reti tra soggetti diversi e nella corrispondenza delle aree corticali individuate con diverse metodiche di studio.

I principali network individuati sono: il default mode network (DMN), il sensorimotor network (SMN), il visual (V-RSN) e l'auditory (A-RSN) network, l'executive control network (ECN), il lateralized frontoparietal network (FPN) e il temporoparietal network (TPN). Mentre il SMN, il V-RSN e l'A-RSN coinvolgono regioni corticali normalmente implicate nei processi senso- motori, visivi e uditivi, il DMN e il FPN prendono parte nei processi cognitivi. Il default mode network fu individuato per la prima volta mediante PET (Raichle, MacLeod, Snyder, Powers, al., 2001) e successivamente da immagini fMRI (Greicius, Krasnov, Reiss, Menon, 2003), include il precuneo, la corteccia cingolata posteriore, la corteccia parietale inferiore destra e sinistra e la corteccia prefrontale mediale.

Un sempre maggior numero di studi sta evidenziando come alterazioni al DMN siano collegate ad alterazioni neurologiche come l'Alzheimer (Agosta, Pievani, Copetti, 2011), il morbo di Parkinson (Tessitore, Amboni, Esposito, al., 2012), malattie ai neuroni motori e sclerosi multipla (Sumowski, Wylie, Leavitt, 2013). Il sensorimotor network include il giro precentrale, il giro postcentrale e l'area motoria supplementare, tali regioni sono normalmente coinvolte in task motori. In letteratura sono riportati addirittura tre visual networks, generalmente è possibile identificare il V-RSN primario che si estende sulla regione calcarina e pericalcarina e il V-RSN secondario che comprende la regione occipitale extrastriatale, il giro occipitotemporale e l'area occipitoparietale (Nir, Hasson, Levy, Yeshurun, Malach, 2006).

In soggetti non vedenti, con neuropatia ottica ereditaria di Leber (Rocca, Esposito, Valasina, Pagani, 2011) o con sclerosi multipla (Gallo, Esposito, Sacco, 2012) tale network presenta una netta alterazione della connettività intrinseca. L'auditory network include il giro temporale superiore, il giro di Heschl, l'insula posteriore e il giro postcentrale. L'executive control network è costituito dal giro frontale mediale, dal giro frontale superiore e dalla corteccia cingolata anteriore, è coinvolto nelle funzioni esecutive quali i processi di controllo e la working memory. Il frontoparietal network è costituito da due componenti distinte ma speculari nei due emisferi, comprende il giro frontale inferiore, il giro frontale mediale, il precuneo, il giro parietale inferiore e il giro angolare. Questo RSN è associato a differenti funzioni come la memoria, l'attenzione e i processi visivi. Il temporoparietal network include il giro temporale superiore, il giro temporale mediale e parte del giro angolare, esso è coinvolto nei processi linguistici (Sacco, Bonavita, Esposito, Tedeschi, Gallo, 2013) (Auer, 2008) (van den Heuvel Hulshoff Pol, 2010).

1.3.2 Importanza fMRI resting state

Una delle più promettenti applicazioni degli studi in resting state è proprio il confronto di tali RSNs tra gruppi. Dato che non ci sono task, gli studi possono essere condotti in soggetti incapaci di sottoporsi a particolari paradigmi sperimentali e non soffrono

del problema della sensibilità dei risultati all'impostazione dell'esperimento e/o alla sua esecuzione. Molti lavori in questo settore si sono focalizzati nel confrontare soggetti sani con pazienti affetti da malattie neurologiche o disordini psichici. Alterazioni di resting state networks sono state individuate in molte malattie come l'Alzheimer, la sclerosi multipla, la schizofrenia, l'autismo, l'epilessia e la sindrome da deficit di attenzione e iperattività. L'entità della variazione di questi "pattern" di correlazione spaziale risulta legato al grado di severità della malattia o al recupero da deficit funzionali (He, 2007) (Auer, 2008).

Ciò suggerisce che lo studio della connettività intrinseca mediante fMRI in resting-state può fornire importanti informazioni diagnostiche e prognostiche in pazienti con malattie neurologiche o disordini psichici. In aggiunta, tale tecnica consente la valutazione dell'attività cerebrale durante il sonno, l'anestesia o gli stati vegetativi e data la modalità con cui si svolge un singolo data-set può essere utilizzato per più analisi.

1.4 rs-fMRI applicato a soggetti con tumore cerebrale

Per quanto concerne l'applicazione di studi in resting state a pazienti oncologici, e in particolare con tumore cerebrale, l'attenzione è focalizzata sulle eventuali alterazioni o preservanze delle connessioni cerebrali in soggetti di questo tipo. Attualmente diversi gruppi di studio stanno impostando i propri lavori concentrandosi attorno al concetto cardine di connettoma, ovvero l'insieme di tutte le connessioni che si instaurano tra le cellule nervose del nostro cervello.

La mappatura del cervello umano è una delle grandi sfide scientifiche del 21 secolo e un aspetto chiave è cercare di descrivere i percorsi neurali che sono alla base della funzione e del comportamento del nostro cervello. [13] Complessivamente, esiste una potenziale utilità clinica di rs-fMRI per identificare le interruzioni funzionali della rete cerebrale che si verificano nel contesto dei gliomi.

L'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) divide i tumori cerebrali e del midollo spinale in 4 gradi (usando numeri romani da I a IV), in gran parte su come le cellule si vedono al microscopio:

- Grado I : questi tumori crescono tipicamente lentamente e non si trasformano (invadono o infiltrano) nei tessuti circostanti. Spesso possono essere curati con un intervento chirurgico.
- Grado II : questi tumori tendono anche a crescere lentamente, ma possono crescere nel tessuto cerebrale nelle vicinanze. Sono più propensi a ripresentarsi dopo l'intervento chirurgico rispetto ai tumori di I grado. Sono anche più propensi a diventare tumori a crescita più rapida nel tempo.
- Grado III]: questi tumori sembrano più anormali al microscopio. Possono crescere nel tessuto cerebrale vicino e hanno maggiori probabilità di aver bisogno di altri trattamenti oltre alla chirurgia.

Grado IV : questi sono i tumori in più rapida crescita. In genere richiedono il trattamento più aggressivo.

I gliomi non sono un tipo specifico di tumore al cervello. Glioma è un termine generale per i tumori che iniziano nelle cellule gliali. Circa 3 tumori cerebrali su 10 sono gliomi. La maggior parte dei tumori cerebrali a crescita rapida sono gliomi. Possono essere considerati gliomi:

- Astrocitomi: sono tumori che iniziano nelle cellule gliali chiamate astrociti. Circa 2 su 10 tumori cerebrali sono astrocitomi. La maggior parte degli astrocitomi può diffondersi ampiamente in tutto il cervello e fondersi con il normale tessuto cerebrale, che può renderli molto difficili da rimuovere con la chirurgia. A volte si diffondono lungo le vie del liquido cerebrospinale (CSF). È molto raro che si diffondano al di fuori del cervello o del midollo spinale. Gli astrocitomi (come altri tumori cerebrali) sono classificati in 4 gradi:
 - Gli astrocitomi non infiltranti (grado I) di solito non crescono nei tessuti vicini e tendono ad avere una buona prognosi. Questi includono astrocitomi pilocitici e astrocitomi a cellule giganti subependimali (SEGA). Sono più comuni nei bambini che negli adulti.
 - Gli astrocitomi di basso grado (grado II), come gli astrocitomi diffusi, tendono ad essere a crescita lenta, ma possono crescere in aree vicine e possono diventare più aggressivi e in rapida crescita nel tempo.
 - Gli astrocitomi anaplastici (grado III) crescono più rapidamente.
 - Glioblastomi (grado IV) sono i più in crescita. Questi tumori costituiscono oltre la metà di tutti i gliomi e sono i più comuni tumori maligni del cervello negli adulti.
- Oligodendrogliomi: questi tumori iniziano nelle cellule gliali del cervello chiamate oligodendrociti. Questi sono tumori di grado II che tendono a crescere lentamente. La maggior parte di questi può crescere (infiltrarsi) nel tessuto cerebrale vicino e non può essere rimossa completamente dalla chirurgia. Gli oligodendrogliomi a volte si diffondono lungo le vie del CSF ma raramente si diffondono al di fuori del cervello o del midollo spinale. Come con gli astrocitomi, possono diventare più aggressivi nel tempo. Forme molto aggressive (grado III) di questi tumori sono conosciute come oligodendrogliomi anaplastici. Solo circa il 2% dei tumori cerebrali sono oligodendrogliomi.
- Ependimomi: Questi tumori iniziano nelle cellule ependimali, che rivestono i ventricoli. Possono variare da tumori di grado abbastanza basso (grado II) a tumori di grado superiore (grado III), che sono chiamati ependimomi anaplastici. Solo circa il 2% dei tumori cerebrali sono ependimomi. Gli ependimomi hanno maggiori

probabilità di diffondersi lungo i percorsi del liquido cerebrospinale (CSF) rispetto ad altri gliomi ma non si diffondono al di fuori del cervello o del midollo spinale. Gli ependimomi possono bloccare l'uscita del liquido cerebrospinale dai ventricoli, causando una notevole espansione dei ventricoli, una condizione chiamata idrocefalo. A differenza degli astrocitomi e degli oligodendrogliomi, gli ependimomi di solito non crescono nel tessuto cerebrale normale.

Di conseguenza, alcuni ependimomi (ma non tutti) possono essere rimossi completamente e curati con la chirurgia. Ma poiché possono diffondersi lungo le superfici ependimali e le vie del CSF, a volte il loro trattamento può essere difficile. Gli ependimomi del midollo spinale hanno maggiori possibilità di essere curati con la chirurgia, ma il trattamento può causare effetti collaterali correlati al danno ai nervi.

I gliomi, come si è detto, rappresentano il tumore intracranico primario più comune e la sua forma più aggressiva, il glioblastoma, rappresenta un tumore cerebrale primario letale con meno del 5% dei pazienti che sopravvivono a 5 anni nonostante il trattamento ottimale (Ostrom et al., 2014).

Di contro, i gliomi di basso grado (DLGG) sono tumori a lenta crescita con insorgenza insidiosa che migra lungo i percorsi della sostanza bianca, alla fine subendo trasformazioni maligne che portano alla morte (Duffau e Taillandier, 2015; Ghinda e Duffau, 2017). La prognosi dei pazienti con glioma di basso grado può variare da anni a decenni poiché è determinata da molteplici fattori, come le caratteristiche molecolari e genetiche (Oberheim Bush e Chang, 2016).

Inoltre, la qualità della vita e lo stato neurocognitivo sono fattori importanti nei processi decisionali che si verificano nel contesto di gliomi che sollevano la necessità di trattamenti più mirati e personalizzati (Duffau, 2013a, Fiscaro et al., 2016; Southwell et al., 2016).

1.4.1 Approcci chirurgici e supporto di rs-fMRI

La resezione neurochirurgica rimane lo standard di cura per gliomi e prove crescenti suggeriscono che una resezione chirurgica più estesa è associata a una maggiore aspettativa di vita per gliomi di basso e alto grado, rappresentando quindi un marcatore prognostico importante per la vita del paziente (Ius et al., 2012; Sanai et al., 2011; Tarapore et al., 2011; Wen e Kesari, 2008).

Detto questo, un punto centrale per un simile approccio chirurgico è quello di poter confermare il raggiungimento della resezione totale. Sebbene i neurochirurghi abbiano accesso a una serie di metodi per fare ciò, c'è motivo di dubitare dell'efficacia di questi metodi.

Ad esempio, la recidiva del tumore si verifica in genere entro 2-3 cm dal sito della lesione originale (Chang et al., 2008; Ius et al., 2012) e studi recenti dimostrano che la zona peritumorale contiene notevoli quantità di "tumore che dovrebbe essere considerata nella pianificazione della resezione" (Eidel et al., 2017). È quindi chiaro che fare una distinzione macroscopica tra cellule sane e tumorali rimane difficile e che una resezione massimale è difficile da ottenere a causa della natura dei tumori cerebrali (Duffau, 2015a, 2012).

I benefici di una resezione radicale nel prolungare la sopravvivenza e facilitare la terapia adiuvante devono essere bilanciati dal rischio di alterare la qualità della vita dei pazienti, infliggendo un deficit neurologico irreversibile attraverso una resezione aggressiva. L'importanza di preservare aree corticali funzionali critiche e tratti di fili sottocorticali è enfatizzata in numerosi studi (Duffau, 2012; Keles e Berger, 2004; Southwell et al., 2016; Yordanova et al., 2011) e quindi i neurochirurghi utilizzano la craniotomia sveglia e mappatura della stimolazione corticale (CSM) come gold standard per la mappatura intraoperatoria nei tentativi di identificare e preservare la corteccia eloquente (De Witt Hamer et al., 2012; Trinh et al., 2013).

Inoltre, i gliomi inducono cambiamenti nella localizzazione funzionale, con alcuni che sostengono che ciò dovrebbe essere informativo per l'approccio chirurgico (Duffau, 2015a, 2012; Duffau e Taillandier, 2015; Robles et al., 2008). Ad esempio, il DLGG che filtra le aree classiche "Broca" e "Wernicke" nell'emisfero sinistro dominante può essere resecato senza conseguenze funzionali perché la riorganizzazione della rete linguistica avviene nel contesto di un tumore a crescita lenta (Sarubbo et al., 2012; Benzagmout et al., 2007; Duffau et al., 2005; Duffau, 2012; Robles et al., 2008). Pertanto, la localizzazione accurata delle aree funzionali critiche è cruciale, non solo perché può dimostrare modelli organizzativi inattesi che possono influenzare l'approccio neurochirurgico alla lesione (Fiscaro et al., 2016), ma anche per chiarire i potenziali percorsi compensativi che potrebbero essere reclutati per compensare la rimozione del tessuto malato.

La combinazione di tali tecniche con una citoreduzione aggressiva potrebbe quindi consentire non solo di migliorare la sopravvivenza ma anche la qualità della vita dei pazienti (Meyer et al., 2001). È in questa impostazione che le tecniche basate su risonanza magnetica funzionale sono più preziose per consentire una pianificazione preoperatoria completa. L'fMRI basato su attività (tb-fMRI) è uno strumento utile per l'identificazione di aree funzionali per guidare la chirurgia. Tuttavia, richiedere al paziente di svolgere un compito attivo nello scanner ha un certo numero di inconvenienti, per questo si va preferendo negli ultimi decenni l'rs-fMRI.

1.5 Stato dell'arte

Molteplici studi evidenziano la capacità della fMRI per pazienti con glioma nel delineare variazioni a livello delle network (Esposito et al., 2012; Ghuman et al., 2016; Harris et al., 2014; Hu et al., 2013; Maesawa et al., 2015; Mallela et al., 2016; Niu et al., 2014; Otten et al., 2012; Park et al., 2016; Vassal et al., 2017; Wang et al., 2016; Zhang et al., 2016), (Agarwal et al., 2016a, b; Chow et al., 2016; Feldman et al., 2009). Nell'articolo [13] viene fatta una rassegna di quello che è lo stato dell'arte in questo ambito e dei risultati più importanti che gruppi di ricerca hanno raggiunto, ovviamente considerando il caso di soggetti con glioma.

1.5.1 Cambiamenti regionali e di rete

Diminuzione della connettività funzionale e alterazione della efficienza globale

- Cambiamenti nell'organizzazione funzionale della corteccia sensomotoria.
Otten e colleghi sono il primo gruppo a segnalare una correlazione tra i deficit motori e la ridotta connettività all'interno delle reti funzionali motorie. La ridotta connettività inter-emisferica della corteccia motoria primaria insieme a cambiamenti nella correlazione di attività tra la corteccia motoria primaria e le aree premotorie, portano gli autori ad affermare che le reti motorie diventano più deboli man mano che i soggetti si indeboliscono e possono riacutizzarsi durante il recupero motorio (Otten et al., 2012). La correlazione tra i deficit motori e la connettività della rete motoria è ulteriormente analizzata da Vassel e colleghi, che tramite l' "independent component analysis" (ICA) per valutare l'influenza del trattamento chirurgico sulla riorganizzazione della rete sensomotoria. Il team dimostra che la connettività interemisferica tra l'area motoria laterale della lesione e l'area motoria supplementare controlaterale diminuisce durante il periodo postoperatorio immediato e torna ai valori preoperatori a 3 mesi dopo l'intervento chirurgico" (Vassal et al., 2017).
- Cambiamenti nell'organizzazione funzionale della rete linguistica.
Briganti et al., analizza la riorganizzazione della connettività funzionale della rete linguistica (LN) in 39 pazienti destrimatici con glioma del cervello dell'emisfero sinistro e confronta i risultati con 13 controlli sani. La prima roi corrisponde alla regione con la massima risposta (BOLD) più vicina a una coordinata di Talairach di riferimento (la pars opercularis del giro frontale inferiore (IFG): area di Broca, 44/45). Le successive cinque ROI sono selezionate utilizzando la regione con i coefficienti di correlazione di Pearson massimi più vicini alle coordinate Talairach di riferimento della Roi scelta precedentemente. Gli autori dimostrano che la connettività funzionale è significativamente ridotta all'interno dei seed del LN, specialmente nel nodo della giunzione temporale-parietale sinistra (TPG) (Briganti et al., 2012).

Cambiamenti differenti nei gliomi di basso grado rispetto a quelli di alto grado.

Alcuni studi tentano di delineare le alterazioni che si verificano nel contesto di diversi gradi di glioma. Rispetto al glioma di basso grado, quello di alto grado presenta una morfologia anatomica e caratteristiche BOLD-fMRI più complesse nella regione tumorale (Wu et al., 2015). I gliomi di alto grado sono associati alla più grande riduzione della connettività funzionale del DMN (Harris et al., 2014; Mallela et al., 2016). Inoltre, la perdita di connettività funzionale è associabile a deficit motori in LGG (gliomi di basso grado) ma non in HGG (gliomi di alto grado) (Mallela et al., 2016). In contrasto con i risultati sopra menzionati, Zhang et al. non trova differenze significative nella connettività funzionale tra i diversi gradi eseguendo l'analisi di correlazione dei dati di

tutti i pazienti; tuttavia, quando analizza sottogruppi di pazienti in base alla posizione del glioma, trova una correlazione significativa tra la FC intra-emisferica sinistra e il grado tumorale (Zhang et al., 2016).

In sintesi, sebbene la ricerca sia nella fase preliminare, il grado di tumore sembra essere associato a cambiamenti distinti della connettività funzionale. Ciononostante, i pochi studi disponibili includono pazienti con diversi gradi di tumore e varie posizioni che sollevavano la necessità di convalidare i risultati con popolazioni più numerose.

Alterazioni regionali per la valutazione dell'influenza tumorale

Oltre ai metodi basati sulla correlazione standard, diversi studi neurodegenerativi e neuropsichiatrici utilizzano approcci voxel-wise che valutano le serie temporali spontanee (Martino et al., 2016; Zang et al., 2007). Diversi studi provano a localizzare l'estensione dell'influenza tumorale con rs-fMRI utilizzando la seed based analysis (Chow et al., 2016). Ad esempio, Chow et al. Utilizza questo approccio per valutare l'interruzione della regolazione vascolare indotta da un glioblastoma. La scoperta è che la distribuzione spaziale di queste interruzioni è localizzata nelle immediate vicinanze del tumore e dell'edema peritumorale (Chow et al., 2016). Inoltre, Agarwal e colleghi dimostrano che esiste un disaccoppiamento neurovascolare (NVU) che si verifica nelle regioni ipsilaterali ai gliomi comprendenti la corteccia motoria e somatosensoriale primaria (Agarwal et al., 2016a, b).

In sintesi, gli studi discussi forniscono prove convincenti di alterazioni localizzate che si verificano nel contesto del glioma. Poiché l'invasione del glioma è spesso definita sulle tecniche standard di RM per immagini cliniche, le misure rs-fMRI possono fornire ulteriori informazioni sul grado di irradiazione del tumore e potrebbero diventare uno strumento aggiuntivo negli strumenti del clinico per la delineazione del tumore cerebrale.

1.5.2 Hub di rete e connettività come fattore prognostico

Diversi studi tentano di correlare i risultati ottenuti con le immagini rs-fMRI con fattori prognostici. Touvinen et al. (2016) valutano i cambiamenti di connettività che si verificano nell'ambito della radioterapia adiuvante somministrata per i pazienti affetti da glioma.

Gli autori fanno uso sia un metodo basato sui seed che un approccio basato su ICA per delineare gli hub della rete coinvolti e i risultati tra i due metodi sono coerenti. Gli autori sostengono che la localizzazione del tumore rispetto agli hub di rete sia influente, dato il miglioramento globale ma temporaneo osservato nella connettività post-radioterapica nel caso in cui la lesione sia prossima a un hub (Touvinen et al., 2016). Allo stesso modo, Park e colleghi valutano la connettività a lunga distanza e la topologia della rete in 36 pazienti con gliomi confrontati a 12 soggetti sani (Park et al., 2016).

Dai risultati si sa che i pazienti mostrano una ridotta connettività inter-emisferica a lunga distanza con una maggiore efficienza locale, mentre altri parametri come il coefficiente di clustering, l'efficienza globale e la proprietà smallworld si conservano. Hart e colleghi applicano diverse analisi basate sulla teoria dei grafi in cinque pazienti con

glioblastoma e dimostrano alterazioni distinte di connettività sia locale che a lungo raggio (Hart et al., 2016b). Pertanto, sebbene all'inizio, l'approccio dell'analisi dei grafi ritrae diversi cambiamenti locali e non negli hub di rete e dell'efficienza globale che potrebbero potenzialmente correlare con alcuni sintomi neuro-cognitivi visualizzati dai pazienti con glioma.

1.5.3 Validità di rs-fMRI nella mappatura delle reti

Rete motoria

Tre studi valutano l'uso di rs-fMRI per la localizzazione della corteccia motoria nella fase pre-operatoria. Liu e colleghi sono i primi a utilizzare l'approccio con seed based analysis basandosi sulla valutazione di correlazioni di attività spontanee per localizzare le regioni motorie e concludono che i risultati sono simili a quelli ottenuti tramite task di movimento e stimolazione corticale" (Liu et al., 2009)).

Dorfer et al. riporta il potenziale beneficio clinico di tale approccio dimostrando l'uso di rs-fMRI per la neuronavigazione intraoperatoria in bambini incapaci di eseguire la risonanza magnetica funzionale (Dorfer et al., 2014). Lo studio è tuttavia presente solo in una forma astratta e i dettagli sull'elaborazione di rs-fMRI e sui metodi di confronto utilizzati non sono ancora disponibili. Altri studi lavorano nel tentativo di localizzare reti sensomotorie e linguistiche in pazienti con glioma (Kokkonen et al., 2009; Roder et al., 2016; Schneider et al., 2016).

Rozanna e colleghi localizzano con successo le subregioni motorie di mani, piedi e bocca con analisi seed. Pertanto, gli studi attuali mostrano risultati incoraggianti in termini di utilizzo dello stato di riposo in aggiunta alla mappatura sensomotoria.

Rete linguistica

Branco e colleghi suggeriscono che esiste una concordanza tra i risultati di mappatura della rete linguistica ottenuti tramite task-based e rs-fMRI, i coefficienti di Dice ottenuti nell'intera analisi cerebrale sono piuttosto bassi (0,248 per tb-fMRI) mettendo in discussione l'uso dello "stato di riposo come alternativa al taskfMRI per scopi clinici" (Branco et al., 2016).

Tuttavia, è importante riconoscere che non esiste un protocollo stabilito per l'utilizzo di tb-fMRI per la localizzazione di tutte le aree linguistiche pertinenti e che esiste una variazione nella progettazione sperimentale tra le istituzioni che a sua volta influenza i risultati dell'fMRI (Binder, 2011).

1.5.4 Studi riguardanti l'alterazione di DMN

Diversi studi esaminano i cambiamenti del DMN che si verificano nel caso di un glioma in termini di riduzione della connettività rispetto ai controlli. Harris e colleghi dimostrano che tumori del lobo parietale mostrano una DMN più compromessa rispetto ai tumori situati nel lobo frontale, mentre i tumori all'interno e all'esterno dei nodi della rete non sono significativamente differenti (Harris et al., 2014).

Gli autori non trovano un'associazione statistica tra la connettività DMN e la dimensione del tumore su immagini pesate in T2 e hanno suggeriscono che le lesioni di grandi dimensioni non necessariamente interrompono il DMN se non hanno caratteristiche istopatologiche di malignità, ma possono spostare le connessioni neurali tra regioni funzionali (Harris et al., 2014).

Ghumman et al. sostengono che i tumori nell'emisfero sinistro hanno un effetto maggiore sulla connettività del DMN indipendentemente dalle loro dimensioni e tipo, suggerendo che la connettività del DMN nella parte sinistra del cervello potrebbe essere più fragile alle lesioni (Ghumman et al., 2016).

1.5.5 Valutazioni complessive sulla patologia del glioma e l'applicazione dell'fMRI in resting state in ambito clinico

I risultati degli studi descritti dimostrano che resta ancora molto lavoro da fare. Nel contesto delle alterazioni della rete che si verifica nei pazienti asintomatici, Niu e i colleghi descrivono una significativa riduzione della connettività funzionale inter-emisferica che conferma la vulnerabilità delle connessioni a lunga distanza, in particolare le reti interemisferiche.

Come delineato in precedenti lavori relativi alla plasticità della rete che si verifica nel caso di gliomi di basso grado (Duffau, 2013a), può verificarsi la riorganizzazione intrinseca delle reti cerebrali per consentire la compensazione funzionale. Come tale, l'alterata FC inter-emisferica, ritratta in diversi studi, potrebbe riflettere l'infiltrazione del tumore o il "reclutamento di aree di compensazione dalle regioni del cervello che circondano i gliomi a crescita lenta" (Niu et al., 2014).

Esistono però differenze nei risultati trovati in parallelo da diversi gruppi di studio che possono derivare da differenze nella metodologia delle analisi condotte. La revisione sistematica degli approcci diversi usati in studi precedenti potrebbe incentivare lo sviluppo di un'ulteriore standardizzazione e l'ottimizzazione della metodologia di rs-fMRI.

Inoltre, l'esecuzione di studi che illustrano i cambiamenti della rete che si verificano nel corso del tempo durante le terapie chirurgiche e di radioterapia potrebbe anche consentire lo sviluppo di trattamenti più personalizzati.

Capitolo 2

Wavelet

2.1 Cenni storici dell'analisi del segnale

L'analisi di Fourier è uno degli strumenti più semplici che in genere si utilizza per l'analisi dei segnali nel dominio della frequenza.

Questa tecnica, tuttavia, permettendo un'analisi nel dominio della frequenza nasconde informazioni utili che si possono rilevare nel dominio temporale e inoltre, tratta in modo efficiente per lo più problemi specifici "lineari".

D.Gabor, nel 1946, trova una soluzione a questi limiti, introducendo la Short Time Fourier Transform, che consente di caratterizzare un segnale nel dominio del tempo e della frequenza contemporaneamente e di trattare segnali non lineari come lineari a tratti; questo è reso possibile attraverso la moltiplicazione del segnale con una funzione "finestra" dal supporto compatto. La finestra viene traslata lungo l'asse temporale e permette di analizzare il segnale in piccole sezioni per volta in modo da mantenere alcune informazioni in entrambi i domini.

Questo tipo di analisi ha comunque dei limiti perché una volta scelta la dimensione della finestra essa è fissata per tutta l'analisi in ciascun dominio; ciò significa che le risoluzioni in tempo e in frequenza rimangono fissate sia per indagare fenomeni a basse frequenze sia per indagare quelli alle alte. Inoltre si ricorda che, per il principio di indeterminazione, una miglior risoluzione temporale diminuisce quella in frequenza e viceversa.

L'Analisi Wavelet nasce in risposta ai limiti appena esposti, e dagli inizi del 1900 fino al 1970 si hanno diversi approcci; a cominciare nel 1909 con il lavoro del matematico tedesco A.Haar, che scopre il sistema di basi ortonormali.

Seguono numerosi e diversi contributi: da quello del fisico K.Wilson (1971) e dei ricercatori francesi, nel campo dei segnali digitali, A. Croisier, D. Esteban, C. Galand (1976), proseguendo con D. Marr (1980) fino al 1975, data indicativa per la nascita della vera e propria Analisi Wavelet; J. Morlet, a differenza di quanto fatto precedentemente nella Short Time Fourier Transform da Gabor, dove la finestra è tenuta fissa ma è comandata da oscillazioni di diversa frequenza, blocca il numero di oscillazioni nella funzione, cambiando invece l'ampiezza della finestra attraverso compressioni o allungamenti. Dopo

Morlet, ci sono Y.Meyer, fisico di Marsiglia e A. Grossman; S.Mallat nel 1986, associandosi ad essi contribuisce in maniera significativa alla formalizzazione della Teoria Wavelet, estendendo anche la trattazione al caso discreto. Egli enuncia la Teoria dell'Analisi Multirisoluzione che unisce la teoria dell'analisi discreta a tutti gli algoritmi sperimentali fino ad allora usati ma mai formalizzati nel contesto dell'analisi Wavelet; portando avanti il lavoro di Mallat, I.Daubechies, intorno al 1987, formalizza l'insieme di queste basi ortonormali, indispensabile per molte applicazioni wavelet.

2.2 Wavelet in breve e importanza pratica

Il termine Wavelet deriva dal fatto che si lavora con funzioni oscillanti con valor medio nullo e di durata limitata. Al contrario delle sinusoidi, che hanno lunghezza infinita, le wavelets hanno un inizio e una fine ben precisi e fuori da tale intervallo si annullano o decadono rapidamente a zero.

Le principali operazioni che si effettuano su una wavelet $w(t)$ sono traslazione e ridimensionamento, la prima consente di spostare la wavelet lungo l'asse temporale (nel caso di segnale monodimensionale) e la seconda la comprime o la dilata. La combinazione di queste operazioni produce un'intera famiglia di wavelets che derivano tutte da un'unica $w(t)$ e la costruzione di tali funzioni è ottenuta attraverso filtraggio passa alto e passa basso e la scelta opportuna di coefficienti. L'iterazione del filtro passa-basso permette di definire una funzione di scala o "scaling" che fatta passare attraverso un passa-alto permette di ottenere le wavelets.

L'approssimazione del segnale A_j per ogni livello j è data dalla funzione di scaling, mentre i dettagli D_j sono dati dalle wavelets. Questo permette di capire come funziona l'analisi multirisoluzione. Il segnale viene analizzato secondo scale differenti e la sua ricostruzione è data dalla somma $D_1 + D_2 + D_3 + D_4 + A_4$. Le wavelets sono funzioni caratterizzate da tre importanti proprietà:

- Il parametro di scalatura permette di variare sia la larghezza della banda di frequenze sia la frequenza centrale di tale banda; Il parametro traslazione permette di scegliere la posizione nel tempo o nello spazio della banda;
- il filtro ha la capacità di restringersi automaticamente per analizzare i cambiamenti del segnale alle alte frequenze e di allargarsi in automatico per stabilirne il comportamento alle basse frequenze.
- La funzione di scaling permette di realizzare algoritmi efficienti.

2.3 Dalla analisi fourier alla wavelet

Posto che l'analisi di fourier e la short time fourier transform hanno delle limitazioni nel problema che si sta considerando, se ne trattano solo le caratteristiche principali brevemente al fine di delineare in maniera logica la soluzione a ogni limite che consiste, appunto, nella wavelet analisi.

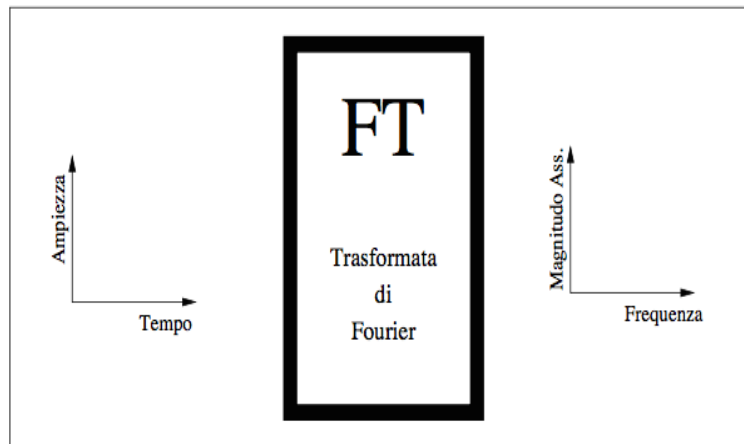


Figura 2.1: La trasformata di Fourier

2.3.1 L'analisi di fourier

La trasformazione in frequenza dovuta al matematico francese Jean Baptiste Joseph Fourier, pubblicata nel 1822 in “Teoria quantica del calore”, è appunto, la trasformata di fourier. In questo trattato egli dimostra come un segnale generico può essere espresso come somma di segnali più semplici, le onde, ognuna caratterizzata da uno specifico valore di frequenza e da un coefficiente che ne determina l'ampiezza.

La trasformata di fourier è tale da fornire una rappresentazione dello stesso segnale in un nuovo sistema di coordinate in cui vengono rappresentate le coppie frequenza-coefficiente, negli assi x e y rispettivamente, ottenendo un grafico che indica quali frequenze sono contenute nel segnale e che intensità le caratterizza, ovvero lo spettro del segnale. In figura 2.1 schema concettuale della FT.

L'equazione

L'equazione della FT è:

$$x(f) = \int_{-\infty}^{+\infty} x(t)e^{-j2\pi f t} dt \quad (2.1)$$

Poiché l'esponenziale nella (2.1) può essere riscritto attraverso la formula di Eulero come

$$e^{-j2\pi f t} = \cos(2\pi f t) + j \sin(2\pi f t) \quad (2.2)$$

Per ogni valore di f la (2.1) moltiplica l'intero segnale per un'espressione complessa composta da seno e coseno alla frequenza f, e ne calcola l'integrale.

Questo passaggio indica che se x(t) contiene un termine a una certa frequenza f^* , questa componente e i termini sinusoidali a frequenza f^* vanno a coincidere, e il loro prodotto fornisce una curva che ha un'ampiezza relativamente consistente. Tramite l'integrale questo

passaggio è sintetizzato in un unico valore, che è quello segnato nel piano frequenza-ampiezza in corrispondenza di f^* . Se la FT fornisce un valore consistente per $f = f^*$ il segnale $x(t)$ ha una componente spettrale dominante alla frequenza f^* . Se non è così, invece, significa che l'onda a frequenza f^* contenuta nel $x(t)$ ha ampiezza ridotta e, se il risultato è pari a zero, $x(t)$ non contiene quel tipo di onda.

Un aspetto su cui soffermarsi è la non idealità dovuta alla limitata durata del segnale; quello che si verifica infatti, è che si analizza una finestra temporale del segnale e la lunghezza di questa finestra è finita ed influenza la quantità e la qualità di informazioni che si possono ricavare dall'analisi. In altre parole, le caratteristiche dello spettro sono limitate dalla frequenza di campionamento f_c e dal numero di campioni acquisiti N . Valgono, inoltre, le seguenti proprietà spettrali (per segnali reali) campionati con la frequenza di campionamento f_c :

- l'asse delle frequenze sul quale sono localizzate le componenti spettrali è limitato tra $-\frac{f_c}{2}$ e $\frac{f_c}{2}$. Questo valore, chiamato frequenza di Nyquist, è la più elevata frequenza riconoscibile;
- la natura reale dei segnali biologici comporta la simmetria dello spettro rispetto all'asse delle ordinate y : quindi è possibile limitare l'asse delle frequenze tra 0 e $\frac{f_c}{2}$ senza perdita di informazione;
- dal momento che il numero di campioni del segnale originario equivale a quello della trasformata, si definisce la distanza tra due campioni dello spettro (in frequenza) come $(\Delta f = \frac{f_c}{N})$ Che indica anche il valore della più bassa frequenza riconoscibile nel segnale.

Limiti della FT:

L'utilizzo ottimo della FT è nel caso stazionario poiché le informazioni che essa fornisce sono calcolate integrando da meno infinito a più infinito l'intero segnale per cui il contributo di una certa frequenza si manifesta in un'onda che contribuisce nella stessa misura allo spettro ovunque sia localizzata nel segnale (quindi nel tempo).

Nel caso di segnali non stazionari, il variare delle frequenze all'interno del segnale conferisce un andamento rumoroso e poco informativo. Il caso di segnali biologici non prevede mai stazionarietà.

2.3.2 La trasformata di Fourier Short Time

Per superare i limiti della trasformata di Fourier riguardanti l'analisi di segnali non stazionari e per localizzare le variazioni temporali della composizione in frequenza, il segnale è diviso in finestre più brevi e ogni segmento viene analizzato singolarmente; questa decomposizione in segmenti del segnale è fatta dalla STFT che applicando ad ognuno la FT fornisce informazioni spettrali nel piano tempo-frequenza che sono traccia nel tempo delle variazioni in frequenza del segnale.[56]

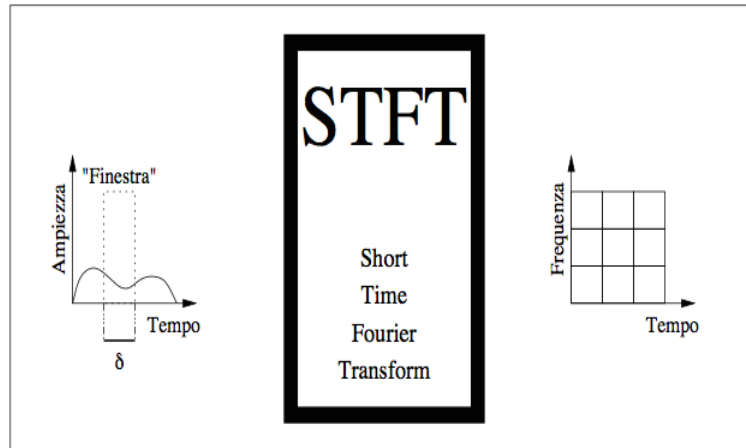


Figura 2.2: La Short Time Fourier Transform

La STFT assume che un segnale non stazionario può essere diviso in intervalli di durata sufficientemente breve tale da poterne considerare stazionario il contenuto. In figura 2.2 schema concettuale della STFT.

L'equazione

$$STFT(\tau, f) = \int_{-\infty}^{+\infty} \gamma(t - \tau) e^{-i2\pi f t} dt \quad (2.3)$$

La (2.3) è l'integrale del segnale $x(t)$ moltiplicato per $(t - \tau)$. Questa è l'espressione che rappresenta una finestra di forma e durata arbitraria, che viene fatta scorrere sul segnale a passi di τ secondi. Il prodotto della finestra per il segnale $x(t)$ è non nullo solo dove le due parti si sovrappongono, cioè un intervallo centrato in τ ed esteso quanto la finestra gamma.

Se si pensa a una rappresentazione sul piano tempo-frequenza in cui l'asse orizzontale è relativo ai tempi e quello verticale alle frequenze (si veda la figura 2.3), si ha che ogni colonna della matrice STFT contiene in sé lo spettro del segnale relativo a una data posizione della finestra; ogni riga, invece, indica come cambia il contenuto relativo a una certa frequenza spostando la finestra. In figura (2.3) è mostrato il principio cardine dell'algoritmo per questo tipo di analisi.

Limiti della STFT

Il più importante è che la finestra ha una lunghezza γ prefissata. La lunghezza della finestra è un ottimo strumento per la buona risoluzione in frequenza (essendo pari a f_c/N dove f_c è la frequenza di campionamento e N è il numero di campioni) ma dev'essere sufficientemente breve per considerare il segnale contenuto in essa stazionario.

