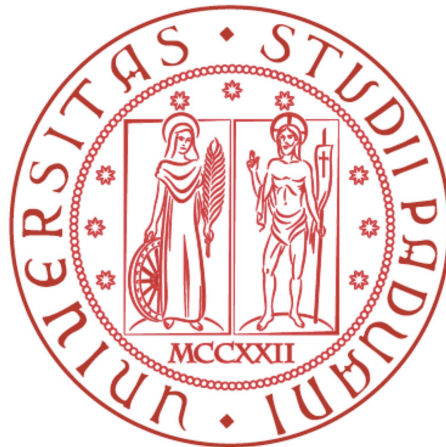


UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA

DIPARTIMENTO DI INGEGNERIA DELL'INFORMAZIONE

Corso di Laurea in Bioingegneria

Tesi di Laurea Magistrale



**ANALISI FRATTALE DI NEUROIMMAGINI DI RISONANZA MAGNETICA
PER LA CARATTERIZZAZIONE DI PAZIENTI PSICHIATRICI**

Relatore:
Chiar.ma Prof.ssa Alessandra Bertoldo

Correlatore:
Dott. Letizia Squarcina

Laureando: Alberto De Luca

A.A. 2012/2013

1	Il cervello e la patologia psichiatrica	7
1.1	Cenni di anatomia.....	7
1.2	Schizofrenia e disturbo bipolare.....	9
2	Risonanza Magnetica.....	13
2.1	Introduzione	13
2.2	Sequenze e segnale T1	19
2.2.1	Sequenza Spin-Echo.....	19
2.2.2	Sequenza Inversion Recovery	21
2.3	Sequenze e segnale DTI	21
2.4	Indici DTI.....	27
3	Teoria dei Frattali.....	29
3.1	Premessa	29
3.2	Cenni di geometria frattale	29
3.2.1	Spazio metrico.....	29
3.2.2	Misura di Hausdorff.....	30
3.2.3	Teoria delle Dimensioni.....	31
3.2.4	Dimensioni metriche – Misura di Hausdorff nella Teoria delle Dimensioni.....	33
3.3	Calcolo della dimensione frattale	33
3.3.1	Boxcount.....	33
3.3.2	Texture Fractal Dimension	38
3.3.3	Histogram Fractal Dimension.....	39
3.4	Applicazioni.....	40
4	Dataset e modus operandi.....	43
4.1	Dataset 1	43
4.2	Dataset 2	44
4.3	Pre-processing.....	45
4.4	Boxcount.....	48
5	Risultati.....	51
5.1	Risultati dataset 1.....	51
5.1.1	Verifica su soggetti sani	51
5.2	Risultati dataset 2.....	53
5.2.1	Verifica su soggetti sani	53
5.2.2	Confronto tra soggetti sani e patologici	70
5.3	Generazione di mappe 2D-3D	79
6	Conclusioni	81
7	Bibliografia	83

Introduzione

Questa tesi trae origine dalle possibilità offerte dall'applicazione della teoria dei Frattali al campo dell'imaging biomedicale. La ricerca biomedicale pone l'accento sullo sviluppo di macchinari basati su nuovi principi che permettano di osservare nuovi fenomeni, ovvero sul potenziamento degli esistenti in termini di risoluzione e affidabilità, tuttavia è imprescindibile la ricerca di nuovi metodi in grado di migliorare l'analisi dei dati provenienti dalle tecnologie esistenti.

È di grande attualità la ricerca di nuove metodologie di analisi volte ad una migliore interpretazione dei dati già disponibili, tecniche che siano in grado di estrarre dai dati informazioni addizionali a quelle già note, migliorando la qualità/quantità dei risultati rispetto alle tecniche tradizionali o semplificando procedure di elevata complessità. Non da meno, si cercano nuovi approcci teorici in grado di fornire quantificazioni numeriche oggettive sulla presenza di stati patologici, volte al supporto decisionale del personale medico soprattutto nei casi di difficile identificazione.

Perché i frattali? Negli ultimi due decenni si sono succedute scoperte sulla diffusione in natura di geometrie frattali, sia in termini strettamente geometrici sia come distribuzione statistica.

I frattali sono entità geometriche complesse, definite per la prima volta negli anni '70 da Mandelbrot; lungamente studiati dal punto di vista teorico, nell'ultimo decennio sono stati applicati con successo in molti rami ingegneristici e non, dall'idraulica alla geologia; quali esempi applicativi si possono citare lo studio del trasferimento di calore, la compressione di immagini digitali, l'analisi dei confini topologici nelle cartine geografiche o lo studio della superficie dei materiali ceramici. L'interesse sull'argomento ha prodotto risultati e studi anche in ambito biologico con la scoperta di moltissimi modelli frattali in natura: la crescita delle foglie, la struttura degli alberi o del sistema cardio circolatorio, la forma della corteccia cerebrale, la distribuzione dei vasi sanguigni in masse tumorali e molti altri esempi.

La teoria frattale, inizialmente studiata in ambito matematico e nella teoria del caos, ha trovato terreno fertile in campo statistico dove è stata definita come una vera e propria distribuzione, ampliando l'applicazione della teoria dei Frattali dall'ambito della forma e dei punti nello spazio

allo studio di insiemi di oggetti o di ripetizioni di eventi. Anche in questa nuova accezione la teoria trova moltissime applicazioni, ad esempio nello studio della frammentazione delle rocce. Spinti da queste considerazioni e da precedenti pubblicazioni sull'argomento [1], negli ultimi anni si è cercato di applicare la teoria frattale allo studio del cervello; numerosi studi hanno svolto attività di screening, verificando come la struttura della corteccia cerebrale sia riconducibile ad una struttura frattale.

In questa tesi, da acquisizioni di risonanza magnetica pesate T_1 su volumi cerebrali di volontari sani, si è verificata l'effettiva applicabilità della teoria in oggetto confermando come in particolare la materia grigia nella sua struttura possa essere considerata una sistema frattale, soprattutto in alcuni intervalli di osservazione.

Verificata l'attendibilità del metodo, si è considerata la dimensione frattale come un indice della complessità strutturale dei tessuti analizzati, calcolandone il valore su volumi cerebrali di volontari sani e di pazienti patologici (affetti da schizofrenia e disturbo bipolare); si è conclusa l'analisi con il confronto tra alcune macro strutture dei due gruppi quali ad esempio il lobo frontale, cercando di valutare se il metodo fosse in grado di evidenziare differenze. Dopo lo studio sulle acquisizioni T_1 , il metodo è stato applicato ad acquisizioni DTI, in particolare allo studio delle mappe di fractional anisotropy (FA).

Queste note introduttive sono mirate ad introdurre l'argomento con una breve digressione sulla struttura del cervello, con particolare riferimento alle strutture di interesse per questo lavoro, nonché alla presentazione degli disturbi psichiatrici considerati, ovvero schizofrenia e disturbo bipolare. I due capitoli a seguire presenteranno note introduttive di risonanza magnetica e teoria dei frattali; a seguire nel capitolo 4 sono esposti i dati utilizzati e le metodiche analizzate, per concludere con i risultati cui si è giunti nel capitolo 5.

1 Il cervello e la patologia psichiatrica

1.1 Cenni di anatomia

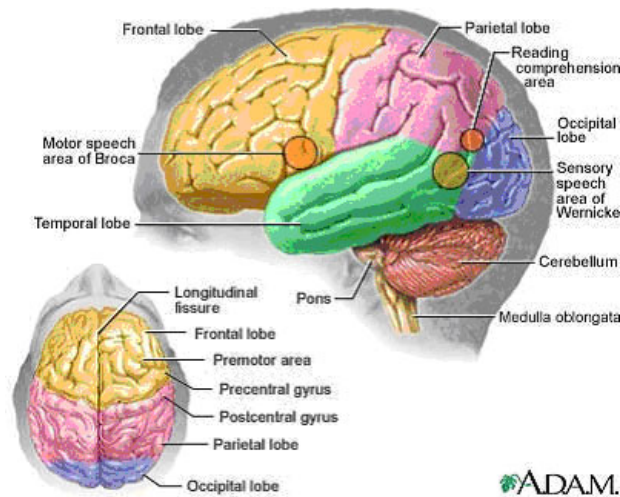


Figura 1 - Suddivisione anatomica del cervello e aree della corteccia cerebrale.

Il cervello, sede del sistema nervoso centrale (SNC), può essere suddiviso in tre parti anatomicamente distinte: encefalo, cervelletto e tronco encefalico (Figura 1).

L'encefalo [2][3] è sede dell'integrazione sensoriale, dell'intelletto, delle funzioni superiori, ed è diviso in due emisferi. La parte più esterna degli emisferi è denominata corteccia cerebrale ed è costituita prevalentemente di materia grigia; nella corteccia risiedono tutti i centri elaborativi delle funzioni intellettive superiori, come memoria, pensiero e linguaggio. La materia grigia è costituita prevalentemente dai corpi cellulari dei neuroni, l'unità elaborativa base dell'SNC.

Procedendo verso l'interno del cervello, verso gli strati sottostanti la corteccia, vi è una transizione del tessuto da materia grigia a materia bianca; questa è formata dagli assoni dei neuroni, ovvero da fasci di fibre che interconnettono i neuroni della corteccia. La comunicazione tra i due emisferi anatomicamente è localizzata in un'area preferenziale, il corpo calloso, costituito da uno spesso fascio di materia bianca.

Il cervelletto è situato sotto il cervello, nella parte posteriore della scatola cranica, e presenta struttura simile a quella dell'encefalo; la sua corteccia è un'unità elaborativa il cui compito

principale è l'ausilio della programmazione motoria avviata nell'encefalo dai lobi frontale e prefrontale.

Il tronco encefalico collega encefalo e spina dorsale, inoltre presiede alcune attività fondamentali per la vita quali il controllo del battito cardiaco e del respiro, la regolazione della pressione, la digestione, ovvero tutte attività al di fuori del controllo volontario. Il corpo striato è una struttura subcorticale formata principalmente dal nucleo caudato e dal putamen, tra i nuclei della base è la principale stazione di input, riceve afferenze dai lobi frontale, parietale e temporale, partecipa alla programmazione motoria e ad altre funzioni cognitive.

Il lobo dell'insula si trova in entrambi gli emisferi, è una porzione della corteccia cerebrale suddivisa in due parti maggiori, e svolge funzioni associate all'emotività, alla coscienza di sé, al controllo motorio; partecipa inoltre al controllo della temperatura corporea e alle sensazioni di dolore. Il talamo è una struttura costituita prevalentemente da materia grigia rivestita esternamente di materia bianca, è situato nella zona inter emisferica al di sotto del corpo calloso ed appartiene al diencefalo. È locato tra il tronco encefalico e il telencefalo, ed ha funzioni associative tra aree corticali diverse, di attivazione della corteccia, regola il tono muscolare e integra gli stimoli dalle vie somatiche col sistema limbico.

La corteccia dei due emisferi può essere divisa in quattro macro aree principali: lobo frontale, lobo occipitale, lobo parietale e lobo temporale. Il lobo frontale occupa grande parte degli emisferi ed è generalmente suddiviso in anteriore e posteriore; la parte posteriore, che contiene le aree corticali motoria e premotoria, svolge compiti di pianificazione dei movimenti. La parte anteriore presiede ad attività psichiche superiori, partecipa all'apprendimento, alla memoria e alla parola.

Il lobo parietale occupa la parte superiore e laterale dell'encefalo, presiede alla ricezione degli stimoli sensoriali tattili, dolorifici, pressori e termici. Il lobo parietale sinistro ha ruoli primari sul destro, controlla il linguaggio parlato e scritto, la memoria delle parole, le capacità matematiche e di problem solving. Il lobo parietale destro presiede attività quali la ricostruzione di immagini visive, l'orientazione nello spazio, la percezione delle traiettorie degli oggetti in movimento e delle parti del corpo.

Il lobo temporale occupa la parte inferiore degli emisferi cerebrali, comprende al suo interno il sistema limbico ed è suddiviso in lobo destro e sinistro: il primo presiede l'elaborazione del linguaggio parlato e la scelta delle parole (area di Wernicke), mentre il secondo elabora le informazioni sonore ambientali, le sequenze di suoni e l'intonazione dei discorsi. Nel complesso il lobo temporale elabora i concetti relativi all'affettività, ai sentimenti, al riconoscimento visivo e influisce nelle reazioni istintive.

Il lobo occipitale, l'ultima delle strutture considerate in questa tesi, è localizzato nella parte posteriore dell'encefalo; il suo ruolo primario è l'elaborazione delle immagini e dei particolari in essa contenuta, nonché l'estrazione di informazioni relative alla postura ed equilibrio del corpo mediante il sistema visivo.

1.2 Schizofrenia e disturbo bipolare

La schizofrenia è una malattia cronica invalidante del cervello di notevole diffusione, stimata attorno all'uno per cento della popolazione, colpisce indifferentemente uomini e donne e si manifesta con maggior frequenza tra i 16 e i 30 anni di età; in linea generale causa disturbi del pensiero, allucinazioni, reazioni affettive alterate, sdoppiamenti della personalità. Il periodo precedente la comparsa dei sintomi è denominato periodo prodromico, è caratterizzato da isolamento della persona dalla società, incapacità di svolgere il proprio lavoro (a causa di deficit cognitivi), idee psicotiche, scarsa igiene personale e soppressione dei rapporti affettivi.

Dal manifestarsi della malattia, si possono distinguere tre tipi di sintomi: positivi, negativi, cognitivi. Positivi sono tutti quei sintomi che non sono riscontrati in persone sane; evidenziano la presenza della malattia e consistono principalmente nelle manifestazioni psicotiche quali allucinazioni, deliri (di grandezza, ecc.), manie di persecuzione. La persona si esprime in modo confuso, usa termini di propria invenzione; i suoi movimenti sono ripetitivi e confusi, nei momenti di stasi assume pose di equilibrio anomale.

I sintomi negativi sono associati allo stato morale della persona, sono spesso simili a quelli della depressione, comprendono l'incapacità di svolgere i propri compiti e di relazionarsi in modo

efficace con il mondo circostante, la mancanza di piacere da ogni cosa.

Nei sintomi cognitivi sono inclusi tutti quei sintomi che causano riduzione delle capacità psichiche del soggetto, fenomeni quali scarsa capacità di comprendere i concetti, di concentrarsi, di pensare e di apprendere.

Spesso alcuni sintomi sono prevalenti su altri, per questo clinicamente la schizofrenia è suddivisa in tre tipologie:

- di tipo catatonico, quando si verifica un totale distacco della persona dalla realtà e il soggetto permane in immobilità totale per ore;
- di tipo paranoico, quando la persona si considera una vittima perseguitata da soggetti di fantasia o da conoscenti, tra i sintomi prevalgono i deliri;
- di tipo ebefrenico, quando prevalgono sugli altri sintomi comportamenti confusionali e incoerenti.

Le cause di questa malattia non sono ancora chiare, varie sono le fonti plausibili; vi è assenso su alcune condizioni primarie che favoriscono l'insorgere della malattia, quali in particolare la concomitanza di fattori genetici (modificazioni di alcuni geni sul braccio lungo del cromosoma 5), di fattori biologici quali difetti di produzione della dopamina, e di fattori anatomici quali connessioni cerebrali errate nel feto; premessi i fattori precedenti, causa scatenante sono fattori psicologici quali stress infantili e depressioni, oppure contesti familiari difficili durante la crescita.

Dal punto di vista morfologico-strutturale, il cervello delle persone affette da schizofrenia presenta due importanti differenze rispetto a quello di persone sane, differenze riscontrate sia in immagini di risonanza magnetica che in rilevazioni post-mortem: i ventricoli cerebrali sono di dimensioni maggiori, inoltre vi è una riduzione della quantità di materia grigia fino al 19%, soprattutto a carico del lobo frontale[4][5].

Il disturbo bipolare è una patologia psichiatrica relativamente diffusa, presenta molteplici affinità alla schizofrenia, compresa la diffusione relativamente frequente, con circa l'1% della popolazione affetta da questa malattia. La malattia è caratterizzata da alterazioni dell'umore di

forte entità, disturbi del pensiero, delle emozioni e dei comportamenti, causate dall'alternanza di fasi maniacali e depressive.