A causa del principio di indeterminazione, fissare l'incertezza sull'asse dei tempi implica

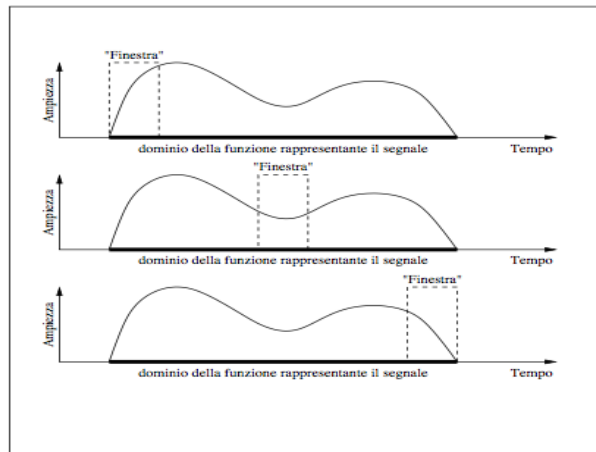


Figura 2.3: *L'algoritmo di analisi tramite Short Time Fourier Transform*

fissare l'incertezza sull'asse delle frequenze per tutta la durata dell'analisi; poiché tali grandezze sono inversamente proporzionali tra loro, nell'analisi in corso non si ha mai, contemporaneamente, una buona localizzazione sull'asse dei tempi e delle frequenze.

Questo si può vedere attraverso gli Heisenberg box, rappresentate in fig (2.4) al diminuire dell'incertezza lungo un asse corrisponde l'aumento dell'incertezza nell'altro asse; questo perché l'area sottostante ad ogni quadrato è costante. Questo rende la STFT non applicabile in tutti quei casi in cui è utile un'analisi a diverse risoluzioni.

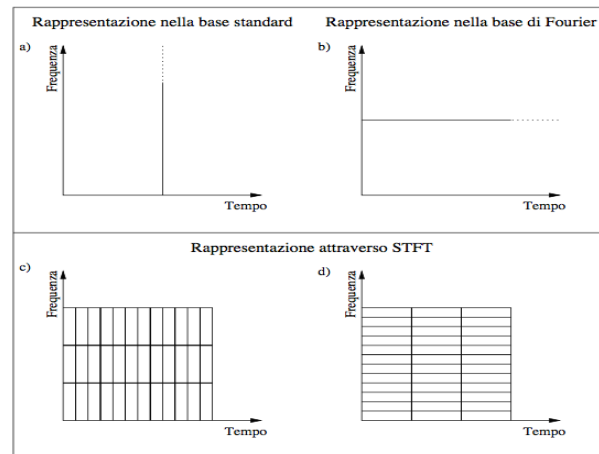


Figura 2.4: *Gli Heisenberg box.* a) la rappresentazione classica di un segnale in funzione del tempo garantisce un'incertezza nulla sull'asse dei tempi e un'incertezza infinita sull'asse delle frequenze; b) la rappresentazione di un segnale attraverso l'analisi di Fourier garantisce un'incertezza nulla sull'asse delle frequenze e un'incertezza infinita sull'asse dei tempi; c) e d) la STFT consente una rappresentazione del segnale sia in tempo che in frequenza tale che a basse incertezze sull'asse dei tempi corrispondono alte incertezze sull'asse delle frequenze, e viceversa.

2.4 La trasformata Wavelet continua

Jean Morlet nel 1981, [69] nella sua teoria suggerisce di analizzare il contenuto in frequenza del segnale utilizzando la finestrazione ottimale per ogni punto del piano tempo-frequenza per visualizzare al meglio ogni evento in ciascuna dimensione (figura 2.5).

Nella figura (2.6) si riportano le griglie di risoluzione per STFT e Wavelet a confronto. Il principio di indeterminazione di Heisenberg, come già detto, stabilisce che gli Heisenberg box debbano avere almeno un certo valore per l'area sottostante ad essi e che questa resti costante.

Dal confronto emerge che:

- gli Heisenberg box di figura 2.6 (a) hanno tutti stessa base e di conseguenza stessa altezza a causa della finestra fissa.

Il rettangolo blu, identificante l'alta frequenza è congruente al rosso che identifica la bassa frequenza; se frequenza alta e bassa sono molto diverse tra loro è ovvio che il valore della risoluzione in frequenza assunto costante non è adatto ad entrambe.

- per la WT, la finestra resta la stessa esclusivamente durante la sua (completa) traslazione lungo il segnale: i rettangoli di ogni riga sull'asse delle frequenze in 2.6(b) hanno la stessa base infatti.

Al variare della frequenza indagata la base dei rettangoli varia: rettangoli delle righe corrispondenti a basse frequenze hanno basi più lunghe di quelli che corrispondono

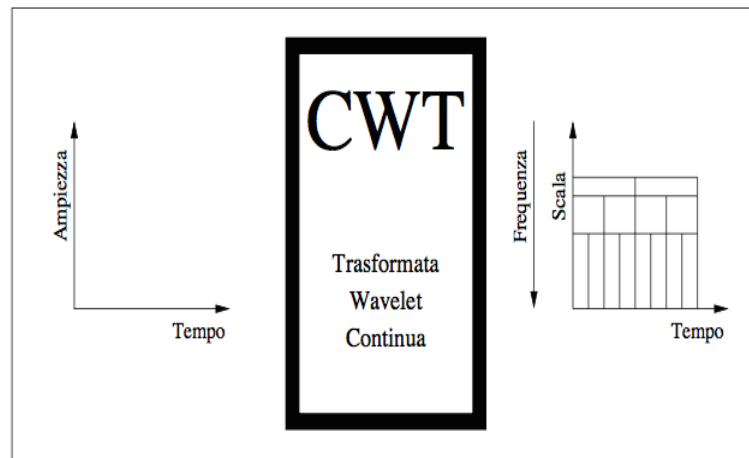


Figura 2.5: *Analisi a risoluzioni variabili tramite CWT*

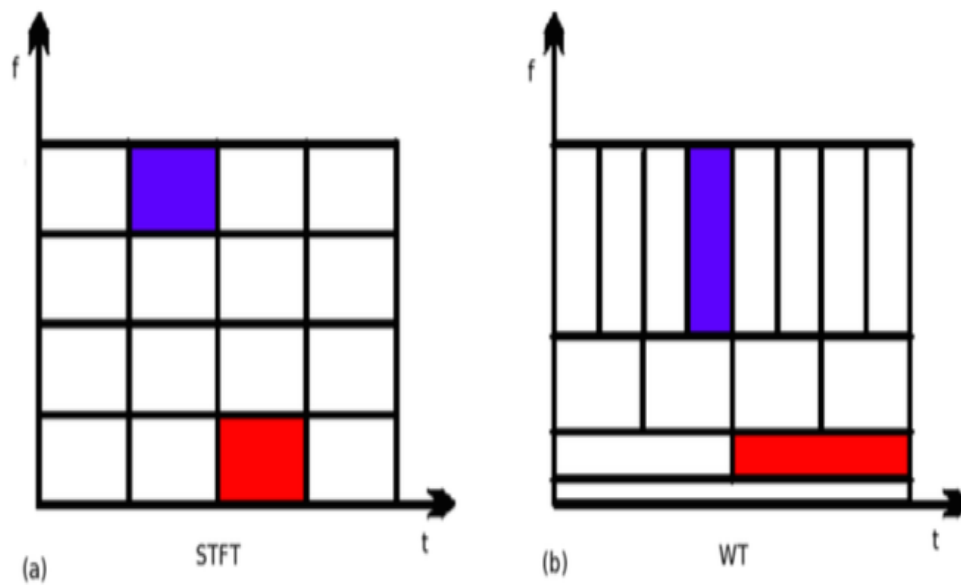


Figura 2.6: *Griglie di risoluzione delle STFT (a) e WT(b) a confronto. L'area degli Heisemberg box rimane costante, corentemente con il principio di indeterminazione, ma in (b) vengono modificate le proporzioni fra i lati.*

a righe di alta frequenza; ancora per il principio di Heisenberg, questo implica la variazione delle altezze che variano in modo inversamente proporzionale alle basi; ciò fa sì che l'area resti costante.

Il cambiamento si riflette nel compromesso di risoluzione questa volta tra base e altezze: Rettangolo blu, usato per evidenziare le alte frequenze, ha base stretta che implica buona risoluzione temporale a scapito di un'altezza elevata indicante una peggior risoluzione in frequenza;

Rettangolo rosso, che indica le basse frequenze, caratterizzato da un'altezza stretta permette l'indagine precisa della bassa frequenza per tale oscillazione; la base più lunga dimostra la scarsa risoluzione temporale. Trattandosi di un fenomeno a bassa frequenza (lento), la precisione nell'indicare quando temporalmente essa si manifesti può essere sacrificabile e questo compromesso è accettabile.

L'equazione:

Alla base di questo metodo c'è la funzione mother wavelet ψ . A partire da essa si applicano operazioni di traslazione e cambiamenti di scala. Una famiglia di ψ finestre è individuata da:

$$\psi_{s,\tau} = \frac{1}{\sqrt{s}} \psi \left(\frac{t - \tau}{s} \right)$$

In cui s è il fattore di scala [sec] e τ la traslazione nel tempo [sec]. Versioni modificate della mother vengono moltiplicate per il segnale e poi se ne integra il prodotto.

2.4.1 La trasormata WT:

In analogia con le trasformate con FT si ha l'idea che ciò che si vuole ottenere è un valore relativamente alto dal prodotto delle onde che sono caratterizzate da simili frequenze; se l'intervallo del segnale che si sta considerando contiene un'onda a frequenza simile a quella della wavelet, il valore del prodotto è direttamente proporzionale al livello di somiglianza e all'ampiezza dell'onda nel segnale. L'integrale racchiude in un unico valore questo concetto che è salvato in un punto del piano (s, τ). La (2.4) effettua la mappatura del segnale $x(t)$ nel piano tempo-scala, nel quale il valore di ogni punto (s, τ) è dato dal risultato della 2.4 ottenuto utilizzando la corrispondente $\psi_{s,\tau}$.

$$W(s, \tau) = \int_{-\infty}^{+\infty} \psi_{s,\tau}(t) x(t) dt \quad (2.4)$$

Mother Wavelet:

Caratterizzata da un andamento oscillante e una lunghezza limitata: partendo da zero, l'ampiezza dell'oscillazione aumenta fino a raggiungere un valore massimo al centro, per poi decrescere tornando allo zero. Sono state proposte numerose forme per la finestra

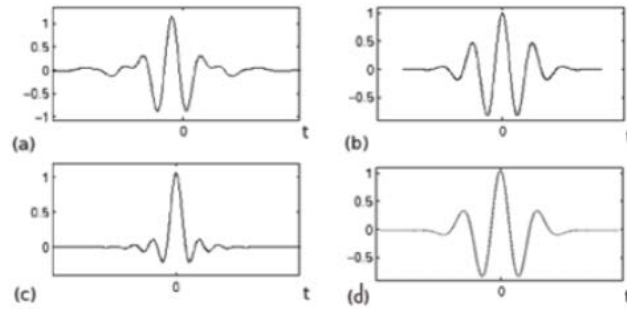


Figura 2.7: Alcune delle possibili forme di Wavelet : (a) Mayer (b) Morlet (c) Mexican hat e (d) Gauss

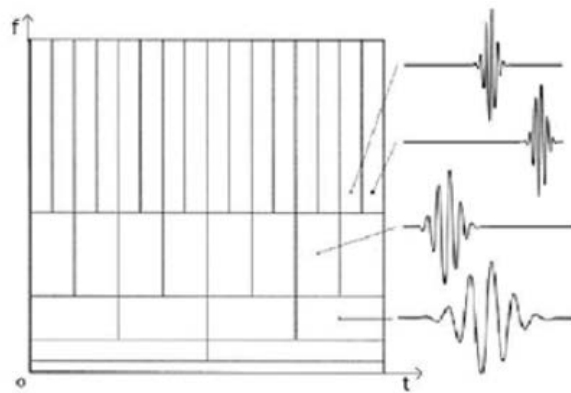


Figura 2.8: Griglia di risoluzione con gli Heisenberg box della WT: versioni scalate e traslate della Mother wavelet sono associate ai corrispondenti rettangoli.

dalla quale ricavare la famiglia di wavelet (figura 2.7), ognuna si adatta a specifici casi che si trattano.

La scala:

Considerazioni su questo parametro sono le seguenti:

- Parametro di scala alto equivale all'allungare la wavelet, e quindi il suo supporto lungo l'asse dei tempi e a diminuire la frequenza della wavelet stessa;
- Parametro di scala basso equivale a comprimere la wavelet, e quindi il suo supporto lungo l'asse dei tempi e ad aumentare la frequenza della wavelet stessa.

Della scala è cruciale la scelta: una scelta errata di s potrebbe portare a cercare nel segnale frequenze di non interesse.

In figura (2.8) si nota ancora che un parametro di scala alto –corrispondente a frequenza bassa della wavelet– si utilizza dove si desiderano informazioni con margine di precisione più elevato sull’asse delle frequenze rispetto al margine di precisione sull’asse dei tempi; viceversa, un parametro di scala basso –corrispondente a frequenza alta della wavelet– si utilizza dove si desiderano informazioni con margine di precisione più elevato sull’asse dei tempi rispetto al margine di precisione sull’asse delle frequenze.

Questo è di notevole importanza poichè in natura i segnali contengono informazioni individuanti la struttura approssimativa del segnale, a basse frequenze, e informazioni di dettaglio, individuanti le minuzie del segnale, alle alte frequenze.

Discretizzazione della scala

La scelta del passo che definisce l’incremento della scala, per la sua discretizzazione, è una scelta molto difficile e delicata: nel caso di segnale in cui le frequenze da indagare si trovano in un range molto vasto, ad esempio, l’incremento di s più semplice che si possa pensare, quello uniforme, non è la scelta migliore; si potrebbe però pensare di studiare a un incremento che sottostia a una legge di tipo esponenziale.

Corrispondenza scala-frequenza

Scala e frequenza sono inversamente proporzionali, infatti, valori di scala elevati evidenziano componenti a basse frequenze legati a eventi lenti, al contrario valori di scala ridotti evidenziano componenti a frequenze alte che isolano eventi di breve durata. L’equazione che lega la scala alla corrispondente frequenza è

$$f_s = \frac{f_w}{f_c} \cdot \frac{1}{s}$$

Dove f_s è la frequenza della scala s , f_w è la frequenza centrale della wavelet, cioè la frequenza corrispondente alla più ampia oscillazione e la f_c la frequenza di campionamento del segnale.

2.4.2 Lo scalogramma

In letteratura è usato per rendere confrontabili tra loro i grafici dei coefficienti wavelet.

$$S(s, \tau) = \frac{1}{s^2} * |W(s, \tau)|^2$$

Il quadrato del modulo di $W(s, \tau)$ rende i coefficienti a valori reali e positivi, cosa che non si verifica con la WT a causa dell’andamento oscillatorio della wavelet di Morlet attorno allo zero; al denominatore, invece, il quadrato di s ha la funzione di normalizzare le ampiezze della curva.

2.5 Dalla Wavelet continua alla discreta

La definizione di CWT data nel paragrafo precedente ha un'utilità limitata perché un approccio numerico alla trasformata wavelet continua, definita così appare impossibile per valori del parametro scala spazianti su tutto $\mathbb{R}^+ - 0$ e valori di τ spazianti in tutto $\mathbb{R}$.

Considerando che nella realtà fisica si lavora con segnali discreti, si è pensato di implementare la CWT su un segnale discreto in questo modo: si assegna al parametro scala s e al τ un insieme finito di valori; la scala s può operare su un insieme finito di valori a partire dalla risoluzione con cui è stato discretizzato il segnale, fino a una scala massima che è data dalle esigenze dell'analisi; il τ può essere incrementato, un numero finito di volte, in modo da traslare la wavelet su tutto il dominio del segnale; per ogni coppia di valori (s, τ) questo metodo deve approssimare numericamente l'integrale del prodotto tra il segnale e la wavelet.

In questo modo l'implementazione della CWT su un segnale discreto, produce un numero di coefficienti pari al prodotto tra il numero dei differenti valori assunti da s e il numero dei differenti valori assunti da τ .

Calcolare i coefficienti su un insieme di valori s, τ molto ampio, risulta un sovraccarico per il sistema computazionale, generando una vasta quantità di valori.

In generale, la CWT da una rappresentazione del segnale completa-consente la ricostruzione perfetta del segnale originale- ma ridondante, nel senso che il numero dei coefficienti prodotto è maggiore del numero di campioni del segnale analizzato.

Mallat, nel 1986, come già introdotto, formalizza l'algoritmo per l'analisi wavelet, che consente un'analisi più efficiente e ugualmente accurata; suggerisce, infatti, una discretizzazione particolare degli insiemi finiti di valori che sono assunti dai parametri s e τ , che porta a una rappresentazione del segnale completa ma non ridondante.

Le considerazioni alla base di questa discretizzazione sono:

- Al variare del parametro di scala s , l'incertezza relativa

$$\frac{\Delta_\nu}{\nu}$$

è costante, si può pensare a una discretizzazione logaritmica di s ;

- Quando s è piccolo, le wavelets hanno supporto temporale stretto, pertanto il parametro τ di traslazione deve essere piccolo, per garantire una copertura sufficiente dell'asse tempi;
- Viceversa, quando s è grande, le wavelets hanno supporto temporale ampio, e il τ può essere maggiore.

Da quanto espresso, la discretizzazione più efficace è la seguente:

$$s = s_0 - j \text{conj} \in \mathbb{Z}, s_0 > 1$$

$$\tau = ns, n \in \mathbb{Z}$$

Il caso $s_0 = 2$ è quello proposto da Mallat con cui definisce la famiglia di wavelets:

$$\psi_n^j(t) = \frac{1}{\sqrt{s}} \psi\left(\frac{t - \tau}{s}\right) \Big|_{s=2^{-j}, \tau=2^{-jn}} = 2^{\frac{j}{2}} \psi(2^j t - n) \quad (2.5)$$

I valori assunti da j e n nel corso dell'analisi sono finiti: in particolare, definendo $s_{\min}$ e $s_{\max}$, rispettivamente il valore di scala minimo e il massimo con cui effettuare l'analisi, allora j assume tutti i valori interi compresi tra $s_{\min}$ e $s_{\max}$ dove $s_{\min} = 2^{-j_{\max}}$ e $s_{\max} = 2^{-j_{\min}}$.

Inoltre, per ogni $a = 2^j$ fissato, n assume tutti i valori interi tali da traslare la wavelet su tutto il dominio del segnale da analizzare. Quest'analisi viene anche indicata con nome di DWT, in virtù della discretizzazione dei parametri s e τ .

2.6 Stato dell'arte dell'analisi tempo-frequenza applicata allo studio dei gliomi

Nell'articolo [57], trova conferma quanto già espresso in questo capitolo, ovvero la superiorità dell'analisi Wavelet in questo tipo di dataset; si dice infatti che le trasformazioni wavelet producono una decomposizione in scala temporale che separa l'energia totale di un segnale su un insieme di funzioni di base, ognuna delle quali è scalata in modo univoco in frequenza e localizzata nel tempo.

Quest'analisi è particolarmente adatta per analisi di segnale con proprietà $1/f$ o frattale, come tipico delle serie temporali fMRI corticali nello stato di riposo (Maxim et al., 2005). Considerando diverse revisioni sui metodi Wavelet per analisi di dati fMRI [15] si affronta la discussione sull'utilizzo della modwt piuttosto che delle classiche tecniche di stima a massima verosimiglianza, modelli lineari, autoregressivi e differenze con l'analisi con trasformata Fourier in merito alla complessità computazionale e al superamento del limite della stazionarietà del segnale.

Si fa riferimento a un'opportuna analisi statistica [14] in supporto alla Wavelet discreta; in questo studio si mostra come applicando una Daubechies (mather, father $R=4$ per la regolarità), si riescano a determinare dei coefficienti di dettaglio e di approssimazione che permettano la descrizione completa dei dati, e una ricostruzione perfetta lossless, del segnale originale; Coefficienti di dettaglio che danno informazioni sulla variazione dei dati su una particolare scala e quelli di approssimazione che rappresentano il residuo dei dati.

Un'ulteriore studio [55] si pone come obiettivo avanzato quello di indagare le relazioni tra oscillazioni a bassa frequenza dei dati fMRI e la connettività anatomica sottostante della corteccia; brevemente, dall'applicazione della MODWT si ottengono 6 scale di frequenze e nelle basse frequenze $[0,003-0,006 \text{ Hz}]$ si nota l'esistenza di reti small-world caratterizzate dalla combinazione di un elevato clustering e lunghezza di percorso breve che favorisce l'elaborazione locale e globale della rete stessa.

Capitolo 3

Connettività

La connettività è definibile come il risultato dell'interazione tra fattori genetici, epigenetici e meccanismi dipendenti dall'esperienza ed è responsabile delle connessioni create all'interno del cervello.

In utero l'elemento predominante è quello genetico, mentre dopo la nascita le connessioni sono progressivamente rifinite e rimodellate grazie ai meccanismi di plasticità, modulati dagli stimoli e dall'esperienza. Questi cambiamenti perdurano fino all'età adulta e questa continua riorganizzazione delle connessioni va a definire le caratteristiche comportamentali e di apprendimento durante tutta la vita.

Fisiologicamente esistono due fattori principali che determinano la connettività: la plasticità cellulare, che caratterizza la migrazione cellulare e la neurogenesi nell'encefalo in via di sviluppo, e la plasticità sinaptica, che fa riferimento alla modellazione 'attività-dipendente' del pattern e all'intensità delle connessioni sinaptiche.

Quest'ultimo tipo di plasticità comprende cambiamenti nella forma, nell'espressione e nella funzione delle sinapsi. È un importante attributo funzionale delle connessioni e si presume che sia alla base dell'apprendimento percettivo e procedurale della memoria (Friston et al., 2007).

La distribuzione delle funzioni e delle connessioni nell'encefalo umano è, comunque, ancora sconosciuta per molti aspetti: differenti teorie interpretative e metodologie di analisi sono state sviluppate nel corso degli anni.

3.1 Localizationism e Connectionism

Nel diciannovesimo secolo, i pilastri del modo di interpretare le funzioni corticali prendono il nome di teoria del 'localizationism' e teoria del 'connectionism'.

Il functional localizationism risale storicamente alla "frenologia", teoria ideata dal medico tedesco Franz J. Gall, secondo la quale le singole funzioni psichiche dipenderebbero da particolari zone o regioni del cervello.

Il localizationism prevede, più in generale, di associare ad ogni area corticale una sola e specifica funzione cognitiva, con una mappatura definita "one-to-one". Nell'ambito del neuroimaging corrisponde al fatto che le correlazioni voxel-wise significative tra le serie

temporali del segnale BOLD e la funzione cognitiva d'interesse si dovrebbero riscontrare solo all'interno di un'unica area cerebrale e che tale regione non dovrebbe presentare analoghe correlazioni con altre funzioni cognitive. Situazione simili, tuttavia, non si sono mai osservate.

In termini neurofisiologici, non esistono unità neurali isolate, quindi, un'interpretazione delle funzioni cerebrali locali dovrebbe essere basata su un modello di sistema, che considera la presenza di interazioni tra le differenti aree (Stephan, 2004). Infatti, è riscontrabile l'esistenza di una molteplicità di "one-to-many" e "many-to-one" relazioni struttura-funzione su tutti i domini cognitivi (Price and Friston, 2002; Friston, 2003). Molte evidenze sperimentali supportano questa affermazione. Si consideri, ad esempio, il sistema visivo, caratterizzato da aree altamente specializzate.

E' stato dimostrato che l'elaborazione dell'informazione locale è fortemente modulata da un'ampia gamma di altre informazioni contestuali, mediante processi che dipendono da connessioni backward provenienti da aree gerarchicamente superiori (Moore and Armstrong, 2003).

A livello dell'elaborazione visiva nell'area della corteccia visiva primaria (V1) si sono osservati importanti effetti contestuali in assenza di variazioni degli stimoli, quali, ad esempio, la modulazione delle risposte neuronali per effetto della memoria implicita (Olson et al., 2001), dell'attenzione spaziale (Motter, 1993) o dell'attenzione feature-based (Murray and Wojciulik, 2004; Mehta et al., 2000). Un'altra prova a discapito del functional localizationism è data dalle sindromi di disconnessione, nelle quali l'elaborazione dell'informazione locale in un'area anatomicamente intatta risulta alterata quando il suo input, proveniente da aree remote, risulta modificato a causa di lesioni nella materia bianca o nella materia grigia (Absher et al., 1993).

La discussione precedente porta a giustificare l'avvenuta sostituzione di questo principio con il principio del 'connectionism': le aree che costituiscono un dato sistema vengono considerate funzionalmente specializzate, ma l'esatta natura delle loro elaborazioni dipende dal particolare contesto in cui avvengono, risentendo, ad esempio, dell'influenza degli effetti temporali o della natura degli input provenienti da altre aree (Stephan, 2004).

La teoria del 'connectionism' è meglio conosciuta in termini di functional specialization e functional integration (Friston, 1995, 2002b). Le strutture corticali che supportano una singola specifica funzione possono coinvolgere altre aree specializzate e la loro unione è mediata dall'integrazione funzionale. Functional specialization e integration risultano essere concetti complementari: la specializzazione funzionale ha senso solo nel contesto dell'integrazione funzionale e viceversa (Friston et al., 2007).

3.1.1 Functional specialization

Il concetto di functional specialization presuppone che alcuni aspetti dell'elaborazione delle informazioni siano localizzati su specifiche regioni cerebrali, ma considera anche la possibilità che questa specializzazione possa essere anatomicamente segregata su aree corticali differenti. Le aree che risultano congiuntamente correlate a un determinato compito vengono considerate come gli elementi di un sistema distribuito, che rappresenta la base neurale del task cognitivo (Stephan, 2004). Il principio in base al quale vengono distinte

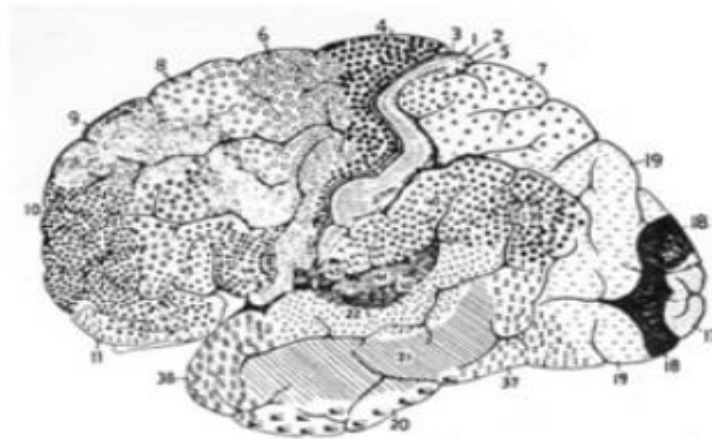


Figura 3.1: *veduta laterale dell'encefalo, sulla quale sono rappresentate alcune delle 52 aree funzionali definite da Brodmann*

e individuate le differenti regioni specializzate è quello della segregazione funzionale. Quindi, le caratteristiche citoarchitettiche fanno da guida gli inizi del ventesimo secolo, a Brodmann, neurologo tedesco, per la distinzione di 52 differenti aree sulla corteccia cerebrale umana, ognuna avente una funzione distinta (Figura 3.1).

Recenti studi inducono a considerare la specializzazione funzionale come un principio cardine dell'organizzazione corticale e a ritenere che sia possibile suddividere il cervello in un numero di zone funzionali diverse ancora maggiore rispetto a quello identificato da Brodmann (Kandel et al., 1994).

Ad esempio, in un soggetto sottoposto a un determinato input sensorimotorio (attivo o passivo) o a un processo cognitivo, si verificano dei cambiamenti di attività nelle sole aree interessate dallo specifico task. Da un punto di vista metodologico, invece, l'analisi della functional specialization richiede tests statistici voxel-wise per determinare la correlazione tra le serie temporali (ad esempio acquisite mediante la risonanza magnetica funzionale) e le componenti del task (Stephan, 2004). Si precisa, inoltre, che ciò che è localizzato nelle singole regioni cerebrali, non è un gruppo di facoltà mentali complesse ma un insieme di operazioni elementari.

Le facoltà complesse derivano dalle connessioni reciproche di molteplici aree cerebrali: tutti i processi sono costituiti da una serie di meccanismi indipendenti di analisi e, anzi, anche il compito cognitivo più semplice richiede l'azione coordinata di diverse aree cerebrali distinte (Kandel et al., 1994), mediata dalla functional integration.

3.1.2 Functional integration

L'idea di functional integration fa riferimento alle interazioni esistenti tra le diverse popolazioni neuronali specializzate e a come queste interazioni siano condizionate dal contesto sensitivo-motorio o cognitivo (Friston et al., 2007).

Il primo a proporre un'analisi distribuita delle informazioni all'interno del cervello è Karl

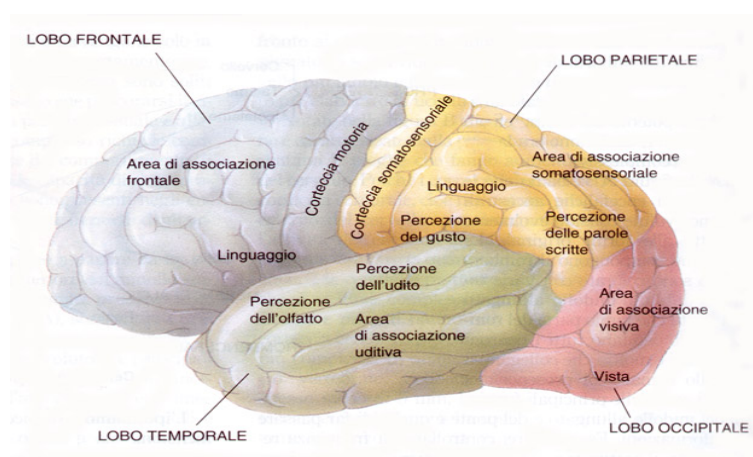


Figura 3.2: *Profilo dell'emisfero sinistro*

Wernicke, nel 1876. Trattando di problemi di linguaggio, egli, nota un particolare tipo di afasia dovuta a lesioni nella zona di connessione tra il lobo temporale con il lobo parietale e quello occipitale, piuttosto che dal danneggiamento di una specifica area del linguaggio, come nei pazienti di Broca.

Nello specifico, quest'afasia differisce da quella catalogata da Pierre P. Broca, in cui i pazienti riescono a capire ma non a parlare, per il fatto che i pazienti di Wernicke sono in grado di parlare, ma non di capire. Da qui l'intuizione che soltanto le funzioni mentali più elementari, in rapporto con attività percettive e motrici semplici, siano localizzate in aree corticali circoscritte e che le interconnessioni fra queste aree funzionali rendano possibile lo svolgimento delle funzioni intellettuali più complesse (Kandel et al., 1994). Il ruolo di primaria importanza dato all'integrazione funzionale fra le diverse aree specializzate, coinvolte nello stesso task, si può evidenziare anche valutando la loro posizione reciproca. Si considerino, ad esempio, le regioni interessate nell'espressione del linguaggio.

Wernicke ipotizza che l'area di Broca sia responsabile del programma motorio che coordina i movimenti della bocca, necessari per sviluppare un discorso coerente. Nelle figure 3.2 e 3.3 si può notare come questa sia situata immediatamente davanti all'area motoria che controlla bocca, lingua, palato e corde vocali, ossia in una posizione ottimale per comunicare con le aree, la cui specifica funzione è strettamente connessa alla finalità della prima.

Un analogo esempio si ha considerando il lobo temporale, la cui funzione è legata alla percezione delle parole, cioè alla componente sensitiva del linguaggio. Anche quest'area è localizzata in modo adatto, in quanto è circondata dalla corteccia uditiva e da altre aree corticali (aree associative), che integrano informazioni acustiche, visive e somatiche in percezioni complesse (Kandel et al., 1994).

Ad oggi è noto, inoltre, che anche regioni anatomicamente distanti cooperano tra loro al fine di realizzare uno specifico compito, sia le aree coinvolte nel linguaggio, sia quelle

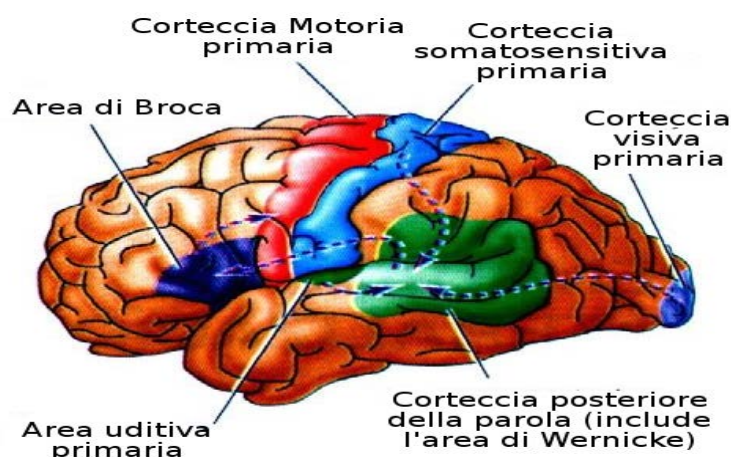


Figura 3.3: Alcune delle aree interessate nei processi dell'linguaggio. L'area di Wernicke elabora gli input uditivi ed è importante per la comprensione del discorso. Si trova vicino alla corteccia uditiva primaria e al giro angolare, che integra le informazioni acustiche con quelle provenienti da altre modalità sensoriali. L'area di Broca dà inizio al discorso organizzato in forma grammaticale. Essa è adiacente alla zona della corteccia motrice che controlla i meccanismi di vocalizzazione e consente alla bocca e alla lingua di emettere parole.

responsabili di un compito motorio.

Il concetto di analisi distribuita delle informazioni all'interno dell'encefalo è oggi uno dei cardini delle moderne concezioni di interpretare le funzioni cerebrali (Kandel et al., 1994).

Lo studio della connettività tra le diverse regioni cerebrali assume, quindi, un ruolo di primaria importanza nella comprensione dei meccanismi che sottostanno all'elaborazione delle informazioni nel cervello. Nell'analisi delle serie temporali di neuroimaging si possono distinguere tre differenti tipi di connettività: anatomica-strutturale, funzionale e effettiva (Figura 3.4).

3.2 Connettività anatomica-strutturale

La connettività anatomica-strutturale fa riferimento alla presenza di connessioni assoniche e la distribuzione dei fasci di fibre bianche viene stimata in Risonanza Magnetica mediante misurazione del diffusion tensor imaging (DTI). Questo è sensibile alla diffusione, dovuta all'attività termica, delle molecole d'acqua lungo una direzione predefinita (Mori, 2007).

Poiché la diffusione ha come ostacolo le membrane delle cellule, alcune regioni del cervello, che presentano strutture cellulari altamente organizzate (come ad esempio i fasci di assoni nella materia bianca), mostrano una diffusione fortemente anisotropa rispetto ad altre aree cerebrali. (Beer et al., 2011).

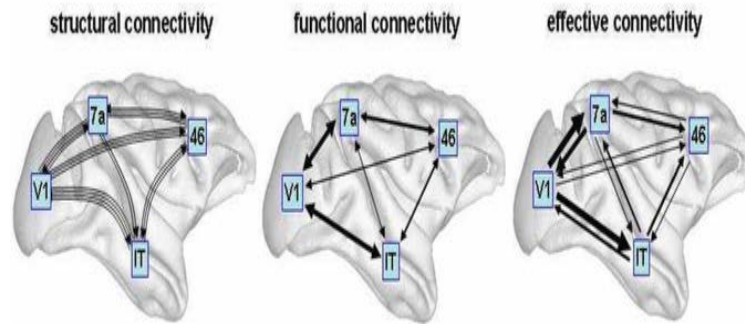


Figura 3.4: *Rappresentazione schematica dei tre diversi tipi di connettività (Sporns, 2007).*

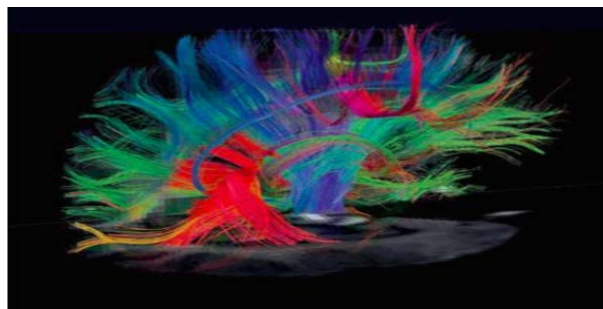


Figura 3.5: *Esempio di ricostruzione dell'andamento dei fasci di fibre mediante tecniche di fiber tracking, a partire dalle immagini di DTI.*

La direzione diffusiva delle molecole d'acqua permette di stimare l'orientamento delle fibre. La visualizzazione delle informazioni che ne derivano è ottenuta tramite tecniche di fiber tracking, che permettono di ricostruire l'andamento dei fasci di fibre (Figura 3.5).

3.3 Connettività funzionale

La connettività funzionale è definita come insieme di correlazioni temporali tra eventi neurofisiologici spazialmente remoti (Friston et al., 1993b). L'analisi di connettività funzionale è data alle dipendenze statistiche tra i dati misurati e non include conoscenze o assunzioni a riguardo della struttura e dei meccanismi del sistema neurale d'interesse, per cui è possibile definirla model-free.

Indagine appropriata nei casi in cui il sistema che si studia è per gran parte sconosciuto in quanto i risultati ottenuti possono essere utilizzati per generare delle ipotesi sul sistema stesso (Stephan, 2004). Generalmente, informazioni importanti si possono dedurre dai patterns di attività correlate, sottese dall'insieme di valori indicanti le relazioni tra coppie di voxels (Friston, 1994).

Per studiare la connettività funzionale esistono numerose metodologie che si dividono essenzialmente tra quelle che riguardano il dominio della frequenza e quelle che riguardano il dominio del tempo.

Al primo raggruppamento appartiene ad esempio l'analisi di coerenza. Nel secondo, invece, si trova l'ulteriore suddivisione tra misure lineari e non lineari, ossia tra ipotesi di gaussianità e non dei dati. Nel primo caso si analizza la cross-correlazione tra le serie temporali, mentre nel secondo caso si valuta la mutual information (MI) o la sincronizzazione.

Qualsiasi sia la metodologia adottata, comunque, la connettività funzionale non consente di interpretare in modo univoco le correlazioni trovate tra le diverse aree.

Considerando, infatti, le serie temporali x e y , provenienti da due differenti regioni cerebrali funzionalmente correlate, non è possibile stabilire se (1) è x a influenzare y , (2) se è y a influenzare x , (3) se le due aree si condizionano a vicenda o ancora (4) se entrambe sono modulate da una terza variabile. Per rendere possibile questa informazione è necessario ricorrere a dei modelli che considerino anche la causalità (direzione) delle interazioni, come avviene per la connettività effettiva (Stephan and Friston, 2010b).

3.3.1 Analisi di connettività funzionale con dati fMRI in resting-state

Si è visto che tramite fMRI è possibile misurare la coattivazione di specifiche regioni in termini di correlazione temporale e che la connettività funzionale, definita come dipendenza temporale tra eventi neurofisiologici distanti a livello spaziale, permette di conoscerne il contenuto.

In generale, lo studio della connettività funzionale consiste nel misurare la correlazione dell'andamento del segnale nel tempo in diverse regioni cerebrali. Diversi metodi 'model free' sono stati suggeriti e applicati con successo a serie temporali in stato di riposo, compresa l'analisi delle componenti principali (PCA) (Friston, 1998), l'analisi dei componenti indipendenti (ICA) (Beckmann et al., 2005; Calhoun et al., 2001; De Luca et al., 2006; van de Ven et al., 2004) metodi di tipo gerarchico (Cordes et al., 2002; Salvador et al., 2005a), Laplacian (Thirion et al., 2006) e clustering (Van den Heuvel et al., 2008a). I metodi basati su ICA (Beckmann et al., 2005; Calhoun et al., 2001; De Luca et al., 2006; van de Ven et al., 2004) sono forse i più usati e sono stati segnalati per mostrare un elevato livello di coerenza (Damou-seaux et al., 2006).

La seed based analysis è un metodo molto comune di analisi statistica delle immagini funzionali e si basa sulla scelta di una o più Regioni cerebrali Di Interesse, ROI, tra cui misurare le correlazioni delle serie temporali registrate. Solitamente le ROI possono essere definite in termini di caratteristiche funzionali e/o strutturali[11].

Si parla di parcellizzazione cerebrale, ossia, la suddivisione intera o parziale della superficie cerebrale, in aree specifiche. Per farlo è necessario effettuare la localizzazione e la mappatura delle aree cerebrali definite su un atlante anatomico e sulle immagini del soggetto.

Questo metodo porta alla costruzione delle tradizionali mappe di F_c che permettono la visualizzazione della connettività delle aree del cervello basandosi sull'analisi di correlazione di Pearson.

In neuroimaging, l'analisi della correlazione di Pearson determina se diverse regioni variano simultaneamente il loro stato di attivazione e in che modo avviene il coinvolgimento delle aree cerebrali nello svolgere una certa funzione. Di norma, i valori di correlazione sono compresi nel range $[-1,1]$, dove il segno positivo rappresenta l'attivazione simultanea delle aree interessate, il segno negativo indica l'attivazione inversa, eventuali correlazioni nulle, invece, identificano aree temporalmente indipendenti le une dalle altre.

L'analisi delle componenti indipendenti consente di stimare come diverse sorgenti combinate tra loro danno origine al fenomeno misurato. Tale tecnica viene applicata ai dati di risonanza magnetica funzionale a riposo a livello di voxel. I segnali temporali associati a pattern spaziali delle componenti individuate possono essere selezionati per un ulteriore esame delle possibili differenze di gruppo tra controlli sani e pazienti. Un possibile svantaggio dei metodi ICA è che le componenti indipendenti sono spesso percepite come più difficili da comprendere rispetto alle tradizionali mappe di connettività (Fc) derivanti da seed based analysis. (Fox and Raichle, 2007). D'altra parte, l'ICA ha il forte vantaggio di consentire il confronto diretto tra i gruppi di soggetti, mentre i metodi di clustering (successivamente esposti) richiedono generalmente ulteriori fasi di elaborazione di tipo seed per confrontare la connettività funzionale tra pazienti e volontari sani.

Oltre agli approcci basati su ICA, sono applicate numerose strategie di clustering alle serie temporali fMRI in stato di riposo. Il clustering raggruppa i dati che hanno un alto livello di somiglianza in un sottogruppo, i dati con basso livello di somiglianza vengono raggruppati in cluster diversi (Salvador et al., 2005a; Van den Heuvel et al., 2008a). Il clustering mira a massimizzare il livello di somiglianza tra i punti di riferimento, raggruppando i punti collegati in sottogruppi non sovrapposti. Pertanto, i risultati del clustering possono essere più paragonabili ai risultati tradizionali mappe di Fc in quanto riflettono più direttamente le connessioni funzionali tra le regioni del cervello.

Tuttavia, sebbene tutti abbiano vantaggi e svantaggi, l'ICA, il clustering e il seed tendono a mostrare un alto livello di sovrapposizione. Ad esempio, l'ICA ha costantemente riportato l'esistenza dei resting state network (Beckmann et al., 2005; Damoiseaux et al., 2007; Damoiseaux et al., 2006), che sono ampiamente confermati sia da analisi basata su seed (Greicius et al., 2003; Whitfield-Gabrieli et al., 2009) che da approcci di clustering (Van den Heuvel et al., 2008a, b). Ad esempio, la connettività funzionale intrinseca tra le regioni visive e uditive primarie è identificata da tutti e tre i metodi, così come la connettività funzionale tra regioni delle reti frontali parietali legate a processi attentivi.

In ambito di fMRI resting-state in cui l'obiettivo è quello di mappare i canali di comunicazione funzionale tra le aree neuronali misurando il livello delle loro dinamiche spontanee, alcuni gruppi di studio confermano la presenza di reti fortemente connesse durante la condizione di riposo note come resting-state network DMD [6]. Consistono in regioni interconnesse, integrate funzionalmente ma separate anatomicamente che evidenziano un alto livello di connettività funzionale. Come già anticipato, ad ora, sono state identificate all'incirca otto reti funzionalmente connesse. Esse includono la rete motoria, visiva, le regioni superiori parietali e frontali e la cosiddetta default mode network, DMN. a (Figura 3.6).

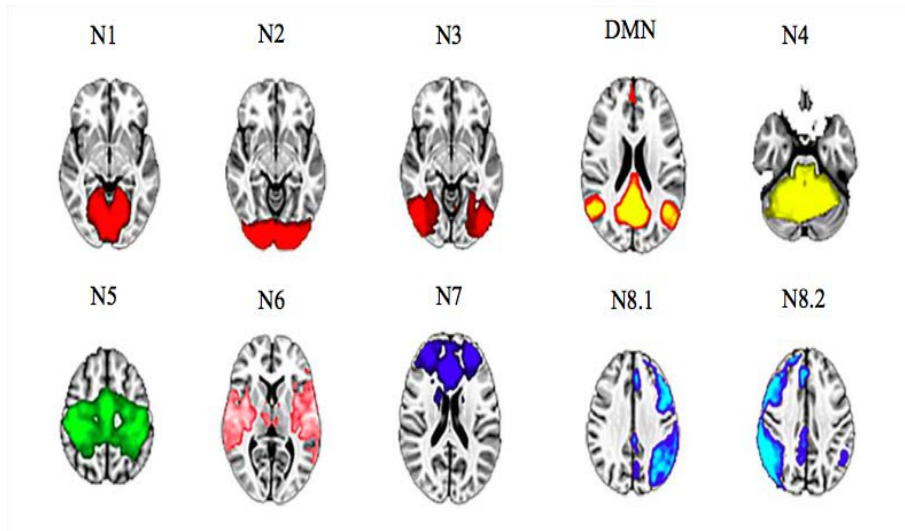


Figura 3.6: *Resting-state network*. *N1:network visivo 1 ; N2:network visivo 2; N3:network visivo 3; DMN:default mode network; N4:network cerebellare; N5: network sensomotrio; N6: network uditivo; N7:network controllo esecutivo; N8.1:network frontoparietale sinistro; N8.2: network frontoparietale destro*

3.4 Costruzione network cerebrali

Una network è una rappresentazione matematica di un sistema reale e complesso definito dalla collezione di nodi e collegamenti o link tra di essi [63]. Questi elementi, i nodi, potrebbero essere singoli neuroni, specifiche popolazioni neuronali o regioni cerebrali su larga scala.

Il numero di possibili connessioni tra questi elementi è grande; per qualsiasi rete di N nodi, il numero di connessioni possibili è nell'ordine di N quadro. C'è quindi bisogno di un metodo per rappresentare questi grandi dati in modo significativo.

In ambito fMRI i nodi all'interno delle network, di solito, rappresentano le regioni cerebrali, mentre i collegamenti possono rappresentare le connessioni funzionali, anatomiche o effettive.

Il modo comune di rappresentare la connettività tra ogni coppia di nodi in una rete è quello di usare una matrice bidimensionale detta matrice di connettività.

In questa matrice ogni riga e colonna corrisponde a un nodo diverso e l'elemento di matrice posizionato all'intersezione tra la riga i -th e la colonna j -th codifica le informazioni sulla connessione della regione i e j ; questa rappresentazione è fondamentale per l'analisi della rete (Sporns et al, 2005). La costruzione della network a partire dalle immagini di rs-fMRI segue quattro fondamentali stadi[17].

Come mostra la Figura 3.7 in primo luogo, dall'esame di R-fMRI, si estraggono le immagini funzionali[2]. Successivamente, per procedere con l'analisi basata sulle ROI è necessaria, quindi, la parcellizzazione anatomica dell'encefalo.

Per ogni regione si estraggono le serie temporali delle dinamiche cerebrali e si calcola la matrice di connettività.

Tali matrici possono essere di connettività binaria o adiacenza indicano soltanto la presenza o assenza di connessione tra le ROI, le matrici di connettività per grafi pesati rappresentano il pattern di cross-correlazione tra i segnali BOLD stimati dalle dinamiche temporali[17].

Le righe e le colonne delle matrici denotano i nodi, i valori di correlazione, costituenti le matrici invece, denotano i collegamenti[17].

A questo livello della costruzione è importante la scelta di una soglia perché permette di generare grafi con densità di connessioni differenti[63]. Una volta costruito il grafo, quindi, si può eseguire la quantificazione di molteplici metriche e parametri per l'analisi della network.

È importante sottolineare che la natura dei nodi e dei link nelle reti neurali individuali è determinata dalla combinazione dei metodi di mappatura cerebrale, gli schemi di parcellizzazione e le misure di connettività[18].

Di solito la scelta di una specifica combinazione deve essere attentamente motivata, dal momento che determina la natura dei nodi, dei link e l'interpretazione neurobiologica della topologia della network [19]. La parcellizzazione, ad esempio, può influenzare le misure calcolate e anche la possibilità di confrontare tra loro le reti funzionali[17], dal momento che soltanto nel caso in cui esse condividono lo stesso schema di mappatura possono essere comparate tra loro.

La matrice di connettività, come si è detto, offre una descrizione compatta della connettività tra tutte le coppie di nodi di una rete. Questo tipo di rappresentazione della connettività è notevolmente flessibile e può essere utilizzato per codificare un numero di differenti proprietà strutturali di una rete. Si considerano alcune delle proprietà di base:

Elementi sulla diagonale ed elementi fuori diagonale

Gli elementi appartenenti alla diagonale sono interpretati come rappresentanti la connettività di ciascun nodo con se stesso, ma più in generale possono essere usati per codificare alcune proprietà intrinseche di ciascun nodo.

Ad esempio, in una rete neuronale possiamo inserire valori diversi lungo la matrice diagonale per rappresentare distinti tipi di neuroni, come i neuroni piramidali, gli interneuroni inibitori e così via. Nelle reti cerebrali macroscopiche, la diagonale può essere utile per rappresentare proprietà o ruolo funzionale di ciascuna regione del cervello.

Nelle reti di connettività funzionale, la diagonale potrebbe riflettere variazioni nelle dinamiche locali di ciascuna regione del cervello. Nella pratica, la matrice diagonale è usata raramente per tali scopi nelle neuroscienze, piuttosto, le differenze intrinseche tra i nodi di rete vengono comunemente ignorate e la diagonale viene convenzionalmente impostata su un valore comune per tutti i nodi.

Gli elementi fuori diagonale della matrice di connettività rappresentano la connettività tra coppie di elementi neurali distinti. Il valore in essi contenuto corrisponde quindi stime misurate della connettività. In generale, i valori di questi elementi possono essere utilizzati per rappresentare il tipo e la forza (debole o forte) di connettività tra coppie

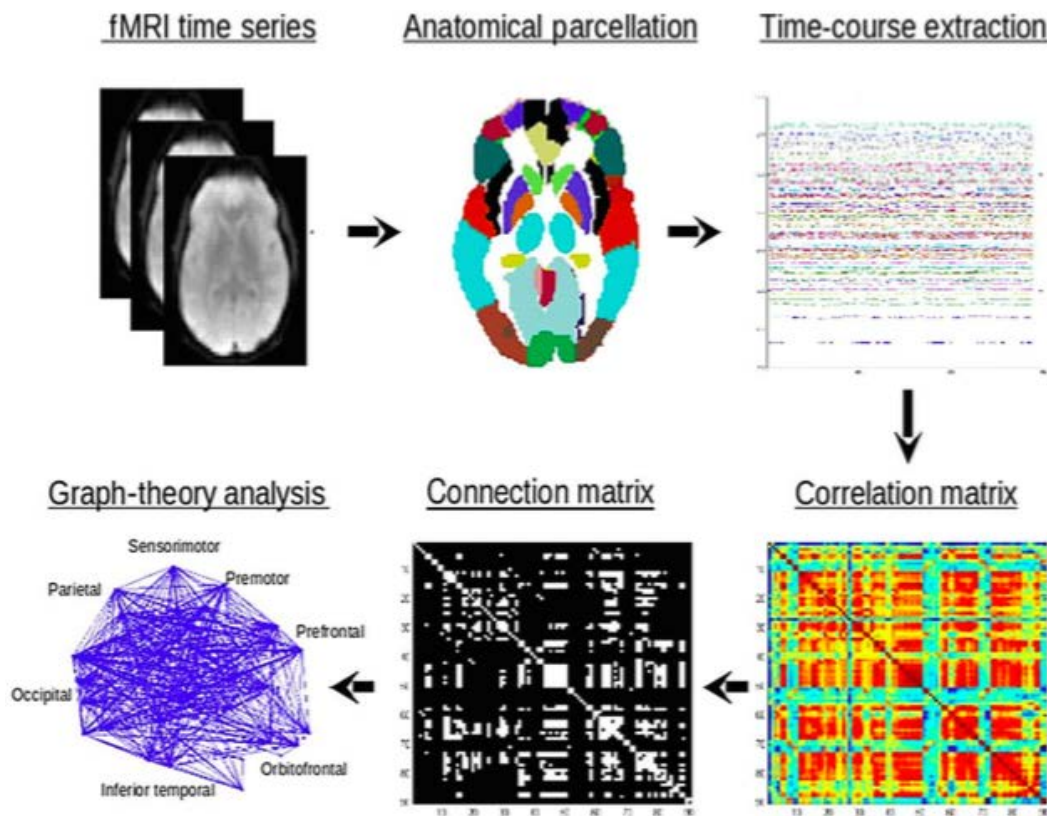


Figura 3.7: Diagramma di flusso relativo alla costruzione della network cerebrale: 1.Acquisizione immagini di R-fMRI, 2.Parcellizzazione anatomica per analisi basata su ROI, 3.Estrazione delle serie temporali di connettività funzionale tra le regioni cerebrali, 4.Generazione delle matrici di connettività, 5.Analisi del grafo tramite metriche descrittive [2]

di regioni. È possibile dividere gli elementi fuori diagonale in un triangolo inferiore, che comprende tutti i valori elencati sotto la diagonale della matrice, e un triangolo superiore, che comprende tutti i valori elencati sopra la diagonale della matrice.

Direzionalità

Valori diversi nel triangolo superiore e inferiore denotano una matrice asimmetrica che rappresenta un grafico o una rete diretta e le asimmetrie codificano le direzioni delle connessioni.

Le reti dirette permettono di mappare l'influenza che un nodo di rete esercita su un altro. Diversi autori usano matrici per rappresentare la direzionalità in modi diversi: in alcuni casi, le proiezioni efferenti sono elencate lungo le colonne e le proiezioni afferenti lungo le righe della matrice; in altri casi, questa convenzione è invertita.

Nella successiva rappresentazione grafica, le punte delle frecce rappresentano la direzione della connettività, in modo tale che la punta della freccia punti verso la meta di ciascun collegamento.

Se i triangoli superiore e inferiore della matrice di connettività sono identici, la matrice rappresenta un grafico o una rete non orientata. Reti così definite ci permettono di identificare quali connessioni esistono tra coppie specifiche di nodi di rete, ma non permettono di trarre conclusioni circa le direzioni di queste connessioni.

La rete anatomica del cervello è diretta intrinsecamente, poiché ogni proiezione assonale ha origine in un corpo cellulare e termina in una o più sinapsi.

La mappatura della direzionalità della connettività neuronale richiede l'uso di metodi invasivi, come il tracciamento del tratto o la microscopia elettronica. Metodi non invasivi adatti per l'uso in organismi viventi, come la risonanza magnetica, attualmente non permettono di risolvere la direzione di una proiezione assonale, quindi, le reti risultanti da tale tecnica sono dirette.

Nelle analisi della connettività funzionale cerebrale e della connettività efficace, la direzionalità può essere misurata o modellata utilizzando metodi specifici. Tuttavia, la maggior parte delle analisi utilizza il coefficiente di correlazione o le misure correlate nel dominio del tempo (correlazione parziale) o nel dominio della frequenza (coerenza) per quantificare la connettività funzionale, risultante in una rete non orientata.

Pesi di connettività

Non tutte le connessioni tra elementi neurali sono uguali, alcune coppie di elementi neurali possono avere più sinapsi l'una con l'altra o avere più fibre mielinizzate che facilitano una trasmissione più rapida del segnale.

Queste variazioni possono essere descritte da differenze nel peso della connettività. La maggior parte dei metodi per misurare la connettività cerebrale fornisce un indice di peso di connettività, che per ogni coppia di nodi i e j , è denotato come w_{ij} .

Il risultato è un grafico o una rete pesata.

I pesi di connettività nelle reti cerebrali possono mostrare ampie variazioni, a seconda del metodo utilizzato per stimare la connettività interregionale. Ad esempio, si imposta

il valore del peso a 0 se non esistono connessioni e a valori diversi da questo se invece esistono. Oppure, se le stime basate sulla correlazione coprono l'intervallo $-1 < w_{ij} < 1$, dove $w_{ij} = -1$ indica una perfetta correlazione negativa, o anticorrelazione, e $w_{ij} = 1$ riflette una perfetta correlazione positiva.

Al contrario, con una misura alternativa per quantificare la connettività funzionale, come la mutua informazione, i pesi di connettività saranno generalmente non negativi. La metodologia adottata per stimare la connettività determina quindi l'intervallo di pesi osservati e come questi pesi dovrebbero essere interpretati.

Si ricorda quindi, che i pesi sono anche influenzati dalla sensibilità e dalla risoluzione della tecnica di misurazione. Le reti cerebrali possono anche essere reti binarie che dicono dove sono le connessioni nella rete, ma non forniscono informazioni sulle variazioni di peso della connettività tra i diversi nodi della rete.

3.4.1 La soglia

Si prende ora in considerazione il fatto che il cervello non è una rete completamente connessa. Ad esempio, tutti i neuroni che comprendono il sistema nervoso centrale sono collegati da circa 5600 sinapsi chimiche e gap junction, che rappresentano circa il 6% del totale delle possibili $N(N-1) = 90.902$ connessioni.

Queste stime suggeriscono che qualsiasi metodo per la ricostruzione della rete cerebrale che fornisce una matrice di connettività completamente connessa, in cui ogni elemento neurale è connesso a vicenda, è probabile che includa una percentuale sostanziale di connessioni spurie.

Infatti, la maggior parte dei metodi per quantificare la connettività cerebrale, sia essa strutturale o funzionale, è associata al rumore di misurazione, complicando la distinzione tra connessioni reali e false. Quindi, un valore piccolo, diverso da zero nella matrice di connettività può riflettere il rumore di misura, piuttosto che la presenza di una connessione effettiva. Per risolvere questo problema, si applica un valore di cut-off alla matrice di connettività per determinare quali connessioni devono essere mantenute nella matrice.

L'applicazione di tale soglia può essere utile per massimizzare la separazione tra segnale e rumore. Durante l'analisi delle matrici FC per la caratterizzazione delle metriche di grafo su network cerebrali si evince che tutte contengono valori di correlazione non solo positivi ma anche negativi.

Mentre i valori positivi hanno un chiaro significato fisiologico a livello cerebrale e il loro studio segue le procedure standard di analisi, i valori negativi non godono della stessa caratteristica. Come si evince da letteratura, il gruppo di ricerca di Sporns et al. ha consigliato la rimozione dei pesi negativi prima di affrontare l'analisi delle reti cerebrali [63].

Molti ricercatori affrontando la stessa problematica [78] hanno optato per azzerare le connessioni negative, denominate link spuri [66], individuando la necessità di affrontare lo studio delle stesse con tecniche completamente differenti da quelle standard e già esistenti per le positive [24].

L'attenzione sui pesi negativi deriva dallo studio svolto dai ricercatori Chang et al. i quali notano la presenza di anti-correlazioni all'interno del DMN nelle matrici di connettività.

Sporns et al. intraprendono lo studio per ridefinire alcune metriche di grafo al fine di includere i pesi negativi nelle analisi delle network, in particolare la Modularity e altre misure di centralità[62].

In aggiunta, altri studi associano i pesi negativi alla non omogeneità della risposta emodinamica cerebrale [27] o all'attività neurale che connette le aree corticali e non, ciononostante senza la capacità di contestualizzarli a livello fisiologico.

Il loro ruolo, dunque, rimane tuttora controverso.

Di quì, la necessità di una soglia che tenga conto anche di un eventuale considerazione di correlazioni negative. Per ciò che concerne l'identificazione di un criterio per sogliare in maniera adeguata i dati, tuttora la letteratura non è in grado di fornire una strategia robusta. Gli studi di Simpson et al. consigliano vari tipi di soglie quali: soglia fissa o assoluta, soglia di grado medio e soglia legata alla densità del link tra i nodi [66]. Mentre le prime due costituiscono soglie uniformi applicate a tutte le reti, la terza ha lo scopo di minimizzare il numero di connessioni con la garanzia che si mantengano le connessioni alle componenti principali.

Ad ogni modo rappresentano soglie applicate in maniera omogenea all'intera network, ossia tutti i link cerebrali sono recisi allo stesso modo. Un altro gruppo di ricerca, in particolare Wang et al. ha aggiunto oltre alla soglia assoluta, una soglia relativa alla sparsità dei valori di correlazione della matrice, ossia una percentuale di connessioni, scelta dall'utente, è eliminata con la sicurezza del mantenimento della compresenza di pesi sia positivi sia negativi.

3.4.2 Binarizzazione

A seguito dell'applicazione di una soglia alla matrice di connettività, gli elementi rimanenti possono essere sottoposti a binarizzazione. Concentrandosi solo su quali connessioni sono presenti e dove sono posizionate, è possibile fornire una panoramica del piano architettonico di base del connettoma.

Le variazioni in alcune proprietà topologiche delle reti pesate possono essere difficili da districare dalle variazioni dei pesi stessi (Alsott et al 2014b, barrat et al 2004, ginestet et al 2011, van wijk et al 2010) e quindi si utilizza una binarizzazione.

Le variazioni nella topologia di rete ponderata possono derivare dalle fluttuazioni nella media o da qualche altra proprietà dei pesi a meno che non venga utilizzata una certa normalizzazione dei pesi. Inoltre, variazioni del peso possono essere causate da bias nei metodi usati per stimare la connettività cerebrale.

La binarizzazione può ridurre al minimo questi problemi. D'altra parte, la grande variazione nei pesi di connessione neurale identificati in reti cerebrali costruite ad alta risoluzione (markov et al, 2013a, oh et al 2014) suggerisce che la binarizzazione può eliminare importanti informazioni sul flusso relativo dei segnali tra diversi elementi neurali.

È quindi spesso utile analizzare sia le varianti binarie sia le varianti pesate di una matrice di adiacenza per capire in che modo i pesi di connettività di una rete si riferiscono alla sua topologia.

3.5 Stato dell'arte su analisi di connettività e gliomi

Numerosi studi pionieristici [43] hanno applicato tecniche di analisi di grafo avanzate a dati di risonanza magnetica funzionale (Achard and Bullmore, 2007; Achard et al., 2006; Eguiluz et al., 2005; Liu et al., 2008; Salvador et al., 2005b, Van den Heuvel et al., 2008c, van den Heuvel et al., 2009), rivelando nuove intuizioni sull'organizzazione generale delle reti funzionali del cervello.

Questi studi con la risonanza magnetica funzionale hanno indicato un'efficiente organizzazione della connettività funzionale durante il riposo (Achard et al., 2006; Watts and Strogatz 1998), supportando i risultati degli studi MEG ed EEG (Bassett et al., 2006; Micheloyannis et al., 2006a; Stam, 2004). Insieme, questi studi dimostrano che la rete cerebrale è organizzata secondo un'organizzazione efficiente del small world.

Le reti del small world sono note per il loro elevato livello di connessione locale, ma comunque con una distanza di viaggio media molto breve (cioè una bassa lunghezza del percorso) tra i nodi della rete. In quanto tale, questa organizzazione combina un'efficienza locale di alto livello con un alto livello di efficienza globale.

Recenti studi hanno supportato queste scoperte, dimostrando un'organizzazione efficiente della rete del cervello umano sia a livello regionale (Achard e Bullmore, 2007; Liu et al., 2008) che su scala voxel (Eguiluz et al., 2005; Van den Heuvel et al., 2008c). Inoltre, è stato anche suggerito che la distribuzione della connettività della rete funzionale del cervello è diversa da quella di una rete casuale, suggerendo che all'interno della rete funzionale del cervello alcuni nodi (cioè regioni cerebrali) hanno molte più connessioni rispetto ad altri nodi.

In letteratura esistono studi che dimostrano come alcune reti sono note per il loro alto livello di resilienza contro gli attacchi casuali, indicando un'organizzazione di rete molto robusta; questo lo rende interessante per studi di rete funzionale del cervello (Barabasi e Albert, 1999) ; Barabasi e Bonabeau, 2003).

L'analisi dei grafi rivela un numero di hub altamente collegati nel cervello umano e si ipotizza che questi siano hub specializzati e possano avere connessioni che le rendono particolarmente forti (Achard et al., 2006; Liu et al., 2008).

Tuttavia, gli studi basati sull'analisi a livello di voxel, identificano la stessa tipologia di organizzazione per la rete cerebrale ma nella malattia dell' Alzheimer, si nota una riduzione dell'efficienza funzionale in questi pazienti (Buckner et al., 2009).

In effetti, i recenti risultati del MEG hanno suggerito che l'attacco specializzato ai nodi può comportare una riduzione dell'efficienza della rete, come osservato nei malati di Alzheimer (Stam et al., 2009).

Nel complesso, comunque, l'analisi dei grafi applicata alle serie temporali a riposo ha suggerito un'efficiente organizzazione della rete cerebrale indicando che il cervello umano non è solo una rete casuale, ma ha un'organizzazione ottimizzata che la porta ad un livello elevato di efficienza globale.

Capitolo 4

Materiali e Metodi

4.1 Dataset

In questo studio sono presi in considerazione 13 pazienti con glioma ad alto e basso grado e di età compresa tra i (58.0 19.3) anni, ovvero in un range di 25-83 anni. Il protocollo di imaging cerebrale MR include le seguenti sequenze:

- T1: Rapid Gradient-Echo (MPRAGE) , TR/TE 2400/3,2 ms, dimensione voxel di 1x1x1mm³, FOV 256 mm, 160 slices.
- T2: TR/TE 3200/536 ms, dimensione voxel di 1x1x1mm³, FOV 256 mm, 160 slices.
- FLAIR: TR/TE 5000/395 ms, dimensione voxel di 1x1x1mm³, FOV 250 mm, 160 slices.
- MRI funzionale a riposo (fMRI) :Echo-planar Imaging (EPI), SMS (CMRR , R014) 2, TR/TE 1260/30 ms, FA 68 , dimensione voxel di 3x3x3mm³, FOV 204 mm, 40 slices, direzione di codifica della fase antero-posteriore 750 volumi(15 min) .
- Due spin echo (SE) con le stesse caratteristiche geometriche della fMRI, accelerazione duplice con GRAPPA, SMS 1, acquisite in AP e PA.

4.2 Preprocessing

I dati sono elaborati utilizzando una combinazione dei seguenti software: software Advanced Normalization Tools (ANT, Avants, Tustison, Song, et al., 2011), libreria software FMRIB (FSL, SM Smith, Jenkinson, et al., 2004), MATLAB e ITK-SNAP (Yushkevich et al., 2006) .

4.2.1 Pre-elaborazione delle immagini anatomiche

L'estensione del tumore è stata delineata da un neurologo esperto utilizzando l'immagine FLAIR T2w mediante ITK-SNAP. Mentre la segmentazione del tessuto dell'immagine T1 MPRAGE è stata eseguita utilizzando il software Advanced Normalization Tools (ANTs). In breve, l'immagine è stata corretta per disomogeneità del campo e quindi segmentata in materia bianca (WM), materia grigia (GM), liquido cerebrospinale (CSF), sostanza grigia profonda, cervelletto e tronco cerebrale utilizzando la segmentazione probabilistica implementata nell'SPM12 (<https://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/>). Le immagini T1w corrette per le disomogeneità di campo sono state registrate non linearmente al template sym 2009-09 MNI (la regione tumorale è stata esclusa dal calcolo della funzione di costo). L'inverso della trasformata ottenuta è stato quindi sfruttato per mappare la parcellizzazione volumetrica Gordon allo spazio T1w del paziente. (Gordon et al., 2016).

4.2.2 Pre-elaborazione delle immagini funzionali

L'acquisizione fatta in fMRI resting-state di ciascun paziente è stata preelaborata nello spazio individuale utilizzando ANTs, FSL and MATLAB. La pre-elaborazione include:

- slice timing
- readout distortion correction (usando le due immagini SE)
- Motion correction usando trasformazione rigida e come riferimento la singola immagine funzionale
- coregistrazione lineare alla T1w (tramite FSL e BBR) e successiva mappatura di: Gordon parcels, segmentazione di WM e CSF e maschera tumorale nello spazio fMRI del singolo paziente
- confound regression, impiegando : parametri di trasformazione rigida di correzione del movimento, segnale medio di wm e csf e loro derivata, come in (Jo et al., 2013)
- temporal filtering: filtro passa alto con frequenza di taglio pari a $1/128$ Hz .

Ciascun time course è stato calcolato come il segnale medio dei voxel delle ROI. La condizione che almeno un voxel della roi appartenga alla maschera tumorale è necessaria e sufficiente per escludere tutta la roi dall'analisi. Come mostrato nella tabella(4.1) successiva si può notare quali sono i soggetti e quali le network più compromesse (evidenziate in verde per percentuali superiori al 20%).

net	soggetto1	soggetto 2	soggetto 3	soggetto 4	soggetto 5	soggetto 6	soggetto 7	soggetto 8	soggetto 9	soggetto 10	soggetto 11	soggetto 12	soggetto 13
visual	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
retro-splenia	0,0	25,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	37,5	1,6	12,5	0,0
sm hand	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	7,9	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
sm mouth	0,0	0,0	25,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	37,5	0,0	10,5	25,0	0,0
auditory	0,0	0,0	16,7	0,0	0,0	0,0	0,4	16,7	0,0	0,0	3,7	4,2	0,0
cing-operc	0,0	5,0	25,0	0,0	0,0	0,0	0,0	7,5	9,9	27,5	0,0	7,5	0,0
van	0,1	4,3	15,4	21,7	7,7	4,3	0,0	4,3	6,7	13,0	0,0	17,4	0,0
salience	0,0	0,0	25,0	0,0	0,0	0,0	0,0	30,4	50,0	5,9	25,0	42,1	50,0
cing-par	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	13,0	40,0	48,6	20,0	0,0	0,0
dan	0,1	3,1	18,8	0,0	18,8	0,0	9,4	0,1	15,6	0,1	9,4	0,0	6,3
fronto-pariet	0,0	4,2	0,0	12,5	0,0	4,2	0,0	8,3	0,0	20,8	0,0	41,7	0,0
dmn	0,0	2,4	0,0	2,4	0,0	4,9	0,0	5,7	48,8	0,4	4,9	12,2	4,5

Figura 4.1: Nella tabella per ciascun soggetto, è mostrata nella colonna a sinistra la percentuale di sovrapposizione del tumore con ciascuna network, e a destra la percentuale di regioni eliminate dalla network per il fatto di avere almeno un voxel sovrapposto al tumore. Sono evidenziate le percentuali maggiori del 20% con il colore verde.

4.3 La trasformata Wavelet discreta

Come primo approccio si applica la funzione `WFILTERS` di Matlab che richiede in input la famiglia wavelet e il tipo (filtro decomposizione, ricostruzione, passa alto o passabasso), indicando come input gli stessi scelti da (Bullmore et al., 2003 e Bullmore et al., 2004) negli articoli [14] e [15].

Di seguito, si passa all'utilizzo della funzione `MODWT` di Matlab, `w=modwt(x)`, il cui input è il segnale `ts`, che nella review [55] dei metodi per l'utilizzo della wavelet su segnale fMRI è ritenuta la function più opportuna per questo tipo di analisi.

Per quanto riguarda l'approccio di questo tipo, ovvero discreto, si sono ottenuti 10 livelli di frequenza e se ne mostra la `pow`, facendo uso della routine di matlab `floor(log(N))`, dove `N` è la lunghezza del campione, ovvero i timepoints delle singole regioni, e si procede di seguito con l'analisi di correlazione di PEARSON ottenuta per ciascun livello di frequenza e il calcolo delle matrici di correlazione che rappresentano la functional connectivity.

L'output consiste in 10 matrici di correlazione ognuna rappresentativa delle relazioni tra le regioni in ciascun livello di frequenza.

L'analisi DWT, come ampiamente discusso nel capitolo 2, non sembra convincerci a pieno per quanto riguarda la possibile perdita di informazioni in una suddivisione delle frequenze che è rigida.

4.4 La trasformata Wavelet continua

Si procede quindi con un approccio continuo che verrà poi discretizzato. Ciclando in Matlab per tutte le regioni di ciascun soggetto, si applica la function `cwt` nel seguente modo:

```
[cc(i,:),ff]=cwt(ts(i,:),f, 'FrequencyLimits',[1/128 0.4]).
```

Ovvero dando in input segnale per ciascun soggetto le `roi`, la frequenza di campionamento dei dati pari a $1/TR$ e il range di frequenze caratteristico entro il quale si vuole sviluppare l'indagine. In questo caso il range di cui si parla è superiore alla soglia di filtraggio con cui i dati sono stati filtrati e inferiore allo 0.4 Hz;

Il limite superiore è inconsueto per quanto detto nella letteratura [55] e questa prima esplorazione oltre il range classico è giustificata dalla presenza di un pattern d'attivazione sospetto (in alcune delle regioni con una percentuale di queste del 72,5%) in un soggetto; questo pattern in realtà si è visto essere "un artefatto da movimento" (conclusione avvalorata dal fatto che questo fenomeno interessa i primissimi istanti temporali) e vista l'inesistenza di questo negli altri soggetti si decide di restare nel limite superiore degli 0.2 Hz.

Comunque, essendo l'output della CWT complesso se ne considera il modulo e, per ogni `roi` di ciascun soggetto si ottiene una matrice tempo-frequenza in cui l'asse dei tempi è l'asse orizzontale e l'asse delle frequenze l'asse verticale (di dimensione data da livelli di frequenza X i timepoints). Si procede poi mediando le regioni di ciascun soggetto.

4.4.1 Zscore

Vista l'inomogeneità del dato e dei campioni, è opportuno riportarsi a una scala unica per tutte le regioni e per tutti i soggetti su cui basarsi per le visualizzazioni delle elaborazioni per cui i risultati vengono trasformati in zscore calcolando media e standard deviation di tutta la matrice.

4.4.2 Analisi delle frequenze

Al fine di indagare al meglio le relazioni del contenuto informativo del segnale e le varie frequenze trovate con la Wavelet, si procede con un'analisi di correlazione delle frequenze tramite la function 'CORR' di Matlab, sia guardando in relazione alla media delle regioni, sia per singola regione.

Quello che si correla sono i 44 livelli di frequenza trovati e nel primo caso si valuta la loro correlazione considerata sulla media delle regioni quindi una matrice per ciascun soggetto; mentre nel secondo caso si valuta a livello della singola regione ottenendo quindi, per ciascun soggetto, tante matrici quante sono le sue regioni.

Sempre per quanto riguarda l'indagine delle frequenze si pensa di applicare la function di matlab "spectrogram" dando in ingresso il segnale, 100 come valore per la larghezza della finestra, sovrapposizione parziale della finestra lasciata automatica, ff dal risultato dalla wavelet e f che è la frequenza di campionamento.

L'output evidenzia più di una decina di livelli di frequenza su cui gettare l'attenzione.

4.4.3 Dice similarity

Una valutazione con indice DICE SIMILARITY applicato a matrici binarizzate permette di confrontare la media delle regioni di ciascun soggetto con ognuna delle singole regioni dello stesso, in questo modo si quantificano e selezionano ad esempio le regioni che si discostano maggiormente dalla media e se ne valuta l'entità dello scostamento.

4.5 Discretizzazione della cwt

4.5.1 Clustering

Il clustering è una tecnica statistica che permette di dividere la popolazione o i dati in un numero di gruppi tale che i dati negli stessi gruppi siano più simili ad altri dati nello stesso gruppo, rispetto a quelli di altri gruppi.

In parole semplici, lo scopo è quello di separare i dati con tratti simili e assegnarli a gruppi. In linea generale, il clustering può essere suddiviso in due sottogruppi:

Hard Clustering: nel clustering rigido, ogni punto dati appartiene completamente a un cluster o non vi appartiene.

Soft clustering : nel clustering non rigido, invece di inserire ciascun dato in un cluster separato, viene assegnata una probabilità o probabilità di quel dati di appartenere a tali cluster.

Kmeans

E' un algoritmo di clustering iterativo che mira a trovare i massimi locali in ogni iterazione. Questo algoritmo funziona in questi 5 passaggi:

- 1 Si specifica il numero desiderato di cluster K
- 2 Si assegna casualmente ogni dato a un cluster
- 3 Si individua il Centroide per ogni cluster con qualche regola di tipo geometrico.
- 4 Si Assegna ogni dato al centroide del cluster più vicino, in accordo con le leggi geometriche con cui si decide di lavorare al punto 3.
- 5 Si procede ri-calcolando i centroidi per i cluster.

Ripetendo i passaggi 4 e 5 fino a quando non sono possibili miglioramenti ovvero fino a quando non ci saranno ulteriori passaggi di dati tra cluster per due ripetizioni successive. Ciò determina uno stop per l'algoritmo se non dichiarato esplicitamente il numero di iterazioni di compiere.

Applicazione k means

Tra i diversi approcci per identificare un'opportuna discretizzazione dei 44 livelli di frequenza ottenuti dalla CWT, il primo è l'applicazione del metodo k means .

Partendo da numero di clusterizzazione pari a 4 e arrivando in maniera iterativa a 15 possibili, si applica il metodo per individuare gruppi di frequenze simili, per ciascun soggetto e per il sano.

La difficoltà di questo tipo di approccio è la scelta del numero di cluster che si vuole definire, soprattutto nel caso in cui non si hanno riferimenti o guide per tale scelta; questo è il motivo per cui un'analisi di questo tipo può portare a risultati soddisfacenti , come si mostra a breve, ma comunque non robusti. Motivo questo, per il quale si abbandona la clusterizzazione nel obiettivo di discretizzare la wavelet continua.

Ulteriore approccio a eseguito del primo , facendo la media per ciascun soggetto di tutte le regioni e clusterizzando con $k=5$ livelli, si trovano appunto, 5 livelli di frequenza. Dall'ispezione visiva poi, si preferisce raffinare la discretizzazione andando a suddividere ulteriormente in 10 livelli di frequenza.

4.5.2 SSSIM

Per avvicinarsi alla robustezza cercata, si passa quindi a un altro tipo di approccio, usando l' indice SSIM.

L'indice di similarità strutturale (SSIM) è una metrica percettiva che quantifica il degrado della qualità dell'immagine causato dalle elaborazioni come la compressione dei dati o da perdite nella trasmissione dei dati e viene utilizzato questo indice allo scopo di poter discretizzare tra i diversi livelli di frequenza.

SSIM	MOS	QUALITA'	DANNEGGIAMENTO
≥ 0.99	5	eccellente	impercettibile
$[0.95, 0.99)$	4	buona	percettibile ma non fastidioso
$[0.88, 0.95)$	3	corretta	leggermente fastidioso
$[0.5, 0.88)$	2	scarsa	fastidioso
< 0.5	1	pessima	molto fastidioso

Figura 4.2: *Tabella di riferimento per la valutazione della qualità della compressione rispetto al valore di SSIM. [76]*

Si ricorda che ssim è una metrica di riferimento completa che richiede un'immagine di riferimento e un'immagine elaborata. L'immagine elaborata è tipicamente compressa.

- SSIM misura effettivamente la differenza percettiva tra due immagini simili.
- Non è in grado di giudicare quale dei due sia migliore: ciò deve essere dedotto dal sapere quale sia l'originale e che è stato sottoposto ad ulteriori elaborazioni come la compressione dei dati.