L'episodio maniacale, per essere attribuito alla malattia richiede la verifica di alcune condizioni non attribuibili ad situazioni cliniche concomitanti (es. trattamenti farmacologici), ed in particolare devono essere verificate le seguenti:

- presenza di periodi di umore anormalmente euforico o irritabile della durata di almeno una settimana;
- durante questi periodi persistono mancanza di sonno, loquacità smisurata, incapacità di fermare i propri pensieri e focalizzarli, elevata distraibilità, agitazione psicomotoria e/o coinvolgimento anomalo in attività ludiche pericolose.
- l'alterazione causa sconvolgimenti nella vita sociale del soggetto e si palesa l'incapacità di assolvere i propri compiti o si manifestano episodi psicotici.

Il disturbo bipolare è generalmente classificato in tre tipologie: disturbo di tipo I quando vi è un episodio depressivo maggiore (definito tale quando causa compromissione della vita del soggetto, caratterizzato da umore depresso, mancanza di piacere per ogni attività, insonnia, autosvalutazione, indecisione, scarsa concentrazione, pensieri auto lesionisti) intervallato da episodi maniacali; disturbo di tipo II quando il decorso della malattia porta ad un episodio depressivo maggiore seguito da un episodio ipomaniacale (simile all'episodio maniacale, altre persone percepiscono il cambiamento nel soggetto, tuttavia non compromette la vita lavorativa e personale del soggetto); disturbo di tipo ciclotimico quando non vi sono depressioni maggiori, tuttavia il soggetto alterna episodi ipomaniacali a periodi con sintomatologia depressiva.

Come per la schizofrenia, anche le cause del disturbo bipolare sono molteplici e non completamente note; vi sono fattori genetici a trasmissione familiare che costituiscono fattori di rischio, anche in questo caso localizzati nel cromosoma 5 e nei cromosomi 11 e X. Forte è l'influsso dei fattori ambientali, che sono causa scatenante nei soggetti predisposti; disagi sociali, lutti, gravi perdite affettive durante l'infanzia, problemi lavorativi o altri stress possono avviare il processo che porta alla comparsa della malattia.

Dal punto di vista della neuroanatomia, sono state dimostrate relazioni tra la presenza della malattia ed un anomalo deficit di materia grigia nella corteccia frontale e prefrontale.

Analisi di spettroscopia MR [4] hanno mostrato differenze sostanziali nella materia grigia del lobo frontale tra volontari sani e soggetti patologici, soprattutto nelle fasi depressive.

2 Risonanza Magnetica

2.1 Introduzione

Il corpo umano è costituito indicativamente per il 65% di acqua; ogni molecola di acqua contiene due atomi di idrogeno e uno di ossigeno. Come spiegato dalla meccanica quantistica, ad ogni atomo è associato uno spin ed un relativo momento magnetico di spin (di quantità di moto) I , cui sono associati $2I+1$ livelli energetici. Il momento magnetico I è non nullo solo per quegli atomi che non hanno uguale numero di protoni e neutroni. L'atomo di idrogeno è formato da un protone e nessun neutrone, pertanto questo atomo $I=1/2$ ha 2 livelli energetici corrispondenti a due differenti stati di spin, denominati spin-up e spin-down. In assenza di campi magnetici esterni, il momento magnetico risultante di un insieme di atomi è nullo, data la loro direzione casuale.

Imponendo un campo magnetico esterno B_0 di elevata intensità (maggiore di 0.3T, il campo magnetico terrestre ha intensità di 0.05mT), tutti gli atomi nel volume del campo orientano il proprio momento magnetico nella medesima direzione, ovvero a formare un angolo θ o $180^\circ - \theta$ con la direzione del campo B_0 , con θ dipendente dallo specifico atomo considerato; l'angolo dipende anche dallo stato energetico dello spin, e vale θ nello stato di spin-up, $180 - \theta$ nello stato di spin-down. Ad esempio, l'idrogeno ha angolo caratteristico θ di 54° e, indicando con m_I il numero quantico magnetico, nell'orientazione spin-up $m_I = \frac{1}{2}$, spin-down $m_I = -\frac{1}{2}$.

Negli apparecchi di risonanza magnetica si utilizzano dei magneti permanenti a superconduttori per applicare un campo magnetico esterno B_0 , il quale esercita un momento meccanico per orientare gli spin μ , secondo la legge

$$\frac{d\mu}{dt} = \gamma\mu B_0 \quad (2.1)$$

ove con t si indica il tempo e con γ il rapporto giromagnetico. Quest'ultimo esprime il rapporto tra il momento magnetico e il momento angolare dello spin, espresso in radianti per secondi per

Tesla. L'applicazione del campo determina il formarsi di un moto di precessione di ogni spin attorno alla direzione del campo magnetico B_0 con velocità Ω_0 e fase casuale.

La velocità di precessione degli spin attorno alla direzione del campo B_0 è determinata dalla legge di Larmor:

$$\Omega_0 = \gamma B_0, \quad (2.2)$$

dove Ω_0 è denominata pulsazione di Larmor.

Le quantità di energia associate ai due stati di spin sono:

- Spin-down: $E_{down} = -\frac{1}{2}\gamma\hbar B_0$;
- Spin-up: $E_{down} = +\frac{1}{2}\gamma\hbar B_0$. (\hbar costante di Planck normalizzata a 2π)

Tra i due stati vi è dunque una differenza di energia $\Delta E = \gamma\hbar B_0$ che, inserita nell'equazione di Stefan Boltzmann sulla distribuzione statistica degli stati energetici degli spin, fornisce il rapporto in condizioni di equilibrio tra numero di atomi in stato spin-up e spin-down:

$$\frac{N_{up}}{N_{down}} = e^{\frac{\Delta E}{KT}} \quad (2.3)$$

con K costante di Boltzmann, T temperatura in gradi Kelvin.

L'equilibrio è di tipo dinamico, ovvero vi è un continuo cambiamento di stato tra gli atomi, tuttavia il rapporto tra le due tipologie rimane costante e, a seguito dell'applicazione del campo esterno B_0 , si verifica la condizione:

$$N_{up} > N_{down}.$$

Il sistema di riferimento degli apparecchi di risonanza magnetica (in inglese NMR, Nuclear Magnetic Resonance) è un sistema rotante, con l'asse Z nella direzione del campo B_0 , mentre gli assi X e Y ruotano attorno a Z con la velocità prevista dalla legge di Larmor.

Fissato un sistema di riferimento che abbia l'asse Z allineato alla direzione del campo B_0 (coordinate NMR), si può evidenziare come all'equilibrio il vettore di magnetizzazione $M = \sum \mu_i$ (risultante dei momenti magnetici) sia non nullo e disposto lungo l'asse Z (assumendo usualmente la denominazione di vettore M_0).

Oltre al magnete primario che genera B_0 , le apparecchiature NMR prevedono un sistema di magneti secondari che è utilizzato per generare un secondo campo magnetico B_1 allo scopo di perturbare il sistema ed acquisire il segnale di risposta. Il campo magnetico B_1 è applicato in direzione perpendicolare a quella di B_0 ed è di breve durata, ovvero nell'ordine dei millisecondi; è rotante sul piano xy ed è di bassissima intensità (micro Tesla). Questo campo di "disturbo" cambia la direzione del vettore di magnetizzazione M ed è applicato a frequenza di risonanza $\Omega_{rf} = \Omega_0$, risultando generalmente in un campo a radiofrequenza (all'incirca 1-100MHz, es. per $B_0=3T$ $f_r = \frac{\gamma B_0}{2\pi} \cong 200MHz$).

L'applicazione del campo B_1 provoca nel sistema di riferimento rotante con B_1 l'inclinazione di M verso il piano trasversale con la formazione di un angolo α denominato flip-angle (Figura 2),

$$\alpha = \gamma B_1 \delta t. \quad (2.4)$$

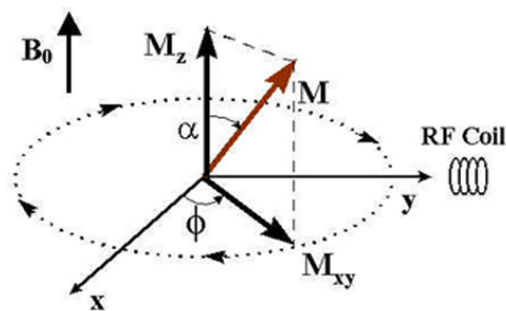


Figura 2 - Formazione del flip-angle a seguito dell'applicazione del campo B_1 .

Il vettore M può essere pensato composto da due componenti: la componente longitudinale M_z e la componente trasversale M_{xy} . Applicando il campo B_1 per un tempo δt che porti alla formazione di un flip-angle $\alpha = 90^\circ$, vi è un aumento del numero di atomi che passano dallo stato spin-up allo stato spin-down fino al raggiungimento di una nuova condizione di equilibrio, $N_{up} = N_{down}$, provocando l'annullamento della componente M_z e la comparsa di una componente M_{xy} provocata dalla rotazione degli spin attorno alla direzione di B_0 con fase coerente.

Al termine dell'applicazione del campo a radiofrequenza B_1 , il sistema ritorna allo stato di equilibrio precedente a causa dei fenomeni di rilassamento longitudinale e trasversale, che portano rispettivamente alla ricomparsa della componente M_z e all'annullamento della componente M_{xy} , entrambe con legge esponenziale. Il rilassamento longitudinale è causato dalla cessione di energia dai nuclei al reticolo, con aumento del numero di passaggi di stato da spin-down a spin-up, e ricomparsa di M_z con legge

$$M_z \propto 1 - e^{-\frac{t}{T_1}}, \quad (2.5)$$

il cui andamento generale è rappresentato in Figura 3.

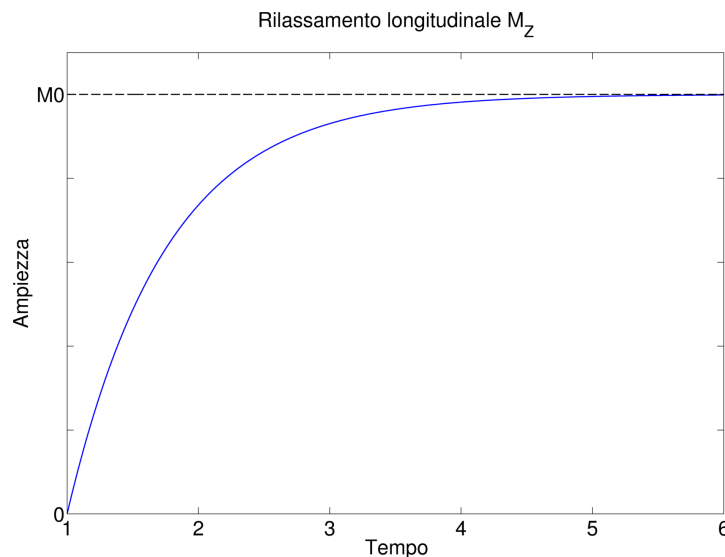


Figura 3 - Il rilassamento longitudinale, recupero di coerenza degli spin dopo l'impulso dovuto al campo B_1 e ricomparsa della componente M_z

Il rilassamento trasversale è causato dalla cessione di energia spin-spin con conseguente perdita di fase, che porta all'annullamento della componente M_{xy} con andamento $M_{xy} \propto e^{-\frac{t}{T_2}}$ (Figura 4).

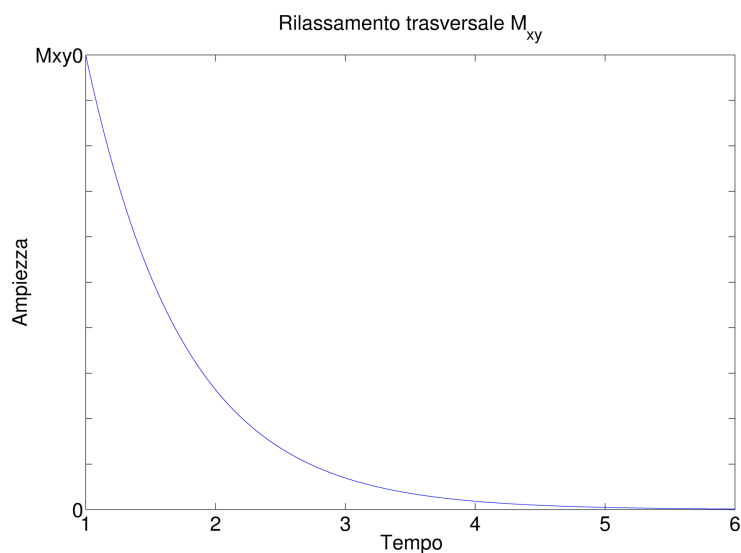


Figura 4 - La progressiva perdita di fase degli spin sul piano trasversale comporta la scomparsa della componente M_{xy}

Per la misura del segnale si utilizzano delle bobine in grado di rilevare campi magnetici sul piano xy , ovvero sul piano trasversale. Indicando con ϕ il flusso magnetico causato da M_{xy} sulle bobine di lettura, per la legge di Lenz si genera una tensione V :

$$V \propto -\frac{\partial\phi}{\partial t} \quad (2.6)$$

e il segnale di tensione misurato ai capi delle bobine è il *Free Induction Decay* (FID), di frequenza $f = \frac{\Omega_0}{2\pi}$ ed ampiezza esponenziale decrescente con T_2 (Figura 5).

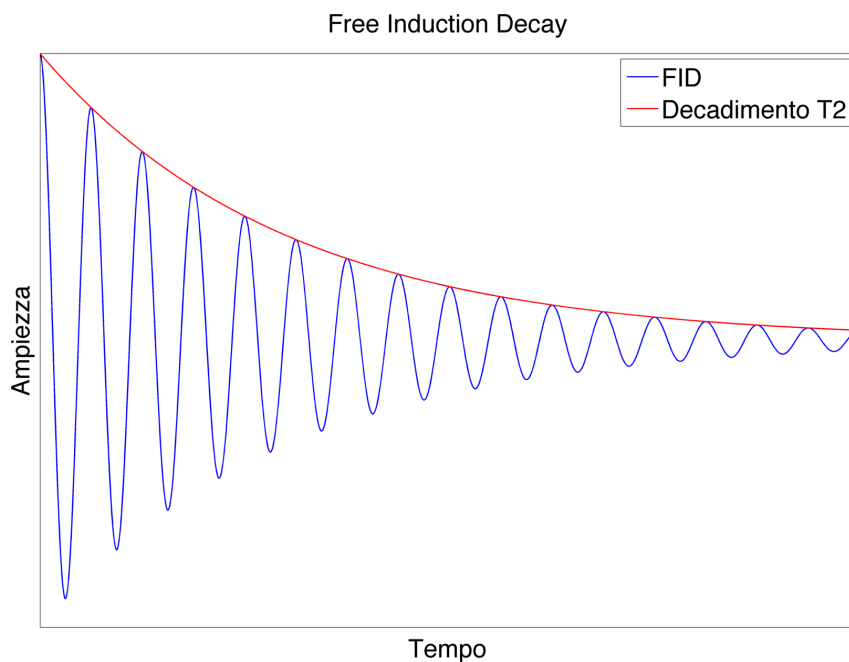


Figura 5 - Il segnale FID acquisito dalle bobine: il tempo di decadimento T_1 determina l'ampiezza iniziale dell'oscillazione, il tempo T_2 determina il decadimento esponenziale del segnale.

Il tempo di rilassamento T_2 è sempre minore di T_1 , ovvero la scomparsa del segnale sul piano trasversale è più veloce della ricomparsa della magnetizzazione longitudinale.

La costante di tempo che inviluppa il decadimento del FID non è determinata solo da T_2 , ma contiene contributi dovuti all'inomogeneità del campo esterno B_0 , secondo la relazione

$$\frac{1}{T_2^*} = \frac{1}{T_2} + \frac{\gamma \Delta B_0}{2}. \quad (2.7)$$

E' possibile calcolare il reale tempo T_2 eseguendo un fit esponenziale su due o più picchi di acquisizione come illustrato in Figura 6.