Applicazione SSIM

Per ciascun soggetto i , e per ciascun livello di frequenza q , si procede in tre modi partendo dalle matrici di correlazione ottenute sulla media delle regioni e non sogliate:

- confrontando le differenza tra media e fc e tra media e una fc successiva e via dicendo, in modo da poterle accorpare se non sufficientemente diverse;
 $\text{differenza}(i,q) = \text{ssim}(\text{squeeze}(fc(i,q,:)), \text{media});$
- confrontando le differenza tra una fc e la successiva in modo da poterle accorpare se non sufficientemente diverse;
 $\text{differenza}(i,q) = \text{ssim}(\text{squeeze}(fc(i,q,:)), \text{squeeze}(fc(i,q+1,:)));$
- confrontando le differenza tra una frequenza e la successiva in modo da poterle accorpare se non sufficientemente diverse, a partire dall'output della CWT;
 $\text{differenzaw}(i,q) = \text{ssim}(\text{squeeze}(\text{meanw}(q,:)), \text{squeeze}(\text{meanw}(q+1,:)));$

I tre casi mostrano risultati non soddisfacenti che portano all'esclusione di questo metodo, c'è da dire che l'ultimo caso è quello che dei è il più vicino a un buon valore dell'indice. Quest'affermazione è fatta a partire dalla consultazione del tabulato usato per le valutazioni che si fanno nell'ambito della compressione e riportata in tabella 4.2.

4.5.3 PCA

In ultimo, si passa all'applicazione del metodo più robusto e definito a posteriori il migliore per il nostro dataset e gli obiettivi prefissati, l'analisi delle componenti principali (PCA).

L'idea alla base della PCA è di ridurre la dimensionalità del data set in cui sono presenti un gran numero di variabili correlate, mantenendo quanta più varianza possibile nei dati. La riduzione viene fatta passando a un nuovo set di variabili, le componenti principali, incorrelate tra loro e ordinate in modo che le prime mantengano la maggior parte della varianza presente in tutte le variabili originali.

L'obiettivo della PCA è di trovare una base vettoriale alternativa, combinazione lineare della base originale, che meglio esprima le proprietà del data set, filtrando il rumore e rivelando la struttura prima nascosta dei dati.

Applicazione PCA

Le operazioni svolte sono descritte di seguito:

- Le medie delle regioni nel tempo, sono sommate e impilate in ordine in un vettore che è dimensionalmente formato dal numero dei soggetti e lungo quanto la numerosità dei livelli di frequenza trovati; in questo modo vediamo i livelli di frequenza per ciascun soggetto. Si ottiene una matrice che è Nsoggetti X N livelli di frequenza;
- Una volta applicata la PCA a questo output, si hanno rispettivamente coefficienti, punteggio associato ad essi, latenza e percentuale della varianza con cui ciascuna componente principale individuata spiega il dato.

Da questi passaggi si conclude che la prima e la seconda componente sono utili per spiegare più del 90% del dato e si procede lavorando con entrambe. C'è da sottolineare che, in riferimento all'eterogenità dei dati la PCA è stata valutata considerando sotto gruppi di soggetti diversi sia in numerosità che in composizione e non si sono verificate variazioni significative, per cui nella successiva suddivisione in intervalli si considera l'analisi applicata al dataset completo.

4.6 La suddivisione degli intervalli e la loro ridefinizione

Una volta ispezionate le caratteristiche del plot delle prime due componenti sommate, si decide di discretizzare in questa maniera:

```
[IPOINTS6, RESIDUAL6]=findchangepts(c6,'Statistic','linear','MaxNumChanges',10);
```

Impostando alla function di matlab riportata di identificare 10 cambiamenti di pendenza, che sembra essere la scelta più ragionevole se si pensa a quanto visto nell'analisi delle frequenze e in letteratura;

si ottiene, in questo modo, un output che determina gli intervalli, un dettaglio sulle approssimazioni con cui la function ha lavorato e eventuali errori dovuti al metodo che si riporta in termine di residuo.

4.7 Le matrici di correlazione

Una volta definite le scelte per gli intervalli, si passa alla visualizzazione delle matrici F_c . Avendo a disposizione delle informazioni riguardanti i timepoints caratterizzati da artefatti di movimento per ciascun soggetto, si pensa anche si costruisce le matrici f_c dopo un'operazione di censoring, ovviamente questo per poter fare un confronto con le f_c risultanti dall'analisi wavelet che si sta conducendo nello studio.

4.7.1 Soglia

Per valutare se i soggetti hanno lo più o meno lo stesso comportamento si decide di calcolare la distribuzione della correlazione e impostare una soglia; in linea con quanto esposto in [57] si lavora con la soglia basata su un indice di sparsità.

4.7.2 Censoring

Nell'art [67], si dimostra che il movimento del soggetto produce sostanziali cambiamenti nei tempi dei dati di connettività funzionale a riposo (MRI) (rs-fcMRI) nonostante la registrazione spaziale compensativa e la regressione delle stime di movimento dai dati. (Figura 4.3)

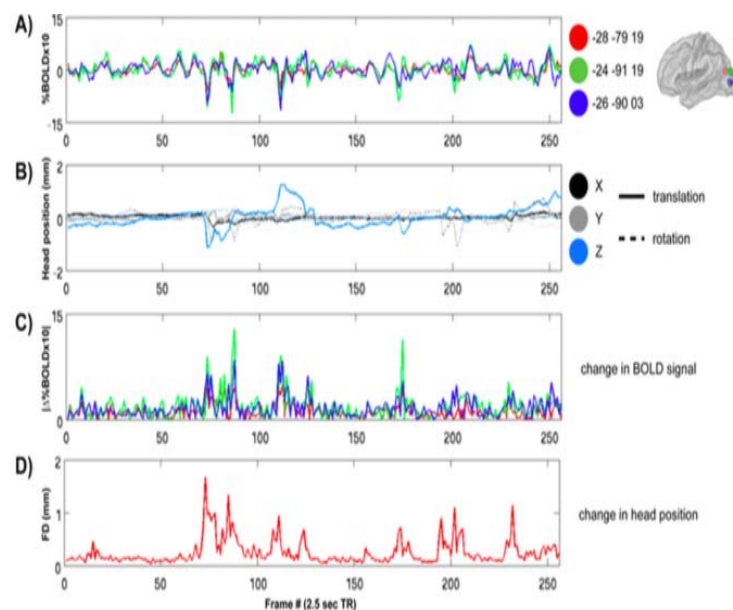


Figura 4.3: *Cambiamenti frame by frame nel segnale vengono corretti (A) a partire dai trasformazioni (B) che si basano sulla registrazione dei cambiamenti nel BOLD (C) e dei movimenti della posizione della testa (D).*

È noto che il movimento della testa non è auspicabile negli studi con fMRI (Friston et al., 1996; Hutton et al., 2002; Jiang et al., 1995; Johnstone et al., 2006; Oakes et al.,

2005; Wu et al., 1997). L'acquisizione del segnale dipendente dal livello di ossigeno nel sangue (BOLD) dipende dal preciso posizionamento spaziale e temporale dei gradienti magnetici su scale di millimetri e millisecondi.

Il movimento della testa durante le scansioni non solo sposta la posizione del cervello nello spazio, ma interrompe fondamentalmente l'instaurazione di gradienti magnetici e la successiva lettura del segnale BOLD.

Questi cambiamenti causano strutture di correlazione sistematiche ma spurie in tutto il cervello. Nello specifico, molte correlazioni a lunga distanza sono diminuite dal movimento del soggetto, mentre molte correlazioni a breve distanza sono aumentate.

Per compensare questi effetti, è pratica comune riallineare i dati (qui, una parte della pre-elaborazione fMRI).

Il riallineamento spaziale corregge gli spostamenti nello spazio indotti dal movimento, ma non corregge i cambiamenti di intensità dovuti all'interruzione dei principi fisici alla base della risonanza magnetica.

Pertanto vengono spesso prese misure aggiuntive come quella del censoring che permette la creazione di una maschera da sovrapporre al segnale che si sta considerando al fine di eliminare i volumi associati ai timepoints in cui si è registrato il movimento. In questo studio, si utilizzano le matrici F_c derivante da censoring per operare un confronto tra metodi: il censoring e quello che si sta valutando. La maschera è creata a partire da valori di soglia superiori a 0.4 del 'framewise displacement'(FD).

Nell'immagine (4.4 A e D) si riporta a titolo d'esempio l'FD della posizione della testa calcolato sommando i valori assoluti dei parametri di riallineamento, traslazioni e rotazioni.

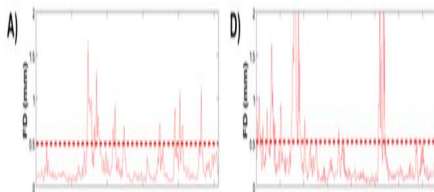


Figura 4.4: *Framewise displacement FD. Si riportano due esempi dell'indice della posizione della testa calcolato sommando i valori assoluti dei parametri di riallineamento, traslazioni e rotazioni.*

Si riportano esempi di movimento della testa di alcuni soggetti oncologici oggetto di studio per questa tesi, al fine di mostrare segnali soggetti che si sono mossi tanto e confrontarli con quelli che hanno minimizzato i movimenti. (Figura 4.5).

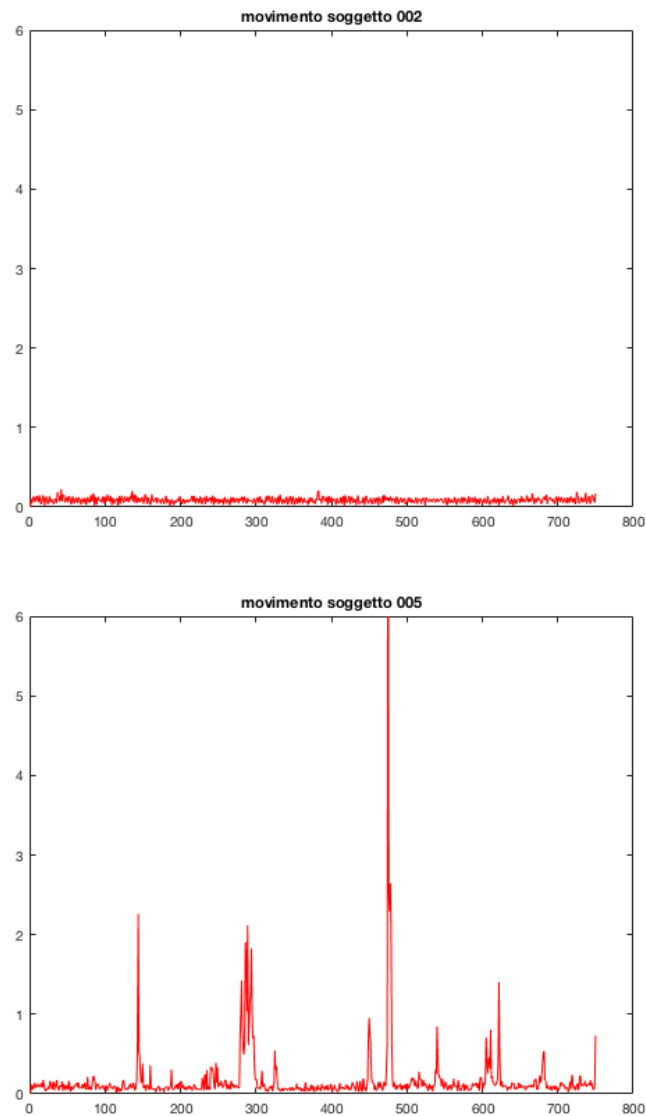


Figura 4.5: Immagine raffigurante l'FD di due soggetti del dataset, il soggetto 002 (sopra) e il soggetto 005 (sotto). Il primo si è mosso poco e il secondo è un esempio di soggetto che si è mosso molto durante l'esame. Si noti come è possibile fare questo confronto perchè la scala è la stessa per le due immagini. L'asse verticale indica il framewise displacement mentre l'asse orizzontale indica la durata dell'intero esame.

4.8 Wavelet e k-means

Prendendo in considerazione ancora una volta il risultato dell'analisi wavelet, includendo tutti i soggetti oncologici, si considera la struttura avente dimensione

Nsoggetti x Nregioni x Nlivellifrequenza x Timepoints

Per ciascun soggetto viene creato un unico vettore che in coda contiene il contenuto tempo frequenza di ciascuna regione.

Applicando il kmeans con valore pari a 2, valutato a posteriori, si clusterizza il dato in esame e per la visualizzazione si riadatta dimensionalmente il tutto in modo da avere ancora una volta le matrici di correlazione tra regioni per ciascun soggetto; inoltre, ciò che si vuole visualizzare sono le network per cui si opera una suddivisione coerente con quanto è stato fatto nella selezione ed estrazione delle roi, riportando in vettori separati che rappresentano ciascuna network, le regioni d'appartenenza alla network stessa.

Continuando nello studio, viene proposta una doppia alternativa:

- la visualizzazione delle informazioni riguardanti le network in merito agli 8 intervalli di frequenza identificati;
- la visualizzazione delle informazioni riguardanti le network in merito agli intervalli di frequenza identificati a partire dai 44 livelli totali su cui è creata una finestra di larghezza pari a 4 intervalli di frequenza che viene poi traslata a passi di due.

Comunque, questa doppia chance non evidenzia sostanziali variazioni o differenze tra i due modi di procedere; quello che si esamina per ciascun soggetto è :

- la media del valore di correlazione valutato mediando ciascun intervallo di frequenza, di ogni network;
- il range di frequenza per cui si ottiene il valore massimo della correlazione per ciascuna network, sempre per ciascun soggetto.

Capitolo 5

Risultati e discussione

5.1 Considerazioni sui soggetti

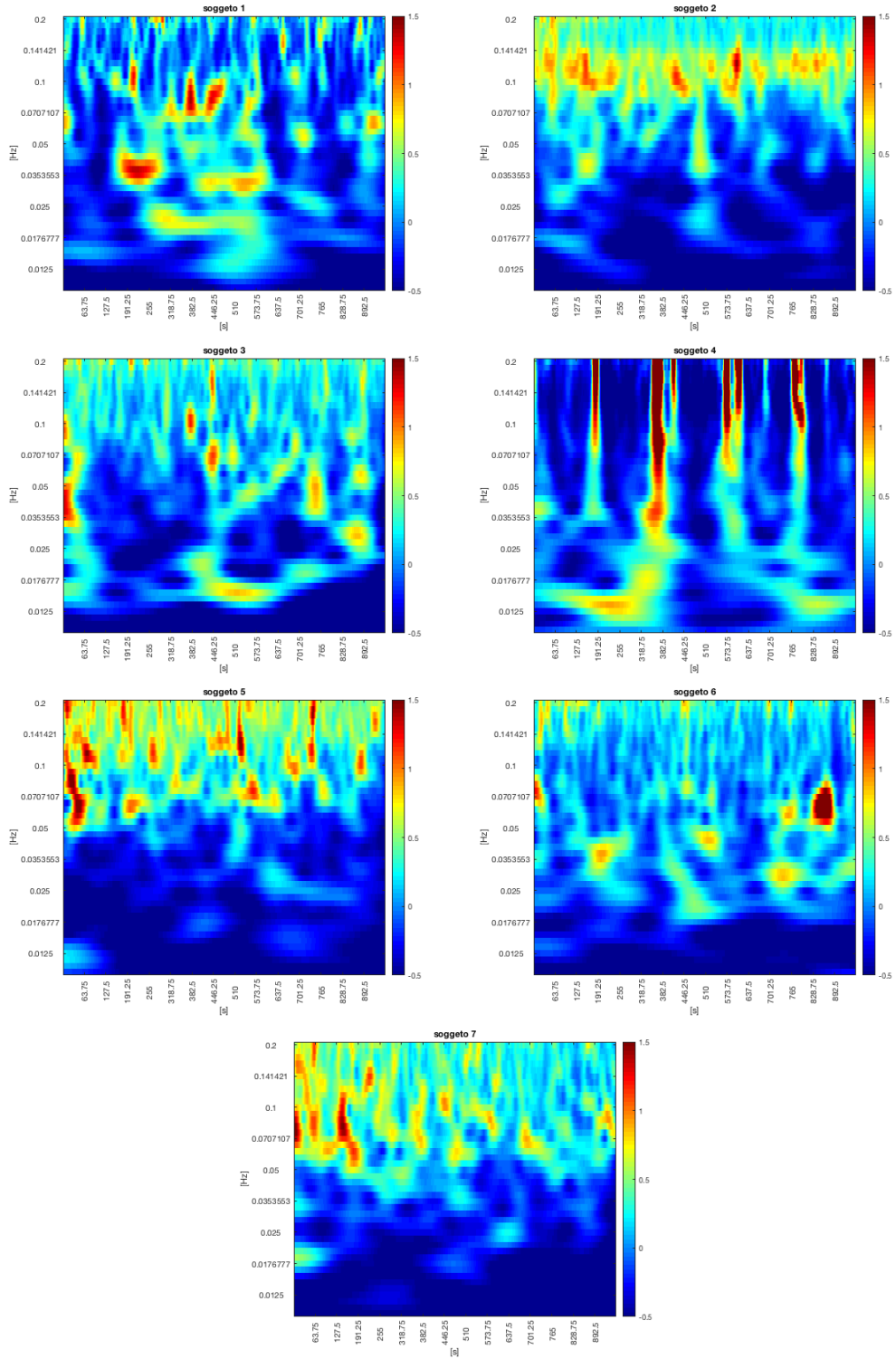
Dalla tabella 4.1 emerge l'eterogeneità dei dati con cui si lavora. Ci sono soggetti che hanno alte percentuali di ROI escluse per più network e questo riflette la situazione oncologica di per sé; ma si presenta anche il caso di soggetti per i quali non è tanto alta la percentuale di cui si sta parlando, quindi le reti non sono particolarmente ridotte, tuttavia il glioma ha degli effetti nei risultati che indicano una situazione molto più compromessa. È il caso, ad esempio del soggetto 004 in cui l'aggressività del glioma influisce sull'analisi del segnale aumentano molto le intensità del BOLD in primo luogo, e conseguentemente l'intensità delle correlazioni trovate così come la topologia della rete che risulta molto fitta e densa. Questo soggetto è considerato il caso estremo all'interno di quello che è già un quadro caratterizzato da una grande varietà e per questa ragione, si presentano i suoi risultati molto frequentemente durante la discussione dei metodi applicati.

5.2 La trasformata Wavelet Continua

Dall'analisi tempo-frequenza si ottiene, per ciascun soggetto lo scalogramma il cui colore rappresenta il valore dei coefficienti Wavelet. Per quanto riguarda le frequenze è mostrato il contenuto nel range caratteristico scelto, ovvero [0.01-0.2 Hz]. Non modificando le impostazioni di default si ottiene la discretizzazione in 44 livelli di frequenza che sono (ordinate dalla più alta alla più bassa):

0,200 0,187 0,174 0,162 0,152 0,141 0,132 0,123 0,115 0,107 0,100 0,093 0,087 0,081 0,076 0,071 0,066 0,062 0,057 0,054 0,050 0,047 0,044 0,041 0,038 0,035 0,033 0,031 0,029 0,027 0,025 0,023 0,022 0,020 0,019 0,018 0,016 0,015 0,014 0,013 0,013 0,012 0,011 0,010 [Hz].

Nelle immagini di figura 5.1 che seguono si riporta, a titolo d'esempio, la pow della media dei coefficienti wavelet in seguito allo zscore di tutte le regioni di ciascun soggetto. Ricordando che l'applicazione dello zscore rende possibile il confronto tra tutti i soggetti, quello che si osserva è che le attivazioni (pattern di colore giallo) sono diverse da soggetto a soggetto in termini di intensità, estensione e soprattutto in termini di frequenze.



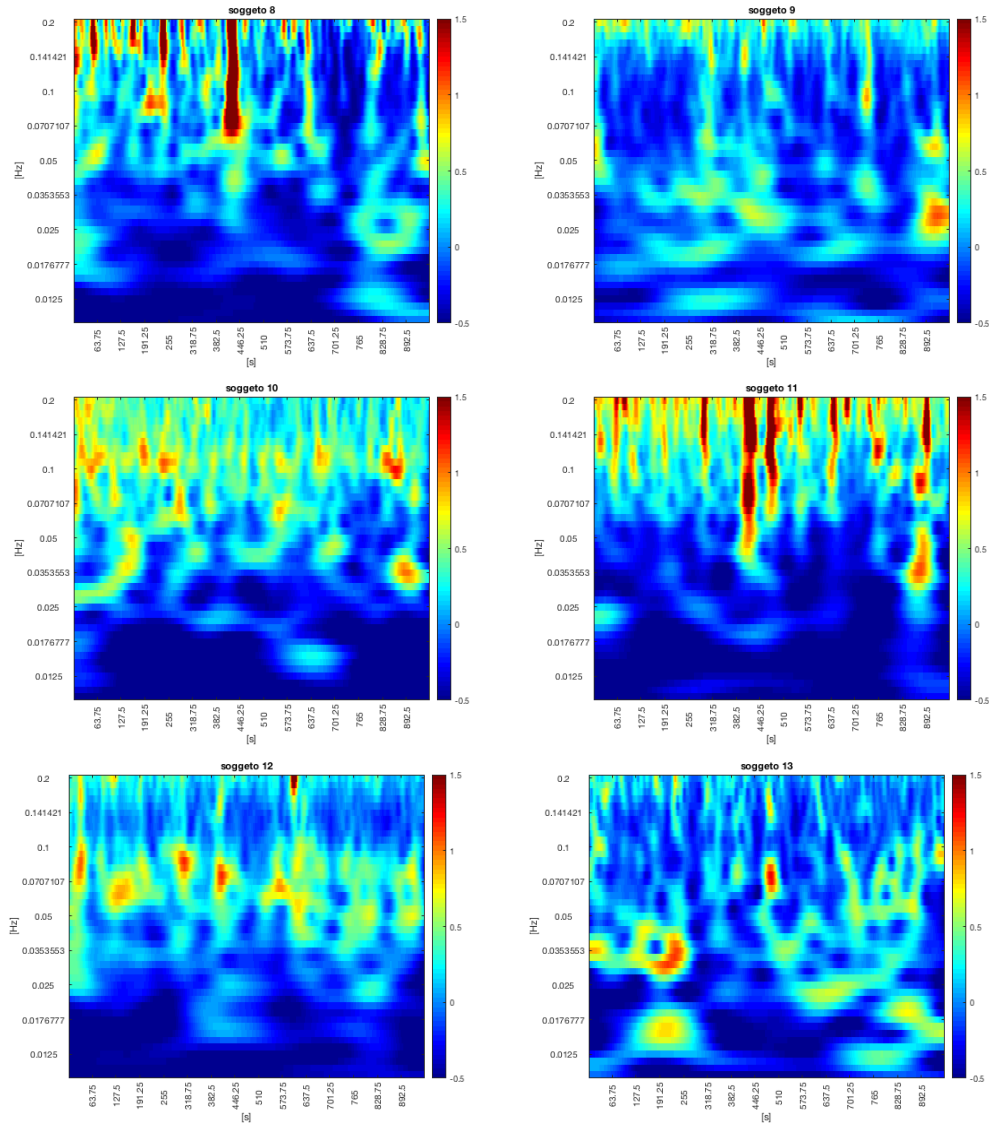


Figura 5.1: *Figura rappresentante l'immagine media dei coefficienti wavelet dopo l'operazione di zscore di tutte le regioni per ogni soggetto oncologico.*

Nel dettaglio, nei soggetti 001,003,004,009,010,013 si evidenzia un'attività distribuita su entrambi gli assi tempo-frequenza in maniera omogenea che ha dei valori più elevati nel range di frequenze medio/basso (indicativamente sotto lo 0.1 Hz fino a 0.0176 Hz, fatta eccezione per il soggetto 013 per il quale le basse frequenze raggiunte sono inferiori al 0.0176 Hz).

La fascia di frequenze 'medio/alte' (anche maggiori di 0.1 Hz) sembra sia l'unica nelle attività registrate nei soggetti 002,005,006,007,008,011; tra questi, si evidenzia come i soggetti 006,008,011 presentano attività concentrata in un unico pattern d'attivazione che non presenta nell'asse temporale un'istante identico per tutti: i soggetti 008 e 011 vedono questo pattern a circa metà dell'acquisizione mentre l'altro, il 006 verso la fine dell'asse dei tempi. Tra quelli discussi resta fuori il 012 che dal confronto ha un'attività che caratterizza solo un range intermedio di frequenze (soggetto 012).

Quest'analisi presenta tutte le difficoltà del caso, si lavora con soggetti oncologici, che presentano delle inomogeneità nelle attivazioni dovute alla particolare condizione clinica che li interessa; il soggetto 004, ad esempio, è uno dei soggetti più compromessi e questo si riflette nei risultati dell'analisi dei coefficienti wavelet che si sono esposti e commentati. Altro aspetto da considerare che emerge da questa prima analisi è la difficoltà di stabilire a priori una sotto partizione del range di frequenze con cui lavorare: non si può escludere a priori nessun livello di frequenza perchè quasi tutte interessano attività almeno di un soggetto. Per poter fare chiarezza su quali di questi livelli possono essere più rilevanti, si passa a considerare ulteriori aspetti riguardanti le frequenze.

5.2.1 Analisi delle frequenze

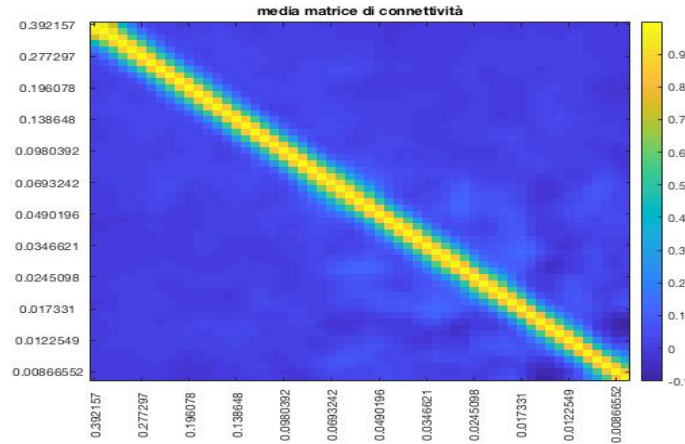


Figura 5.2: *Matrice media di correlazione delle frequenze nel soggetto 006. L'immagine rappresenta la media della correlazione di frequenza del soggetto; la correlazione è tra i coefficienti wavelet dei 44 livelli di frequenza zscorati, in entrambi gli assi, infatti, sono presenti i 44 livelli di frequenza con ordinamento decrescente dei valori di frequenza in modo da avere in basso a destra la correlazione delle basse frequenze e in alto a sinistra la correlazione delle alte, nella parte centrale delle immagini le correlazioni tra i livelli intermedi.*

Si analizzano i 44 livelli di frequenza in termini della loro correlazione di cui si riporta un esempio di matrice della media (figura 5.2) e un esempio di matrice della standard deviation (figura 5.3).

Si noti che c'è una buona correlazione fra livelli di frequenza adiacenti, fuori e a ridosso della diagonale principale; per poter meglio cogliere l'aspetto informativo si valuta la matrice delle standard deviation (figura 5.3) che evidenzia che le basse frequenze (basso a destra della matrice) correlano molto tra loro e a valori elevati di correlazione e in che modo il range di dispersione di queste correlazioni si caratterizza. Inoltre, confrontando le matrici di standard deviation dei soggetti non si possono valutare delle grandi differenze.

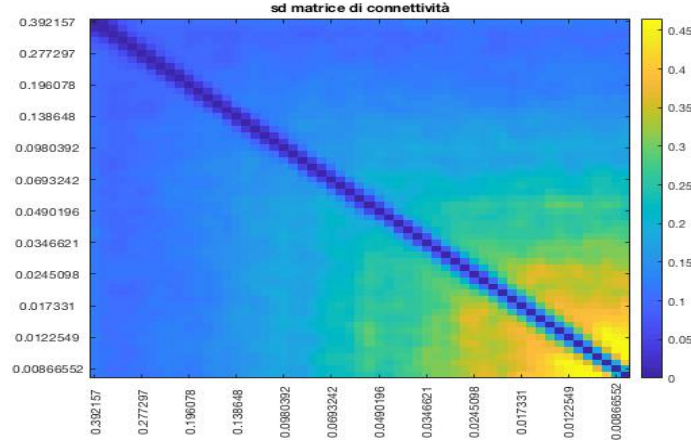


Figura 5.3: Matrice rappresentante la standard deviation delle correlazioni di frequenza nel soggetto oncologico 004. L'immagine rappresenta la standard deviation della correlazione di frequenza del soggetto 004; la correlazione è tra i coefficienti wavelet dei 44 livelli di frequenza zscorati, in entrambi gli assi, infatti, sono presenti i 44 livelli di frequenza con ordinamento decrescente dei valori di frequenza in modo da avere in basso a destra la sd di correlazione delle basse frequenze e in alto a sinistra la sd di correlazione delle alte, nella parte centrale delle immagini le sd di correlazioni tra i livelli intermedi.

5.2.2 Dice similarity

I risultati che passo passo si ottengono sono relativi a scelte fatte sulla base di considerazioni riguardanti la media delle regioni di ciascun soggetto. Come anticipato nel capitolo dei metodi, l'affidabilità di tale scelta è confermata dai risultati dell'applicazione della 'dice similarity'; infatti, le regioni che discostano maggiormente dalla media, per ciascun soggetto, sono di bassa entità e il loro scostamento è trascurabile.

In particolare, per le regioni per cui si ha il valore più elevato di indice dice similarity che è 0.5, si riportano a titolo d'esempio i risultati del confronto tra queste particolari regioni e la media di tutte le regioni.

Brevemente nelle figure ?? e 5.5 si riporta il confronto tra la media delle regioni (a sinistra) e le regioni (sulla destra) che hanno ottenuto un punteggio maggiore di dice similarity, (quindi regioni che differiscono di più dalla media), per due soggetti (000 e 004).

Le immagini binarie, rappresentano nella parte in giallo l'informazione e nella parte in blu il background ed è sulla prima che ci si concentra per le opportune valutazioni. Specificato che le regioni con un indice così elevato sono inferiori al 5%, quindi non numerose e in base a ciò che si osserva negli esempi riportati, ovvero presenza di tutte le attivazioni (dalle minori e frastagliate alle maggiori e più definite), si valuta accettabile la possibilità di proseguire con la tesi sopra esposta. Da notare come nell'output riguardante il soggetto 001 la differenza riguarda minime e frastagliate attivazioni in una banda di frequenza molto sottile che si è notata poco presente nei risultati esposti nella figura 5.4; mentre,

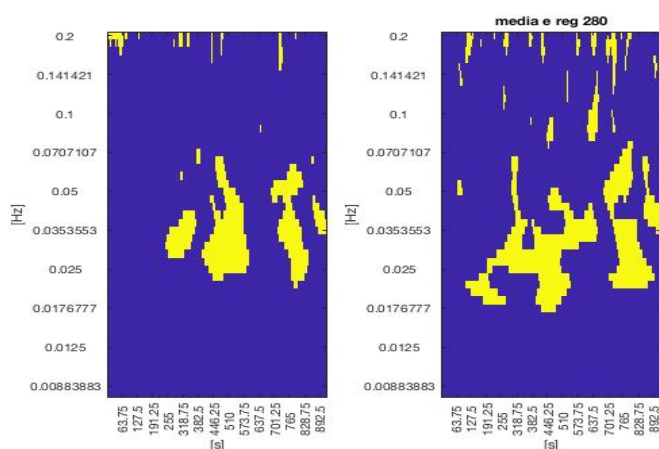


Figura 5.4: Figura rappresentante la regione, a destra, che nel soggetto 001 differisce maggiormente dalla media, a sinistra. Le immagini binarie, rappresentano nella parte in giallo l'informazione e nella parte in blu il background ed è sulla prima che ci si concentra per le opportune valutazioni.

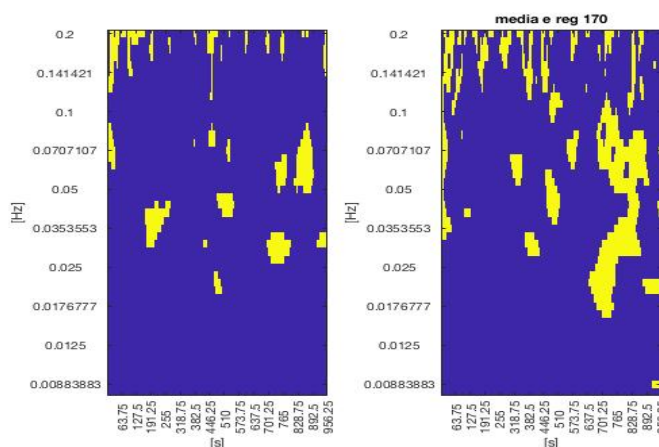


Figura 5.5: Figura rappresentante la regione, a destra, che nel soggetto 006 differisce maggiormente dalla media, a sinistra. Le immagini binarie, rappresentano nella parte in giallo l'informazione e nella parte in blu il background ed è sulla prima che ci si concentra per le opportune valutazioni.

per l'output del soggetto 006 5.5, la differenza riguarda un pattern molto piccolo nelle bassissime frequenze e negli ultimissimi istanti temporali, che in generale non è motivo di preoccupazione.

5.3 Discretizzazione della CWT

Di seguito si discute l'applicazione di un metodo di clusterizzazione, il kemans e un indice di similarità, SSIM nel tentativo di discretizzare in maniera diversa i 44 livelli di frequenza con cui si sta lavorando. Vista l'impossibilità di limitare l'indagine a un numero inferiore di livelli di frequenza per quanto già esposto, si passa all'identificazione di un metodo che permetta di formare dei sottogruppi dei livelli di frequenza; questo, ovviamente, per potersi riportare a un numero inferiore di intervalli sufficientemente adatti a spiegare il contenuto informativo del segnale.

5.3.1 kMEANS

Applicando il metodo come si è detto nel capitolo 4 (Materiali e Metodi) si ottiene una prima discretizzazione. La suddivisione mostrata in figura 5.6 è coerente con quanto trovato nell'analisi Wavelet discreta, per quanto riguarda il numero degli intervalli trovati. Il principale motivo per cui si esclude che sia l'unico metodo di suddivisione è dovuto alla non robustezza dello stesso perché la ripartizione a partire dai 5 livelli di clusterizzazione, come la scelta stessa del numero di cluster, è definita in modo arbitrario sulla base della visualizzazione di risultati e non tramite un approccio che si basa su risultati numerici.

INTERVALLO	RANGE[Hz]
1	0.1-0.2
2	0.0871-0.0933
3	0.0758-0.0812
4	0.0616-0.0707
5	0.0467-0.0574
6	0.0379-0.0435
7	0.0268-0.0354
8	0.0199-0.0256
9	0.0177-0.0134
10	0.0102-0.0125

Figura 5.6: *Tabella dei valori degli intervalli di frequenza individuati con il metodo di clusterizzazione k-means.*

5.3.2 SSIM

Nella figura 5.7 si riporta a titolo d'esempio l'output del metodo SSIM di quattro soggetti. Come già spiegato, questo indice applicato ai 44 livelli di frequenza non permette di identificare per livelli contigui di frequenza un buon indice di somiglianza che guidi nella successiva discretizzazione; si raggiunge il valore 1 (che identifica livelli in cui il contenuto informativo è identico) solo per gli ultimi valori di frequenza ma in modo disomogeneo per i diversi soggetti.

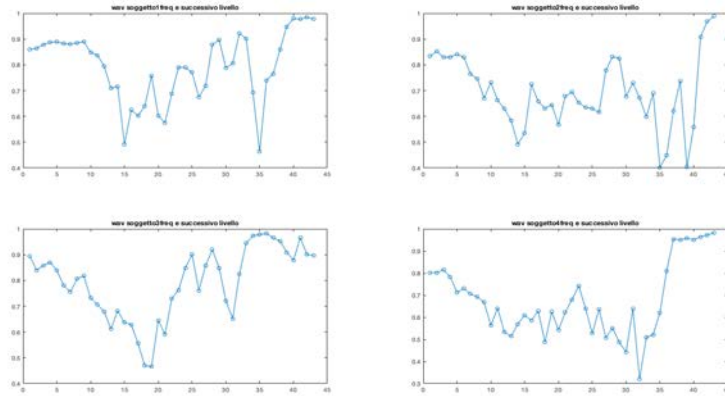


Figura 5.7: Esempio di risultato del metodo SSIM applicato ai 44 livelli di frequenza. Nelle 4 immagini sono riportati i risultati per 4 soggetti oncologici, e nell'asse delle ascisse si trovano i 44 livelli di frequenza individuati dalla CWT, nell'asse delle ordinate il punteggio indicante il livello di somiglianza tra due livelli di frequenza adiacenti.

5.3.3 PCA

Come già anticipato il metodo 'vincente' e robusto prevede di applicare la PCA alla matrice in cui si dispongono per riga i valori dei 44 livelli di frequenza associati a ciascun soggetto (come mostrato in figura 5.8);

si precisa che per ciascun soggetto si sono sommate le medie delle regioni nel tempo e impilate nei vettori che si mostrano per riga, come descritto al capitolo 4.

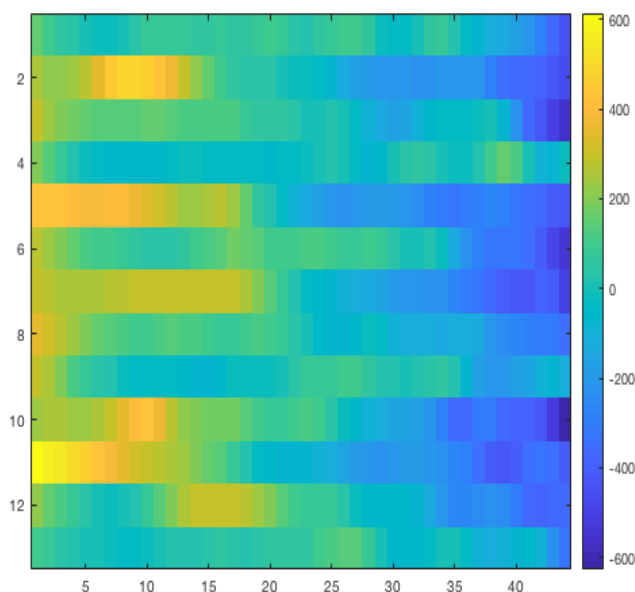


Figura 5.8: Immagine rappresentante i 44 livelli di frequenza di ogni soggetto; in ciascuna riga ci sono i soggetti oncologici.

La PCA dimostra che la maggior parte delle informazioni (l'85% della varianza del dato) appartiene alla prima componente principale di cui si riporta il plot (a sinistra) 5.9.

Ma, anche la seconda componente, come mostrato nel plot (destra) 5.9 discrimina bene il range di frequenze intermedio.

Per questo motivo si sceglie di unire le prime due componenti per proseguire con l'analisi. Una volta unite le componenti, comunque il plot viene suddiviso in 10 intervalli in base al cambio di pendenza come in figura 5.10 e successivamente, in base ai minimi e massimi, i nuovi 8 intervalli definitivi sono nella tabella 5.11.

Si riportano i valori di frequenza ottenuti secondo questa discretizzazione, nella tabella 5.11 ricordando che applicare lo stesso metodo considerando di volta in volta un numero di soggetti diverso e diversi soggetti, non ha portato a cambiamenti nella definizione dei

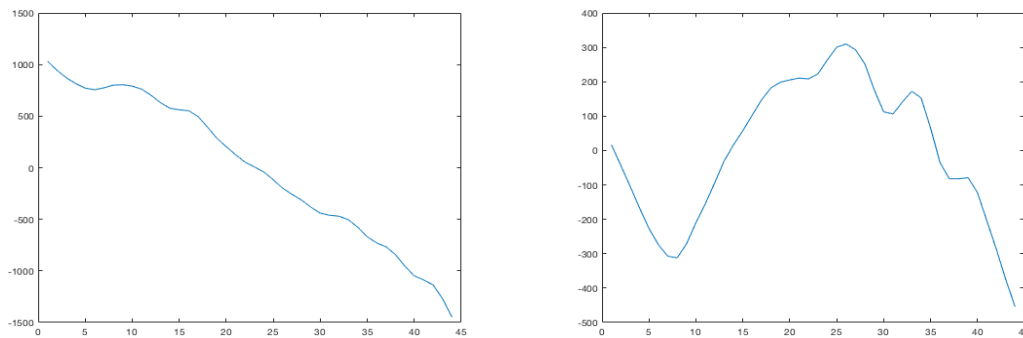


Figura 5.9: Immagine rappresentante il plot del contenuto in frequenza della prima (sinistra) e seconda(destra) componente principale individuata tramite analisi PCA. Nell'asse delle ordinate si trovano i valori individuati dall'analisi PCA, nell'asse delle ascisse i livelli di frequenza trovati dall'analisi CWT.

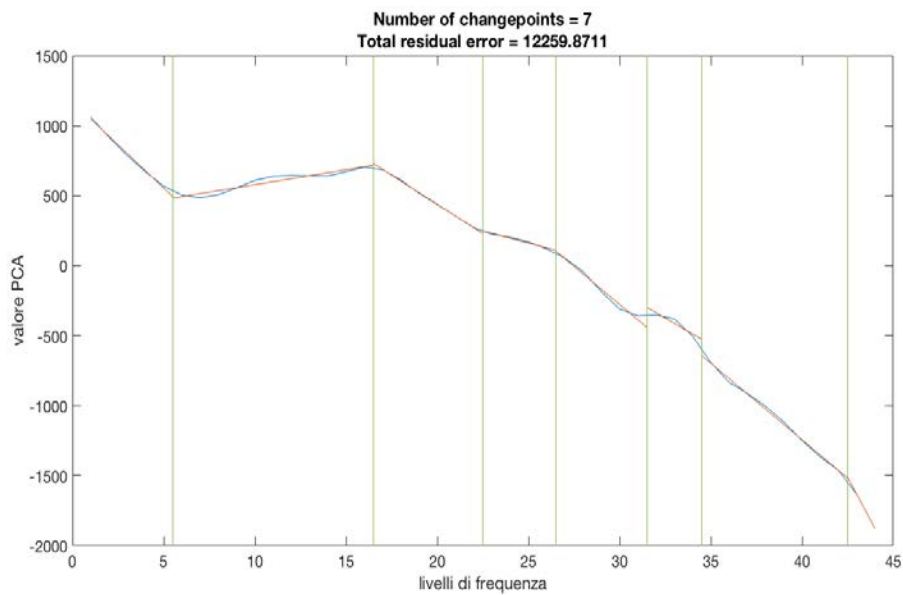


Figura 5.10: Immagine rappresentante il plot del contenuto in frequenza della prima e della seconda componente principale individuate tramite analisi PCA e sommate. Gli intervalli vengono suddivisi in base al cambio di pendenza.

INTERVALLO	RANGE[Hz]
1	0.1741 - 0.2000
2	0.0933 - 0.1741
3	0.0500 - 0.0933
4	0.0330 - 0.0500
5	0.0233 - 0.0330
6	0.0177 - 0.0233
7	0.0134 - 0.0177
8	0.0102 - 0.0134

Figura 5.11: *Tabella degli 8 intervalli di frequenza in cui si decide di discretizzare .*

nuovi intervalli di frequenza. A dimostrazione della robustezza del metodo PCA.

5.4 Le matrici di correlazione

Si riportano le matrici di correlazione ottenute per ciascun soggetto e in ogni intervallo di frequenza. Si noti, come in ciascun intervallo di frequenza, rispetto al precedente in alcuni casi sembra aumentare la connessione tra le network e in altri quella intra network. Le immagini dalla 5.12 alla 5.24 riportano le matrici di connettività dei soggetti. Dalla visualizzazione di queste matrici la prima cosa che si nota è la netta differenza tra i risultati del soggetto 004 rispetto a quelli degli altri soggetti.

Per questo infatti, come si vede nella figura 5.15, negli intervalli di frequenza alti (0.1741-0.200 Hz ma anche 0.0933-0.01741 Hz) mostrano valori altissimi di connettività (immagine completamente rossa) che non permettono una chiara distinzione delle varie network.

Ancora una volta, il risultato è coerente con la situazione patologica del soggetto.

- Per quanto riguarda i valori elevati di correlazione, negli altri soggetti, in generale, si notano soprattutto nei range di frequenza molto bassi (indicativamente gli ultimi due o tre intervalli che corrispondono rispettivamente a 0.0177-0.0233 Hz, 0.0134-0.0177 Hz e 0.0102-0.0134 Hz) fatta eccezione per i soggetti 002 006 e 011 che presentano questi valori negli intervalli intermedi (2,3 e 4 che corrispondono rispettivamente a 0.0933-0.1741 Hz, 0.0500-0.0933Hz e 0.0330-0.0500 Hz) e il soggetto 008 che li mostra nei primi tre intervalli (0.1741-0.200 Hz , 0.0933-0.01741 Hz e 0.0500-0.0933Hz).

Inoltre, nei soggetti 001,003,004,005,007,008,009,010,012,e 013 questa elevata correlazione che si mostra in modo netto in alcune principali network, come ad esempio il visivo, il Dmn (si veda soggetto 001,002,003,005, 010,012 e 013) è contrastata da un bassissimo livello di correlazione appartenente in maniera più o meno preponderante in tutto il resto delle matrici.

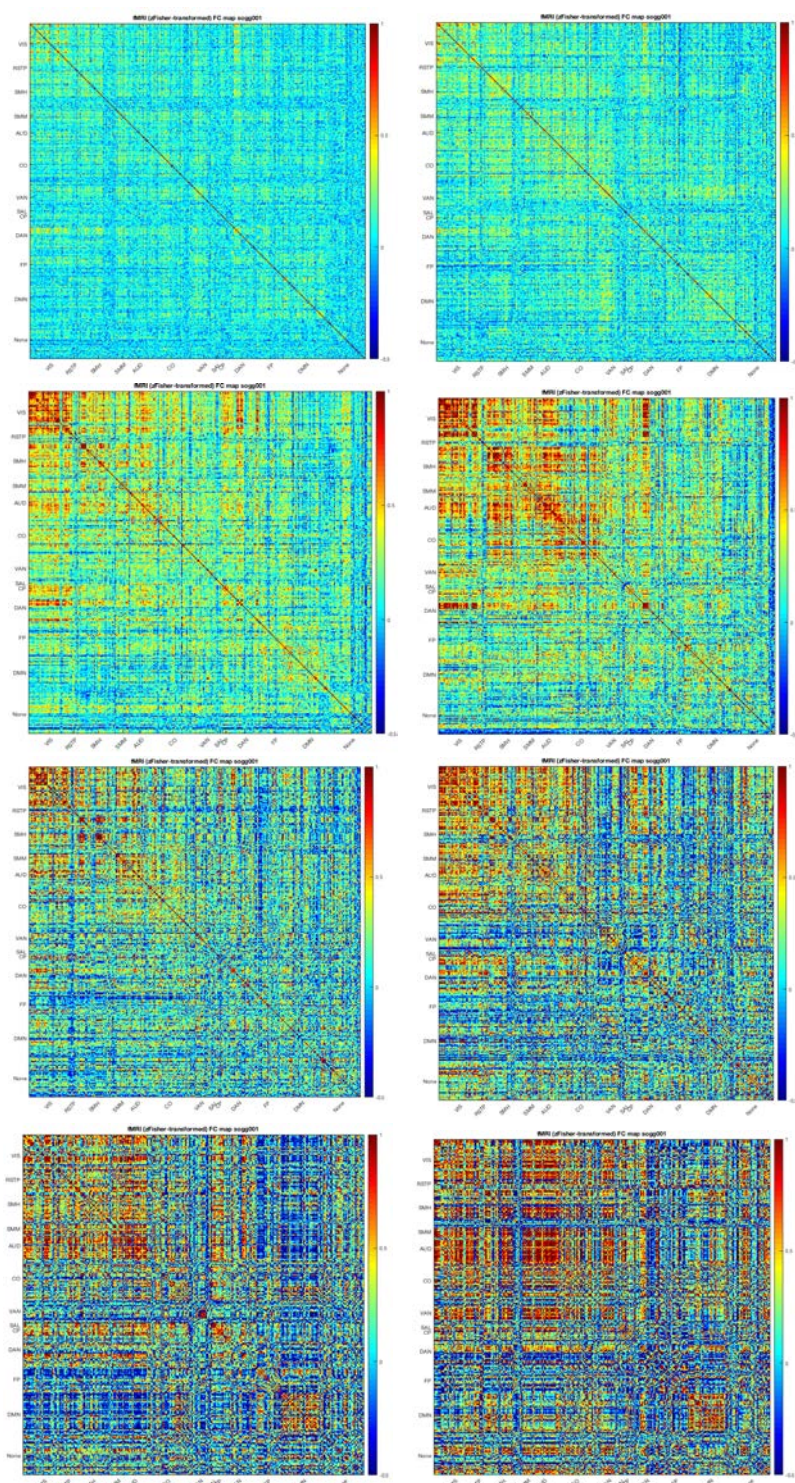


Figura 5.12: *Matrici di correlazione degli 8 intervalli di frequenza del soggetto 001. Ottenute correlando i coefficienti wavelet dopo l'applicazione dello zscore. Negli assi si riporta, per ogni matrice il nome delle varie network e la colorbar identificante il livello di connettività. Dall'alto: a sinistra l'intervallo 1 (range [0.1741-0.200]Hz) e a destra l'intervallo 2 (range [0.0933-0.1741]Hz); nella seconda riga a sinistra l'intervallo 3 (range [0.0500-0.0933]Hz) e a destra l'intervallo 4 (range[0.0330-0.0500]Hz); nella terza riga a sinistra l'intervallo 5 (range [0.0233-0.0330]Hz) e a destra l'intervallo 6 (range [0.0177-0.0233]Hz) e nell'ultima a sinistra l'intervallo 7 a sinistra(range [0.0134-0.0177]Hz) e l'8 a destra (range [0.0102-0.0134]Hz).*

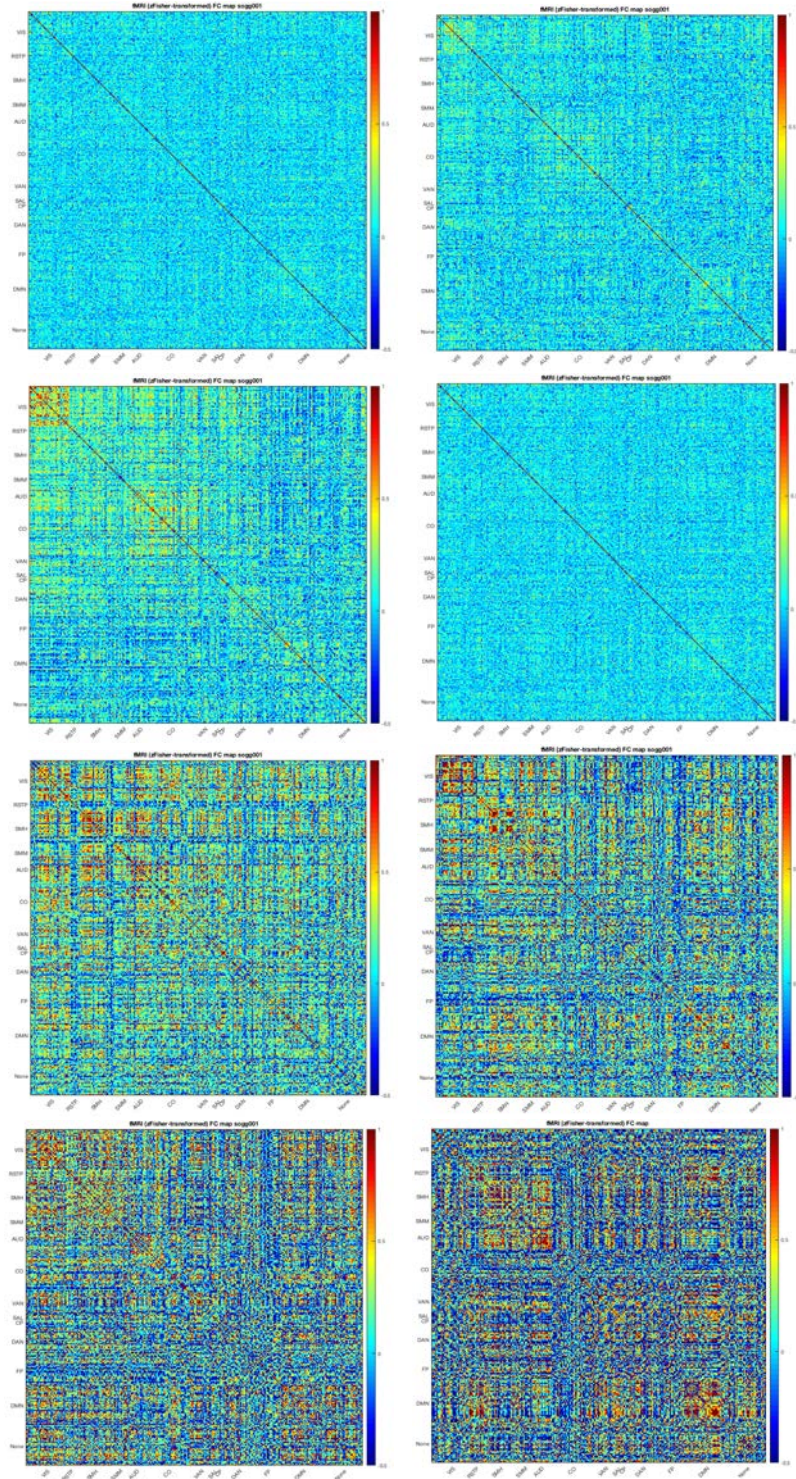


Figura 5.13: Matrici di correlazione degli 8 intervalli di frequenza del soggetto 002. Ottenute correlando i coefficienti wavelet dopo l'applicazione dello zscore. Negli assi si riporta, per ogni matrice il nome delle varie network e la colorbar identificante il livello di connettività. Dall'alto: a sinistra l'intervallo 1 (range $[0.1741-0.200]$ Hz) e a destra l'intervallo 2 (range $[0.0933-0.1741]$ Hz); nella seconda riga a sinistra l'intervallo 3 (range $[0.0500-0.0933]$ Hz) e a destra l'intervallo 4 (range $[0.0330-0.0500]$ Hz); nella terza riga a sinistra l'intervallo 5 (range $[0.0233-0.0330]$ Hz) e a destra l'intervallo 6 (range $[0.0177-0.0233]$ Hz) e nell'ultima a sinistra l'intervallo 7 a sinistra (range $[0.0134-0.0177]$ Hz) e l'8 a destra (range $[0.0102-0.0134]$ Hz).

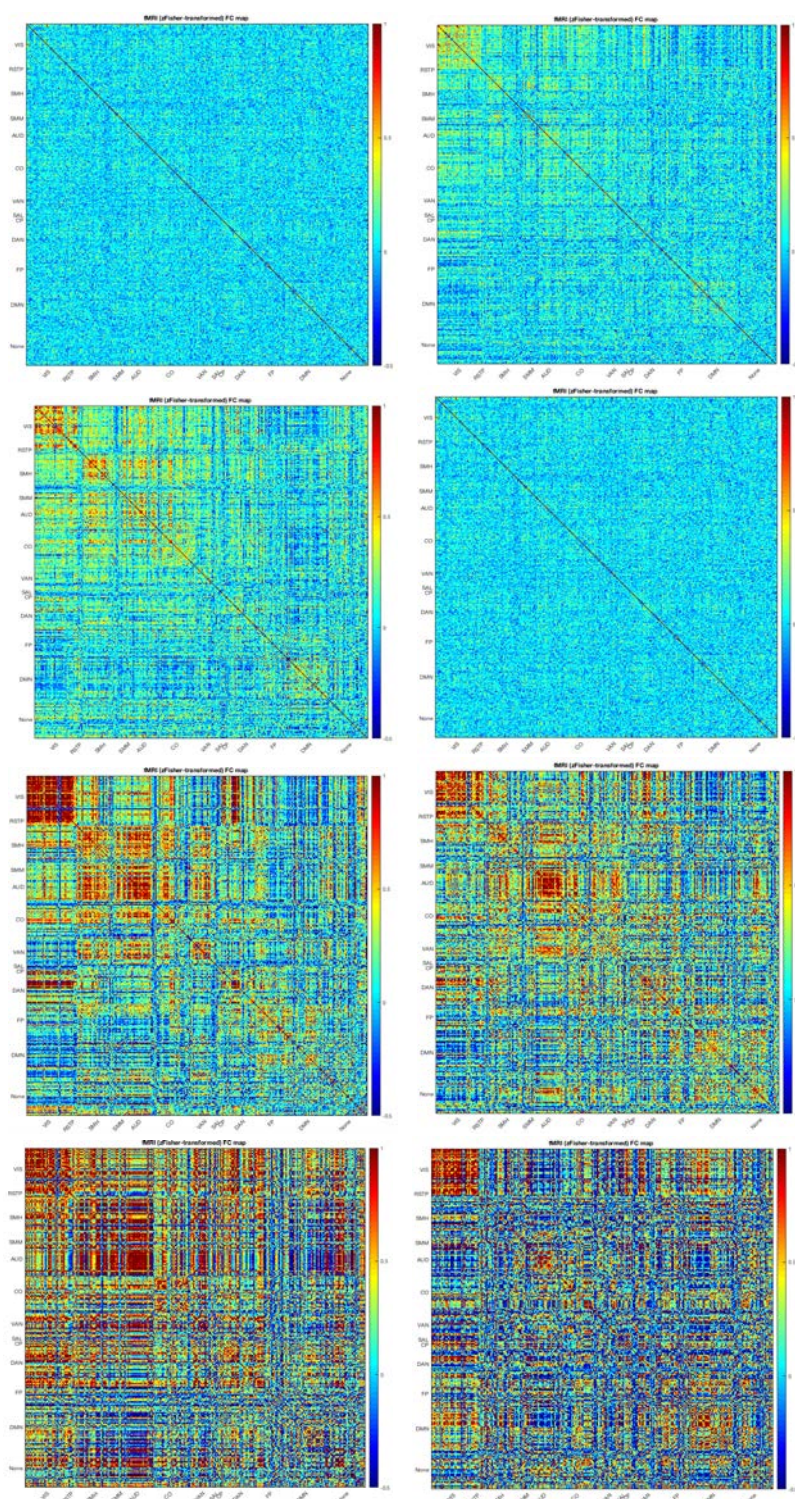
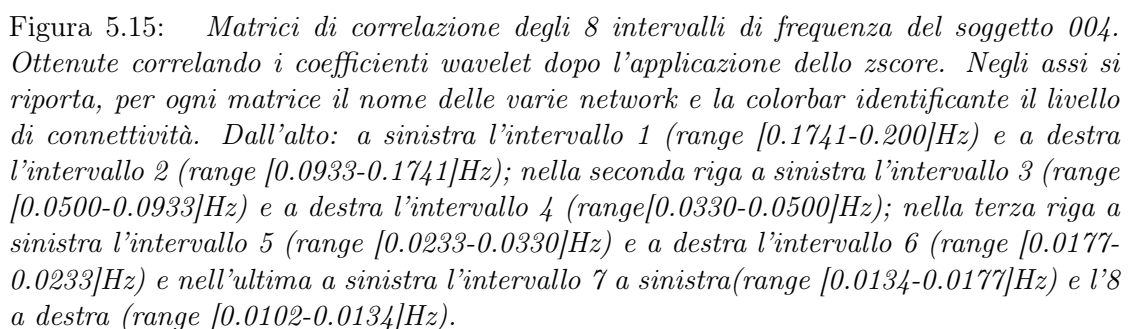


Figura 5.14: *Matrici di correlazione degli 8 intervalli di frequenza del soggetto 003. Ottenute correlando i coefficienti wavelet dopo l'applicazione dello zscore. Negli assi si riporta, per ogni matrice il nome delle varie network e la colorbar identificante il livello di connettività. Dall'alto: a sinistra l'intervallo 1 (range [0.1741-0.200]Hz) e a destra l'intervallo 2 (range [0.0933-0.1741]Hz); nella seconda riga a sinistra l'intervallo 3 (range [0.0500-0.0933]Hz) e a destra l'intervallo 4 (range[0.0330-0.0500]Hz); nella terza riga a sinistra l'intervallo 5 (range [0.0233-0.0330]Hz) e a destra l'intervallo 6 (range [0.0177-0.0233]Hz) e nell'ultima a sinistra l'intervallo 7 a sinistra(range [0.0134-0.0177]Hz) e l'8 a destra (range [0.0102-0.0134]Hz).*



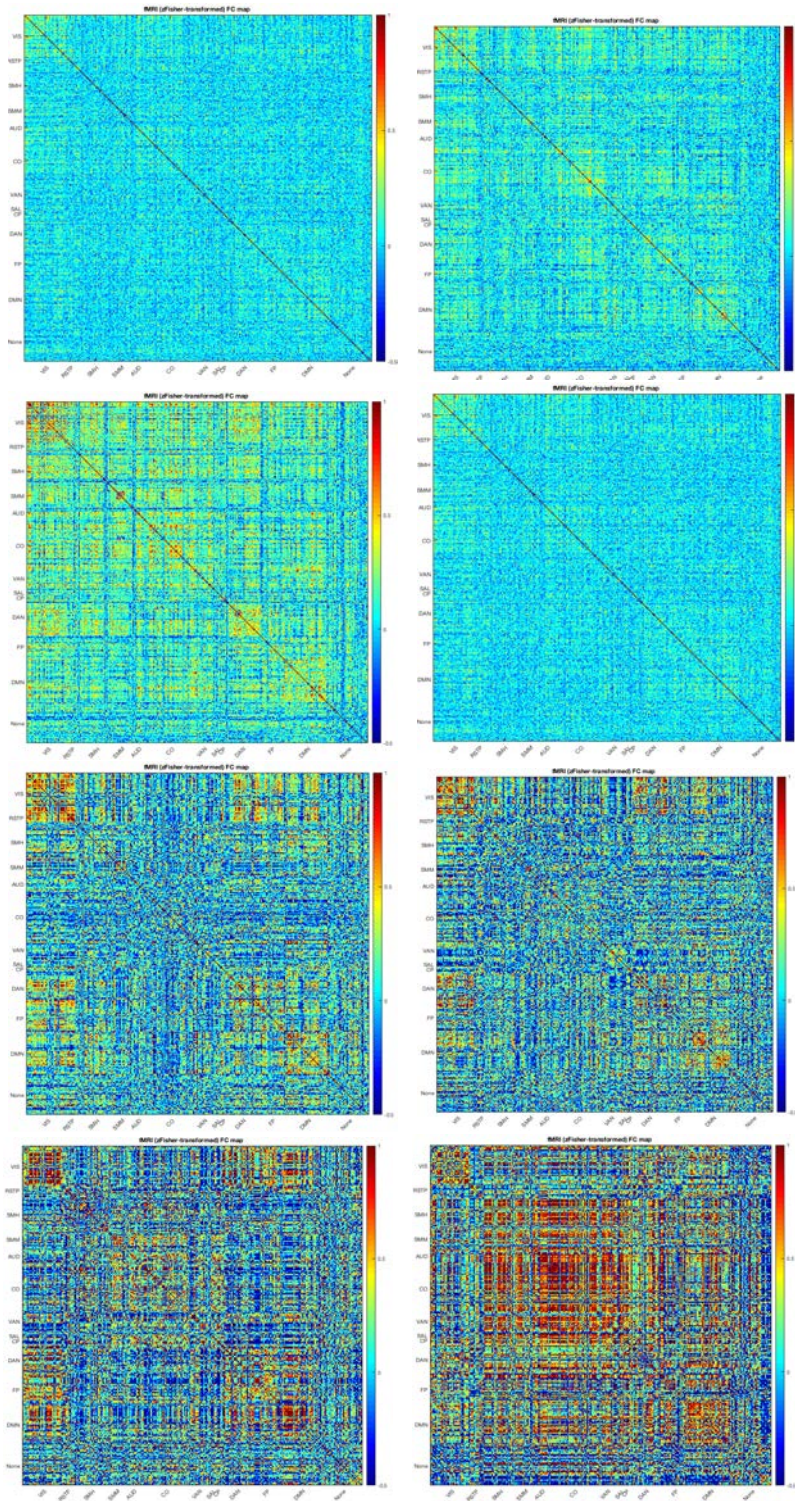


Figura 5.16: Matrici di correlazione degli 8 intervalli di frequenza del soggetto 005. Ottenute correlando i coefficienti wavelet dopo l'applicazione dello zscore. Negli assi si riporta, per ogni matrice il nome delle varie network e la colorbar identificante il livello di connettività. Dall'alto: a sinistra l'intervallo 1 (range $[0.1741-0.200]$ Hz) e a destra l'intervallo 2 (range $[0.0933-0.1741]$ Hz); nella seconda riga a sinistra l'intervallo 3 (range $[0.0500-0.0933]$ Hz) e a destra l'intervallo 4 (range $[0.0330-0.0500]$ Hz); nella terza riga a sinistra l'intervallo 5 (range $[0.0233-0.0330]$ Hz) e a destra l'intervallo 6 (range $[0.0177-0.0233]$ Hz) e nell'ultima a sinistra l'intervallo 7 a sinistra (range $[0.0134-0.0177]$ Hz) e l'8 a destra (range $[0.0102-0.0134]$ Hz).

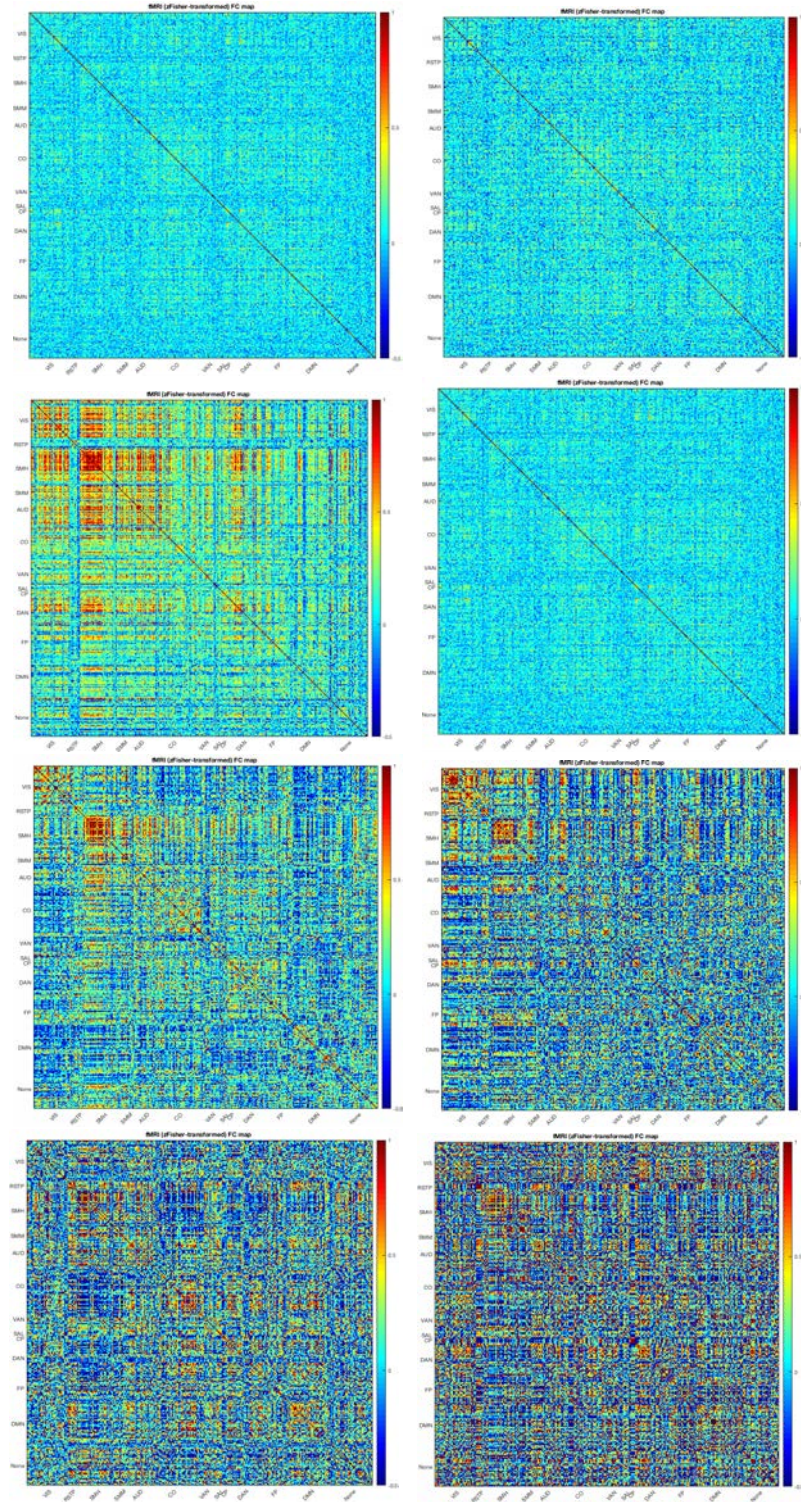


Figura 5.17: Matrici di correlazione degli 8 intervalli di frequenza del soggetto 006. Ottenute correlando i coefficienti wavelet dopo l'applicazione dello zscore. Negli assi si riporta, per ogni matrice il nome delle varie network e la colorbar identificante il livello di connettività. Dall'alto: a sinistra l'intervallo 1 (range $[0.1741-0.200]$ Hz) e a destra l'intervallo 2 (range $[0.0933-0.1741]$ Hz); nella seconda riga a sinistra l'intervallo 3 (range $[0.0500-0.0933]$ Hz) e a destra l'intervallo 4 (range $[0.0330-0.0500]$ Hz); nella terza riga a sinistra l'intervallo 5 (range $[0.0233-0.0330]$ Hz) e a destra l'intervallo 6 (range $[0.0177-0.0233]$ Hz) e nell'ultima a sinistra l'intervallo 7 a sinistra (range $[0.0134-0.0177]$ Hz) e l'8 a destra (range $[0.0102-0.0134]$ Hz).

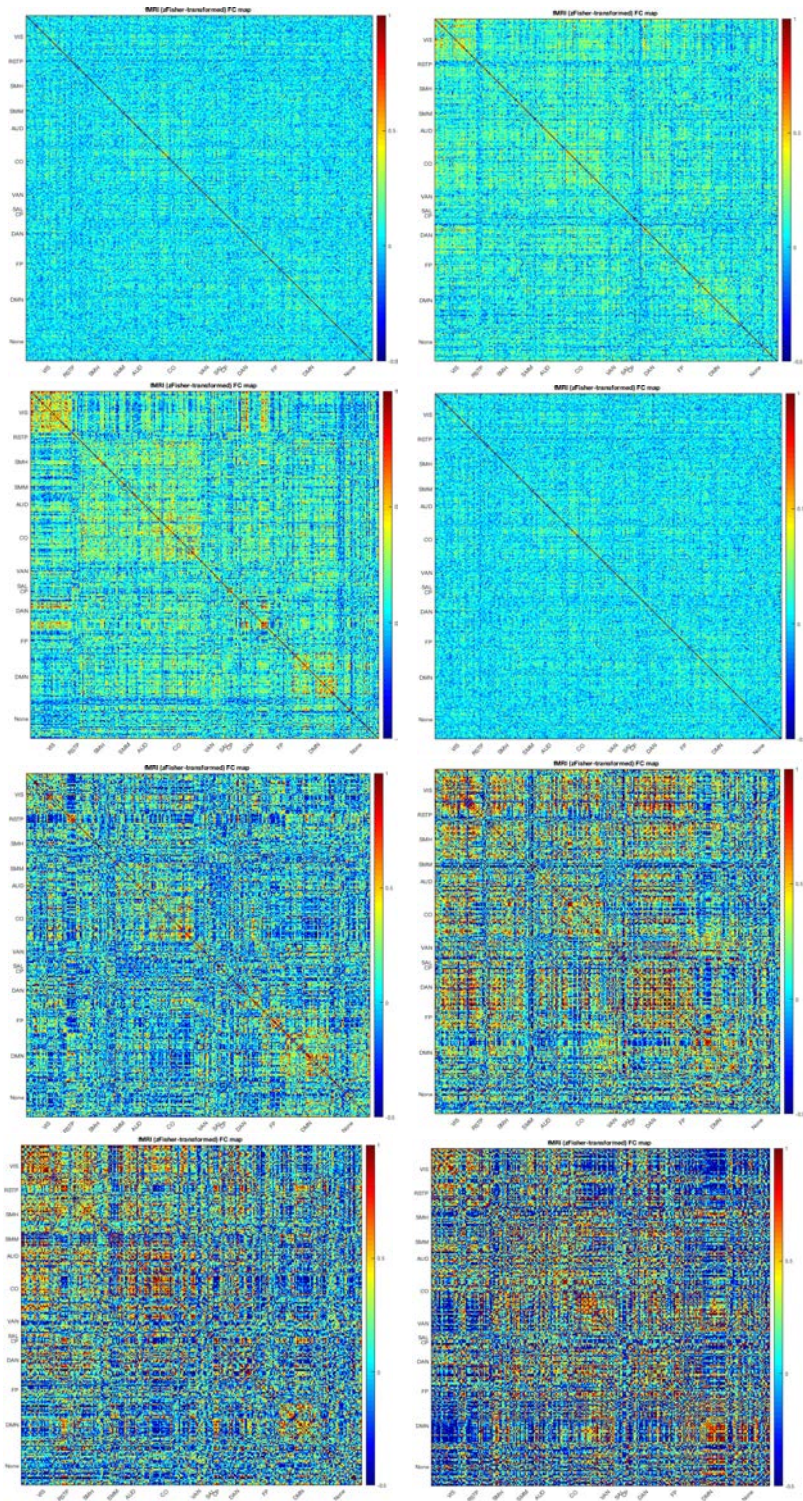


Figura 5.18: Matrici di correlazione degli 8 intervalli di frequenza del soggetto 007. Ottenute correlando i coefficienti wavelet dopo l'applicazione dello zscore. Negli assi si riporta, per ogni matrice il nome delle varie network e la colorbar identificante il livello di connettività. Dall'alto: a sinistra l'intervallo 1 (range $[0.1741-0.200]$ Hz) e a destra l'intervallo 2 (range $[0.0933-0.1741]$ Hz); nella seconda riga a sinistra l'intervallo 3 (range $[0.0500-0.0933]$ Hz) e a destra l'intervallo 4 (range $[0.0330-0.0500]$ Hz); nella terza riga a sinistra l'intervallo 5 (range $[0.0233-0.0330]$ Hz) e a destra l'intervallo 6 (range $[0.0177-0.0233]$ Hz) e nell'ultima a sinistra l'intervallo 7 a sinistra (range $[0.0134-0.0177]$ Hz) e l'8 a destra (range $[0.0102-0.0134]$ Hz).

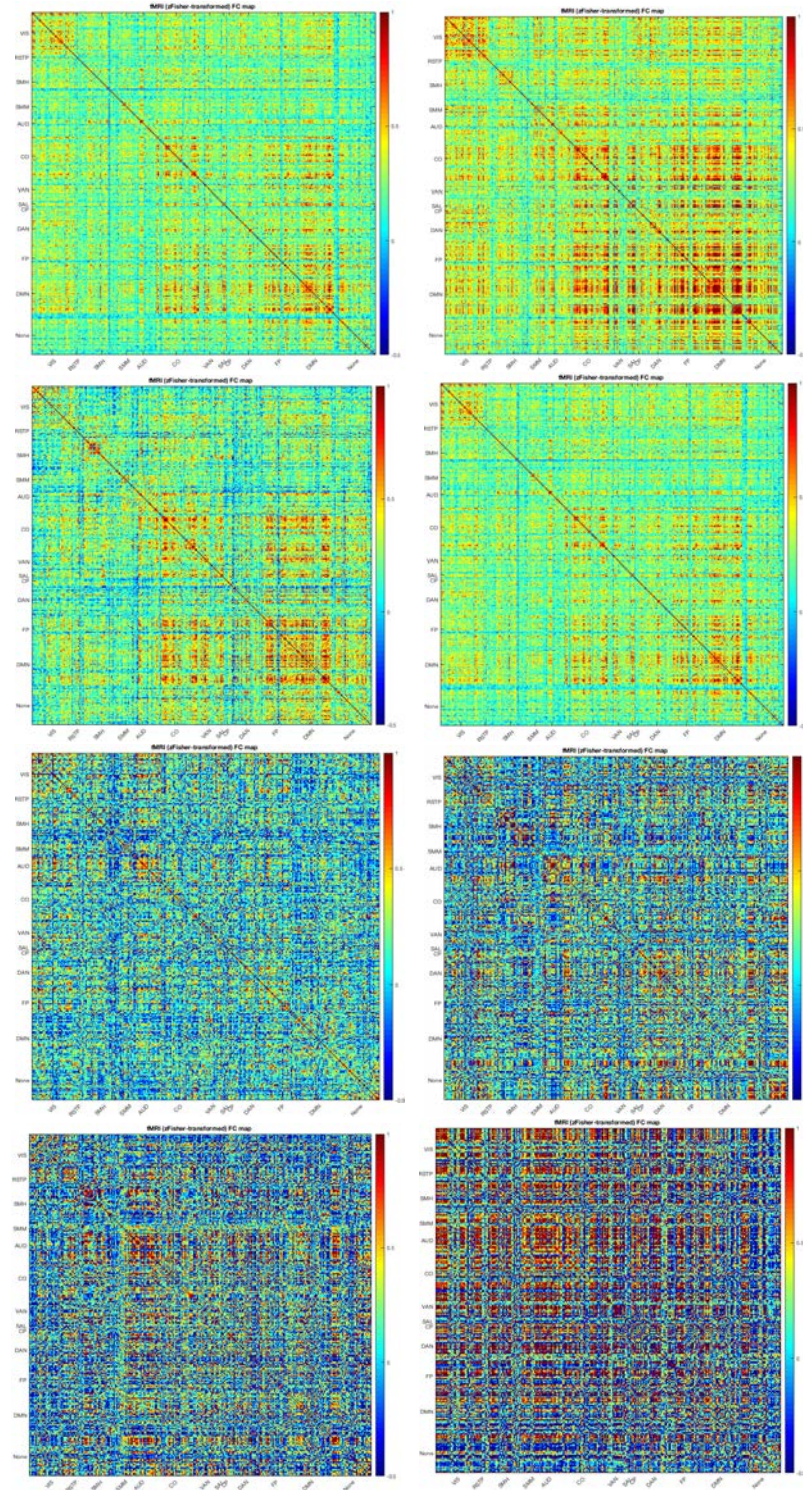


Figura 5.19: Matrici di correlazione degli 8 intervalli di frequenza del soggetto 008. Ottenute correlando i coefficienti wavelet dopo l'applicazione dello zscore. Negli assi si riporta, per ogni matrice il nome delle varie network e la colorbar identificante il livello di connettività. Dall'alto: a sinistra l'intervallo 1 (range $[0.1741-0.200]$ Hz) e a destra l'intervallo 2 (range $[0.0933-0.1741]$ Hz); nella seconda riga a sinistra l'intervallo 3 (range $[0.0500-0.0933]$ Hz) e a destra l'intervallo 4 (range $[0.0330-0.0500]$ Hz); nella terza riga a sinistra l'intervallo 5 (range $[0.0233-0.0330]$ Hz) e a destra l'intervallo 6 (range $[0.0177-0.0233]$ Hz) e nell'ultima a sinistra l'intervallo 7 a sinistra (range $[0.0134-0.0177]$ Hz) e l'8 a destra (range $[0.0102-0.0134]$ Hz).