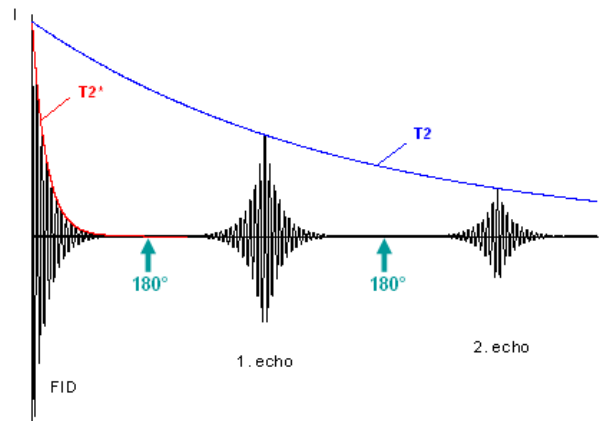


Figura 6 - Eseguendo il fit esponenziale su due o più picchi di acquisizione da sequenza Spin-Echo è possibile compensare la disomogeneità del campo B_0 che influisce su T_2^*

Sono state messe a punto sequenze di acquisizione che, mediante l'impostazione di diversi flip-angle e combinazioni dei parametri temporali propri, sono in grado di rilevare il contributo dovuto al rilassamento longitudinale (sequenze in grado di generare immagini T_1 pesate, es. Inversion Recovery, Partial Saturation, Spin echo), il contributo dovuto al rilassamento trasversale (sequenze in grado di generare immagini T_2 pesate, es. Spin Echo) o il contributo della densità protonica (informazione simile a CT, ricavabile in tutte le sequenze).

La struttura generale di una sequenza di acquisizione è data dalla ripetizione n volte di una sequenza del tipo eccitazione - intervallo di tempo - eccitazione - intervallo di tempo, con parametri temporali caratteristici di ogni sequenza di che influenzano in modo fondamentale il segnale acquisito.

Le acquisizioni pesate T_1 consentono un'ottima caratterizzazione delle strutture cerebrali, mentre le acquisizioni pesate T_2 evidenziano maggior contrasto tra i tessuti molli e minore rispetto al tessuto osseo.

2.2 Sequenze e segnale T_1

2.2.1 Sequenza Spin-Echo

La sequenza Spin-Echo [6] consente l'acquisizione di immagini pesate T_1 , pesate T_2 o di densità protonica ρ (in Figura 7 un confronto tra le prima due); caratteristica di questa sequenza è la capacità di compensazione dei disturbi dovuti alla disomogeneità del campo B_0 .

La sequenza si presenta nella forma $(90^\circ - (\frac{T_E}{2} - 180^\circ - \frac{T_E}{2})_m - T')_n$, (dove T_E è il tempo di eco, n il numero di acquisizioni, m il numero di letture per ogni acquisizione) ed è composta da un primo impulso a 90° , da un impulso a 180° dopo $\frac{T_E}{2}$ di inversione degli spin, con lo scopo di riallineare gli spin e di generare un eco con il livello massimo di segnale dopo un ulteriore tempo $\frac{T_E}{2}$. Con questa sequenza di acquisizione, il segnale misurato è:

$$S \propto \rho(1 - 2e^{-\frac{(T_R - T_E/2)}{T_1}} + e^{-\frac{T_R}{T_1}})e^{-\frac{T_E}{T_2}}, \quad (2.8)$$

dove con T_R si indica il tempo di ripetizione, ovvero l'intervallo di tempo tra due acquisizioni successive.

Nelle applicazioni cliniche $\frac{T_E}{2} \ll T_R$ pertanto il secondo termine può essere omissis.

Agendo sui parametri T_R e T_E , si possono acquisire immagini delle seguenti tipologie:

- Immagini T_1 pesate, impostando $T_E \ll T_2$, $S \propto \rho(1 - e^{-\frac{T_R}{T_1}})$;
- Immagini T_2 pesate, impostando $T_R \gg T_1$, $S \propto \rho e^{-\frac{T_E}{T_2}}$;
- Immagini ρ pesate, impostando $T_E \ll T_2$ e $T_R \gg T_1$, $S \propto \rho$.

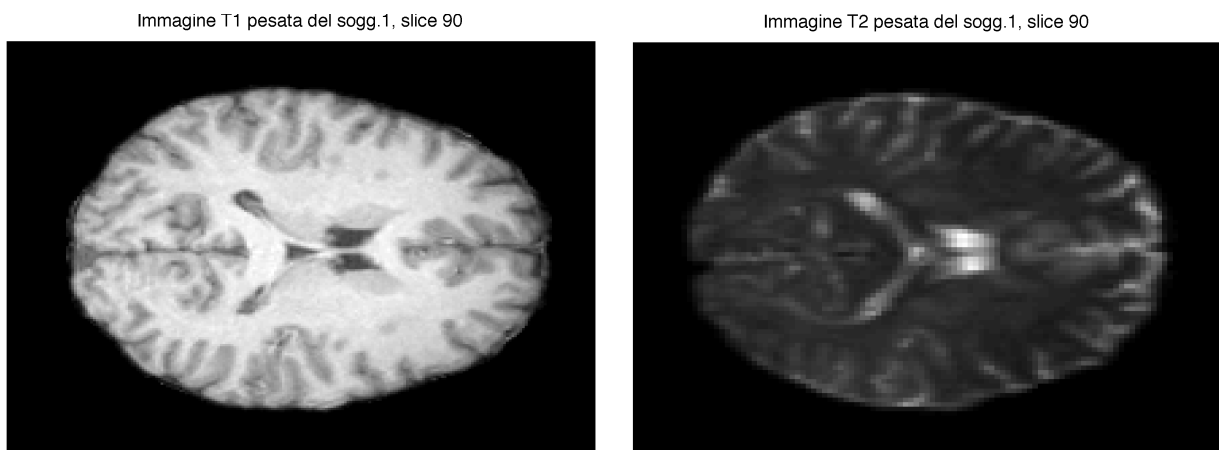


Figura 7 - Nel confronto è visibile come la prima immagine, pesata T1, offra un miglior contrasto tra i diversi tessuti. La seconda, pesata T2, mostra il liquor iperintenso rispetto a materia bianca e grigia.

2.2.2 Sequenza Inversion Recovery

La sequenza Inversion Recovery viene utilizzata nell'acquisizione di immagini anatomiche pesate T_1 , con l'obiettivo di aumentare il contrasto tra differenti tessuti. La sequenza si presenta nella forma $(180^\circ - T_i - 90^\circ - T')$, ed è composta da un primo impulso a 180° che causa l'inversione della direzione del vettore magnetizzazione M ; dopo un tempo T_i viene effettuata l'acquisizione FID mediante l'impulso a 90° .

Cruciale nell'acquisizione è il tempo T_i : al crescere di T_i aumenta il contrasto nell'immagine acquisita, tuttavia per valori troppo elevati di T_i , si verifica un artefatto, causato dalla misura di ampiezza dal segnale FID che consiste in un numero sempre positivo. Eventuali segnali negativi vengono ribaltati, pertanto possono verificarsi errori di interpretazione. Si considerino, per meglio intuire l'artefatto, le funzioni $y=-2t+3$ e $y=-2t+2$. Per $t = 5$ la prima funzione vale -7 , la seconda -8 . La macchina acquisirebbe invece i segnali $y=|-2t+3|$ e $y=|-2t+2|$, ovvero per $t = 5$, la prima acquisizione varrebbe 7 , la seconda 8 . Il primo segnale appare meno intenso ma, nella realtà, è più intenso del secondo.

Il parametro T_R ha effetto opposto: all'aumentare del tempo inter ripetizione TR il contrasto diminuisce. Il segnale acquisito con questa sequenza è:

$$S \propto \rho(1 - 2e^{-\frac{T_i}{T_1}} + e^{-\frac{T_R}{T_1}}). \quad (2.9)$$

2.3 Sequenze e segnale DTI

La tecnica diffusion tensor imaging (DTI) [7] nasce dalla risonanza magnetica a diffusione (in inglese diffusion Magnetic Resonance Imaging, diffusion MRI) agli inizi degli anni '90, consente lo studio, mediante apposite sequenze di acquisizione, della diffusione delle molecole di acqua all'interno dei tessuti. Il moto browniano, alla base del fenomeno di diffusione, è stato spiegato da A. Einstein nel 1905 riferendosi ad una qualunque distribuzione casuale di particelle sotto l'effetto di un campo termico. La diffusione delle particelle in un mezzo omogeneo, isotropo, è assimilabile ad una distribuzione normale determinata dalla sola varianza della distribuzione $\sigma^2 = 2D\Delta t$ (la media della distanza è invece nulla), con D coefficiente di diffusione dipendente dalla viscosità del fluido (che per l'acqua a 37° , situazione di particolare interesse, vale $D = 3 \cdot 10^{-9} \frac{m^2}{s}$) e Δt tempo di diffusione. In questa situazione di isotropia, la probabilità P di trovare una molecola all'interno di una sfera di raggio x dopo un tempo Δt è data

da:

$$P(x, y, z, \Delta t) = \frac{1}{\sqrt{(4\pi D \Delta t)^3}} e^{-\frac{x^2+y^2+z^2}{4D\Delta t}}. \quad (2.10)$$

Spesso i tessuti non presentano diffusione isotropa al loro interno a causa della complessità strutturale dovuta alla presenza di layer di tessuti, cellule, canali, compartimenti e barriere che bloccano la diffusione, come ad esempio le membrane cellulari, e la distribuzione delle molecole non può essere assunta normale con D costante in tutte le direzioni di moto.

In particolare, D non è più uno scalare, ma assume le dimensioni di una matrice 3x3

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

e la distribuzione di probabilità è riscritta con la seguente notazione vettoriale:

$$P(x, \Delta t) = \frac{1}{\sqrt{(4\pi |\mathbf{D}| \Delta t)^3}} e^{-\frac{\mathbf{r}^T \mathbf{D}^{-1} \mathbf{r}}{4t}}. \quad (2.11)$$

Dalle acquisizioni DTI è possibile la quantificazione del tensore di diffusione \mathbf{D} , i cui elementi matriciali sono i coefficienti di diffusione nelle direzioni considerate all'interno del tessuto analizzato. Ricordando come il tessuto encefalico sia distinto in materia bianca, caratterizzata da diffusione anisotropa, e materia grigia, a diffusione quasi isotropa, appare evidente la grande importanza di conoscere le direzioni di diffusione al fine di classificare la tipologia di materia analizzata. Le caratteristiche di diffusione dei due tipi di tessuto sono da ricondurre alla loro costituzione interna: la materia grigia è formata dai corpi cellulari dei neuroni e da barriere diffusive non orientate secondo direzioni preferenziali, mentre la materia bianca è costituita di fasci allineati di assoni, con alta diffusione all'interno del canale stesso.

L'analisi DTI permette non solo di valutare l'anisotropia del tessuto considerato, ma anche di valutare quantitativamente le direzioni preferenziali del moto, consentendo la definizione di intervalli di normalità dei parametri associati alle aree cerebrali, con l'obiettivo identificare situazioni patologiche. Nella ricerca di Moriya et al [8] uno degli indici DTI, MD (si veda in

seguito), è stato utilizzato con successo nella caratterizzazione delle modifiche del cingolato anteriore destro in soggetti affetti da schizofrenia.

Nello studio di Roosendaal et al [9] l'indice FA (si veda in seguito) ha permesso di valutare una riduzione di anisotropia nelle fornici e nel corpo calloso in pazienti affetti da Sclerosi Multipla, identificando le probabili cause della loro lentezza nell'elaborazione di processi cognitivi inter emisferici.

Il principio fisico alla base del segnale DTI è l'applicazione di due impulsi di gradiente di campo magnetico nella medesima direzione ma con modulo opposto. Come precedentemente esposto nei concetti introduttivi di risonanza magnetica, uno spin sottoposto ad un gradiente magnetico K per un tempo δt subisce uno sfasamento del momento magnetico dello spin di un angolo $\phi = \gamma K x \delta t$, con x proiezione della posizione dello spin lungo l'asse del gradiente. L'applicazione di due successivi gradienti opposti con coordinata x costante conduce allo sfasamento ϕ :

$$\phi = \gamma K \delta t (x - x) = 0. \quad (2.12)$$

Per uno spin soggetto a diffusione le proiezioni x lungo l'asse di direzione non sono più costanti, pertanto, indicando con x_1, x_2 le proiezioni si crea uno sfasamento

$$\phi = \gamma K \delta t (x_1 - x_2) \neq 0 \quad (2.13)$$

che comporta perdita di coerenza di direzione degli spin in diffusione con diminuzione del segnale globale acquisito, ovvero indicando con μ'_i gli spin soggetti a diffusione:

$$M' = \sum_i \mu_i + \sum_k \mu'_k < M.$$

Per l'acquisizione del segnale MR pesato in diffusione, nel 1965 Stejskal e Tanner [10] hanno per la prima volta utilizzato una sequenza Spin-Echo pulsata con l'inclusione di due gradienti di diffusione in direzione opposta. La sequenza è derivata da una normale sequenza spin-echo, con l'aggiunta di due impulsi di gradiente di diffusione prima e dopo il flip-angle a 180° . Si effettua una prima acquisizione S_0 con i campi magnetici di gradiente spenti, quindi si procede ad acquisizioni successive con i gradienti attivi in direzioni diverse, ottenendo un segnale che dipende solo dai parametri $G, \delta t, \gamma, D$, dove G è l'intensità del gradiente applicato, δt l'intervallo

di tempo di applicazione del gradiente, γ il rapporto giromagnetico dell'idrogeno, D il coefficiente di diffusione.

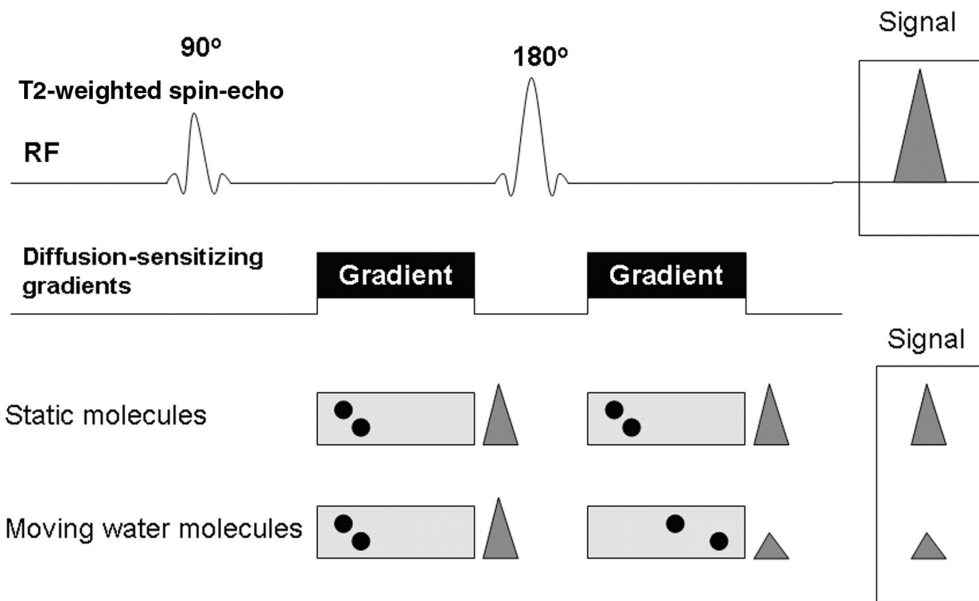


Figura 8 - Sequenza di Stejskal-Tanner, in alto la sequenza spin-echo tradizionale. In centro i gradienti di direzioni, in basso l'effetto dei gradienti sulle molecole.

Come dallo schema in Figura 8, al tempo $t=0$ vi è l'applicazione del primo gradiente della sequenza Spin-Echo con flip-angle a 90° , seguito dal primo gradiente di sfasamento G lungo la direzione prescelta. Il secondo impulso della sequenza Spin-Echo a 180° inverte la direzione degli spin, seguito dal secondo gradiente lungo la direzione prescelta (equivalente ad attivare un gradiente di ampiezza opposta). Gli spin sottoposti a diffusione durante l'acquisizione, riportano uno sfasamento netto al momento della lettura, la quale ha inizio al termine del secondo gradiente di diffusione; gli spin sfasati causano una diminuzione del segnale FID acquisito dalle bobine RF $S(t)$.

Il segnale effettivamente acquisito in ogni voxel è $S = S_0 e^{-(\gamma \delta G)^2 (\Delta t - \frac{\delta}{3}) D}$, con δ tempo di applicazione del gradiente di diffusione; per ipotesi si assume di poter trascurare i fenomeni diffusivi nell'intervallo di applicazione dei due gradienti, ovvero $\delta \ll \Delta t$. Sotto questa ipotesi il segnale acquisito si può semplificare nella forma:

$$S = S_0 e^{-(\gamma \delta G)^2 \Delta t D} \quad (2.14)$$

La quantità $b = (\gamma\delta G)^2\Delta t$ viene denominata b-value, ha unità di misura $\frac{\text{mm}^2}{\text{s}}$, ed è un parametro caratteristico dell'acquisizione effettuata; si possono utilizzare valori di b tra 500 e 2500 $\frac{\text{mm}^2}{\text{s}}$, generalmente in ambito clinico si acquisisce con valori b attorno 1000 $\frac{\text{mm}^2}{\text{s}}$. Esplicitando b in funzione di S ed S_0 si ottiene la relazione

$$-bD = \ln \frac{S}{S_0} \quad (2.15)$$

che evidenzia come l'aumento di valori di b aumenti la pesatura in diffusione, aumenti i tempi di acquisizione e riduca l'SNR.

Ogni voxel delle immagini acquisite, ovvero ogni elemento della matrice che compone l'immagine, contiene il contributo di un certo numero di compartimenti e tessuti, quindi idealmente si potrebbe pensare di identificare le singole componenti di diffusione determinando i parametri dell'equazione $\frac{S}{S_0} = \sum_i p_i e^{-bD_i}$; questa procedura nella pratica non è applicabile, in quanto è possibile determinare il valore dei singoli p_i, D_i , di cui non si conosce neppure il numero. Anziché stimare i singoli parametri, si sostituiscono le incognite di un voxel con una sola quantità, chiamata Apparent Diffusion Coefficient (ADC):

$$\text{ADC} = \sum_i p_i D_i \quad (2.16)$$

riscrivendo il segnale come

$$\ln \frac{S}{S_0} = -\text{ADC} \cdot b \quad (2.17)$$

con il risultato di ridurre il problema ad un'unica incognita (ADC). Si può vedere come la forma dell'equazione sia lineare, quindi sarebbero teoricamente sufficienti due acquisizioni per determinare tramite fit lineare il valore di ADC.

Si acquisiscono due o più segnali con la sequenza Stejskal-Tanner per diverse coppie (G, δ) , quindi si effettua una regressione lineare tra i valori di b e di $\ln \frac{S}{S_0}$, determinando ADC. Le mappe ADC hanno trovato applicazione in campo clinico, forniscono una misura legata alla

diffusione nel tessuto, assumendo alto valore in aree a bassa diffusione, basso valore in aree ad alta diffusione. Queste mappe sono applicabili a volumi di materia con diffusione prevalentemente isotropa, costituiti principalmente di materia grigia o fluido cerebro spinale.

Per diffusioni di tipo anisotropo, quali quelle che avvengono nella materia bianca, la stima di ADC è incapace di caratterizzare la diffusione nel volume acquisito; è necessario introdurre nella formulazione e stimare dalle acquisizioni un tensore di diffusione \mathbf{D} di dimensioni 3×3 . Per stimare il tensore \mathbf{D} , si riformulano le equazioni precedenti utilizzando notazione vettoriale:

$$\ln \frac{\mathbf{S}}{\mathbf{S}_0} = -\sqrt{\mathbf{b}} \mathbf{D} \sqrt{\mathbf{b}^T}, \mathbf{b} = [b_x \quad b_y \quad b_z] \quad (2.18)$$

La matrice \mathbf{D} è simmetrica con sei elementi indipendenti da determinare; è quindi necessario acquisire sei immagini in sei direzioni non allineate, oltre all'acquisizione iniziale \mathbf{S}_0 . Generalmente si acquisiscono più di sei direzioni, ad esempio 16, 32 o 64 direzioni campionando uniformemente lo spazio, al fine di migliorare l'SNR e l'accuratezza della stima. In questa tesi si sono utilizzati dati DTI a 32 direzioni (si veda in seguito).

L'espressione (2.18) può essere riformulata svolgendo i calcoli matriciali ed effettuando un raccoglimento:

$$\ln \frac{\mathbf{S}}{\mathbf{S}_0} = (-D_{xx}b_x - D_{yy}b_y - D_{zz}b_z - 2D_{xy}\sqrt{b_x b_y} - 2D_{xz}\sqrt{b_x b_z} - 2D_{yz}\sqrt{b_y b_z})$$

ovvero

$$\tilde{\mathbf{b}} = [b_x, b_y, b_z, \sqrt{b_x b_y}, \sqrt{b_x b_z}, \sqrt{b_y b_z}], \tilde{\mathbf{D}}^T = [D_{xx}, D_{yy}, D_{zz}, 2D_{xy}, 2D_{xz}, 2D_{yz}]$$

$$\ln \frac{\mathbf{S}}{\mathbf{S}_0} = -\tilde{\mathbf{b}} \tilde{\mathbf{D}}.$$

In questo caso la stima di $\tilde{\mathbf{D}}$ richiede la sola inversione della matrice $\tilde{\mathbf{b}}$. Quando si utilizzano più di sei direzioni per la stima di $\tilde{\mathbf{D}}$ si verifica una condizione di sovrabbondanza di equazioni, $\tilde{\mathbf{b}}$ non è quadrata e quindi non direttamente invertibile, pertanto si deve utilizzare il metodo dei minimi quadrati lineari, eventualmente pesati (al fine di correggere eventuali errori nei dati):

$$\mathbf{D} = -(\tilde{\mathbf{b}}^T \Sigma^{-1} \tilde{\mathbf{b}})^{-1} \tilde{\mathbf{b}}^T \Sigma^{-1} A, \Sigma = \begin{bmatrix} 1 & & 1 \\ \frac{1}{(\log A_{11})^2} & \ddots & \frac{1}{(\log A_{16})^2} \\ \vdots & & \vdots \\ \frac{1}{(\log A_{61})^2} & \ddots & \frac{1}{(\log A_{66})^2} \end{bmatrix}, A = \ln \frac{S}{S_0}.$$

Nota la matrice \mathbf{D} , si possono ricavare, voxel per voxel, gli autovettori $(\mathbf{v}_1, \mathbf{v}_2, \mathbf{v}_3)$ e gli autovalori $(\lambda_1, \lambda_2, \lambda_3)$ principali della matrice di diffusione, utilizzati nel calcolo di utili indici di analisi delle immagini DTI.

2.4 Indici DTI

Combinando l'informazione proveniente dagli autovalori e dagli autovettori sono stati messi a punto molteplici indici di analisi dei dati DTI. Gli autovettori forniscono informazioni relative all'effettivo orientamento delle direzioni di diffusione, possono integrare con efficacia l'informazione proveniente dagli autovalori; in particolare, la direzione seguita effettivamente dalle fibre anisotrope è molto simile a quella dell'autovettore corrispondente all'autovettore maggiore.

L'indice DTI utilizzato in questa tesi come confronto per il metodo frattale è "Fractional Anisotropy" (FA), il cui calcolo voxel per voxel produce una mappa con valori tra 0 e 1, calcolata a partire dagli autovalori secondo l'equazione:

$$FA = \frac{\sqrt{\frac{(\lambda_1 - \lambda_2)^2 + (\lambda_2 - \lambda_3)^2 + (\lambda_3 - \lambda_1)^2}{2}}}{\sqrt{\lambda_1^2 + \lambda_2^2 + \lambda_3^2}} \quad (2.19)$$

Figura 9 mostra la mappa FA della slice 50 del soggetto 1 del dataset 2; le aree chiare dell'immagine corrispondono a zone ad alta anisotropia, mentre le zone più scure sono a diffusione isotropa.

Come evincibile dall'equazione, per diffusioni isotrope, ovvero $\lambda_1 \approx \lambda_2 \approx \lambda_3$, i valori di FA sono prossimi a zero. Frequentemente le mappe FA sono combinate con i relativi autovalori, creando immagini RGB ove il colore rosso associato alla direzione \mathbf{x} , il colore verde è associato alla direzione \mathbf{y} e il colore blu è associato alla direzione \mathbf{z} . Le immagini a pseudo-colori così create costituiscono un modo efficace di visualizzare il campo vettoriale di diffusione.

L'indice FA è utilizzato con successo nello standard clinico nella ricerca di lesioni,

demielinizzazioni, edemi, infiammazioni, analisi di modificazioni della materia bianca (si veda ad esempio Jahanashad et al[11], Jaana Hiltunen et al[12]).

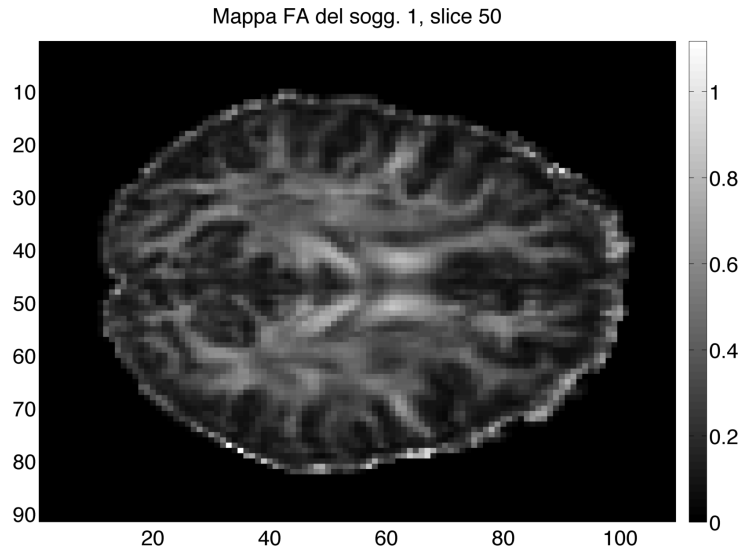


Figura 9 – Mappa di FA del soggetto 1; In corrispondenza delle zone più chiare nell'immagine la diffusione presenta maggior anisotropia, con probabile presenza di fasci di fibre allineati nel tessuto considerato. Nelle aree più scure la diffusione è prossima all'isotropia.

Altri indici DTI comunemente analizzati sono “Volume Ratio”(VR) e “Mean Diffusivity”(MD). Volume Ratio, rapporto volumetrico, rappresenta il rapporto di volumi tra il solido ellittico di raggio $\lambda_1, \lambda_2, \lambda_3$ con volume $\lambda_1\lambda_2\lambda_3$, e il volume della sfera con raggio pari all'autovalore medio $\frac{\lambda_1+\lambda_2+\lambda_3}{3}$, ovvero

$$VR = \frac{\lambda_1\lambda_2\lambda_3}{\left(\frac{\lambda_1 + \lambda_2 + \lambda_3}{3}\right)^3}, \quad (2.20)$$

assume valori prossimi a zero per diffusioni anisotrope, valori prossimi a uno per diffusioni isotrope.

Infine MD, Mean Diffusivity – Diffusività media, raggruppa l'informazione proveniente dai tre autovalori indipendentemente dalla direzione, e fornisce una misura della diffusione totale nel voxel:

$$MD = \frac{\lambda_1 + \lambda_2 + \lambda_3}{3}. \quad (2.21)$$

3 Teoria dei Frattali

3.1 Premessa

Descritti per la prima volta da Mandelbrot nel 1975, i frattali sono entità geometriche, insiemi, la cui dimensione topologica non è definita nei numeri naturali. Sono entità dotate di omotetia interna, caratterizzate da auto similarità: osservati ad una qualunque scala la loro geometria si ripete.

A seguire sono esposti definizioni e teoremi di algebra e della teoria delle dimensioni utili all'introduzione della teoria dei frattali e alla rigorosa definizione delle quantità analizzate nel corso di questa tesi. Per trattazioni approfondite si rimanda al testo [11].

3.2 Cenni di geometria frattale

3.2.1 Spazio metrico

Si definisce spazio un insieme i cui elementi sono punti. Uno spazio metrico (X,d) è una coppia formata dallo spazio X e da una funzione reale $d: X \times X \rightarrow \mathbb{R}$ che misura la distanza tra coppie di punti x ed y in X .

- i. $d(x,y) = d(y,x)$;
 - ii. $0 < d(x,y) < \infty$;
 - iii. $d(x,x) = 0$;
 - iv. $d(x,y) \leq d(x,z) + d(y,z), \forall x,y,z \in \mathbb{R}$.
- (3.1)

In generale lo spazio \mathbb{R}^n ha dimensione topologica n , mentre per entità frattali la dimensione topologica non è ben definita e può altresì essere nulla.

Per gli insiemi frattali sono state definite nuove misure, quantità statistiche utilizzate per caratterizzare la loro distribuzione spaziale; tra le diverse definizioni la più nota è probabilmente la misura di Hausdorff.

Si prenda uno spazio metrico (X,d) ed un sottoinsieme U di X non nullo, si definisce il diametro di U come

$$|U| = \sup\{d(x,y) \mid x,y \in U\} \quad (3.2)$$

ovvero uguale alla massima distanza tra tutti gli elementi dell'insieme.

Una copertura ε misurabile di un insieme $E \subseteq X$ è una collezione di sottoinsiemi

$$\{U_i\} \subseteq X / E \subseteq \bigcup_{i=0}^{\infty} U_i, 0 < |U_i| \leq \varepsilon.$$

3.2.2 Misura di Hausdorff

Supponendo E sottoinsieme di uno spazio metrico (X,d) , per $s > 0$ ed $\varepsilon > 0$ si definisce misura di Hausdorff:

$$H_{\varepsilon}^s(E) = \inf \sum_{i=0}^{\infty} |U_i|^s \quad (3.3)$$

considerando il minimo tra tutte le ε coperture di E . La misura di Hausdorff s -dimensionale è data da

$$H^s(E) = \lim_{\varepsilon \rightarrow \infty} H_{\varepsilon}^s. \quad (3.4)$$

Si può dimostrare che per ogni insieme $E \subseteq \mathbb{R}^n$, $H^s(E)$ è una funzione non crescente di s .

Per $s' < s$, si può scrivere

$$H^s(E) \leq \varepsilon^{s-s'} H^{s'}(E)$$

ovvero si deduce che esiste un unico numero s^* , chiamato dimensione di Hausdorff Besicovitch di E

$$H^s(E) = \begin{cases} \infty, & 0 \leq s < s^* \\ 0, & s^* < s < \infty \end{cases} \quad (3.5)$$

$H^s(E)$; $s = s^*$ può essere un numero infinito, finito o nullo, H^s è un'applicazione lineare, ovvero $\forall s, H^s(\lambda E) = \lambda^s H^s(E)$.

Si definisce f la trasformazione definita come

$$f: E \subseteq \mathbb{R}^n \rightarrow \mathbb{R}^n,$$

soddisfacente per $\alpha > 0, c > 0$ la condizione

$$\|f(x) - f(x')\| \leq c \|x - x'\|^\alpha, H^{s/\alpha}(fE) \leq c^{s/\alpha} H^s(E). \quad (3.6)$$

Preso un intero N maggiore di 1 e un insieme di funzioni w misurabili su X , con associate probabilità \mathbf{p} , si introduce l'operatore

$$T: C_{\mathbb{R}}(X) \rightarrow \mathbb{R}^X \quad (Tf)(x) = \sum_{i=1}^n p_i (f \circ w_i)(x). \quad (3.7)$$

3.2.3 Teoria delle Dimensioni

Si indica con $K_{\mathbb{IK}}(X)$ lo spazio lineare delle funzioni $f: X \rightarrow \mathbb{IK}$ con supporto compatto nella forma

$$K_{\mathbb{IK}}(X) = \bigcup_{K \subseteq X} K_{\mathbb{IK}}(X|K). \quad (3.8)$$

Una misura su X è una funzione lineare μ su $K_{\mathbb{IK}}(X)$ tale che per ogni sottoinsieme $K \subseteq X$ esiste una costante non negativa a_K che verifica la condizione

$$\forall f \in K_{\mathbb{IK}}(X), |\mu(f)| \leq a_K \|f\|. \quad (3.9)$$

Si definisce misura di Lebesgue λ su \mathbb{R} , considerato il funzionale $f \mapsto \int_{\mathbb{R}} f(t) dt$ su $K_{\mathbb{IK}}(X)$ e, ponendo $K=[a,b]$,

$$\left| \int_{\mathbb{R}} f(t) dt \right| \leq (b - a) \|f\|. \quad (3.10)$$

Uno spazio topologico (X, T) soddisfacente l'assioma di separazione (vi sono diversi punti dell'assioma, qui si intende che per ogni coppia di punti (x, y) esistono due insiemi aperti U e V disgiunti che contengono rispettivamente x ed y) è regolare se e solo se per ogni intorno U_x di ogni punto $x \in X$ esiste un intorno aperto $V_x / \bar{V}_x \subseteq U_x$.