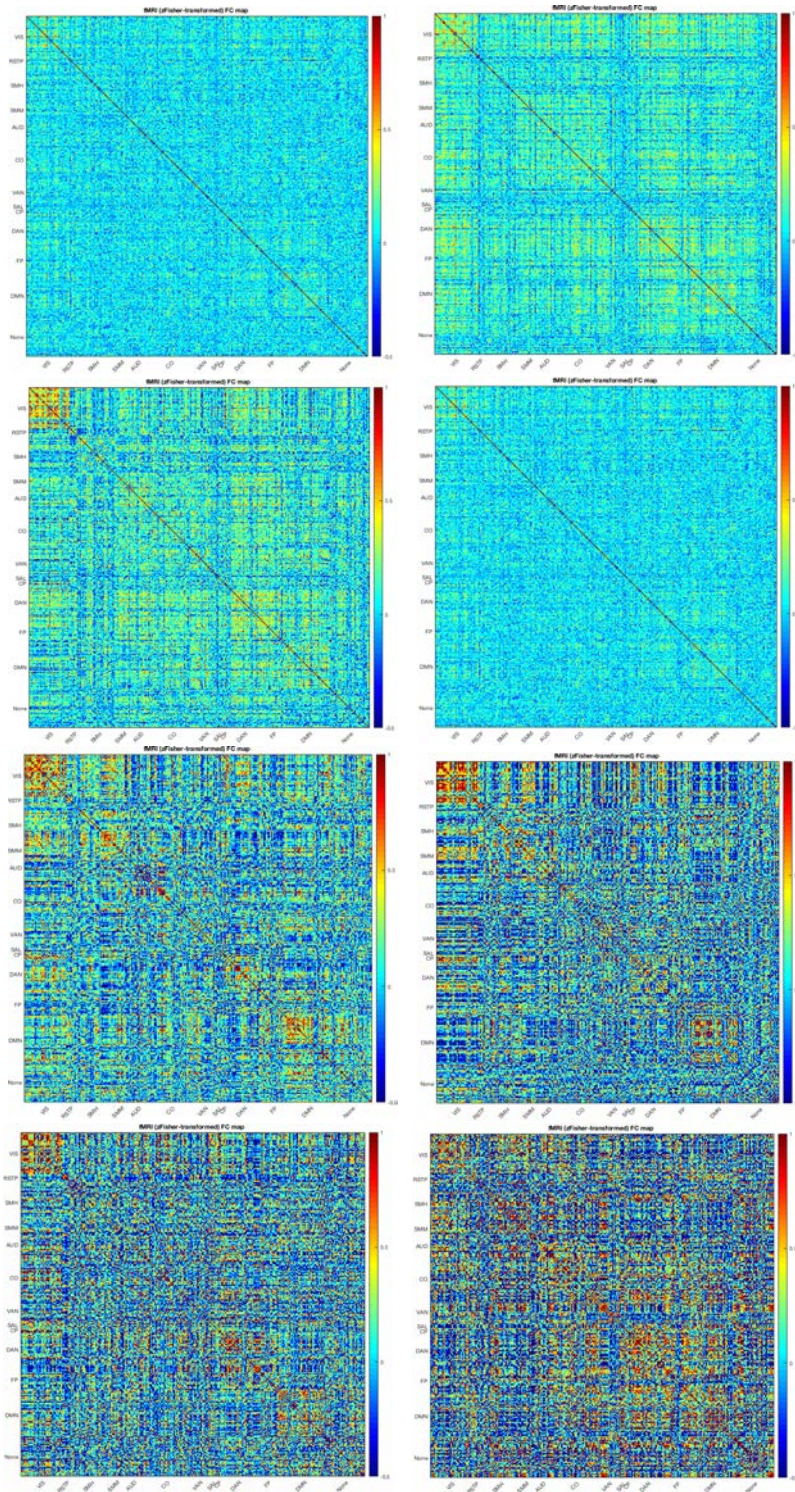


Figura 5.20: Matrici di correlazione degli 8 intervalli di frequenza del soggetto 009. Ottenute correlando i coefficienti wavelet dopo l'applicazione dello zscore. Negli assi si riporta, per ogni matrice il nome delle varie network e la colorbar identificante il livello di connettività. Dall'alto: a sinistra l'intervallo 1 (range $[0.1741-0.200]$ Hz) e a destra l'intervallo 2 (range $[0.0933-0.1741]$ Hz); nella seconda riga a sinistra l'intervallo 3 (range $[0.0500-0.0933]$ Hz) e a destra l'intervallo 4 (range $[0.0330-0.0500]$ Hz); nella terza riga a sinistra l'intervallo 5 (range $[0.0233-0.0330]$ Hz) e a destra l'intervallo 6 (range $[0.0177-0.0233]$ Hz) e nell'ultima a sinistra l'intervallo 7 a sinistra (range $[0.0134-0.0177]$ Hz) e l'8 a destra (range $[0.0102-0.0134]$ Hz).

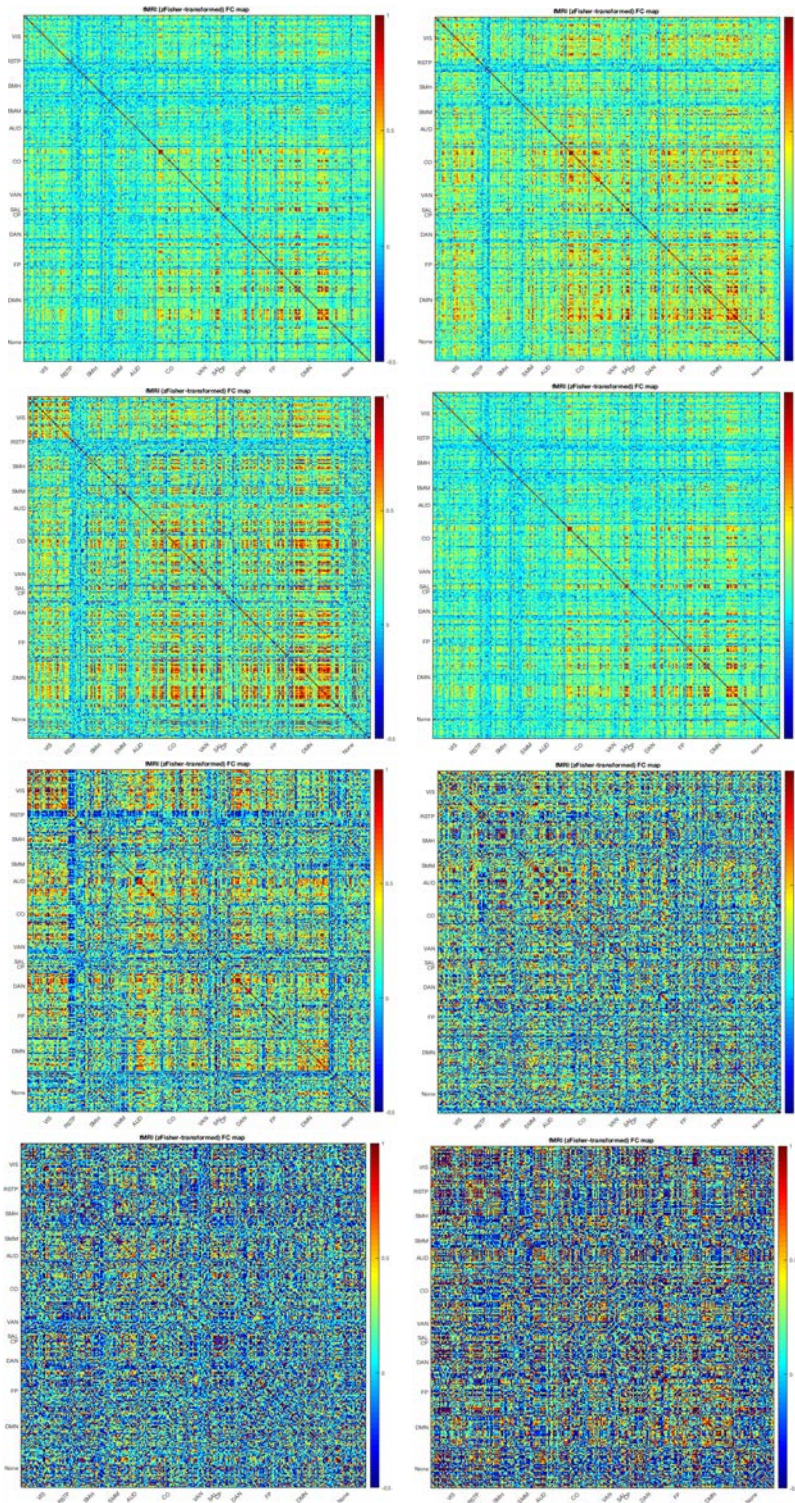


Figura 5.22: Matrici di correlazione degli 8 intervalli di frequenza del soggetto 011. Ottenute correlando i coefficienti wavelet dopo l'applicazione dello zscore. Negli assi si riporta, per ogni matrice il nome delle varie network e la colorbar identificante il livello di connettività. Dall'alto: a sinistra l'intervallo 1 (range $[0.1741-0.200]$ Hz) e a destra l'intervallo 2 (range $[0.0933-0.1741]$ Hz); nella seconda riga a sinistra l'intervallo 3 (range $[0.0500-0.0933]$ Hz) e a destra l'intervallo 4 (range $[0.0330-0.0500]$ Hz); nella terza riga a sinistra l'intervallo 5 (range $[0.0233-0.0330]$ Hz) e a destra l'intervallo 6 (range $[0.0177-0.0233]$ Hz) e nell'ultima a sinistra l'intervallo 7 a sinistra (range $[0.0134-0.0177]$ Hz) e l'8 a destra (range $[0.0102-0.0134]$ Hz).

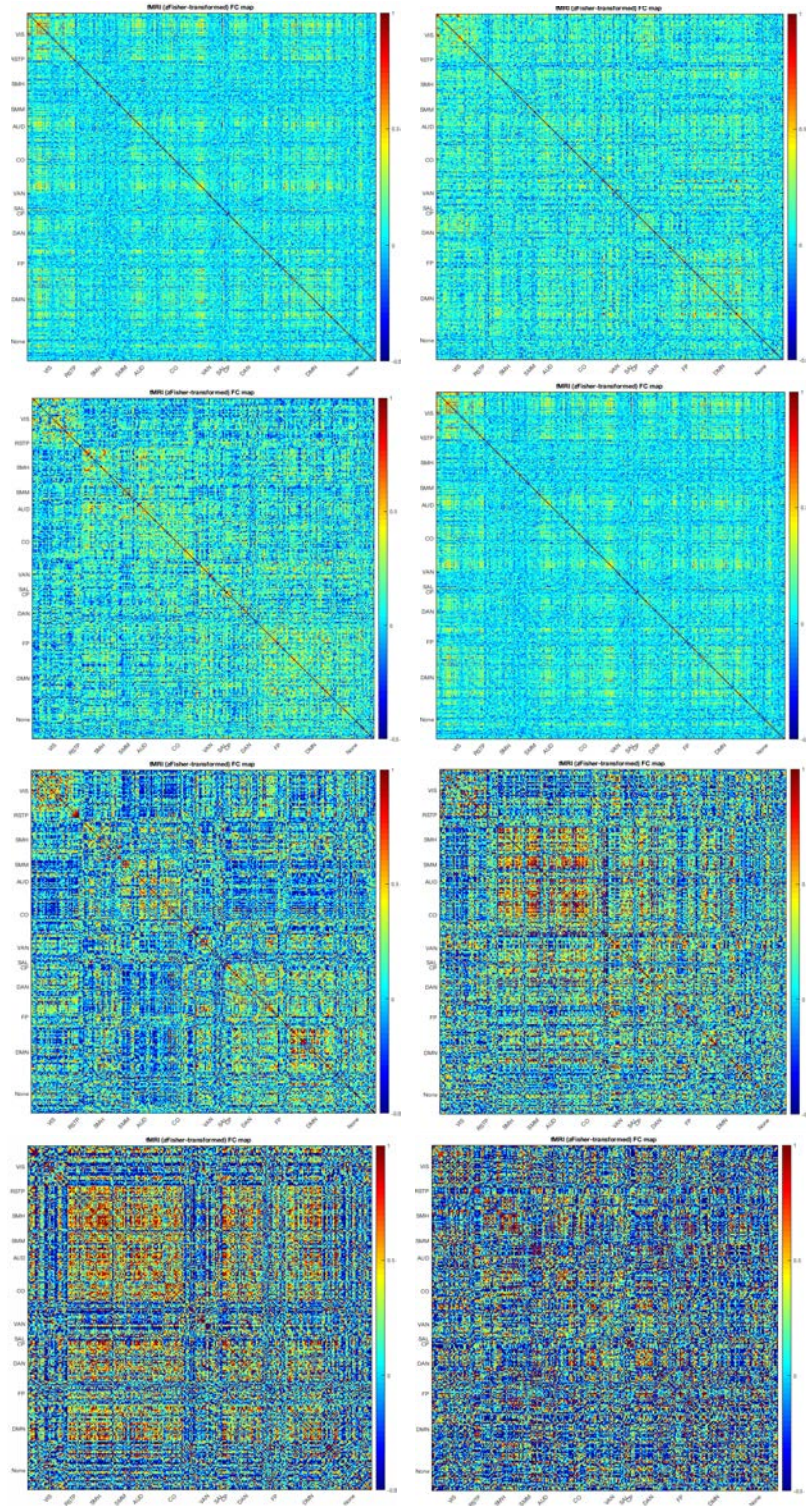


Figura 5.23: Matrici di correlazione degli 8 intervalli di frequenza del soggetto 012. Ottenute correlando i coefficienti wavelet dopo l'applicazione dello zscore. Negli assi si riporta, per ogni matrice il nome delle varie network e la colorbar identificante il livello di connettività. Dall'alto: a sinistra l'intervallo 1 (range $[0.1741-0.200]$ Hz) e a destra l'intervallo 2 (range $[0.0933-0.1741]$ Hz); nella seconda riga a sinistra l'intervallo 3 (range $[0.0500-0.0933]$ Hz) e a destra l'intervallo 4 (range $[0.0330-0.0500]$ Hz); nella terza riga a sinistra l'intervallo 5 (range $[0.0233-0.0330]$ Hz) e a destra l'intervallo 6 (range $[0.0177-0.0233]$ Hz) e nell'ultima a sinistra l'intervallo 7 a sinistra (range $[0.0134-0.0177]$ Hz) e l'8 a destra (range $[0.0102-0.0134]$ Hz).

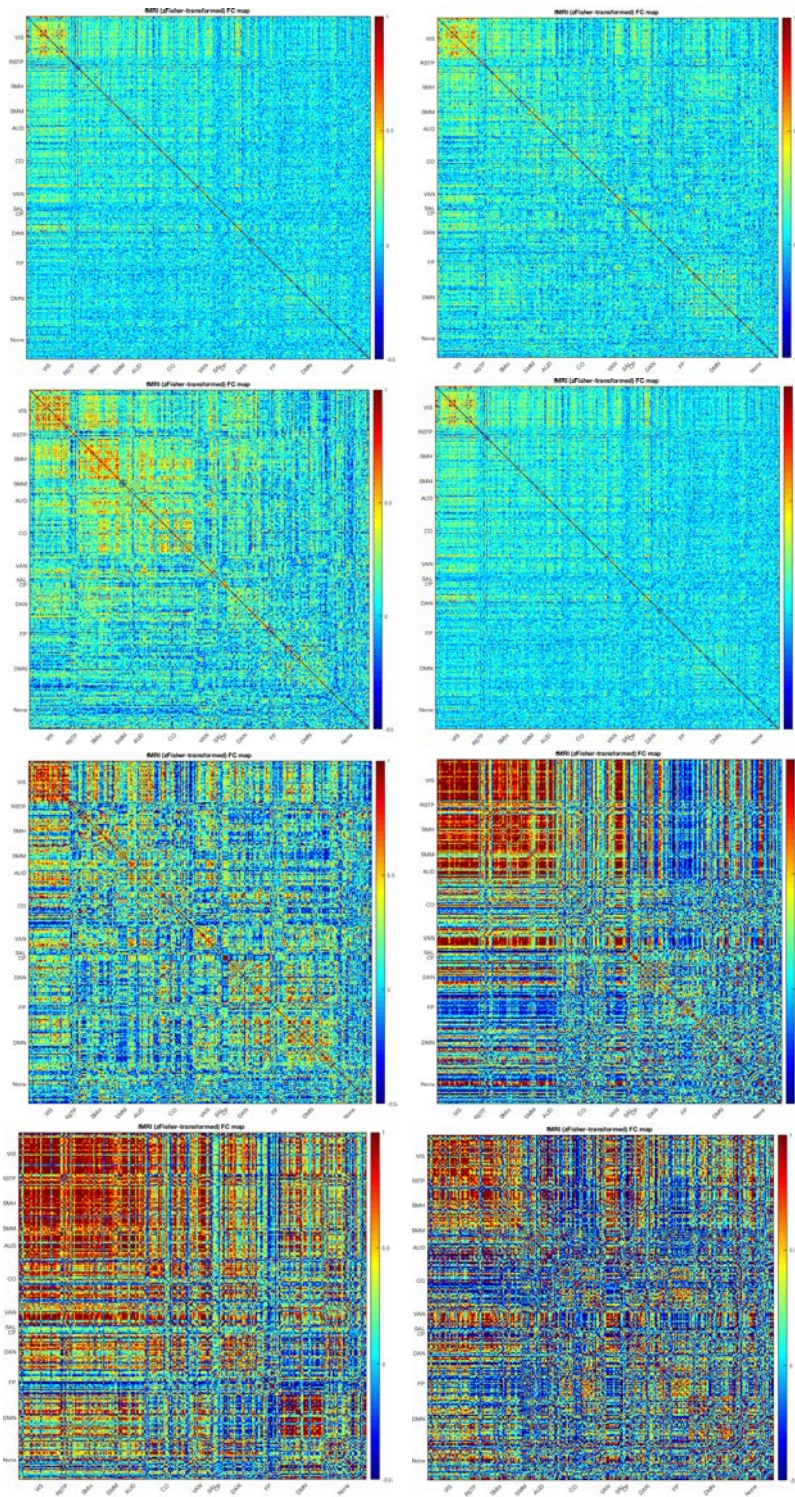


Figura 5.24: Matrici di correlazione degli 8 intervalli di frequenza del soggetto 013. Ottenute correlando i coefficienti wavelet dopo l'applicazione dello zscore. Negli assi si riporta, per ogni matrice il nome delle varie network e la colorbar identificante il livello di connettività. Dall'alto: a sinistra l'intervallo 1 (range $[0.1741-0.200]$ Hz) e a destra l'intervallo 2 (range $[0.0933-0.1741]$ Hz); nella seconda riga a sinistra l'intervallo 3 (range $[0.0500-0.0933]$ Hz) e a destra l'intervallo 4 (range $[0.0330-0.0500]$ Hz); nella terza riga a sinistra l'intervallo 5 (range $[0.0233-0.0330]$ Hz) e a destra l'intervallo 6 (range $[0.0177-0.0233]$ Hz) e nell'ultima a sinistra l'intervallo 7 a sinistra (range $[0.0134-0.0177]$ Hz) e l'8 a destra (range $[0.0102-0.0134]$ Hz).

- Ancora a livello di gruppo, negli intervalli non ancora menzionati, quelli in cui per ciascun soggetto ci sono valori bassi di correlazione: il soggetto 001, 008, 011 sembrerebbero quelli in cui le correlazioni relative ai primi tre intervalli di frequenza (0.1741-0.200 Hz, 0.0933-0.01741 Hz e 0.0500-0.0933Hz) si mantengono più o meno in tutta la matrice a un livello intermedio (verde) permettendo in alcuni casi una buona identificazione delle network a questi livelli di frequenza.
- Nei livelli di frequenza intermedi, comunque, è permessa la visualizzazione 'migliore' delle network principali per la maggioranza dei soggetti, fatte le dovute eccezioni del caso di soggetti con net particolarmente compromesse. Questo è intuibile perché nel range intermedio di frequenze i valori di correlazione non raggiungono mai valori estremi.

In generale, per i soggetti che hanno una situazione clinica migliore i valori maggiori di correlazione non sono i massimi in assoluto (ma sono in arancio) e sono distinti in maniera sufficiente dai bassi valori di correlazione (di colore azzurri); quindi non si sospetta per queste correlazioni che si tratti di rumore o artefatti, ma identificano in modo piuttosto affidabile informazioni utili che tengono traccia delle principali net.

Nel soggetto 001 (figura 5.12), tra i vari livelli di frequenza, si vede come le principali net sono identificate a partire dai primi intervalli (frequenze più alte) e che man mano che i valori di frequenza diminuiscono, valori di correlazione aumentano a livello interregionale (la parte rossa nell'intervallo 8 non coinvolge più unicamente la net visiva come accade nell'intervallo di frequenza 3 ma è più estesa alle regioni adiacenti).

Nel soggetto 002 (figura 5.13), tra i vari livelli di frequenza, si vede come le principali net sono identificate a partire da intervalli intermedi di frequenza (dal secondo) e che man mano che i valori di frequenza diminuiscono, valori di correlazione aumentano a livello interregionale fino a un certo intervallo. Quello che si vede per la net visiva, dove le correlazioni inter e intra regionale aumentano (evidente tra le immagini dell'intervallo due e tre), negli ultimi due intervalli non è più valido, si perde ad esempio la connessione intra net per questa specifica net ma si nota la situazione opposta per il Dmn (man mano che calano i livelli di frequenza emerge a partire da connessioni internet che si infittiscono).

Nel soggetto 003 (figura 5.14), tra i vari livelli di frequenza, si vede come le principali net sono identificate a partire dai primi intervalli (frequenze più alte) e che man mano che i valori di frequenza diminuiscono, valori di correlazione aumentano a livello interregionale (la parte rossa nell'intervallo 7 non coinvolge più unicamente la net visiva come accade nell'intervallo di frequenza 3 ma è più estesa alle regioni adiacenti). Nell'intervallo 8, invece, accade un comportamento simile a quello del soggetto 002: la visiva diminuisce le connessioni inter net e il Dmn le aumenta.

Discorso analogo si può fare per il soggetto 005 (figura 5.16), in questo caso nell'intervallo 8 non solo la net visiva diminuisce le connessioni intra net e il Dmn le aumenta ma una serie di net centrali nella matrice trovano espresso il loro valore di correlazione intra e inter net più alto.

Per il soggetto 006 (figura 5.17) si ha la situazione opposta: le connessioni intra net vanno diminuendo al diminuire delle intensità di frequenza (dall'intervallo 2 al 3 si vede chiaramente). Inoltre, le connessioni intra net sono molto più deboli rispetto a quelle degli altri soggetti.

Anche il soggetto 007 (figura 5.18) ha delle connessioni inter deboli rispetto agli altri soggetti, però per le connessioni intra valgono le considerazioni fatte rispetto a net visiva e Dmn : la prima le diminuisce dopo il intervallo mentre prima le aumentava in progressione con i livelli di frequenza, la seconda le aumenta a partire dall'ottavo intervallo.

Il soggetto 008 (figura 5.19) vede l'espressione di alcune net, tra cui la Visual e Dmn che si alternano nei primi 3 intervalli di frequenza alla stessa maniera degli altri: il livello più alto delle frequenze le mostra isolate, il livello successivo più basso vede la crescita di entrambe le intra net e poi la visiva si indebolisce nel livello ancora più basso (il terzo).

Il soggetto 009 (figura 5.20) presenta analoga situazione, rispetto alle due net su cui si basa il commento, ma gli intervalli protagonisti sono il 5, 6.

I soggetti 010, 011, 012 (figure 5.21, 5.22, 5.23) non ha come protagonista la net Visual, ma una serie di intermedie che variano le connessioni intra e inter in modo non regolare nei livelli intermedi di frequenza e anche nei bassissimi.

Il tredicesimo soggetto, invece, come da figura 5.24, mostra una storia particolare al variare delle frequenze per la net visiva che nell'intervallo dal 2 al 7 rafforza le sue connessioni intra e inter net e poi le vede indebolite, al solito al livello 8 delle frequenze.

5.5 Censoring

Per quanto riguarda le matrici fc ottenute tramite tecnica censoring e riportate nelle figure 5.25,5.26,5.27,5.28,5.29,5.30,5.31,5.32,5.34,5.34,5.35,5.36 e 5.37 è possibile fare un confronto con quanto ottenuto mediando i diversi intervalli di frequenza al fine valutare se esiste un particolare intervallo di frequenza in cui la matrice di connettività trovata è confrontabile con quella ottenuta dopo un'operazione di censoring. Questo permetterebbe di proporre una valida alternativa per il calcolo della Fc che non prevede l'eliminazione di volumi e che al pari garantisce di ottenere le informazioni cercate. Si ricorda che il censoring ad oggi, è la soluzione più adottata per correggere eventuali correlazioni spurie dovute alla preservanza di artefatti da movimento che non vengono corretti dalle 'motion correction' classiche.

Per ciascun soggetto è possibile definire un intervallo di frequenze che permette una rappresentazione molto simile della matrice di Fc rispetto alla stessa ottenuta tramite censoring. Per il soggetto 001 è l'intervallo 1, come si nota in figura 5.25; per il soggetto 002 è l'intervallo 3, come si nota in figura 5.26; per il soggetto 003 è l'intervallo 3, come si nota in figura 5.27; per il soggetto 004 è l'intervallo 1, come si nota in figura 5.28; per il soggetto 005 è l'intervallo 3, come si nota in figura 5.29; per il soggetto 006 è l'intervallo 1, come si nota in figura 5.30; per il soggetto 007 è l'intervallo 2, come si nota in figura 5.31; per il soggetto 008 è l'intervallo 3, come si nota in figura 5.32; per il soggetto 009 è l'intervallo 1, come si nota in figura 5.33; per il soggetto 010 è l'intervallo 3, come si nota in figura 5.34; per il soggetto 011 è l'intervallo 3, come si nota in figura 5.35; per il soggetto 012 è l'intervallo 3, come si nota in figura 5.36 e per il soggetto 013 è l'intervallo 1, come si nota in figura 5.37;

In generale si vede come l'intervallo cercato potrebbe essere uno tra il primo e il terzo che corrispondono a (range [0.0330-0.1741]Hz e range [0.0233-0.0330]Hz rispettivamente) perchè nel primo troviamo risultati soddisfacenti per 5 soggetti e nel secondo per 7 , coprendo quasi la totalità dei casi. Da notare come in realtà il risultato desiderato possa trovarsi in un range che va da 0.0233 Hz a 0.1741Hz unendo i due intervalli di cui sopra. Per cui, vista la eterogeneità delle patologie e dei soggetti, esiste un range minore rispetto a quello iniziale in cui non si perdono informazioni, e ancora meglio, si ottengono informazioni senza ausilio di particolari tecniche per le correzioni dei movimenti permettendo l'analisi di soggetti particolari come bambini o persone con patologie che non ne consentono l'immobilizzazione durante l'esame.

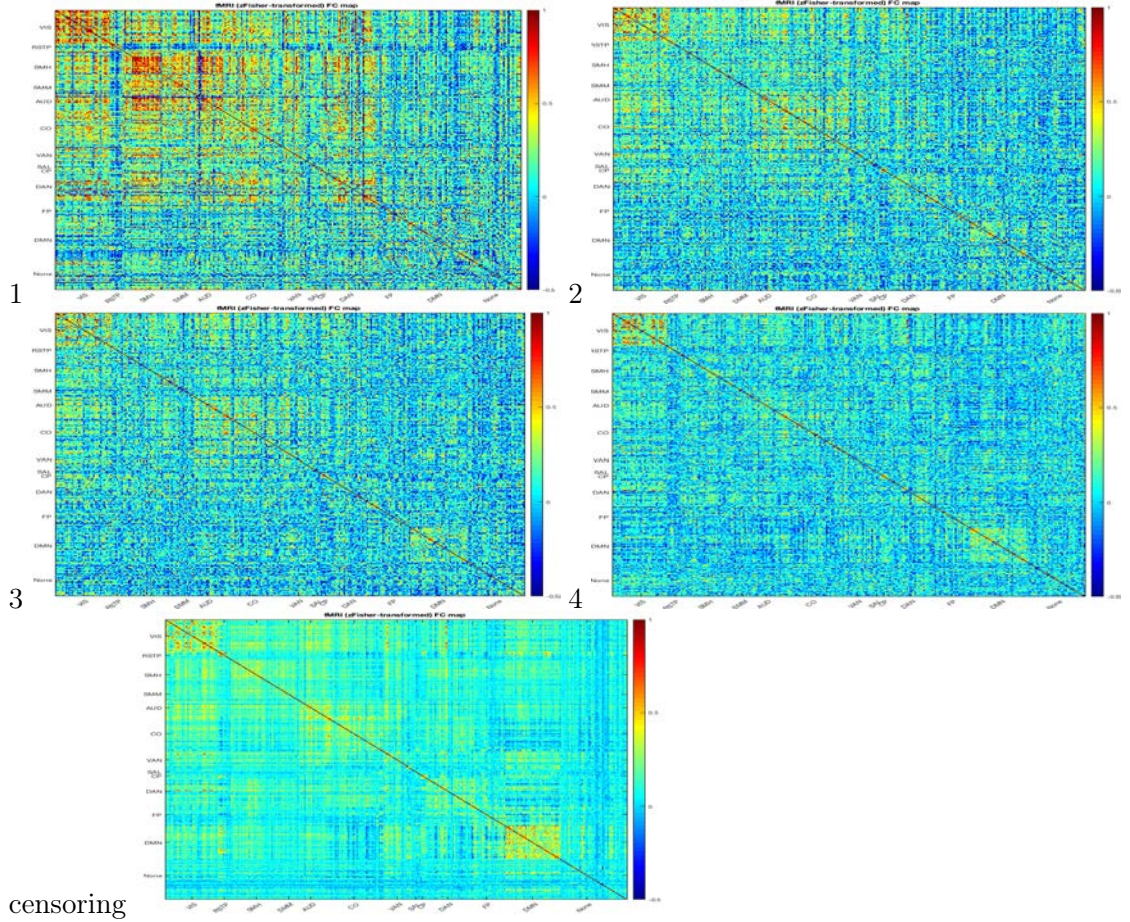
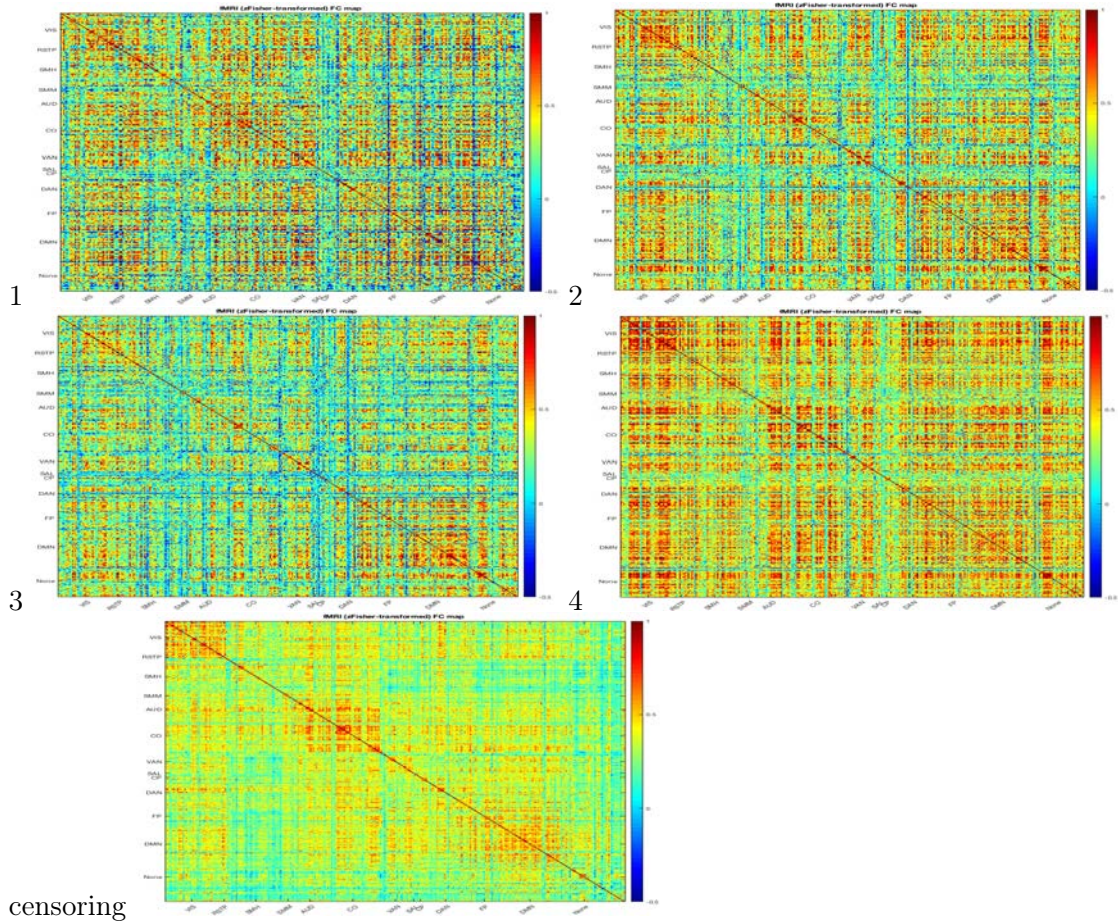
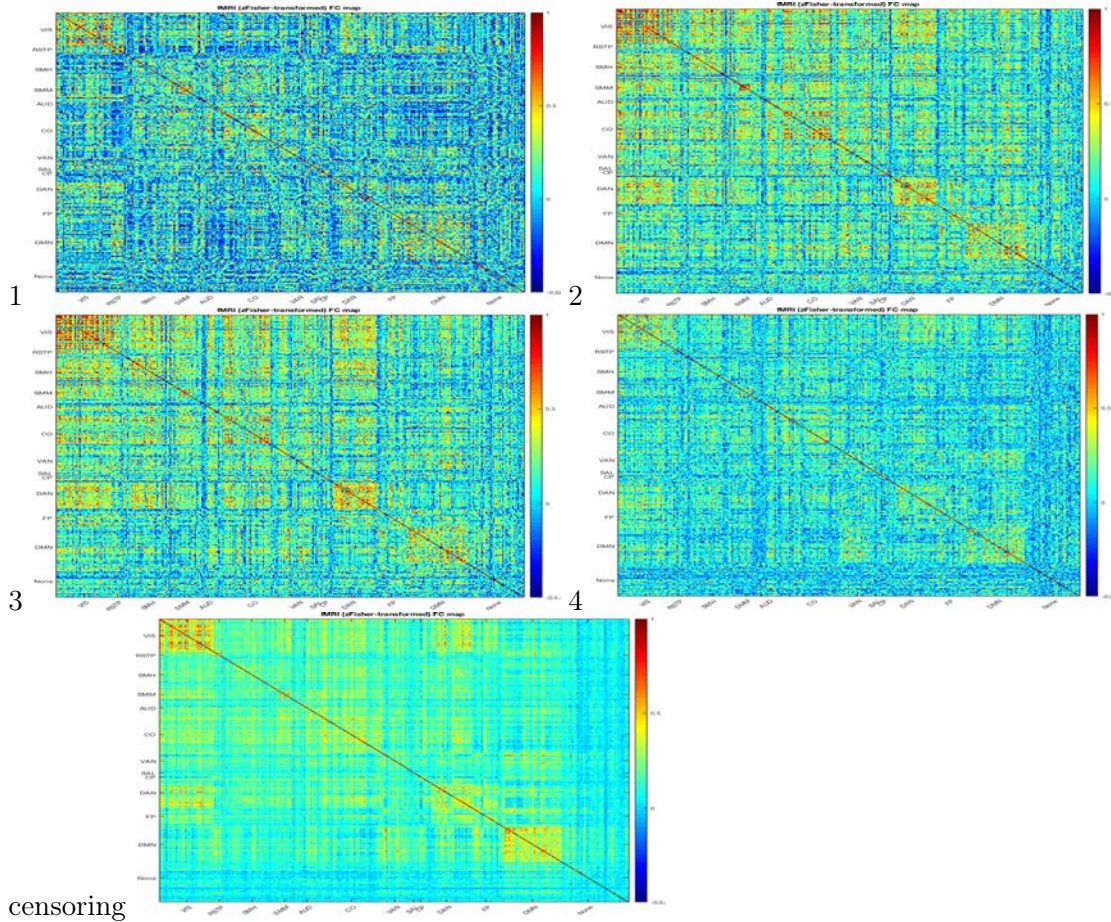


Figura 5.26: Matrici di correlazione censoring del soggetto 002 confrontata con matrici di fc derivanti da 4 diverse combinazioni degli intervalli di partenza mediati. Negli assi si riporta, per ogni matrice il nome delle varie network formate dalle regioni che gli corrispondono e la colorbar identificante il livello di connettività: dal più alto (rosso) al più basso (blu). Dall'alto: a sinistra l'intervallo 1 (range $[0.0330-0.1741]$ Hz) e a destra l'intervallo 2 (range $[0.0500-0.0758]$ Hz); in basso a sinistra l'intervallo 3 (range $[0.0233-0.0330]$ Hz) e a destra l'intervallo 4 (range $[0.0812-0.1]$ Hz); la quinta immagine è quella ottenuta con la tecnica del censoring, ovvero sovrapponendo al segnale una maschera binaria contenente valori nulli corrispondenti a istanti temporali in cui si è registrato un certo valore per movimento (superiore alla soglia considerata).



censoring

Figura 5.28: Matrici di correlazione censoring del soggetto 004 confrontata con matrici di fc derivanti da 4 diverse combinazioni degli intervalli di partenza mediati. Negli assi si riporta, per ogni matrice il nome delle varie network formate dalle regioni che gli corrispondono e la colorbar identificante il livello di connettività: dal più alto (rosso) al più basso (blu). Dall'alto: a sinistra l'intervallo 1 (range $[0.0330-0.1741]$ Hz) e a destra l'intervallo 2 (range $[0.0500-0.0758]$ Hz); in basso a sinistra l'intervallo 3 (range $[0.0233-0.0330]$ Hz) e a destra l'intervallo 4 (range $[0.0812-0.1]$ Hz); la quinta immagine è quella ottenuta con la tecnica del censoring, ovvero sovrapponendo al segnale una maschera binaria contenente valori nulli corrispondenti a istanti temporali in cui si è registrato un certo valore per movimento (superiore alla soglia considerata).



censoring

Figura 5.29: Matrici di correlazione censoring del soggetto 005 confrontata con matrici di fc derivanti da 4 diverse combinazioni degli intervalli di partenza mediati. Negli assi si riporta, per ogni matrice il nome delle varie network formate dalle regioni che gli corrispondono e la colorbar identificante il livello di connettività: dal più alto (rosso) al più basso (blu). Dall'alto: a sinistra l'intervallo 1 (range $[0.0330-0.1741]$ Hz) e a destra l'intervallo 2 (range $[0.0500-0.0758]$ Hz); in basso a sinistra l'intervallo 3 (range $[0.0233-0.0330]$ Hz) e a destra l'intervallo 4 (range $[0.0812-0.1]$ Hz); la quinta immagine è quella ottenuta con la tecnica del censoring, ovvero sovrapponendo al segnale una maschera binaria contenente valori nulli corrispondenti a istanti temporali in cui si è registrato un certo valore per movimento (superiore alla soglia considerata).