Si definisce dimensione di Brouwer-Cech di un insieme X come l'operatore soddisfacente le seguenti condizioni:

- $\text{ind}(X) = -1$ se e solo se $X = \emptyset$;
- $\text{ind}(X) \leq n \forall n \in \mathbb{N}_0$ se e solo se per ogni insieme chiuso $F \subseteq X$ ed ogni insieme aperto $G / F \subseteq G$ esiste un insieme aperto $O \subseteq X$ tale che $F \subseteq O \subseteq G$ e $\text{ind}(\partial X) \leq n - 1$, ove si indica con ∂X il contorno dell'insieme X ;
- $\text{ind}(X) = n$ se e solo se non è verificata la condizione $\text{ind}(X) < n$;
- $\text{ind}(X) = \infty$ se e solo se $\text{ind}(X) \geq n, \forall n \in \mathbb{N}_0 \cup \{-1\}$.

Si dimostra inoltre che, dati due sottospazi disgiunti Y e Z di uno spazio metrico (X, T) ,

$$\text{ind}(Y \cup Z) \leq \text{ind}(Y) + \text{ind}(Z) + 1 \quad (3.11)$$

e, se almeno uno dei due insiemi è non vuoto,

$$\text{ind}(Y \times Z) \leq \text{ind}(Y) + \text{dim}(Z). \quad (3.12)$$

Se si fraziona lo spazio metrico (X, T) in n sottospazi metrici $(X_i, T_i) / X = \cup_i T_i$ e

$T = \{T | T \in \cup_i T_i \cap T\}$, se $\text{dim}(X_i) \leq n \forall i$ $0 < \text{dim}(X) \leq n$.

Un importante teorema, che conduce al teorema fondamentale della Teoria delle Dimensioni, è l'uguaglianza tra la dimensione di Brouwer-Cech di un spazio metrico separabile e la sua dimensione di Lebesgue per ogni spazio metrico disgiunto:

$$\text{dim}(X) = \text{ind}(X). \quad (3.13)$$

Il teorema fondamentale della Teoria delle Dimensioni afferma come, dato un qualunque numero naturale n ,

$$\text{dim}(E^n) = \text{ind}(E^n) = n. \quad (3.14)$$

Si dimostra che ogni spazio metrico n -dimensionale (X,T) disgiunto può essere suddiviso in insiemi chiusi di diametro $d < \varepsilon, \varepsilon > 0$, in modo che nessun punto appartenga contemporaneamente ad $n+2$ sottoinsiemi della forma:

$$X = \bigcup_{i=1}^N F_i, F_i < \varepsilon, F_{i_0} \cap \dots \cap F_{i_{N+1}} = \emptyset.$$

3.2.4 Dimensioni metriche – Misura di Hausdorff nella Teoria delle Dimensioni

Si consideri lo spazio metrico (X,d) e la funzione $h: \mathbb{R}_0^+ \rightarrow \mathbb{R}_0^+$ continua e monotona crescente, definita continua in $0+$, chiamata funzione dimensione. Si prenda ora E sottoinsieme di X / $C_\varepsilon = \{C_{i,\varepsilon}\}_{i \in \mathbb{N}}$ sia una ε copertura contabile di E .

Si definisce

$$H_\varepsilon^h(E) = \inf \left\{ \sum_{C_{i,\varepsilon} \in C_\varepsilon} h(|U_{i,\varepsilon}|) \right\} \quad (3.15)$$

con C_ε ε copertura di E ; l'operatore $|U|$ indica il diametro dell'insieme U rispetto alla metrica d di X . Si può notare come H_ε^h sia funzione decrescente di ε , pertanto è possibile definire

$$H^h(E) = \lim_{\varepsilon \rightarrow 0^+} H_\varepsilon^h(E) \quad (3.16)$$

chiamata misura h di Hausdorff. Di qui in seguito la dimensione di Hausdorff verrà chiamata dimensione frattale o FD.

3.3 Calcolo della dimensione frattale

3.3.1 Boxcount

Il boxcount è certamente il metodo di calcolo della dimensione frattale più diffuso in letteratura in quanto l'algoritmo, introdotto da Mandelbrot[13], è di rapida implementazione e si presta al calcolo della dimensione frattale da immagini. L'idea, introdotta più dettagliatamente a seguire,

è quella di coprire i volumi 3D con cubi (box) di dimensione variabile, contando per ogni dimensione il numero di box necessari al completo ricoprimento.

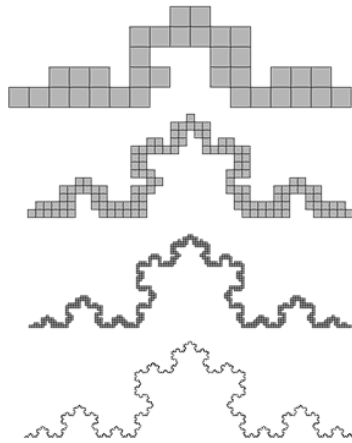


Figura 10 - Esempio di copertura con quadrati di dimensioni decrescenti sulla curva di Koch

Come si può intuire da Figura 10, al decrescere della dimensione del box, il numero di box necessari alla copertura della curva di Koch aumenta. Il legame matematico tra la dimensione del box e il loro numero sarà presentato nelle seguenti note.

3.3.1.1 Frattali auto-affini

Un insieme frattale F è detto auto-affine se e solo se è generato da una collezione finita di mappe $w_i, i = 1, \dots, N$ nella forma

$$w_i(x) = A_i x + v_i. \quad (3.17)$$

Inoltre, F è detto auto simile se e solo se è costruito mediante copie ripetute di se stesso a scale variabili, ovvero applicazioni successive di una mappa di cambiamento di scala.

Sotto opportune condizioni, in particolare per frattali autoaffini, si dimostra infine come la dimensione di Hausdorff sia equivalente alla dimensione calcolata sul box:

$$\dim_H F = \dim_\beta F = d \quad (3.18)$$

ove d è l'unica soluzione positiva di

$$\sum_{i=1}^n s_i^d = 1. \quad (3.19)$$

Nella pratica questa considerazione vale per insiemi frattali generici.

3.3.1.2 Dimensione del Box

Si consideri ora un insieme $Y \subseteq X$, due metriche d_1, d_2 cui corrispondono dimensioni $dim_H^{(1)}, dim_H^{(2)}$, si definisca $B_i(x, r) = \{y \in X \mid d_i(x, y) < r\}$, se $\forall x \in Y$ è verificata la disuguaglianza

$$\lim_{r \rightarrow 0^+} \inf \frac{\log d_2(B_1(x, r))}{\log d_1(B_1(x, r))} \geq \delta \implies dim_H^{(1)} Y \geq \delta dim_H^{(2)} Y. \quad (3.20)$$

Ora, per $\varepsilon > 0$, si richiami $C_\varepsilon(E)$ copertura di E con insiemi di parametro ε , e si definisca $N_\varepsilon(E) = \min\{\text{card}(\{C_\varepsilon(E)\}), C_\varepsilon(E) \in C_\varepsilon(E)\}$.

Si definiscono la dimensione superiore ed inferiore del box:

$$\dim_{L,\beta} = \lim_{\varepsilon \rightarrow 0^+} \inf \frac{\log N_\varepsilon(E)}{-\log \varepsilon}$$

$$\dim_{H,\beta} = \lim_{\varepsilon \rightarrow 0^+} \sup \frac{\log N_\varepsilon(E)}{-\log \varepsilon}$$

e, quando entrambe i limiti sono uguali,

$$\dim_\beta = \lim_{\varepsilon \rightarrow 0^+} \frac{\log N_\varepsilon(E)}{-\log \varepsilon} \quad (3.21)$$

è chiamata dimensione del box di E .

Sono possibili diverse coperture equivalenti per E , in particolare:

- $\mathcal{T}_{B,\varepsilon}(E)$ se come elementi per la copertura di E si usano sfere di raggio ε ;

- $\mathcal{T}_{C,\varepsilon}(E)$ se come elementi per la copertura di E si usano cubi di lato ε ;

$$N_\varepsilon(E) = \begin{cases} \min \{card\|U_{B,\varepsilon}(E)\|, U_{B,\varepsilon}(E) \in \mathcal{T}_{B,\varepsilon}(E)\} \\ \min \{card\|U_{C,\varepsilon}(E)\|, U_{C,\varepsilon}(E) \in \mathcal{T}_{C,\varepsilon}(E)\} \end{cases} \quad (3.22)$$

Si può dimostrare come la dimensione di Hausdorff sia equivalente alla dimensione del box.

Si definiscono le dimensioni superiore ed inferiore di Minkowski di $E \subseteq \mathbb{R}^n$ come:

$$\begin{aligned} \dim_{LM}E &= n - \lim_{\eta \rightarrow 0^+} \sup \frac{\log vol^n(E_\eta)}{\log \varepsilon} \\ \dim_{HM}E &= n - \lim_{\eta \rightarrow 0^+} \inf \frac{\log vol^n(E_\eta)}{\log \varepsilon} \end{aligned} \quad (3.23)$$

ove $E_\eta = \{x \in \mathbb{R}^n | d_E(x, y) \leq \eta, y \in E\}, \eta > 0$. Inoltre, sono importanti le seguenti relazioni:

$$\begin{aligned} \dim_{L\beta}E &= \dim_{LM}E \\ \dim_{H\beta}E &= \dim_{HM}E \end{aligned} \quad (3.24)$$

e, quando $\dim_{L\beta}E = \dim_{H\beta}E, \dim_H E \leq \dim_\beta E$.

3.3.1.3 Algoritmo per l'implementazione del boxcount

Per calcolare la dimensione frattale si è, come già detto, utilizzato la tecnica di calcolo denominata boxcount, introdotta da Mandelbrot nel 1982 [13]. I dati su cui si è lavorato sono matrici 3D costituite di voxel, ove ogni elemento rappresenta il contributo di intensità di tutta la materia in esso contenuta.

Riprendendo quanto esposto nella teoria, considerato un oggetto, per calcolare la sua dimensione frattale, lo si ricopre con n cubi di lato r . Dall'equazione (3.21) il calcolo della dimensione FD, ovvero della dimensione di Hausdorff richiederebbe il calcolo del limite, tuttavia nella pratica si procede così: la copertura viene effettuata con cubi di lato r di dimensione variabile, ottenendo una serie di conteggi $N(r)$. Visualizzando il grafico $\log_2 N(r)$ vs $\log_2 \frac{1}{r}$, se i punti si allineano a formare una retta, si conferma che l'oggetto considerato è un frattale. Il grafico potrebbe seguire la distribuzione frattale solo in alcuni intervalli di r ; in questo caso le stime devono essere

ristrette a questi intervalli, stimando con approccio ai minimi quadrati lineari il coefficiente angolare della retta che passa per le coppie di punti allineati. La dimensione di Hausdorff è il coefficiente angolare della retta. L'inclusione dei punti non allineati porterebbe ad errori di stima della dimensione FD significativi.

Il concetto appena applicato ad un oggetto geometrico può essere applicato ad una distribuzione di oggetti di varia dimensione: considerata una distribuzione di oggetti, quali ad esempio i voxel con valore di intensità maggiore di zero nello spazio della matrice, pensando di racchiudere ogni oggetto con cubi di lato r , se gli oggetti hanno distribuzione frattale, il logaritmo del numero di oggetti racchiusi in una sfera di dimensione r è proporzionale al logaritmo dell'inverso della dimensione come da equazione (3.21). Una distribuzione di oggetti frattale consiste intuitivamente in un numero enorme di oggetti di piccola dimensione, un grande numero di oggetti di media dimensione e un piccolo numero di oggetti di grande dimensione.

Il boxcount tradizionale è una tecnica applicabile su dati 1D, 2D o 3D: l'algoritmo trasforma i dati in input in dati binari, ricoprendo insiemi 3D con cubi di dimensione variabile, 2D con quadrati di dimensione variabile, 1D contando i punti in intervalli di dimensione variabile.

Nel caso 3D, considerando come input dell'algoritmo la matrice $I(x,y,z)$ di dimensione $w \times h \times d$; per una fissata dimensione r della funzione kernel $H(\text{cubo})$, si definisce

$$H(x,y,z,r) = \begin{cases} 1 & \text{se } (x - x_0)^2 + (y - y_0)^2 + (z - z_0)^2 \leq r^2 \\ 0 & \text{altrove, purchè } 0 < x_0 < w, 0 < y_0 < h, 0 < z_0 < d \end{cases} \quad (3.25)$$

Questa finestra mobile di dimensioni crescenti viene fatta scorrere su I , contando il numero quindi il numero di occorrenze:

$$\begin{cases} x_{0,i+1} = x_{0,i} + 1 & \text{se } x_{0,i} + 1 < w, 1 \text{ altrimenti} \\ y_{0,i+1} = y_{0,i} + 1 & \text{se } y_{0,i} + 1 < h, 1 \text{ altrimenti} \\ z_{0,i+1} = z_{0,i} + 1 & \text{se } z_{0,i} + 1 < d, 1 \text{ altrimenti} \end{cases} \quad (3.26)$$

$$N(r) = \sum_{i=1}^w \sum_{j=1}^h \sum_{k=1}^d H(i,j,k,r) \cdot \bar{I}(i,j,k) \quad (3.27)$$

$$\bar{I}(x,y,z) = \begin{cases} 1 & \text{se } I(x,y,z) > 0 \\ 0 & \text{se } I(x,y,z) = 0 \end{cases} \quad (3.28)$$

La funzione di MatLab *boxcount* implementa il boxcount, richiede in input una matrice con dimensioni comprese tra 1 e 3 e restituisce in output la dimensione di Hausdorff dell'insieme frattale considerato.

Schematicamente l'algoritmo esegue le seguenti operazioni:

- zero-padding a potenze di 2 delle dimensioni della matrice in input;
- calcolo del numero di dimensioni di box su cui effettuare la suddivisione, $p = \log \max(\dim(\text{input})) / \log 2$;
- ciclo for per il calcolo di $N_\varepsilon(E)$ per $\varepsilon \in [2, 2^p]$;
- regressione lineare dall'equazione $\log \varepsilon FD = \log N_\varepsilon(E)$.

All'interno del ciclo for, la matrice viene suddivisa in sottomatrici (o sottovettori); ad ogni sottomatrice viene assegnato un valore, 1 se almeno un elemento è positivo, 0 se sono tutti nulli. I valori assegnati alle sotto matrici vengono sommati ottenendo infine $N_\varepsilon(E)$. L'operazione viene ripetuta per tutti i valori di $\varepsilon \in [2, 2^p]$, ottenendo un vettore $N_\varepsilon(E)$ di lunghezza p .

Come si vedrà in seguito, in questo lavoro di tesi, si è modificato il metodo sopra indicato per recuperare parte delle informazioni contenute nei toni di grigio della matrice, che nell'algoritmo sopra esposto verrebbero perse. A questo scopo si è modificata nell'algoritmo la determinazione di $N_\varepsilon(E)$, in particolare modificando il valore assegnato alle sottomatrici.

TFD e HFD sono due ulteriori tecniche per il calcolo della dimensione frattale utilizzate in questa tesi alternativamente al boxcount tradizionale; interessante di queste tecniche è l'utilizzo dell'informazione proveniente dai toni di grigio.

3.3.2 Texture Fractal Dimension

La tecnica Texture Fractal Dimension (TFD) fornisce una descrizione statistica della rugosità superficiale, con valore atteso minore in zone omogenee, maggiore in zone eterogenee.

L'algoritmo di calcolo della TFD trasforma matrici 2D in superfici 3D: la matrice I diventa una griglia di base costituente un piano di punti e ad ogni voxel (i,j) corrisponde un punto 3D di coordinate (i,j,k) , dove $k = I(i,j)$; lo spazio 3D della superficie così costruito viene suddiviso in sottospazi 3D di dimensione $s \times s \times s'$, dove s è un numero intero compreso tra 1 e metà della dimensione minore della matrice 2D ($\min \dim(I) = M$), mentre

$$s' = Gs/M, \quad (3.29)$$

con G fattore di normalizzazione, $G=\max(I)$.

A questo punto, riprendendo la procedura utilizzata nel calcolo della dimensione del box, si può ricoprire la superficie 3D con cubi di dimensione s , calcolare il numero N_s di cubi necessari a coprirli mediante l'equazione:

$$N_s = \sum_{i,j} ((I_{\max}(i,j) - I_{\min}(i,j))/s'). \quad (3.30)$$

Il calcolo complessivo della dimensione TFD si svolge da questo punto come nell'algoritmo boxcount precedentemente esposto, ovvero il calcolo viene ripetuto per valori crescenti della dimensione del box s , quindi viene effettuata la stima con stima ai minimi quadrati lineare dei punti $(\log N_s, \log \frac{1}{s})$:

$$\text{TFD} = \lim_{s \rightarrow 0} \frac{\log N_s}{\log \frac{1}{s}}. \quad (3.31)$$

3.3.3 Histogram Fractal Dimension

La tecnica Histogram Fractal Dimension (HFD), è una misura della dimensione frattale intesa come irregolarità della distribuzione dell'istogramma dell'immagine considerata, idea simile a TFD. L'algoritmo di stima della dimensione HFD calcola l'istogramma dell'immagine considerata ottenendo la serie 1D dei valori di probabilità associati ai toni di grigio (P). Il segnale 1D viene considerato come un segnale 2D, con la prima dimensione data dal valore del tono di grigio, la seconda data dalla sua probabilità nell'immagine. L'area 2D risultante viene ricoperta con quadrati di raggio r , similmente a quanto effettuato con i cubi per la TFD.

Per una fissato lato r dei quadrati, il numero di quadrati è necessari a ricoprire la figura è dato da:

$$N_r = \sum_i \frac{P_{\max,i} - P_{\min,i}}{r} \quad (3.32)$$

e pertanto,

$$\text{HFD} = \lim_{r \rightarrow 0} \frac{\log N_r}{\log \frac{1}{r}}. \quad (3.33)$$

Anche in questo caso si acquisisce una serie di misure di N_r per valori crescenti del lato r , effettuando poi la stima ai minimi quadrati lineari sui punti $(\log N_r, \log \frac{1}{r})$.

3.4 Applicazioni

Lu [14] ha utilizzato l'approccio frattale su immagini T2 pesate della prostata acquisite da 55 soggetti (27 con carcinoma prostatico, 28 volontari sani). Per la prima volta hanno introdotto i concetti di TFD ed HFD (l'idea era comunque già apparsa in Zook[15]), utilizzandoli come marker diagnostico per le situazioni patologiche. TFD ed HFD sono state calcolate per ogni soggetto, quindi i due gruppi sono stati confrontati confrontando la cross correlazione tra varie ROI acquisite nei volumi dei due gruppi. Lo studio mostra come le ROI contenenti il tessuto tumorale abbiano una dimensione frattale minore di ROI contenenti tessuti sani, probabilmente a causa dell'aumento di densità cellulare e del cambiamento di micro vascolarizzazione.

Zhang [16] utilizza il boxcount tradizionale per quantificare la struttura della materia bianca del cervello, mostrando una buona sensibilità del metodo ai cambiamenti dovuti all'età, con dati provenienti da tre pazienti giovani (17,32,32 anni) e tre anziani (72,75,76), tutti sani. Questo articolo mostra un approccio frattale differente a quello adottato in questa tesi: per studiare la dimensione frattale della WM, ne si è preventivamente ricavato lo scheletro, quindi si è analizzato questo con il boxcount (Figura 11).

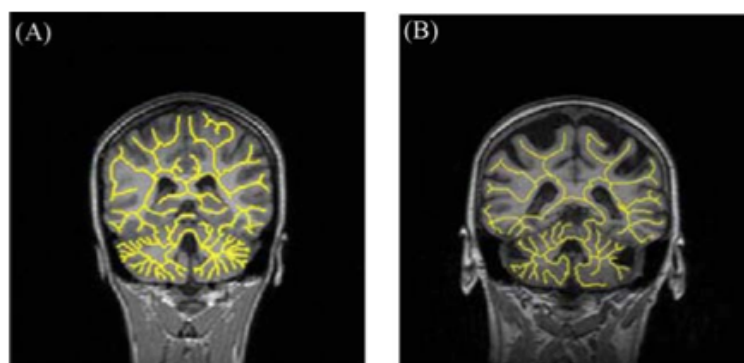


Figura 11 - Riduzione a scheletro della WM come pre-processing nell'articolo di Zhang (immagini dal medesimo articolo)

Zhang[17], utilizzando l'approccio frattale caratterizza i cambiamenti della materia bianca di soggetti colpiti da ictus cerebrale, mostrando una diminuzione di complessità della struttura della

WM nell'emisfero colpito dalla malattia. I dati a disposizione non hanno consentito a Zhang di effettuare l'analisi 3D, tuttavia appare evidente dalle considerazioni dell'autore e dai risultati dello studio come l'analisi della WM richieda l'utilizzo di un approccio 3D per avere una buona affidabilità delle stime.

Sandu [18] ha studiato le modifiche indotte dalla schizofrenia mediante approccio frattale, stimando per alcune specifiche regioni valori globali della dimensione FD su 7 pazienti patologici e 6 soggetti sani di controllo. L'indagine, condotta analizzando la dimensione FD dei confini WM/GM, ha evidenziato chiare differenze tra le dimensioni FD globali calcolate nei due emisferi cerebrali tra i due gruppi.

Esteban [19] ha applicato tecniche frattali all'analisi di immagini di risonanza magnetica su 52 pazienti affetti da sclerosi multipla e 20 volontari di controllo age-matched. La dimensione FD è stata calcolata come in questo lavoro sulla GM segmentata mediante boxcount 3D (a livello globale e non locale). Lo studio ha dimostrato l'esistenza di correlazione statistica tra la presenza e il livello delle lesioni e la dimensione FD, confermando ancora una volta come FD sia un indice molto sensibile ai cambiamenti del tessuto analizzato.

Iftekharruddin [20] utilizzando un approccio frattale differente da quelli presenti in letteratura, ha costruito un classificatore mediante reti neurali che utilizzano FD come dato in ingresso. La dimensione FD è stata calcolata con una tecnica che utilizza l'informazione proveniente dai toni di grigio, ovvero PTPSA (Piecewise-Triangular-Prism-Surface-Area, una misura simile a TFD). Lo studio, condotto su 204 immagini MR di tumori cerebrali infantili da 9 pazienti, ha avuto come scopo la segmentazione automatica delle aree tumorali. L'algoritmo, ancora in fase iniziale di sviluppo, ha fornito la corretta segmentazione delle aree tumorali in percentuali comprese tra il 57% e il 95% per ogni immagine.

4 Dataset e modus operandi

I dati utilizzati in questa tesi sono provenienti da diversi centri di ricerca; il dataset 1 è composto da soggetti sani ed è stato utilizzato per sviluppare e convalidare in fase iniziale i metodi presentati. Il dataset 2 è stato utilizzato per convalidare ulteriormente i metodi proposti su un numero maggiore di soggetti sani in prima istanza, quindi si sono utilizzati i soggetti patologici in esso contenuto per valutare le differenze tra le strutture cerebrali di soggetti sani e patologici a seguito della presenza di patologie.

4.1 Dataset 1

Il primo dataset è costituito da due volontari sani, un maschio e una femmina, i cui dati sono stati acquisiti presso l'IRCSS E.Medea di Bosisio Parini (LC) con una RM Siemens 3T Magnetom Allegra.

Di ognuno dei soggetti si dispone di un'acquisizione RM T_1 pesata e di un'acquisizione DTI.

L'acquisizione T_1 è stata effettuata con sequenza "shortest" con i seguenti parametri:

- TR e TE variabili da soggetto a soggetto, calcolati dalla macchina per minimizzare i tempi di acquisizione;
- Dimensione matrice 3D 256x256x275;
- Dimensione reale di un voxel: $1 \times 1 \times 1 \text{ mm}^3$.

L'acquisizione DTI è stata acquisita con i seguenti parametri:

- TR=8800ms;
- TE=88ms;
- 32 direzioni, b-value= $1000 \frac{\text{s}}{\text{mm}^2}$;
- dimensione matrice 3D 112x112x55;
- dimensione reale di un voxel $2 \times 2 \times 2 \text{ mm}^3$.

In Tabella 1 sono riportati età, sesso e diagnosi medica per i due soggetti del dataset.

Tabella 1 - Riepilogo dei soggetti analizzati nel dataset 1.

	Età	Sesso	Diagnosi
Sogg. 1	32	M	Sano
Sogg. 2	29	F	Sano

4.2 Dataset 2

I dati del dataset 2 sono costituiti da dieci volontari sani e undici soggetti patologici: 9 affetti da schizofrenia e 2 da disturbo bipolare.

Di ogni paziente si hanno a disposizione:

- un'acquisizione di risonanza magnetica T_1 pesata;
- un'acquisizione pesata in diffusione DTI a 32 direzioni.

L'acquisizione di risonanza magnetica pesata T_1 è stata acquisita con sequenza "Spin-Echo" con i seguenti parametri:

- TR=2300ms;
- TE=3.93ms;
- dimensioni matrice 3D 256x256x150;
- dimensione reale di un voxel: 0.94x0.94x1mm;

L'acquisizione DTI è stata invece acquisita con i seguenti parametri:

- TR=5000ms;
- TE=118ms;
- 32 direzioni, b-value=1000s/mm²;
- dimensione matrice 128x128x73;
- dimensione reale di un voxel: 1.8x1.8x5 mm.

Le acquisizioni in questo caso sono state effettuate con una macchina Siemens 3T Magnetom Allegra all'ospedale di Verona.

Il dataset è stato costruito scegliendo soggetti di età simile, così da evitare la presenza di differenze di risultati dovute alle diverse età; inoltre i dati a disposizione sono sufficientemente numerosi da costituire un campione statistico di riferimento. In Tabella 2 sono riportati età, sesso e classificazione medica di tutti i soggetti analizzati in questo dataset.

Tabella 2 - Riepilogo dei soggetti analizzati nel dataset 2.

	Età	Sesso	Diagnosi
Sogg. 1	39	F	Sano
Sogg. 2	33	F	Sano
Sogg. 3	42	F	Sano
Sogg. 4	34	F	Sano
Sogg. 5	30	M	Sano
Sogg. 6	22	F	Sano
Sogg. 7	33	M	Sano
Sogg. 8	31	F	Sano
Sogg. 9	29	M	Sano
Sogg. 10	21	F	Sano
Sogg. 11	40	F	Schizofrenico
Sogg. 12	40	M	Bipolare
Sogg. 13	28	M	Bipolare
Sogg. 14	44	M	Schizofrenico
Sogg. 15	40	M	Schizofrenico
Sogg. 16	36	M	Schizofrenico
Sogg. 17	43	F	Schizofrenico
Sogg. 18	42	M	Schizofrenico
Sogg. 19	32	M	Schizofrenico
Sogg. 20	40	F	Schizofrenico
Sogg. 21	32	F	Schizofrenico

4.3 Pre-processing

Si sono svolte diverse operazioni di pre-processing sui dati a disposizione, volte ad eliminare artefatti, rimuovere aree non di interesse dai volumi acquisiti (es. scalpo), rendere confrontabili le geometrie dei diversi soggetti così da ottenere dati significativi da analizzare con l'approccio frattale ottenendo risultati confrontabili, nonché rendendo possibile l'analisi di macro strutture d'interesse utilizzando l'atlante strutturale MNI. Le strutture analizzate sono corpo caudato, cervelletto, lobo frontale, nodo dell'Insula, lobo occipitale, lobo parietale, putamen, lobo temporale, talamo.

Tutte le fasi di pre processing sono state svolte con l'ausilio di tool provenienti dal software FSL[21], sviluppato dall'Oxford Centre for Function MRI of The Brain dell'Università di Oxford.

La prima parte di pre-processing è stata condotta sui dati MRI pesati T1; gli step svolti sono rimozione dello scalpo, segmentazione, registrazione su atlante MNI.

La rimozione dello scalpo e delle aree non appartenenti all'encefalo è stata eseguita con il tool BET di FSL[22], il quale partendo dai volumi pesati T1, esegue una procedura iterativa di sogliatura con soglia basata sulla stima da istogramma, restituendo infine in output il solo volume encefalico (Figura 12) e una sua maschera binaria.

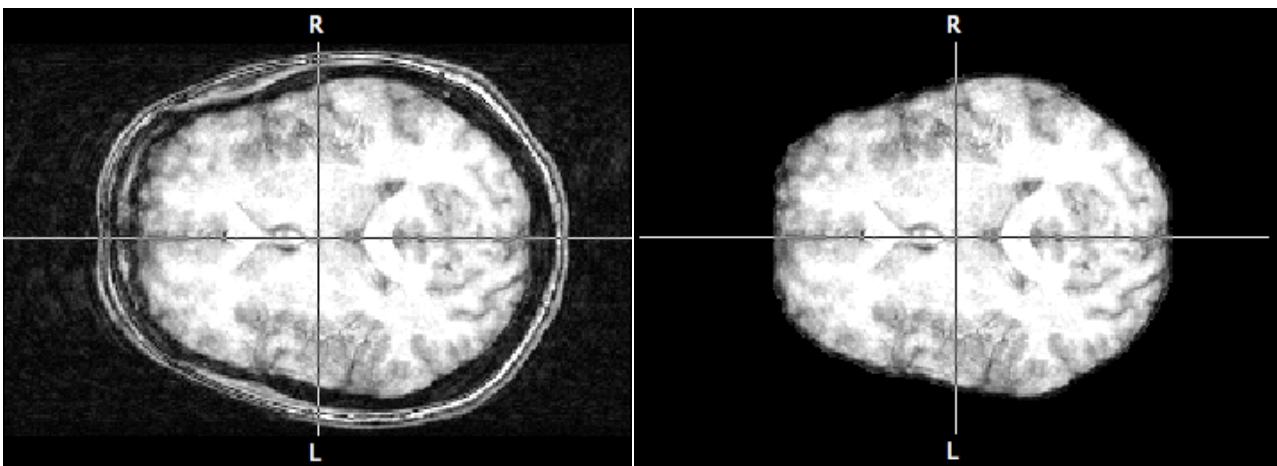


Figura 12 - Immagine T1 slice 80 del sogg. 1. A sinistra l'immagine originale, a destra la rimozione dello scalpo in output da BET.

La segmentazione è stata eseguita utilizzando il tool FAST di FSL[23]: sui dati in ingresso (i dati pesati T1 privati dello scalpo in output da BET) esegue la segmentazione 3D dei dati in ingresso in varie classi (CSF, White Matter (WM), Grey Matter(GM)) ed effettua una correzione per le variazioni di intensità spaziale dovute ad inomogeneità del campo B_0 (Figura 13). Il tool fornisce in output una matrice 3D con le medesime dimensioni di quella in input, contenente in ogni posizione il valore 0 per elementi di background, 1 per CSF, 2 per materia grigia e 3 per materia. Il metodo utilizzato per la segmentazione è basato su un algoritmo di massimizzazione del valore atteso su un modello di Markov, robusto rispetto al rumore nei dati.