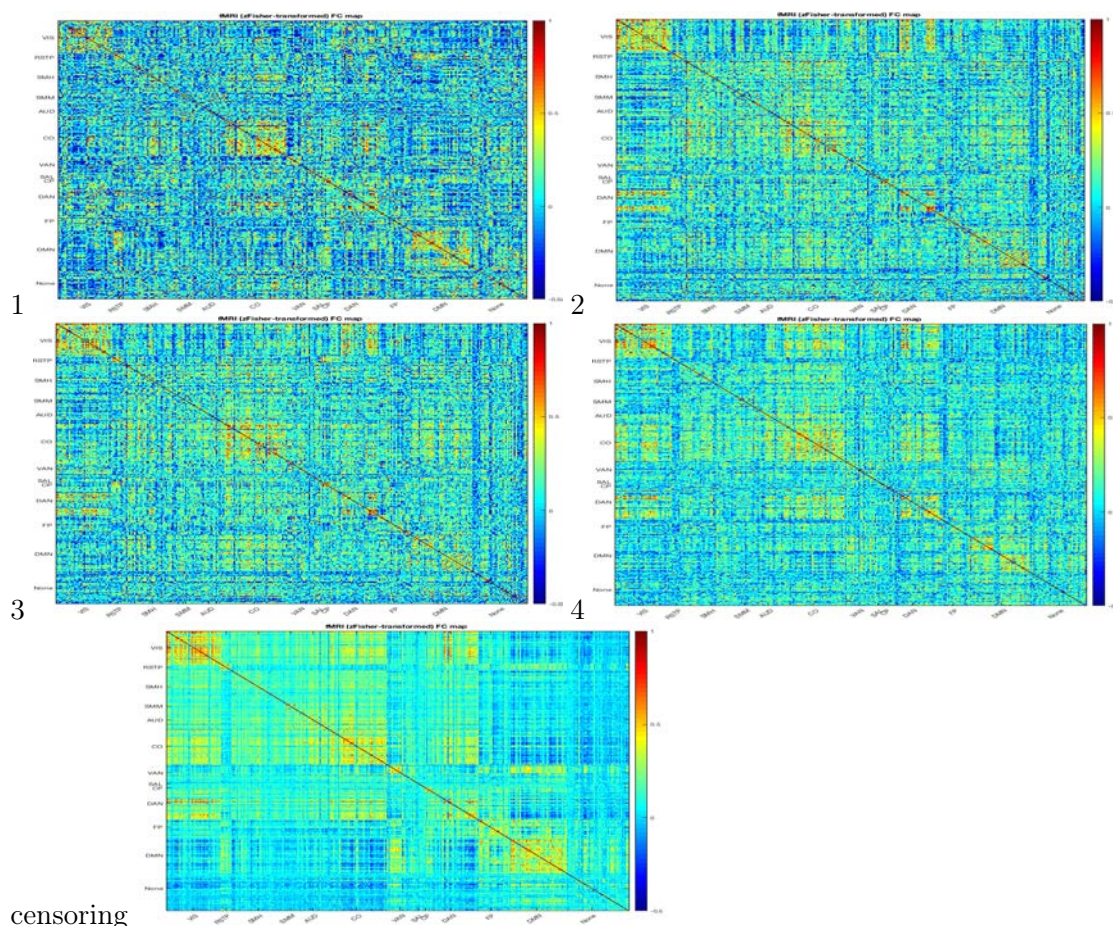
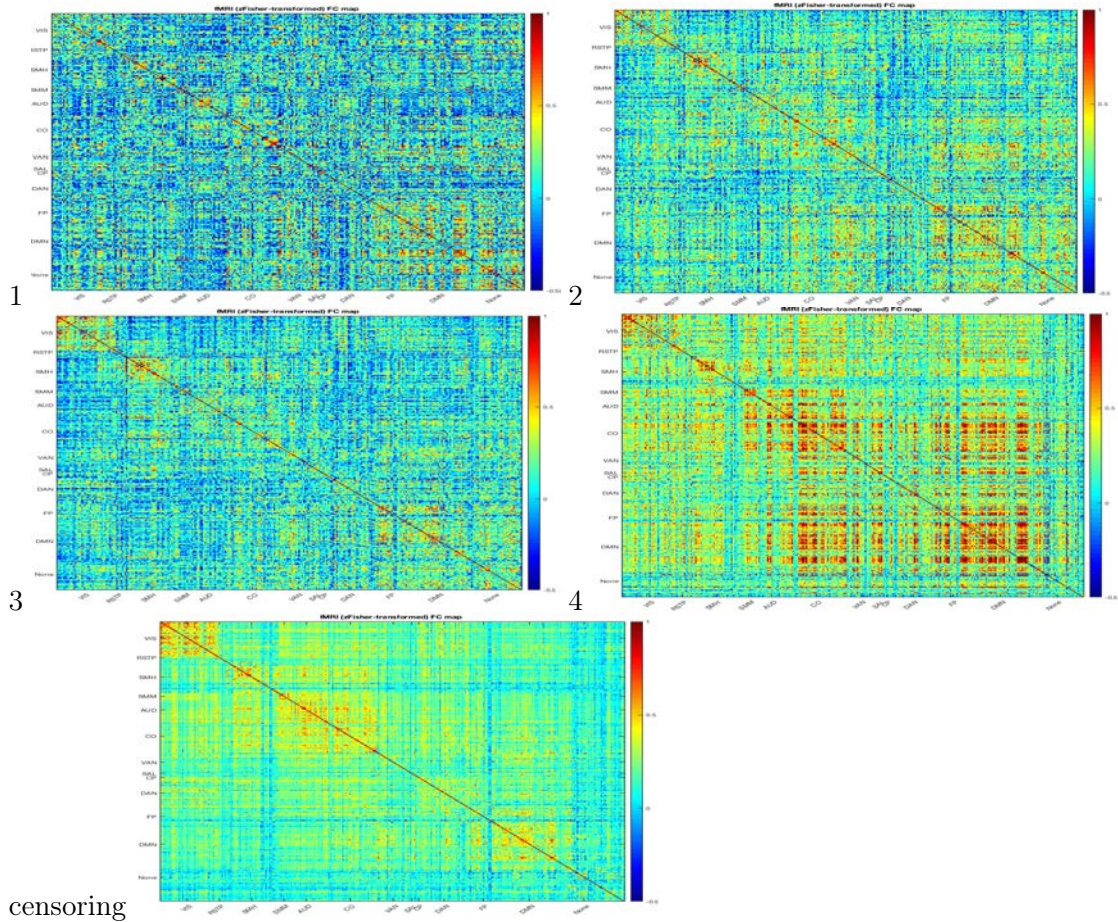


Figura 5.31: *Matrici di correlazione censoring del soggetto 007 confrontata con matrici di fc derivanti da 4 diverse combinazioni degli intervalli di partenza mediati . Negli assi si riporta, per ogni matrice il nome delle varie network formate dalle regioni che gli corrispondono e la colorbar identificante il livello di connettività : dal più alto (rosso) al più basso (blu). Dall'alto: a sinistra l'intervallo 1 (range [0.0330-0.1741]Hz) e a destra l'intervallo 2 (range [0.0500-0.0758]Hz); in basso a sinistra l'intervallo 3 (range [0.0233-0.0330]Hz) e a destra l'intervallo 4 (range [0.0812-0.1]Hz); la quinta immagine è quella ottenuta con la tecnica del censoring, ovvero sovrapponendo al segnale una maschera binaria contenente valori nulli corrispondenti a istanti temporali in cui si è registrato un certo valore per movimento (superiore alla soglia considerata).*



censoring

Figura 5.32: Matrici di correlazione censoring del soggetto 008 confrontata con matrici di fc derivanti da 4 diverse combinazioni degli intervalli di partenza mediati. Negli assi si riporta, per ogni matrice il nome delle varie network formate dalle regioni che gli corrispondono e la colorbar identificante il livello di connettività: dal più alto (rosso) al più basso (blu). Dall'alto: a sinistra l'intervallo 1 (range $[0.0330-0.1741]$ Hz) e a destra l'intervallo 2 (range $[0.0500-0.0758]$ Hz); in basso a sinistra l'intervallo 3 (range $[0.0233-0.0330]$ Hz) e a destra l'intervallo 4 (range $[0.0812-0.1]$ Hz); la quinta immagine è quella ottenuta con la tecnica del censoring, ovvero sovrapponendo al segnale una maschera binaria contenente valori nulli corrispondenti a istanti temporali in cui si è registrato un certo valore per movimento (superiore alla soglia considerata).

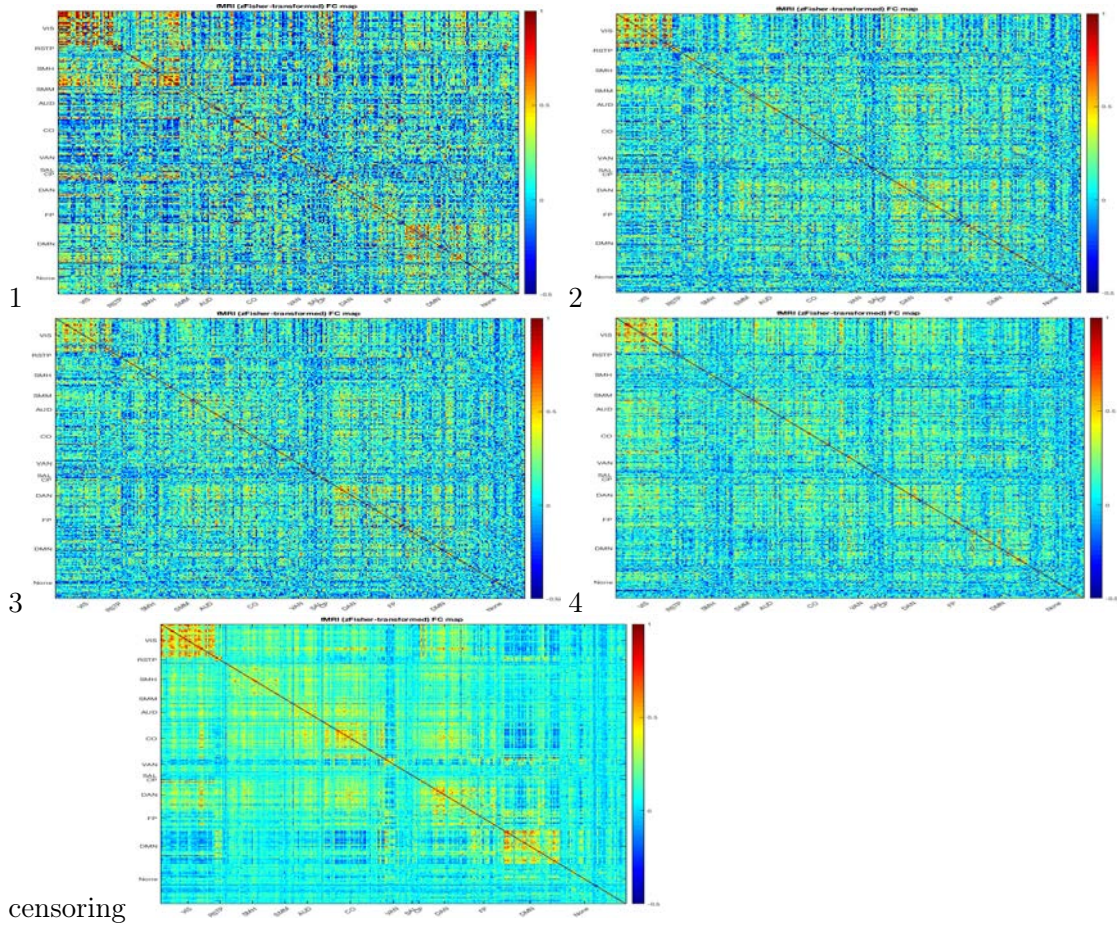


Figura 5.33: Matrici di correlazione censoring del soggetto 009 confrontata con matrici di fc derivanti da 4 diverse combinazioni degli intervalli di partenza mediati. Negli assi si riporta, per ogni matrice il nome delle varie network formate dalle regioni che gli corrispondono e la colorbar identificante il livello di connettività: dal più alto (rosso) al più basso (blu). Dall'alto: a sinistra l'intervallo 1 (range $[0.0330-0.1741]$ Hz) e a destra l'intervallo 2 (range $[0.0500-0.0758]$ Hz); in basso a sinistra l'intervallo 3 (range $[0.0233-0.0330]$ Hz) e a destra l'intervallo 4 (range $[0.0812-0.1]$ Hz); la quinta immagine è quella ottenuta con la tecnica del censoring, ovvero sovrapponendo al segnale una maschera binaria contenente valori nulli corrispondenti a istanti temporali in cui si è registrato un certo valore per movimento (superiore alla soglia considerata).

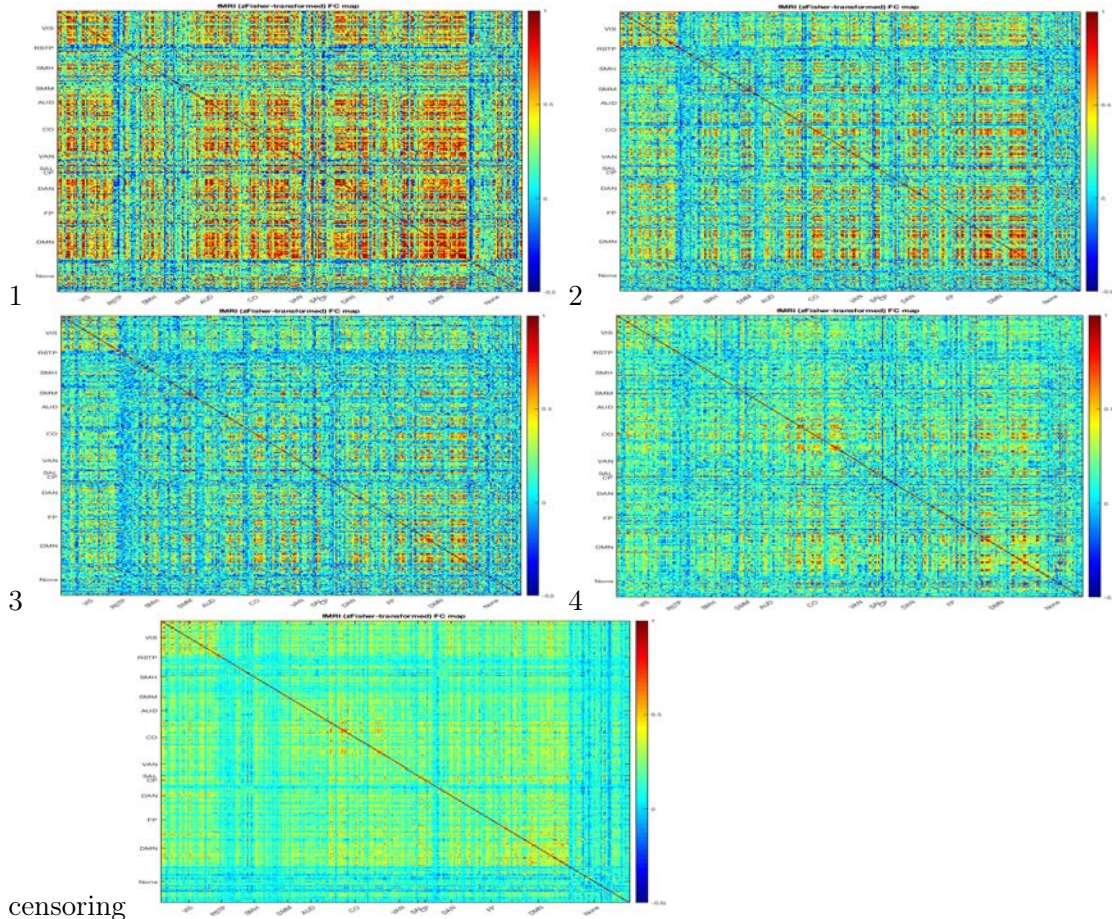


Figura 5.35: Matrici di correlazione censoring del soggetto 011 confrontata con matrici di fc derivanti da 4 diverse combinazioni degli intervalli di partenza mediati. Negli assi si riporta, per ogni matrice il nome delle varie network formate dalle regioni che gli corrispondono e la colorbar identificante il livello di connettività: dal più alto (rosso) al più basso (blu). Dall'alto: a sinistra l'intervallo 1 (range $[0.0330-0.1741]$ Hz) e a destra l'intervallo 2 (range $[0.0500-0.0758]$ Hz); in basso a sinistra l'intervallo 3 (range $[0.0233-0.0330]$ Hz) e a destra l'intervallo 4 (range $[0.0812-0.1]$ Hz); la quinta immagine è quella ottenuta con la tecnica del censoring, ovvero sovrapponendo al segnale una maschera binaria contenente valori nulli corrispondenti a istanti temporali in cui si è registrato un certo valore per movimento (superiore alla soglia considerata).

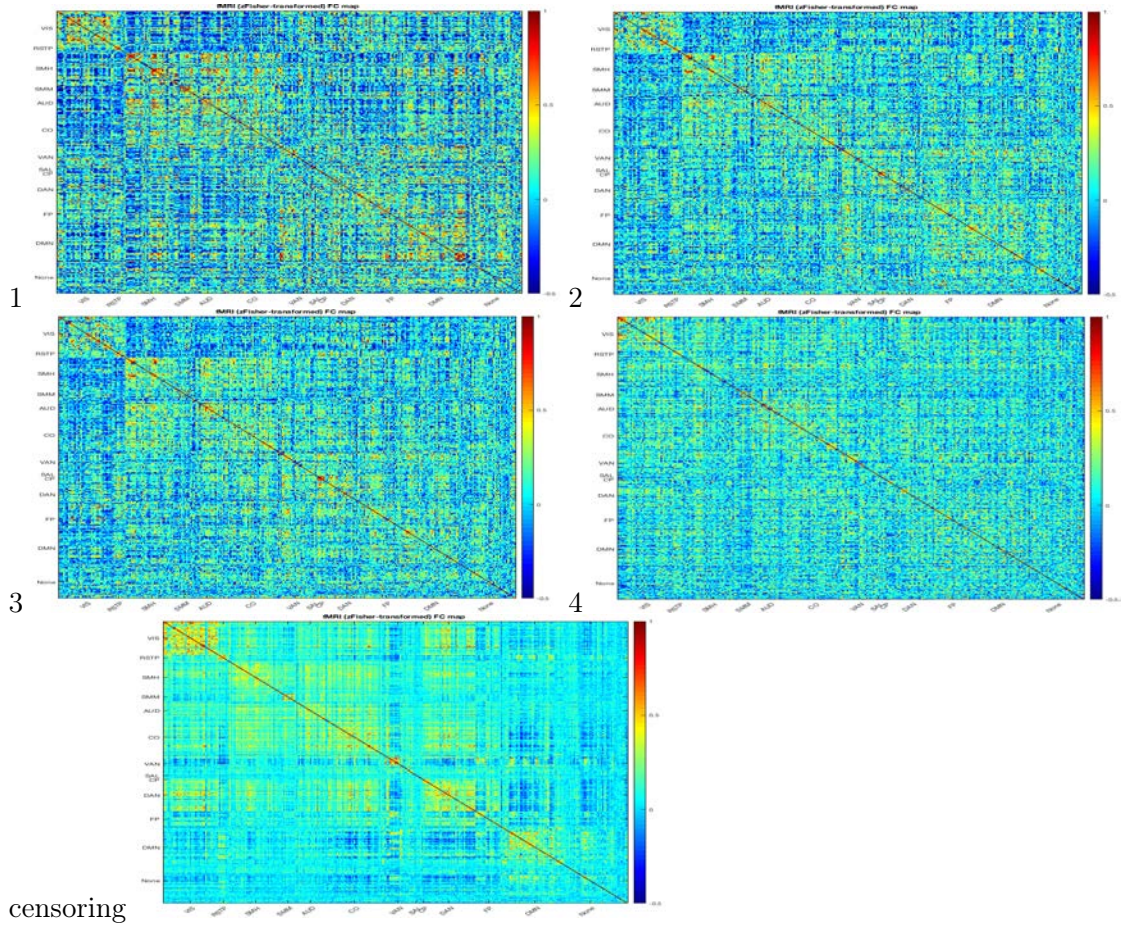


Figura 5.36: Matrici di correlazione censoring del soggetto 012 confrontata con matrici di fc derivanti da 4 diverse combinazioni degli intervalli di partenza mediati. Negli assi si riporta, per ogni matrice il nome delle varie network formate dalle regioni che gli corrispondono e la colorbar identificante il livello di connettività: dal più alto (rosso) al più basso (blu). Dall'alto: a sinistra l'intervallo 1 (range $[0.0330-0.1741]$ Hz) e a destra l'intervallo 2 (range $[0.0500-0.0758]$ Hz); in basso a sinistra l'intervallo 3 (range $[0.0233-0.0330]$ Hz) e a destra l'intervallo 4 (range $[0.0812-0.1]$ Hz); la quinta immagine è quella ottenuta con la tecnica del censoring, ovvero sovrapponendo al segnale una maschera binaria contenente valori nulli corrispondenti a istanti temporali in cui si è registrato un certo valore per movimento (superiore alla soglia considerata).

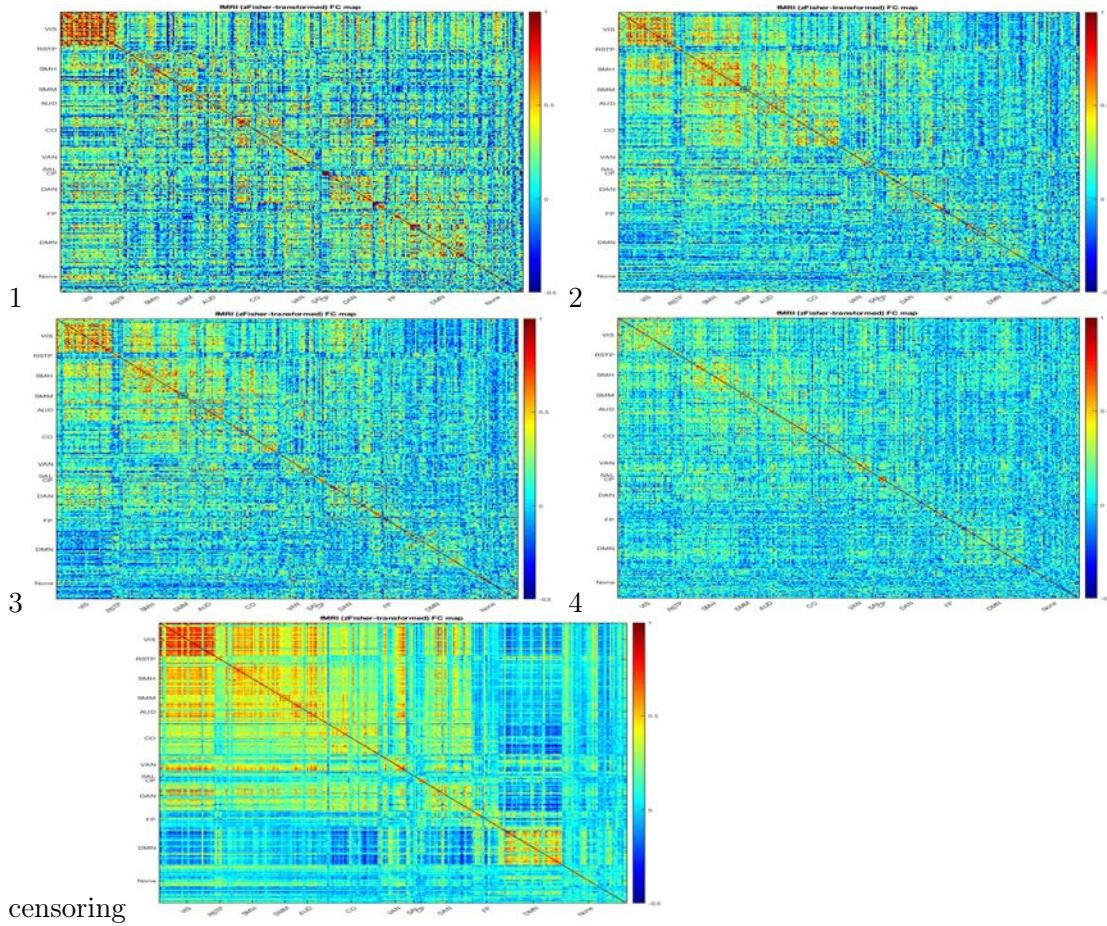


Figura 5.37: Matrici di correlazione censoring del soggetto 013 confrontata con matrici di fc derivanti da 4 diverse combinazioni degli intervalli di partenza mediati. Negli assi si riporta, per ogni matrice il nome delle varie network formate dalle regioni che gli corrispondono e la colorbar identificante il livello di connettività: dal più alto (rosso) al più basso (blu). Dall'alto: a sinistra l'intervallo 1 (range $[0.0330-0.1741]$ Hz) e a destra l'intervallo 2 (range $[0.0500-0.0758]$ Hz); in basso a sinistra l'intervallo 3 (range $[0.0233-0.0330]$ Hz) e a destra l'intervallo 4 (range $[0.0812-0.1]$ Hz); la quinta immagine è quella ottenuta con la tecnica del censoring, ovvero sovrapponendo al segnale una maschera binaria contenente valori nulli corrispondenti a istanti temporali in cui si è registrato un certo valore per movimento (superiore alla soglia considerata).

5.6 Wavelet e kmeans

Creando per ciascun soggetto un unico vettore che in coda contiene il contenuto tempo frequenza di ciascuna regione, è possibile applicare una clusterizzazione ai dati, come descritto nel capitolo dei Metodi, e si ottiene con $k=2$, una buona discriminazione, mostrata nella figura 5.38. Inoltre, come obiettivo si vuole visualizzare le network e in particolare

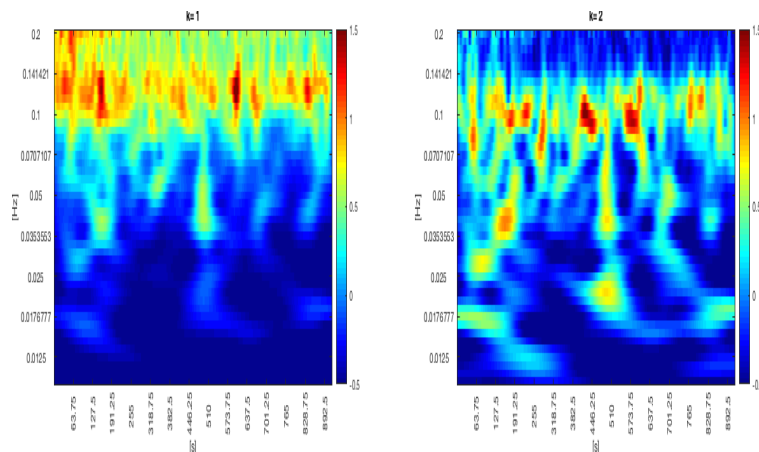


Figura 5.38: *Esempio di output del clustering applicato al contenuto informativo del soggetto 013.*

il valore massimo di correlazione di ognuna al fine di definire un intervallo di frequenza di appartenenza. Si opera secondo una doppia alternativa: i classici 8 intervalli definiti oppure creando una finestra di lunghezza pari a 4 (dei 44 livelli di frequenza originariamente trovati) che viene traslata a passi di due lungo il vettore delle frequenze. Quello che si osserva, una volta trovati i massimi valori di correlazione rispetto alle due tipologie di intervalli non è molto diverso. Per questo motivo si pensa di riportare i risultati graficati di uno dei due casi, in particolare della ormai nota discretizzazione secondo gli 8 livelli di frequenza.

Quello che si osserva per ciascun soggetto, in ciascuna network è l'intervallo in cui si ha il massimo valore di frequenza. In particolare, nelle figure: da 5.39 a 5.50

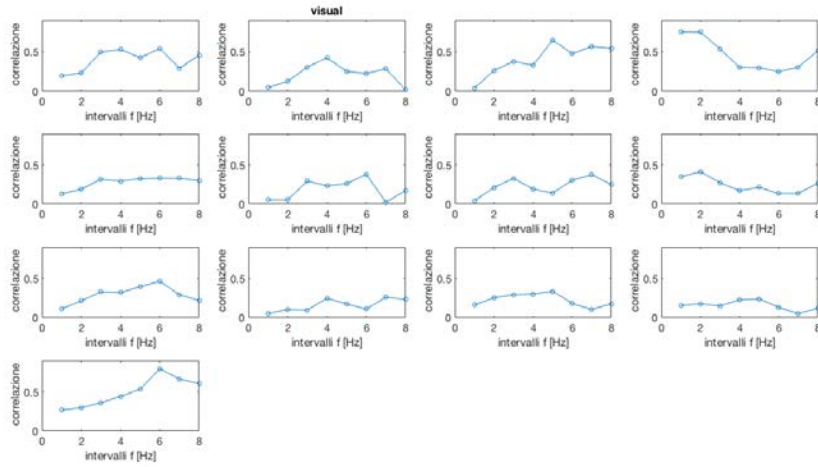


Figura 5.39: *Network Visual*. In questa immagine si mostrano i valori di correlazione di ogni soggetto (in ciascun pannello) per gli 8 intervalli di frequenza (asse delle ascisse). Brevemente, prima riga da sinistra a destra soggetti: 001, 002, 003 e 004; seconda riga da sinistra a destra, soggetti: 005, 006, 007 e 008; terza riga, da sinistra a destra, soggetti: 009, 010, 011 e 012; ultima riga soggetto 013.

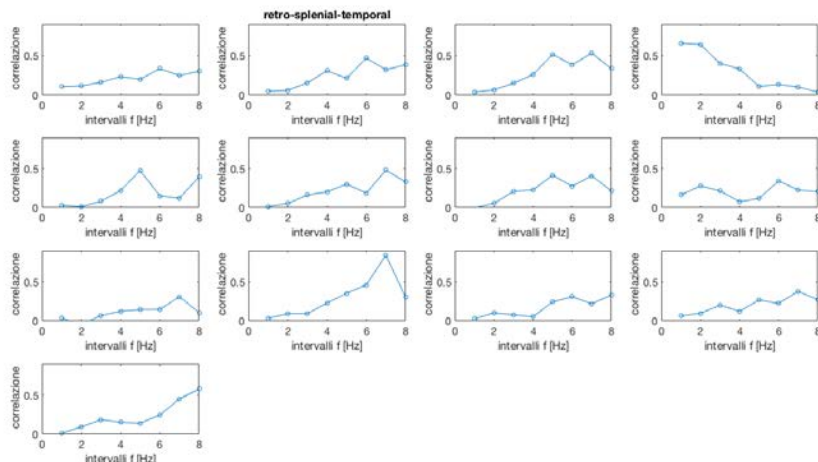


Figura 5.40: *Network retro Splenial Temporal*. In questa immagine si mostrano i valori di correlazione di ogni soggetto (in ciascun pannello) per gli 8 intervalli di frequenza (asse delle ascisse). Brevemente, prima riga da sinistra a destra soggetti: 001, 002, 003 e 004; seconda riga da sinistra a destra, soggetti: 005, 006, 007 e 008; terza riga, da sinistra a destra, soggetti: 009, 010, 011 e 012; ultima riga soggetto 013.

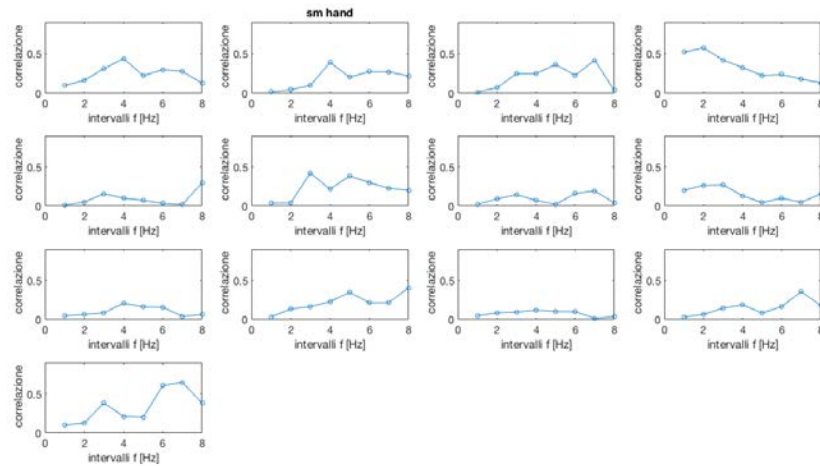


Figura 5.41: *Network Sm Hand*. In questa immagine si mostrano i valori di correlazione di ogni soggetto (in ciascun pannello) per gli 8 intervalli di frequenza (asse delle ascisse). Brevemente, prima riga da sinistra a destra soggetti: 001, 002, 003 e 004; seconda riga da sinistra a destra, soggetti: 005, 006, 007 e 008; terza riga, da sinistra a destra, soggetti: 009, 010, 011 e 012; ultima riga soggetto 013.

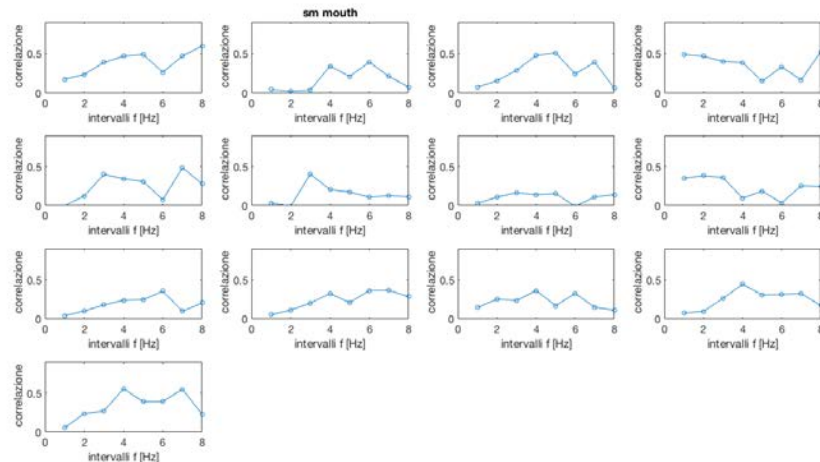


Figura 5.42: *Network Sm Mouth*. In questa immagine si mostrano i valori di correlazione di ogni soggetto (in ciascun pannello) per gli 8 intervalli di frequenza (asse delle ascisse). Brevemente, prima riga da sinistra a destra soggetti: 001, 002, 003 e 004; seconda riga da sinistra a destra, soggetti: 005, 006, 007 e 008; terza riga, da sinistra a destra, soggetti: 009, 010, 011 e 012; ultima riga soggetto 013.

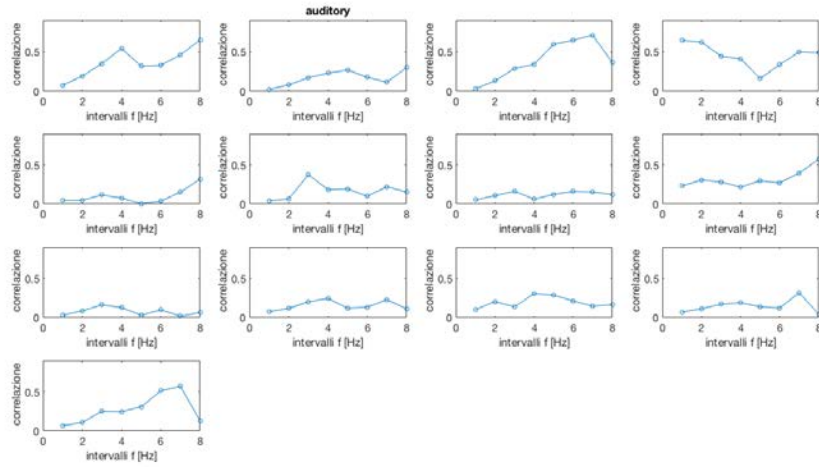


Figura 5.43: *Network Auditory*. In questa immagine si mostrano i valori di correlazione di ogni soggetto (in ciascun pannello) per gli 8 intervalli di frequenza (asse delle ascisse). Brevemente, prima riga da sinistra a destra soggetti: 001, 002, 003 e 004; seconda riga da sinistra a destra, soggetti: 005, 006, 007 e 008; terza riga, da sinistra a destra, soggetti: 009, 010, 011 e 012; ultima riga soggetto 013.

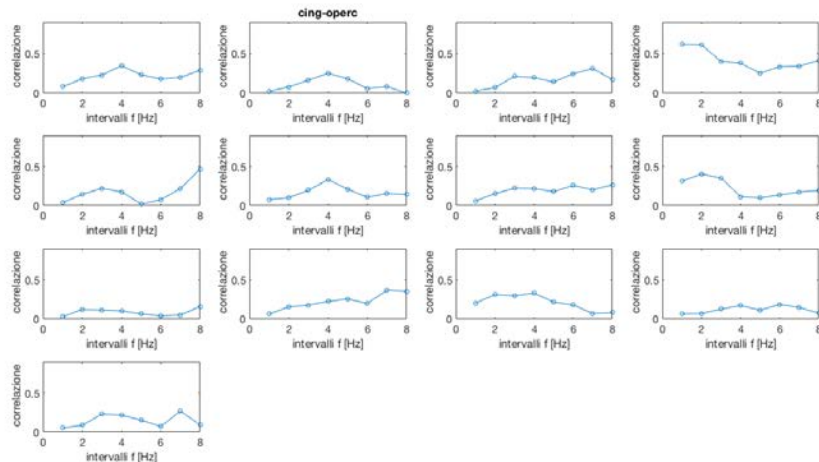


Figura 5.44: *Network Cingulo operc*. In questa immagine si mostrano i valori di correlazione di ogni soggetto (in ciascun pannello) per gli 8 intervalli di frequenza (asse delle ascisse). Brevemente, prima riga da sinistra a destra soggetti: 001, 002, 003 e 004; seconda riga da sinistra a destra, soggetti: 005, 006, 007 e 008; terza riga, da sinistra a destra, soggetti: 009, 010, 011 e 012; ultima riga soggetto 013.

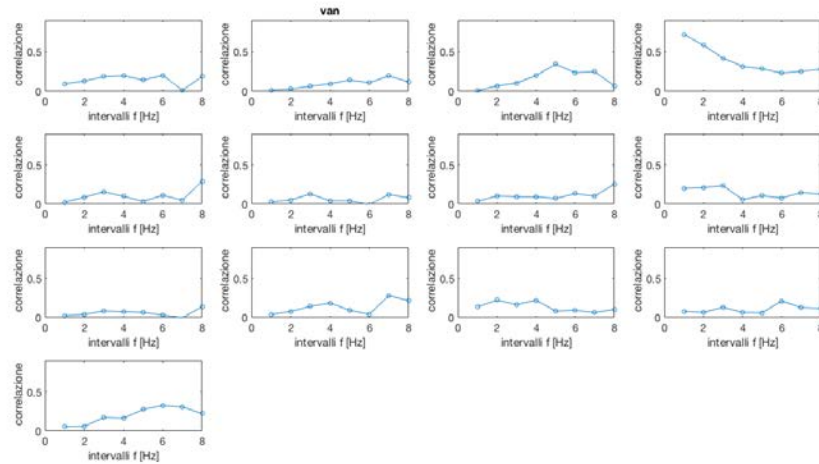


Figura 5.45: *Network Van*. In questa immagine si mostrano i valori di correlazione di ogni soggetto (in ciascun pannello) per gli 8 intervalli di frequenza (asse delle ascisse). Brevemente, prima riga da sinistra a destra soggetti: 001, 002, 003 e 004; seconda riga da sinistra a destra, soggetti: 005, 006, 007 e 008; terza riga, da sinistra a destra, soggetti: 009, 010, 011 e 012; ultima riga soggetto 013.

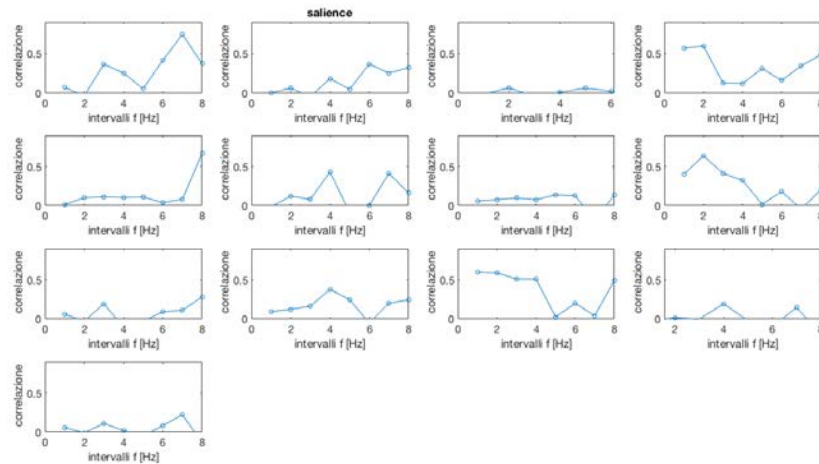


Figura 5.46: *Network Saliency*. In questa immagine si mostrano i valori di correlazione di ogni soggetto (in ciascun pannello) per gli 8 intervalli di frequenza (asse delle ascisse). Brevemente, prima riga da sinistra a destra soggetti: 001, 002, 003 e 004; seconda riga da sinistra a destra, soggetti: 005, 006, 007 e 008; terza riga, da sinistra a destra, soggetti: 009, 010, 011 e 012; ultima riga soggetto 013.