I dati relativi al fluido cerebro spinale non sono stati utilizzati, in quanto non di interesse nell'analisi poi condotta.

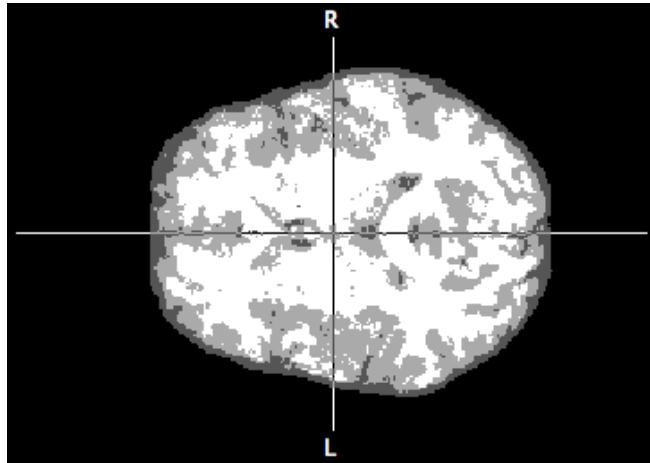


Figura 13 - Segmentazione della slice 80 del sogg. 1 (T1). In bianco la WM, in grigio chiaro la GM, in grigio scuro il CSF.

L'ultimo passo del pre-processing è consistito nella registrazione dei volumi in output da BET sul template standard MNI 152 1mm, così da rendere confrontabili i soggetti tra loro. L'atlante MNI 152 è stato creato dal Montreal Neurological Institute dalla media di 152 acquisizioni MRI su soggetti sani, contenente la suddivisione in aree anatomiche con probabilità di errore dell'1%. Questo step è stato realizzato con il tool FLIRT di FSL [24] che esegue la ricerca dei parametri ottimi per effettuare una trasformazione affine lineare a 12 gradi di libertà, per portare alle medesime dimensioni il volume in input e il template di riferimento; richiede in input la matrice 3D del volume da registrare e il template di riferimento, e restituisce in output il volume registrato e la matrice di trasformazione 4x4 utilizzata.

La medesima matrice di trasformazione è stata utilizzata per coregistrare i dati di segmentazione, ottenuti allo step precedente da FAST, sullo stesso template. Le matrici 3D, a seguito di registrazione e coregistrazione hanno dimensione 217x181x181.

Il pre-processing dei dati DTI ha richiesto più passaggi: il fit dei tensori e la produzione delle mappe FA (si aveva a disposizione un file in formato NIFTI contenente, in una matrice 4D, 32 acquisizioni per varie direzioni del gradiente, ed una acquisizione di riferimento senza alcun gradiente applicato, S_0), la rimozione dei dati non appartenenti all'encefalo, la segmentazione e infine la registrazione.

Per il fit dei tensori e il calcolo delle mappe FA è stato utilizzato il tool FDT[25], che dopo aver calcolato la matrice \mathbf{D} dei coefficienti di diffusione, calcola le mappe FA ed MD. Si è estratta una maschera binaria del solo volume encefalico con il tool BET, utilizzandola poi moltiplicandola poi con le mappe FA, rimuovendo ogni contributo non di interesse.

Utilizzando FLIRT si è registrato il volume S_0 di ogni soggetto sul template standard MNI 152 2mm [matrice di dimensione 108x90x90] e, con la medesima matrice di trasformazione, si sono coregistrate le mappe FA.

Per ottenere la segmentazione delle mappe FA, si è preferito utilizzare la segmentazione ottenuta dai volumi T1 che, per via della loro maggior risoluzione e del loro contrasto, permettono una miglior distinzione dei tessuti. Per questo, utilizzando FLIRT i dati T1 di ogni soggetto sono stati registrati sul template MNI 152 2mm (il medesimo delle mappe FA) e, utilizzando la matrice di trasformazione così ottenuta, si è coregistrata la segmentazione T1 sullo stesso template (ottenendo una segmentazione sovrapponibile alle mappe FA).

4.4 Boxcount

È da notare come la tecnica del boxcount tradizionale perda completamente l'informazione fornita dai toni di grigio, che in realtà hanno un grande contenuto informativo.

Per recuperare parte dell'informazione persa, oltre a ricorrere all'algoritmo PMBC (si veda in seguito), si è modificato l'algoritmo del boxcount tradizionale evitando la trasformazione dovuta alla condizione (3.28); si è invece utilizzata l'uguaglianza

$$\bar{I}(x, y, z) = I(x, y, z) \quad (4.1)$$

mantenendo così l'informazione proveniente dai toni di grigio. L'intensità dei dati analizzati è stata normalizzata dividendo tutti i valori della matrice I per $\max(I)$; ogni voxel ha quindi assunto valore tra 0 e 1, utilizzato nella conta di $N(r)$ come un peso.

Utilizzando questa pesatura basata sull'intensità, l'algoritmo attribuisce maggiore significatività ai voxel con alti valori di intensità e minore ai voxel che si avvicinano al background.

La maggior parte degli articoli pubblicati sull'applicazione dei frattali al neuroimaging implementa un calcolo di FD per ogni struttura analizzata, ovvero un solo indice (un numero) da associare ad un area 2D o volume 3D (esempio intero encefalo).

Va tuttavia evidenziato come molti disturbi neurologici possano produrre lesioni e mutazioni che rimangono confinate in regioni ben delimitate e, soprattutto quando sono di piccole dimensioni, il calcolo di una dimensione globale potrebbe non rivelare differenze significative data l'alta percentuale di strutture sane incluse nell'analisi.

Si è pertanto pensato di modificare la tecnica suddividendo i volumi 3D (o le aree 2D) in sottovolumi (o sottoaree) a cui applicare separatamente il boxcount, riunendo infine i risultati in una matrice delle medesime dimensioni dell'originale.

Le procedure implementate possono essere raggruppate in 3 gruppi principali, a seconda dei risultati che forniscono:

- Procedure globali "1 value", ricevono in input matrici 3D o 2D o 1D, e forniscono in output un unico valore di FD globale (come le tecniche tradizionali);
- Procedure locali "a media", ricevono in input matrici 3D o 2D, le dividono in sottomatrici e su ognuna di queste calcolano la dimensione FD, ed infine le mediano. La matrice in uscita ha dimensioni pari a quella in ingresso meno una;
- Procedure locali "a voxel", ricevono in input matrici 3D o 2D, le dividono in sottomatrici e su ognuna di queste calcolano la dimensione FD, assegnandola al voxel centrale della matrice in uscita. Il risultato è una matrice delle medesime dimensioni di quella in input, la risoluzione dipende dalla dimensione del kernel utilizzato.

Definita B la funzione che effettua il calcolo della dimensione frattale, $B: A \rightarrow C, A \subseteq \mathbb{R}^n, C \in \mathbb{R}^+, 0 < n < 4$, inoltre definita P la procedura applicata, $P: I \rightarrow O, I \subseteq \mathbb{R}^n, O \subseteq \mathbb{R}^m, 0 < n < 4, m \leq n$, analiticamente le procedure sopra esposte si possono così riscrivere, indicando con A la matrice dei dati da analizzare,

- 1 value: $O = P(I) = B(I) = C \in \mathbb{R}^+$;
- a media: $I = I(x, y, z)$ nel caso 3D, $I = I(x, y)$ nel caso 2D, $1 < x < w, 1 < y < h, 0 < z < d, O \subseteq \mathbb{R}^1, O(z) = \frac{1}{wh} \sum_{x=1}^w \sum_{y=1}^h B(I, x, y, z, r)$;
- a voxel: $I = I(x, y, z)$ nel caso 3D, $I = I(x, y)$ nel caso 2D, $1 < x < w, 1 < y < h, 0 < z < d, O \subseteq \mathbb{R}^m, O(x, y, z) = B(I, x, y, z, r)$.

La funzione B può essere boxcount tradizionale, boxcount modificato, TFD o HFD.

Le tecniche implementate sono nel dettaglio:

Procedure 1 value

- boxcount 3D globale (tradizionale o modificato);
- HFD per slice;
- TFD 2D per slice;

Procedure a media

- boxcount 3D locale (tradizionale o modificato), media dei risultati;
- boxcount 2D locale (tradizionale o modificato), media della media per slice.

Procedure a voxel

- boxcount 2D (tradizionale o modificato);
- boxcount 3D (tradizionale o modificato);

Nella maggior parte di questa tesi si è utilizzata la procedura “a media” mediante boxcount 2D modificato, che si è rivelata un ottimo compromesso tra ripetibilità, sensibilità e velocità computazionale. Risultati migliori sono ottenibili mediante l’uso del boxcount 3D, tuttavia i tempi computazionali sono sensibilmente maggiori.

5 Risultati

5.1 Risultati dataset 1

5.1.1 Verifica su soggetti sani

I due soggetti appartenenti al dataset 1 sono stati utilizzati nella parte iniziale di questa tesi, pertanto i risultati ad essi relativi hanno contribuito allo sviluppo e al perfezionamento dei metodi esposti. Di particolare interesse nella fasi iniziali è stata la caratterizzazione delle differenze tra GM e WM.

Utilizzando il boxcount 2D modificato si è calcolato l'andamento di FD slice per slice su WM e GM sull'intero volume encefalico registrato dei due soggetti.

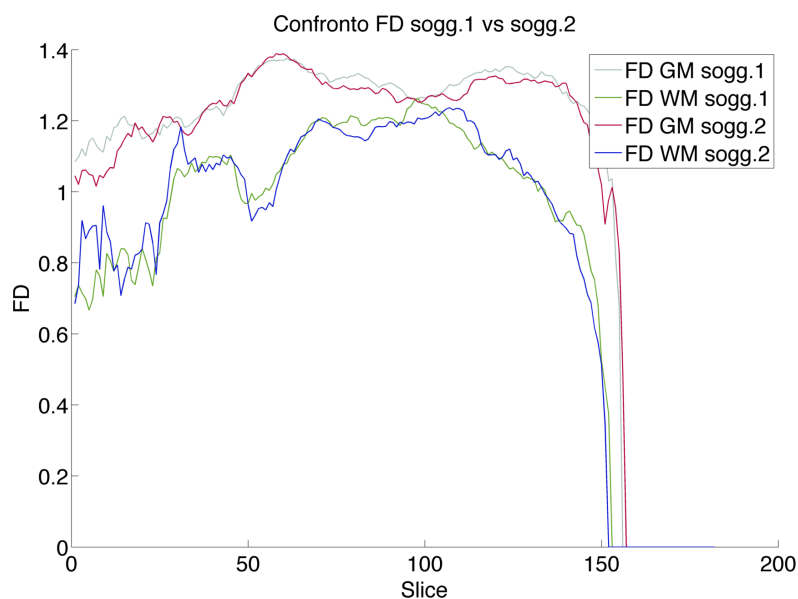


Figura 14 - Calcolo FD su WM e GM di tutto il cervello per sogg. 1 e sogg. 2 del dataset 1, la stima è stata eseguita con boxcount 2D modificato

Come si può osservare in Figura 14, FD calcolata sui due soggetti porta a risultati molto simili, mostrando come WM e GM abbiano due dimensioni ben distinte che ne caratterizzano la struttura. Il calcolo è stato ripetuto utilizzando il boxcount 3D, al fine di verificare se i risultati fossero indipendenti dal metodo di calcolo utilizzato.

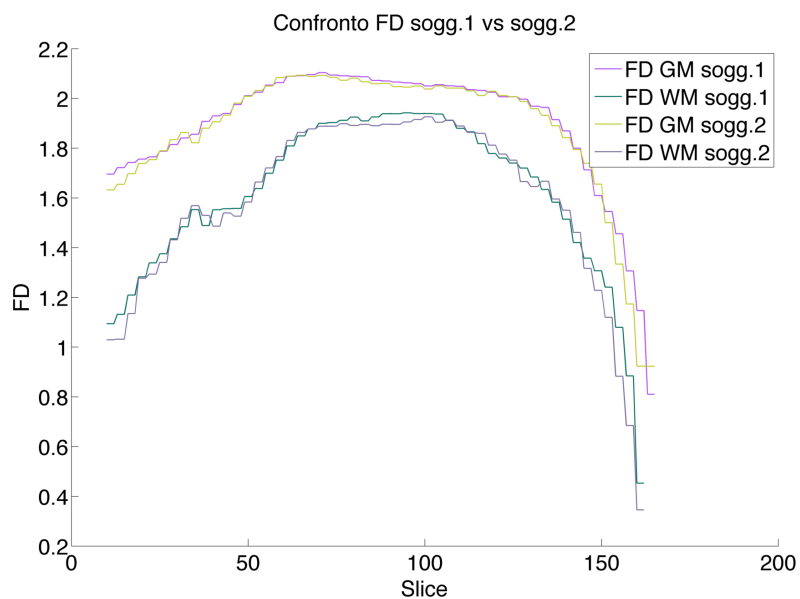


Figura 15 - Calcolo FD su WM e GM di tutto il cervello per sogg. 1 e sogg. 2 del dataset 1, la stima è stata eseguita con boxcount 2D modificato

Figura 15 riporta il risultato dei calcoli con boxcount 3D modificato; gli andamenti calcolati su WM e GM sono ancora rispettivamente molto vicini tra i due soggetti, come si era precedentemente evidenziato. I risultati positivi ottenuti sul dataset 1 hanno posto le base per le più approfondite analisi condotte sul dataset 2.

5.2 Risultati dataset 2

5.2.1 Verifica su soggetti sani

Lo stesso procedimento esposto al punto precedente è stato applicato ai dati del dataset 2.

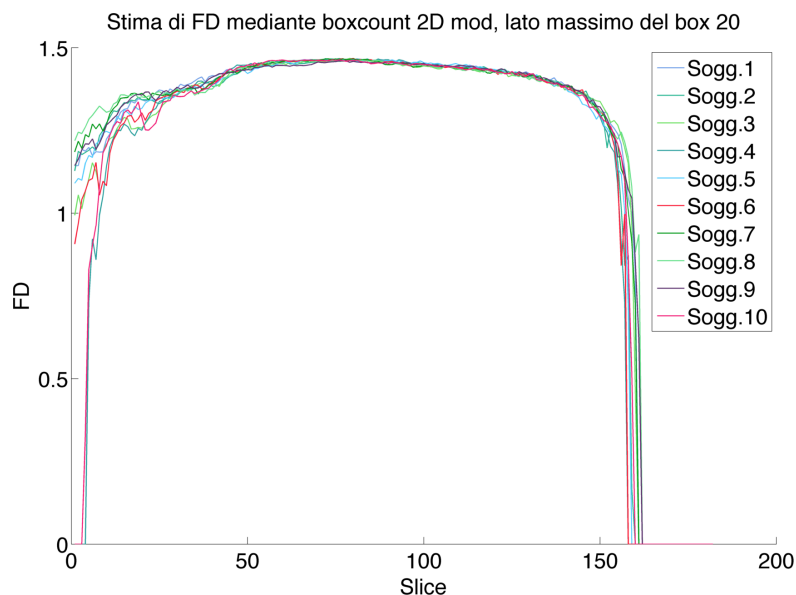


Figura 16 - FD per slice calcolata sui dati T1 non segmentati dei soggetti sani del dataset 2

Come si può evincere dal grafico in Figura 16, gli andamenti slice per slice dei vari soggetti sono molto simili e non vi sono differenze apprezzabili visivamente; le serie sono molto simili a meno di una sovrapposizione dovuta ad un errore che può essere in parte dovuto alla rumorosità intrinsecamente presente nelle acquisizioni MRI. Questo andamento rispecchia quanto atteso: i dati analizzati riguardano individui sani i cui volumi sono stati registrati sull'atlante MNI e quindi di simili dimensioni.

Analoga verifica è stata condotta sul volume cerebrale segmentato dei medesimi soggetti, calcolando la dimensione FD prima della WM e poi della GM di ogni soggetto, visualizzandone l'andamento slice per slice in due distinti plot contenenti tutti i soggetti. Per la stima di FD si è utilizzato a seguire il boxcount modificato 2D, un confronto tra i vari metodi viene esposto in seguito.