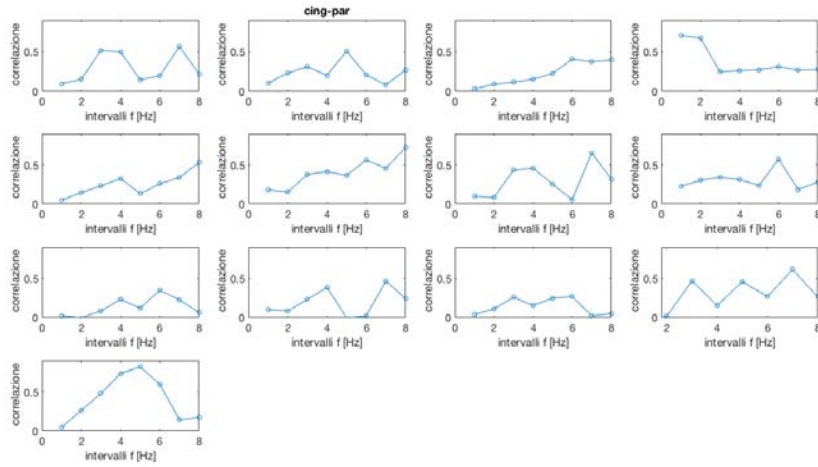


Figura 5.47: *Network Cingulo par.* In questa immagine si mostrano i valori di correlazione di ogni soggetto (in ciascun pannello) per gli 8 intervalli di frequenza (asse delle ascisse). Brevemente, prima riga da sinistra a destra soggetti: 001, 002, 003 e 004; seconda riga da sinistra a destra, soggetti: 005, 006, 007 e 008; terza riga, da sinistra a destra, soggetti: 009, 010, 011 e 012; ultima riga soggetto 013.

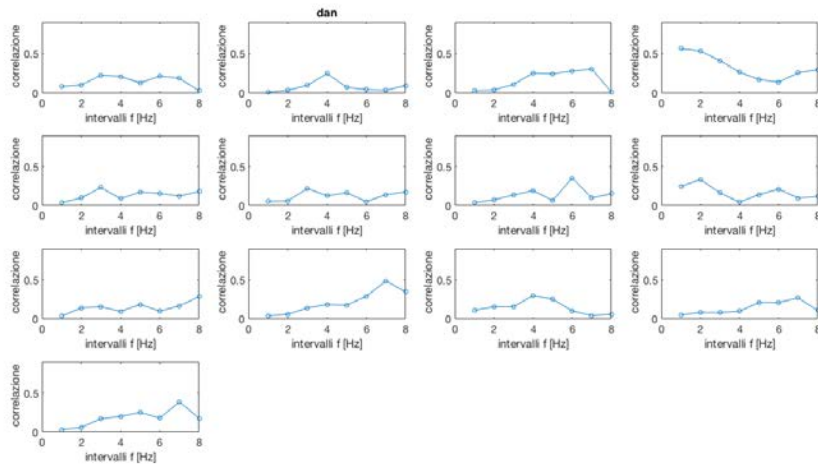


Figura 5.48: *Network Dan.* In questa immagine si mostrano i valori di correlazione di ogni soggetto (in ciascun pannello) per gli 8 intervalli di frequenza (asse delle ascisse). Brevemente, prima riga da sinistra a destra soggetti: 001, 002, 003 e 004; seconda riga da sinistra a destra, soggetti: 005, 006, 007 e 008; terza riga, da sinistra a destra, soggetti: 009, 010, 011 e 012; ultima riga soggetto 013.

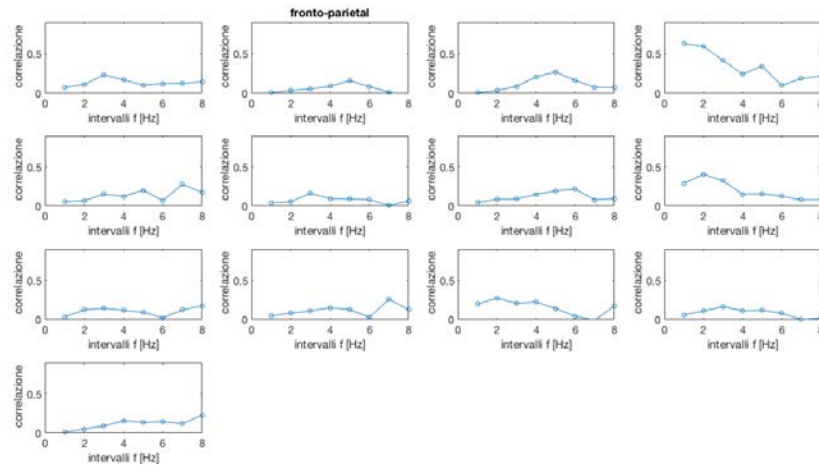


Figura 5.49: *Network Fronto parietal*. In questa immagine si mostrano i valori di correlazione di ogni soggetto (in ciascun pannello) per gli 8 intervalli di frequenza (asse delle ascisse). Brevemente, prima riga da sinistra a destra soggetti: 001, 002, 003 e 004; seconda riga da sinistra a destra, soggetti: 005, 006, 007 e 008; terza riga, da sinistra a destra, soggetti: 009, 010, 011 e 012; ultima riga soggetto 013.

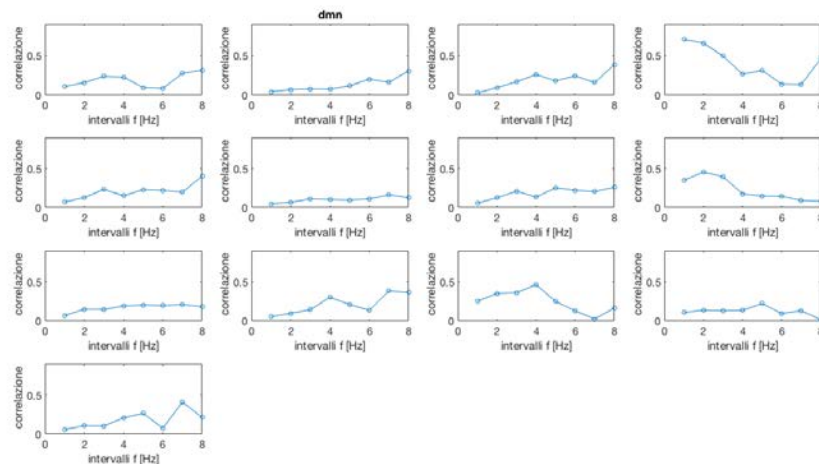


Figura 5.50: *Network Dmn*. In questa immagine si mostrano i valori di correlazione di ogni soggetto (in ciascun pannello) per gli 8 intervalli di frequenza (asse delle ascisse). Brevemente, prima riga da sinistra a destra soggetti: 001, 002, 003 e 004; seconda riga da sinistra a destra, soggetti: 005, 006, 007 e 008; terza riga, da sinistra a destra, soggetti: 009, 010, 011 e 012; ultima riga soggetto 013.

net	max valore di correlazione
	(per più soggetti)
visual	0.0177 - 0.0233 [Hz]
retro-splenial-temporal	0.0134-0.0177 [Hz]
sm hand	0.0330-0.0500 [Hz]
sm mouth	0.0330-0.0500 [Hz]
auditory	0.0134-0.0177 [Hz]
cing-operc	0.0330-0.0500 [Hz]
van	0.0134-0.0177 [Hz]
salience	0.0134-0.0177 [Hz]
cing-par	0.0134-0.0177 [Hz]
dan	0.0134-0.0177 [Hz]
fronto-parietal	0.0500-0.0933 [Hz]
dmn	0.0102-0.0154 [Hz]

Figura 5.51: Tabella dei gli intervalli di frequenza per cui si ha il massimo di correlazione di ogni network per più soggetti. A sinistra le net e a destra l'intervallo in questione.

Quello che si osserva, in relazione al fatto che si conosce la percentuale di roi escluse (perchè sovrapposte al tumore), è che in ogni network si identifica per un certo numero di soggetti (indicativamente più della metà) un intervallo di frequenza in cui cade il massimo valore di correlazione; questo intervallo, però, non prevede mai un massimo della correlazione per i soggetti che hanno le network più 'compromesse', ma le correlazioni di queste net trovano spesso il loro massimo valore almeno 1 o 2 intervalli di frequenza superiori o inferiori, quindi adiacenti. Si noti che il fatto che questi 1 o 2 intervalli di frequenza differenti dal principale (che è riportato nella tabella 5.39 per ogni net), di cui si parla, in realtà presentano delle caratteristiche ben chiare: ai livelli di frequenza superiori cadono i valori massimi di correlazione per le network dei soggetti a cui è stata eliminata una alta percentuale di roi (indicativamente dal 20 al 60%); questi livelli sono ad esempio, il 2,3, 4. Invece, appartengono ai valori di frequenze inferiori (in particolare dal 5,7,8) i massimi valori di correlazione identificati nelle network appartenenti a soggetti a cui stata eliminata una minima parte delle roi (indicativamente da 2 a massimo 18%).

5.7 Considerazioni su censoring e massimi di correlazione

Osservando il matrici di correlazione ottenute mediante censoring, si nota per ogni soggetto la presenza di valori massimi di correlazione per determinate network.

A ritroso, si conosce a che intervallo di frequenza ciascun soggetto ha il valore massimo per ogni network, quindi si può risalire in maniera grossolana all'intervallo di frequenza del censoring. Fatte le dovute eccezioni del caso, ovvero che si tratta di soggetti oncologici e tra cui ci sono i casi limite di soggetti in cui il tumore altera in maniera determinante le varie network.

Il soggetto 001 nel censoring mostra valori correlanti particolarmente spiccati per le network il cui valore massimo di correlazione è nell'intervallo 6 (range [0.0177-0.0233]Hz)

e 8 (range [0.0102-0.0134]Hz) di frequenze, e si vede una corrispondenza con quanto trovato nella (fig 5.25) in cui si reputa più simile alla FC ottenuta con il censoring quella appartenente all'intervallo [0.0330-0.1741]Hz.

Il soggetto 002 nel censoring mostra valori correlanti particolarmente spiccati per le network il cui valore massimo di correlazione è nell'intrevallo 8 (range [0.0102-0.0134] Hz)di frequenza, e si vede una corrispondenza con quanto trovato nella (fig 5.26) in cui si reputa più simile alla FC ottenuta con il censoring quella appartenente all'intervallo [0.0233-0.0330]Hz.

Il soggetto 003 nel censoring mostra valori correlanti particolarmente spiccati per le network il cui valore massimo di correlazione è nell'intervallo 5 (range [0.0233-0.0330] Hz)di frequenza, e si vede una corrispondenza con quanto trovato nella(fig 5.27) in cui si reputa più simile alla FC ottenuta con il censoring quella appartenente all'intervallo [0.0233-0.0330]Hz.

Il soggetto 004 nel censoring mostra valori correlanti particolarmente spiccati per le network il cui valore massimo di correlazione è nell'intervallo 1 (range [0.1741-0.200]Hz) di frequenza, e si vede una corrispondenza con quanto trovato nella (fig 5.28) in cui si reputa più simile alla FC ottenuta con il censoring quella appartenente all'intervallo [0.0330-0.1741]Hz.

Il soggetto 005 nel censoring mostra valori correlanti particolarmente spiccati per le network il cui valore massimo di correlazione è nell'intervallo 6 (range [0.0177-0.0233]Hz)8 (range [0.0102-0.0134]Hz) di frequenze, e si vede una corrispondenza con quanto trovato nella (fig 5.29) in cui si reputa più simile alla FC ottenuta con il censoring quella appartenente all'intervallo [0.0233-0.0330]Hz.

Il soggetto 006 nel censoring mostra valori correlanti particolarmente spiccati per le network il cui valore massimo di correlazione è nell'intrevallo 7 (range [0.0134-0.0177]Hz) di frequenza. Il soggetto 007 nel censoring mostra valori correlanti particolarmente spiccati per le network il cui valore massimo di correlazione è nell'intervallo 7(range [0.0134-0.0177]Hz) e 8 (range [0.0102-0.0134]Hz) di frequenze.

Il soggetto 008 nel censoring mostra valori correlanti particolarmente spiccati per le network il cui valore massimo di correlazione è nell'intervallo 2 (range [0.0933-0.1741]Hz di frequenza.

Il soggetto 009 nel censoring mostra valori correlanti particolarmente spiccati per le network il cui valore massimo di correlazione è nell'intervallo 8 (range [0.0102-0.0134] Hz)di frequenza.

Il soggetto 010 nel censoring mostra valori correlanti particolarmente spiccati per le network il cui valore massimo di correlazione è nell'intervallo 7(range [0.0134-0.0177]Hz) di frequenza, e si vede una corrispondenza con quanto trovato nella (fig 5.34) in cui si reputa più simile alla FC ottenuta con il censoring quella appartenente all'intervallo [0.0233-0.0330]Hz.

Il soggetto 011 nel censoring mostra valori correlanti particolarmente spiccati per le network il cui valore massimo di correlazione è nell'intervallo 4 (range[0.0330-0.0500]Hz)di frequenza, e si vede una corrispondenza con quanto trovato nella (fig 5.35 in cui si reputa più simile alla FC ottenuta con il censoring quella appartenente all'intervallo [0.0233-

0.0330]Hz.

Il soggetto 012 nel censoring mostra valori correlanti particolarmente spiccati per le network il cui valore massimo di correlazione è nell'intervallo 5 (range [0.0233-0.0330]Hz) , 6 (range [0.0177-0.0233]Hz) e 7 (range [0.0134-0.0177]Hz) di frequenze, e si vede una corrispondenza con quanto trovato nella (fig 5.36 in cui si reputa più simile alla FC ottenuta con il censoring quella appartenente all'intervallo [0.0233-0.0330]Hz).

Il soggetto 013 nel censoring mostra valori correlanti particolarmente spiccati per le network il cui valore massimo di correlazione è nell'intervallo 6 (range [0.0177-0.0233]Hz) e 8 (range [0.0102-0.0134]Hz) di frequenze. Si precisa come, per ogni soggetto gli intervalli qui scritti corrispondono agli intervalli in cui si ha il massimo di correlazione per più network, per cui si può pensare che avvicinarsi al censoring per ogni soggetto si può' secondo questa logica, ovvero considerando il range di frequenza per cui più net presentano valore massimo, per ciascun soggetto.

Conclusioni

Il presente lavoro di tesi ha come obiettivo l'identificazione di un range di frequenze in cui esaminare la connettività funzionale in pazienti con glioma. Una prima valutazione delle frequenze ottenute dall'analisi Wavelet riflette la difficoltà di gestire informazioni derivanti da un campione così eterogeneo e complesso, quindi, trova giustificazione l'aver escluso dalle ipotesi di lavoro un'analisi tempo-frequenza basata su trasformata Wavelet discreta perchè troppo rigida. Nella successiva discretizzazione si tiene conto della diversità dei segnali dei soggetti e dopo l'applicazione di metodi di clusterizzazione non supervisionata (kmeans) e di metodi basati sulla somiglianza tra segnali, la scelta dell'applicazione della PCA è quella che permette in maniera robusta di evidenziare le componenti principali sottese ai segnali su cui basarsi per definire gli 8 intervalli di frequenza.

Considerando la correlazione fra le regioni di ogni soggetto per diversi intervalli di frequenza individuati emerge che questi intervalli riflettono i legami che si instaurano tra le regioni di una network e le regioni appartenenti a network diverse, in maniera differente. Si è visto come per alcuni soggetti, in determinate network, i legami intra-net ad alte frequenze siano più forti mentre alle frequenze più basse perdono intensità a vantaggio dei legami extra-net che si rafforzano. Per altri soggetti, invece, si evidenziano caratteristiche opposte dove le connessioni intra-net sono più forti a intervalli minori di frequenza e le extra-net a intervalli maggiori. Sulla base di tali considerazioni si riesce a dire che una possibile esclusione di alcuni degli intervalli di frequenza non può essere fatta a priori perchè ogni livello di frequenza riflette caratteristiche distinte; quello che si fa è individuare quale di questi siano significativamente informativi per più net e per la maggioranza di soggetti, si considerano cioè i valori massimi di correlazione.

Per ogni network si cerca di individuare, a livello di singolo soggetto, l'intervallo di frequenza entro cui si ha il massimo valore di correlazione. In questo modo si discrimina tra i diversi intervalli e solo 3 restano esclusi, mentre si evidenzia come per più la metà delle network esiste un unico intervallo di riferimento.

Nel tentativo di esaminare l'affidabilità dei risultati ottenuti per i diversi livelli di frequenza, si tiene conto della tecnica del censoring per valutare la potenziale presenza di connessioni spurie dovute a effetti di movimento che persistono nonostante la motion correction. La tecnica del censoring, infatti, permette di ottenere matrici Fc private dei volumi nei cui corrispondenti istanti temporali il soggetto si è mosso, quindi prive di artefatti. Confrontando le matrici così ottenute con le matrici Fc valutate mediando gli

intervalli che dalle precedenti considerazioni sono stati definiti più significativi, si nota una certa corrispondenza tra esse.

Per quanto riguarda la corrispondenza delle matrici F_c ottenute mediando gli intervalli e quelle ottenute con il metodo censoring, per quasi il 50% dei soggetti, infatti, si verifica che nel range di frequenza 0.0233-0.0330 Hz c'è corrispondenza tra le net costruite sulla base dei due approcci. Il risultato sperimentale sembra suggerire che in questo specifico intervallo la Wavelet possa essere un'alternativa rapida al metodo censoring e che potrebbe essere applicata al caso di soggetti la cui patologia non permette l'esecuzione di task per l'esame della fMRI e al caso di soggetti i cui dati sono compromessi da movimento e per cui l'eliminazione di molti volumi renderebbe il dato troppo povero.

Per ultima cosa, si riporta un'osservazione ulteriore riguardante la ricerca dei livelli di frequenza ottimi basata sui valori massimi di correlazione. Si individua un livello di frequenza per ogni soggetto in cui si mostrano le correlazioni maggiori per le sue network; evidenze nei risultati mostrano come, considerando le informazioni riguardanti le net alterate del singolo soggetto, si identificano per quelle più compromesse (indicativamente con meno del 50-60% di roi eliminate) intervalli di frequenza più alti e per quelle meno compromesse (indicativamente con meno del 18% di roi eliminate) intervalli a frequenze inferiori, rispetto al livello identificato per il soggetto.

In generale quindi, incide sui legami di correlazione identificati il fatto di avere una net più o meno compromessa e questo sembra riflettersi sulla scelta di intervalli diversi (maggiori o minori) rispetto a quello caratterizzante la maggior parte delle correlazioni del singolo soggetto. Si considera comunque, negli eventuali sviluppi futuri di porre attenzione su quest'ultimo aspetto confrontando quanto appena esposto nelle singole net direttamente nell'analisi di correlazione dei coefficienti Wavelet; si considera altresì di prendere in considerazione anche il caso di soggetti sani per l'aspetto riguardante la variazione dei legami intra-net in relazione alla grandezza della net stessa, al fine di verificare la corrispondenza degli intervalli scelti. Tali variazioni potrebbero essere ad esempio quantificate utilizzando misure derivate dall'analisi dei grafi.

Inoltre, la conoscenza dei livelli di frequenza in cui si ha un elevato valore di correlazione sembra confermare, a posteriori, l'identificazione del range di frequenze ritenuto più informativo e affidabile; questo perchè il livello di cui si parla coincide per quasi tutti i soggetti con quello identificante la corrispondenza tra le matrici F_c e quelle ottenute con censoring.

Appendice

PCA

La Principal Component Analysis (PCA) è uno strumento utilizzato nella moderna analisi di dati riguardanti diversi campi di ricerca: dalle neuroscienze alla computer graphic. Essa è un metodo relativamente semplice, non parametrico, per l'estrazione di informazioni rilevanti da dati di difficile interpretazione. L'idea alla base della PCA è di ridurre la dimensionalità del data set in cui sono presenti un gran numero di variabili correlate, mantenendo quanta più varianza possibile nei dati. La riduzione viene fatta passando a un nuovo set di variabili, le componenti principali, incorrelate tra loro e ordinate in modo che le prime mantengano la maggior parte della varianza presente in tutte le variabili originali. L'obiettivo della PCA è di trovare una base vettoriale alternativa, combinazione lineare della base originale, che meglio esprima le proprietà del data set, filtrando il rumore e rivelando la struttura prima nascosta dei dati. Il termine lineare è molto importante: la PCA infatti pone il vincolo della linearità. Questa assunzione restringe il set di basi potenziali e semplifica notevolmente il problema, la PCA semplicemente ri-esprime i dati come una combinazione lineare dei suoi vettori base.

Sia X una matrice $n \times m$ in cui ogni colonna è la misurazione in un istante temporale del fenomeno fisico, e sia Y un'altra matrice $m \times n$ prodotta da una trasformazione P sul data set che si sta considerando.

$$PX = Y \quad (1)$$

l'equazione (1) rappresenta un cambio di base e si può interpretare come una trasformazione da X a Y per mezzo di P , oppure come una rotazione geometrica secondo la matrice P , oppure si può vedere P come un set di nuovi vettori base (disposti per righe) che esprimono le colonne di X . Quest'ultima interpretazione si vede esplicitando il prodotto

$$PX = [p_1 \dots p_m]^T [x_1 \dots x_n]$$

$$Y = \begin{bmatrix} p_1 x_1 & \dots & p_1 x_n \\ \vdots & & \vdots \\ p_m x_1 & \dots & p_m x_n \end{bmatrix}$$

Per ogni colonna di Y

$$Y = [p_1 x_1 \dots p_m x_1]$$

Ogni coefficiente di y_i il prodotto esterno di x_i con la riga corrispondente di P . In altre parole il j -esimo coe

In un modello a n dimensioni, la PCA trasforma i dati in un nuovo sistema di coordinate in cui la varianza maggiore per ogni proiezione dei dati è posta nella prima coordinata (la prima componente principale), la seconda varianza più grande nella seconda componente e così via fino alla n -esima. L'informazione di interesse è posta nelle prime k componenti, con k che va deciso caso per caso a seconda del data set.

LA MATRICE DI COVARIANZA:

La varianza è definita come

$$\sigma^2 = \frac{1}{n} \sum_i a_i^2 \quad (2)$$

Mentre la covarianza tra due misure, ad esempio, è definita come

$$\sigma_{ab}^2 = \frac{1}{n} \sum_i a_i b_i \quad (3)$$

La covarianza misura il grado di relazione lineare tra le variabili ed è tanto maggiore quanto più i dati sono incorrelati tra loro. Il suo valore assoluto misura il grado di ridondanza dei dati.

Prendendo in considerazione una serie di vettori di dati

$$[x_1, \dots, x_n]$$

si ottiene una matrice x in cui ogni riga corrisponde a tutte le misure di un particolare tipo (uno stesso sensore ad esempio), ogni colonna invece è un set di misure di una particolare osservazione. La matrice di covarianza per X è definita con

$$C_x = \frac{1}{n} (X X^T) \quad (4)$$

Questa matrice ha tre importanti proprietà:

- È una matrice simmetrica $m \times m$.
- I valori posti sulla diagonale corrispondono alla varianza tra i vari tipi di misura (le righe di X).
- I valori posti al di fuori della diagonale corrispondono alla covarianza tra i tipi di misura.

L'obiettivo è massimizzare la varianza nelle direzioni contenenti le informazioni significative (diagonale della matrice C_x) e minimizzare la ridondanza dei dati e il rumore (elementi di non diagonale di C_x). Bisogna trasformare la matrice di covarianza in una matrice diagonale

$$C_y$$

i cui valori sulla diagonale principale sono ordinati secondo la varianza. Si assume che i vettori base

$$p_1, \dots, p_m$$

della matrice di trasformazione siano ortonormali. In uno spazio a molte dimensioni i passi da eseguire sono: 1. Scegliere una direzione normalizzata nello spazio a m dimensioni, in cui la varianza di X sia massimizzata e assegnare a p_1 il vettore risultante. 2. Trovare un'altra direzione in cui la varianza è massimizzata; a causa della condizione di ortonormalità, cercare tra le direzioni ortogonali a quelle già scelte ed assegnare il vettore p_2 . 3. Creare in questo modo m vettori.

La matrice P risultante conterrà le componenti principali ordinate per riga. L'idea alla base della costruzione di P è di assegnare ad ogni riga p_i un autovettore. Questa operazione è possibile grazie ai teoremi [1] e [2].

Teorema .1. *Una matrice è simmetrica se e solo se è ortogonalmente diagonalizzabile.*

Teorema .2. *Una matrice simmetrica A è diagonalizzata da una matrice E composta da autovettori ortonormali di A .*

La matrice diagonale C_y ottenuta diagonalizzando la C_x tramite la matrice P così costruita, contiene nell' i -esimo elemento della sua diagonale la varianza della matrice X dei dati lungo p_i , che è anche l'autovalore associato al vettore p_i . A questo punto il calcolo della PCA si riduce ad eseguire la proiezione di X sulle componenti principali che meglio rappresentano i dati.

LA SCELTA DELLE COMPONENTI PRINCIPALI

Nelle applicazioni pratiche non è così facile capire quali componenti tenere in considerazione e quali scartare. Scegliendo solo la prima PC o le prime m con un m troppo piccolo, si rischia di perdere informazioni importanti; se invece la scelta è di tenere troppe PC, si mantiene buona parte del rumore e delle informazioni indesiderate, vanificando l'uso della PCA. Il criterio più diffuso consiste nello scegliere la percentuale della varianza totale che si desidera mantenere (valori tipici sono 80%-90%) e sommare i valori di varianza associati alle varie PC fino al raggiungimento della percentuale prefissata. Il numero di elementi sommati corrisponde al numero m di PC da tenere.

Bibliografia

- [1] Agosta, F., Pievani, M., Copetti, M. (2011). Resting state fMRI in Alzheimer's disease: beyond the default mode network. *Neurobiology of Aging*, vol. 33, no. 8.
- [2] Auer, D. (2008). Spontaneous low-frequency blood oxygenation level-dependent fluctuations and functional connectivity analysis of the "resting" brain. *Magnetic Resonance Imaging* 26.
- [3] Avants, Brian B., Nicholas J. Tustison, Gang Song, et al. (2011). "A reproducible evaluation of ANTs similarity metric performance in brain image registration". In: *NeuroImage* 54.3, pp. 2033–2044. ISSN : 10538119. DOI :10.1016/j.neuroimage.2010.09.025.
- [4] 22. Akhondi-Asl, A., et al., Whole Brain Group Network Analysis Using Network Bias and Variance Parameters. *Proc IEEE Int Symp Biomed Imaging*, 2012. 2012: p. 1511-1514.
- [5] Bertoldo, A. (2012). *Appunti del corso di neuroingegneria*. Università degli Studi di Padova.
- [6] Biswal, B., Di, X. (2014). Identifying the default mode network structure using the dynamic causal modeling on resting-state functional magnetic resonance imaging. *Neuroimage* 86.
- [7] Biswal, B., Yetkin, F., Haughton, V. (1995). Functional connectivity in the motor cortex of resting human brain using echo-planar MRI. *Magn. Reson. Med.* 34 (4).
- [8] Bullmore, E. and O. Sporns, Complex brain networks: graph theoretical analysis of structural and functional systems. *Nat Rev Neurosci*, 2009. 10(3): p. 186-98.
- [9] Butts, C.T., Revisiting the foundations of network analysis. *Science*, 2009. 325(5939): p. 414-6.
- [10] Buckner, R.L. and J.L. Vincent, Unrest at rest: Default activity and spontaneous network correlations. *NeuroImage*, 2007. 37
- [11] Buxton, R., Wong, E., Frank, L. (1998). Dynamics of blood flow and oxygenation changes during brain activation: the balloon model. *Magnetic resonance in medicine*.

- [12] 26. Chang, C. and G.H. Glover, Effects of model-based physiological noise correction on default mode network anti-correlations and correlations. *Neuroimage*, 2009. 47(4): p. 1448-59.
- [13] Diana C.Ghinda, Jin-Song Wu, Niall W. Duncan, George Northoff. how much is enough-can resting state fMRI provide a demarcation for neurosurgical resection in glioma?.
- [14] Ed Bullmore, J. Fadili, Michael Breakspear, Raymond Salvador, John Suckling, Michael Bramer, 2003. Wavelets and statistical analysis of functional magnetic resonance images of the human brain.
- [15] E Bullmore, J. Fadili, Maximv et al., in *Neuroimage*, 2004. Wavelets and functional magnetic resonance imaging of the human brain.
- [16] Fonov V, Evans AC, Botteron K, Almli CR, McKinstry RC, Collins DL, et al. (2011) Unbiased average age-appropriate atlases for pediatric studies. *Neuroimage* 54:313–327. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2010.07.033> PMID:20656036
- [17] Friston, K., Frith, C., Frackowiak, R., 1993a. Time-dependent changes in effective connectivity measured with pet. *Human Brain Mapping* 1 (1), 69–79.
- [18] Friston, K. J., Frith, C. D., Liddle, P. F., Frackowiak, R. S., Jan 1993b. Functional connectivity: the principal-component analysis of large (PET) data sets. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 13, 5–14.
- [19] Friston, K., 1994. Functional and effective connectivity in neuroimaging: a synthesis. *Human Brain Mapping* 2 (1-2), 56–78.
- [20] Friston, K., 1994. Functional and effective connectivity in neuroimaging: a synthesis. *Human Brain Mapping* 2 (1-2), 56–78.
- [21] Friston, K., Holmes, A., Worsley, K., Poline, J., Frith, C., Frackowiak, R., et al., 1995. Statistical parametric maps in functional imaging: a general linear approach. *Human brain mapping* 2 (4), 189–210.
- [22] Friston, K., 1995. Functional and effective connectivity in neuroimaging: A synthesis. *Human Brain Mapping* 2, 56–78.
- [23] Friston, K., 2002b. Beyond phrenology: what can neuroimaging tell us about distributed circuitry? *Annual review of neuroscience* 25 (1), 221–250.
- [24] Friston, K., Penny, W., Phillips, C., Kiebel, S., Hinton, G., Ashburner, J., 2002. Classical and bayesian inference in neuroimaging: theory. *NeuroImage* 16 (2), 465–483.
- [25] Friston, K. J., Nov 2003. Learning and inference in the brain. *Neural Netw* 16, 1325–1352.

- [26] Friston, K., Ashburner, J., Kiebel, S., Nichols, T., Penny, W., Corporation, E., 2007. Statistical parametric mapping: the analysis of functional brain images. Elsevier/Academic Press.
- [27] Friston, K., Ashburner, J., Kiebel, S., Nichols, T., Penny, W., Corporation, E., 2007. Statistical parametric mapping: the analysis of functional brain images. Elsevier/Academic Press.
- [28] Fox, M.D. and M.E. Raichle, Spontaneous fluctuations in brain activity observed with functional magnetic resonance imaging. *Nat Rev Neurosci*, 2007. 8(9): p. 700-711.
- [29] Gallo, A., Esposito, F., Sacco, R. (2012). Visual resting-state network in Relapsing-Remitting MS with and without previous optic neuritis. *Neurology*, vol. 79, no. 14.
- [30] 28. Goelman, G., N. Gordon, and O. Bonne, Maximizing negative correlations in resting- state functional connectivity MRI by time-lag. *PLoS One*, 2014. 9(11): p. e111554.
- [31] Gleiser, P.M. and V.I. Spoormaker, Modelling hierarchical structure in functional brain networks. *Philos Trans A Math Phys Eng Sci*, 2010. 368(1933): p. 5633-44.
- [32] Gordon, Evan M. et al. (2016). "Generation and Evaluation of a Cortical Area Parcellation from Resting-State Correlations". In: *Cerebral Cortex* 26.1, pp. 288– 303. ISSN : 14602199. DOI : 10.1093/cercor/bhu239.
- [33] Greicius, M., Menon, V. (2004). Default mode activity during a passive sensory task: uncoupled from deactivation but impacting activation . *Cogn. Neurosci.*, 16.
- [34] Greicius, M., Krasnov, B., Reiss, A., Menon, V. (2003). Functional connectivity in the resting brain: a network analysis of the default mode hypothesis. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* ,100.
- [35] Greicius, M., Supekar, K., Menon, V., Dougherty, R. (2009). Resting-state functional connectivity reflects structural connectivity in the Default Mode Network. *Cerebral Cortex*, 19.
- [36] He, B. e. (2007). Breakdown of functional connectivity in frontoparietal networks underlie behavioral deficits in spatial meglel. *Neuron* 53.
- [37] 19. Honey, C.J., et al., Predicting human resting-state functional connectivity from structural connectivity. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2009. 106(6): p. 2035-40.
- [38] Huettel, S., Song, A., McCarthy, G., 2004. Functional Magnetic Resonance Imaging, 2nd Edition. Sinauer Associates.
- [39] Jo HJ, Gotts SJ, Reynolds RC, et al. Effective Preprocessing Procedures Virtually Eliminate Distance-Dependent Motion Artifacts in Resting State FMRI. *J Appl Math.* 2013;2013:10.1155/2013/935154.

- [40] Kandel, E., Schwartz, J., Jessell, T., 1994. *Principi di Neuroscienze*, 2nd Edition. CEA.
- [41] Kandel, E., Schwartz, J., Jessell, T., 2000. *Principles of Neuronal Scienze*, 4th Edition. McGraw-Hill Medical.
- [42]
- [43] Martijn P. van den Heuvel, Hilleke E. Hulshoff Poll. Exploring the brain network: a review on resting-state fMRI functional connectivity.
- [44] Michael G. Hart, Stephen J. Price John Suckling (2016) Connectome analysis for pre-operative brain mapping in neurosurgery, *British Journal of Neurosurgery*, 30:5, 506-517, DOI: 10.1080/02688697.2016.1208809
- [45] Moore, T., Armstrong, K. M., Jan 2003. Selective gating of visual signals by microstimulation of frontal cortex. *Nature* 421, 370–373.
- [46] Motter, B. C., Sep 1993. Focal attention produces spatially selective processing in visual cortical areas V1, V2, and V4 in the presence of competing stimuli. *J. Neurophysiol.* 70, 909–919.
- [47] Murray, S., Wojciulik, E., 2004. Attention increases neural selectivity in the human lateral occipital complex. *Nature Neuroscience* 7 (1), 70–74.
- [48] Mehta, A. D., Ulbert, I., Schroeder, C. E., Apr 2000. Intermodal selective attention in monkeys. I: distribution and timing of effects across visual areas. *Cereb. Cortex* 10, 343–358.
- [49] Nir, Y., Hasson, U., Levy, I., Yeshurun, Y., Malach, R. (2006). Wide-spread functional connectivity and MRI fluctuations in human visual cortex in the absence of visual stimulations. *NeuroImage*, vol. 30, no. 4.
- [50] Nir, Y., Levy, I., al., e. (2006). Widespread functional connectivity and fMRI fluctuations in human visual cortex in the absence of visual stimulation. *Neuroimage*, 30 .
- [51] Ogawa, S. (1990). Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*.
- [52] Olson, I. R., Chun, M. M., Allison, T., Jul 2001. Contextual guidance of attention: human intracranial event-related potential evidence for feed-back modulation in anatomically early temporally late stages of visual processing. *Brain* 124, 1417–1425.
- [53] Price, C. J., Friston, K. J., Oct 2002. Degeneracy and cognitive anatomy. *Trends Cogn. Sci. (Regul. Ed.)* 6, 416–421.

- [54] Pizzolato, M., 2008. Generazione di mappe topografiche eeg da co- registrazioni eeg-fmri. Master's thesis, Universit'a degli studi di Padova, Dipartimento di Ingneria dell'Informazione.
- [55] Sophie Achard, Raymond Salvador, Brandon Whitcer, John Suckling, Ed Bullmore. Journal of Neurocience, 2006. A resilient, low-frequency, small-world human brain functional network with highly connected association cortical hubs.
- [56] S. Qian and D. Chen, Joint Time-Frequency Analysis, Methods and Applications. Academic Press, Dec 2011.
- [57] Michael G.Hart, Stephen J.Prince John Suckling, 22 luglio 2016 (British Journal of neurosurgery) "connectome analysis for pre-operative brain mapping in neurosurgery".
- [58] Paul A. Yushkevich, Joseph Piven, Heather Cody Hazlett, Rachel Gimpel Smith, Sean Ho, James C. Gee, and Guido Gerig. User-guided 3D active contour segmentation of anatomical structures: Significantly improved efficiency and reliability. Neuroimage 2006 Jul 1;31(3):1116-28.
- [59] Raichle, M., Mintun, M. (2006). Brain work and brain imaging. Annual Review of Neuroscience, 29.
- [60] Raichle, M., MacLeod, A., Snyder, A., Powers, W., al., e. (2001). A default mode of brain function. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. (98).
- [61] Rocca, M., Esposito, F., Valasina, P., Pagani, E. (2011). Extra-visual functional and structural connection abnormalities in Leber's hereditary optic neuropathy. PLoS ONE, vol. 6, no.
- [62] 25. Rubinov, M. and O. Sporns, Weight-conserving characterization of complex functional brain networks. Neuroimage, 2011. 56(4): p. 2068-79.
- [63] 10. Rubinov, M. and O. Sporns, Complex network measures of brain connectivity: uses and interpretations. Neuroimage, 2010. 52(3): p. 1059-69.
- [64] Sacco, R., Bonavita, S., Esposito, F., Tedeschi, G., Gallo, A. (2013). The contribution of Resting State Networks to the Study of Cortical Reorganization in MS. Multiple Sclerosis International.
- [65] Sacco, R., Bonavita, S., Esposito, F., Tedeschi, G., Gallo, A. (2013). The contribution of Resting State Networks to the Study of Cortical Reorganization in MS. Multiple Sclerosis International.
- [66] 23. Simpson, S.L., F.D. Bowman, and P.J. Laurienti, Analyzing complex functional brain networks: Fusing statistics and network science to understand the brain*dagger. Stat Surv, 2013. 7: p. 1-36.

- [67] Spurious but systematic correlations in functional connectivity MRI networks arise from subject motion Jonathan D Power^a, Kelly A Barnes^a, Abraham Z Snyder^{a,b}, Bradley L Schlaggar^{a,b,c,d}, and Steven E Petersen^{a,b,d,e} ^aDept. of Neurology, Washington University School of Medicine ^bDept. of Radiology, Washington University School of Medicine ^cDept. of Pediatrics, Washington University School of Medicine ^dDept. of Anatomy Neurobiology, Washington University School of Medicine ^eDept. of Psychology, Washington University in Saint Louis.
- [68] Sumowski, J., Wylie, G., Leavitt, V. e. (2013). Default network activity is a sensitive and specific biomarker of memory in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis*, vol. 19, no. 2.
- [69] S. Mallat, *A wavelet tour of signal processing*. Academic Press, 3 ed., Dec 2008.
- [70] Smith, Stephen M., Mark Jenkinson, et al. (2004). “Advances in functional and structural MR image analysis and implementation as FSL”. In: *NeuroImage*. Vol. 23. SUPPL. 1, S208–S219. DOI : 10.1016/j.neuroimage.2004.07.051.
- [71] Stam, C.J. and J.C. Reijneveld, *Graph theoretical analysis of complex networks in the brain*. *Nonlinear Biomedical Physics*, 2007. 1: p. 3-3.
- [72] Stephan, K., Friston, K., 2010a. Analyzing effective connectivity with functional magnetic resonance imaging. *Wiley Interdisciplinary Reviews: Cognitive Science* 1 (3), 446–459.
- [73] Stephan, K., Friston, K., Penny, W., 2005. Computing the objective function in dcm.
- [74] Stephan, K. E., Dec 2004. On the role of general system theory for functional neuroimaging. *J. Anat.* 205, 443–470.
- [75] Stephan, K. E., Friston, K. J., 2010b. Analyzing functional and effective connectivity with fmri. In: Ullsperger, M., Debener, S. (Eds.), *Simultaneous EEG and fMRI: Recording, Analysis, and Application*. Oxford University Press, Oxford, pp. 251–267.
- [76] Daniele Zucchetto, relatore Andrea Zanella. Design, implementation and testing of QoE-optimization mechanism for HTTP-based video flows. *Tesi magistrale in telecomunicazione*.
- [77] van den Heuvel, M.P. and H.E. Hulshoff Pol, Exploring the brain network: a review on resting-state fMRI functional connectivity. *Eur Neuropsychopharmacol*, 2010. 20(8)
- [78] Van Eimeren, T., et al., Dysfunction of the default mode network in Parkinson disease: a functional magnetic resonance imaging study. *Arch Neurol*, 2009. 66(7): p. 877-83