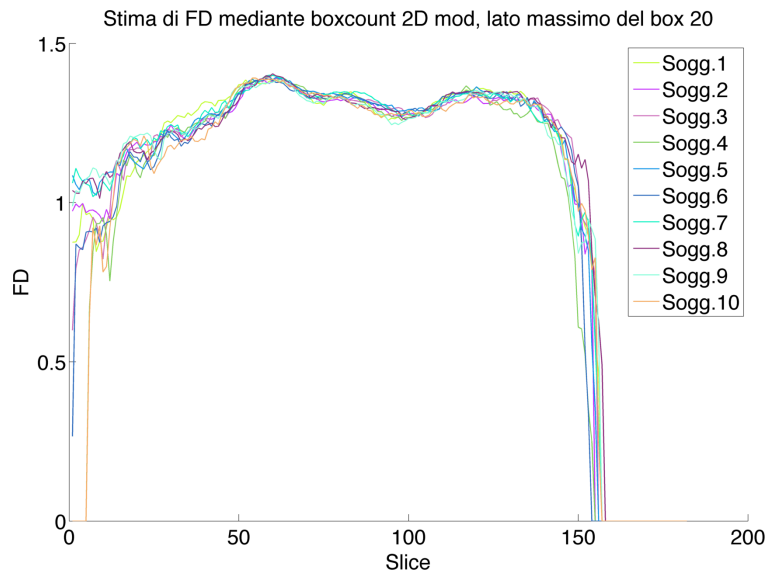


Figura 17 - FD per slice calcolata sulla GM dai dati T1 dei soggetti sani appartenenti al dataset 2

Il grafico di Figura 17 rappresenta il risultato del calcolo della dimensione FD sulla materia grigia: gli andamenti slice per slice dei singoli soggetti sono ancora simili e vicini, tuttavia si nota una maggior oscillazione, probabilmente dovuta alla variabilità introdotta dall’algoritmo di segmentazione, ma anche ad una maggior sensibilità: anziché analizzare la globalità del volume cerebrale, si analizza la struttura della materia grigia. Va inoltre evidenziato come volumi troppo piccoli, inferiori a 1000 voxel, introducano notevole incertezza di stima nel calcolo FD, come ben visibile nella parte finale del grafico che rappresenta la materia grigia delle aree superiori del cervello.

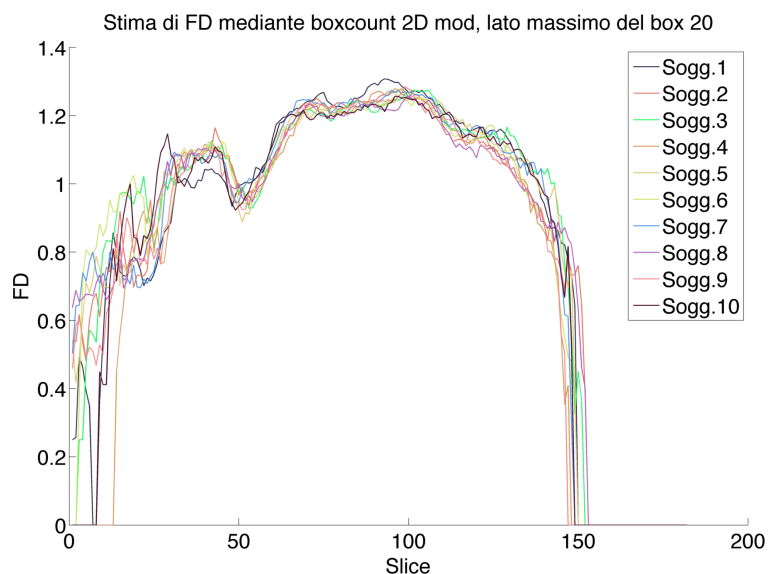


Figura 18 – FD per slice calcolata sulla WM segmentata dalle immagini T1 dei soggetti sani appartenenti al dataset 2

Gli andamenti risultanti dal calcolo sulla WM (Figura 18) evidenziano immediatamente differenze rispetto al calcolo condotto sulla GM, risultato che si ritroverà anche nell'analisi di quasi tutte le macrostrutture. La prima parte del grafico mostra valori di FD più bassi, irregolari: questa condizione si verifica quando si hanno pochi campioni a disposizione su cui effettuare la stima.

Dal confronto tra i due grafici si nota immediatamente come la dimensione FD calcolata sulla materia grigia sia maggiore di quella calcolata sulla materia bianca, come confermato da pubblicazioni sull'argomento e come atteso dalla teoria.

Nella tabella seguente si riporta il valore medio calcolato sull'intero cervello per il calcolo sul volume non segmentato (NS), il calcolo su WM e su GM:

Tabella 3 - Valori medi (SD) calcolati sul volume T1 non segmentato (TS), sulla WM e sulla GM dei soggetti sani appartenenti al dataset 2 mediante boxcount 2D modificato

	Sogg. 1	Sogg. 2	Sogg. 3	Sogg. 4	Sogg. 5	Sogg. 6	Sogg. 7	Sogg. 8	Sogg.9	Sogg. 10
NS (SD)	1,387 (0,101)	1,378 (0,140)	1,371 (0,127)	1,377 (0,134)	1,381 (0,107)	1,375 (0,120)	1,386 (0,102)	1,389 (0,087)	1,381 (0,112)	1,369 (0,156)
WM (SD)	1,03 (0,236)	1,027 (0,207)	1,050 (0,210)	1,063 (0,189)	1,044 (0,199)	1,064 (0,172)	1,048 (0,203)	1,025 (0,191)	1,022 (0,217)	1,071 (0,173)
GM (SD)	1,239 (0,167)	1,244 (0,128)	1,244 (0,150)	1,226 (0,197)	1,252 (0,145)	1,234 (0,179)	1,249 (0,149)	1,250 (0,136)	1,245 (0,130)	1,236 (0,161)

I metodi locali basati su boxcount richiedono come parametro le dimensioni di suddivisione del volume, pertanto si è cercato di valutare l'influenza di questo parametro sulla stima di FD, utilizzando box di dimensioni crescenti fino ad un massimo di 10, 20 e 30 voxel rispettivamente.

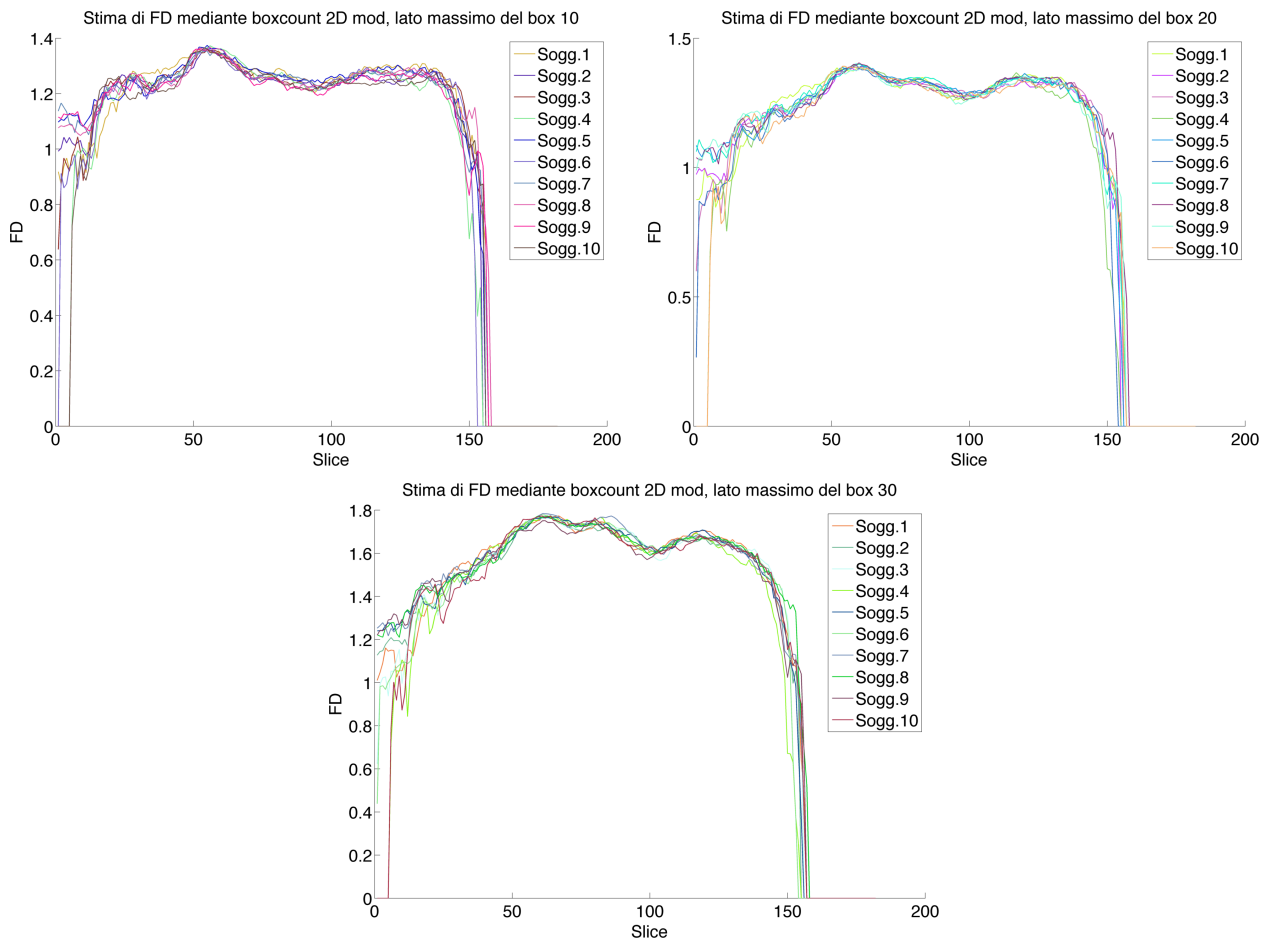


Figura 19 - Influenza della dimensione del box nella stima del di FD tramite boxcount valutata sulla GM dei soggetti sani, per dimensioni del box da 10 a 30

Come si può vedere dai grafici di Figura 19, i grafici di FD slice per slice presentano la medesima forma, tuttavia l'aumento della dimensione del box riduce le oscillazioni ed incrementa il valore di FD stimato. Sin da questo punto si può affermare come le stime di FD non vadano intese come valori assoluti, bensì dipendenti dallo specifico metodo di calcolo di FD e dalla dimensione del box utilizzato. Pertanto, i confronti dovranno essere condotti solo tra dati analizzati nel medesimo modo, intendendo la dimensione FD come una misura relativa.

Verificata l'affidabilità dei metodi, si è calcolata la FD su WM e GM di diverse macrostrutture cerebrali: corpo caudato, cervelletto, lobo frontale, nodo dell'insula, lobo occipitale, lobo parietale, putamen, lobo temporale, talamo.

Gli algoritmi sono stati applicati procedendo in due modi:

- Si è calcolata la FD dell'intera WM e GM, quindi dai valori di FD risultanti sono stati selezionati quelli corrispondenti alle strutture citate, con un'operazione di masking a posteriori;
- Si è calcolata la FD su WM e GM delle sole strutture citate isolandone i volumi con un'operazione di masking a priori.

I risultati esposti a seguire sono stati calcolati con masking a priori, probabilmente l'approccio più utile nella pratica poiché evita il calcolo della dimensione FD per le aree non di interesse nell'analisi con notevole risparmio di tempo computazionale.

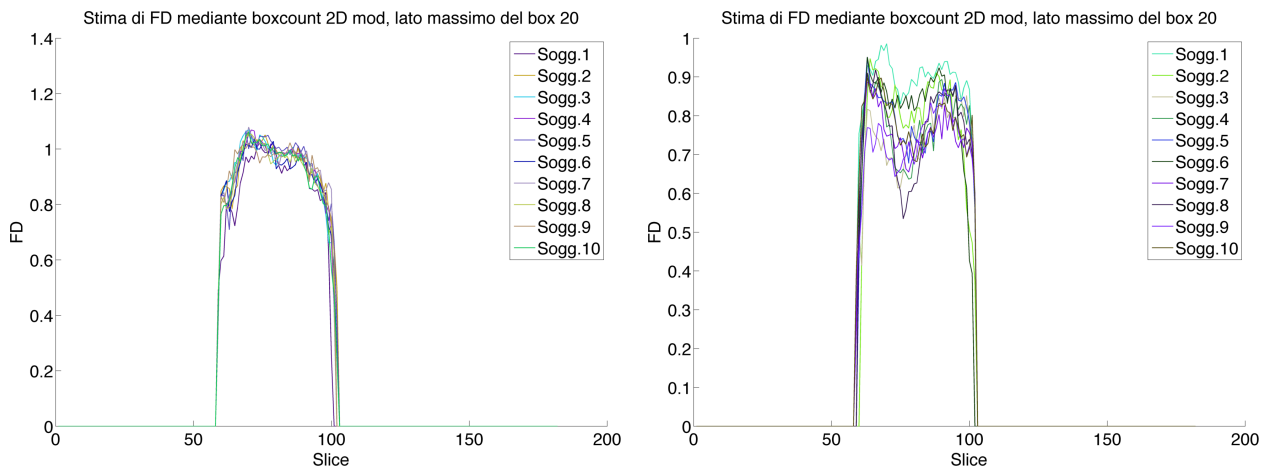


Figura 20 - FD calcolata sul corpo caudato dei soggetti sani slice per slice: a sinistra i risultati sulla GM della struttura, a destra sulla WM

Il nucleo caudato è costituito prevalentemente di materia grigia, i risultati dai grafici in Figura 20 concordano con quanto atteso: la stima sulla materia grigia si mostra stabile e con andamento smooth, mentre la stima sulla materia bianca oltre ad avere valori molto bassi, mostra notevoli oscillazioni e un andamento poco stabile.

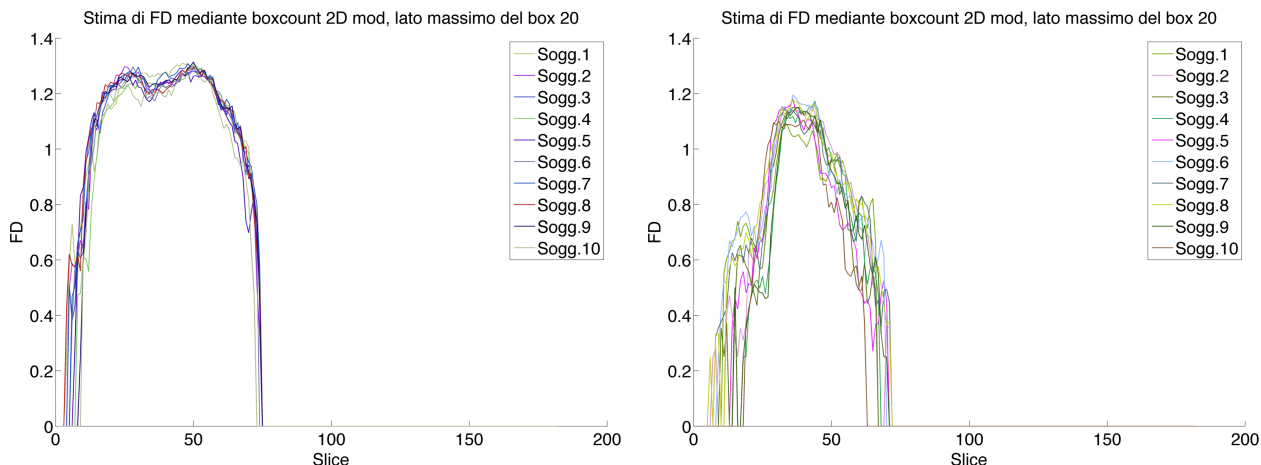


Figura 21 - FD calcolata sul cervelletto dei soggetti sani slice per slice: a sinistra i risultati sulla GM della struttura, a destra sulla WM

La stima di FD sul cervelletto, come da Figura 21, mostra per la materia grigia un andamento molto simile a quello della GM dell'intero encefalo, mentre per la WM la stima sembra inaffidabile. Verifiche visive a posteriori hanno permesso di attribuire questo ad una segmentazione non corretta delle immagini analizzate.

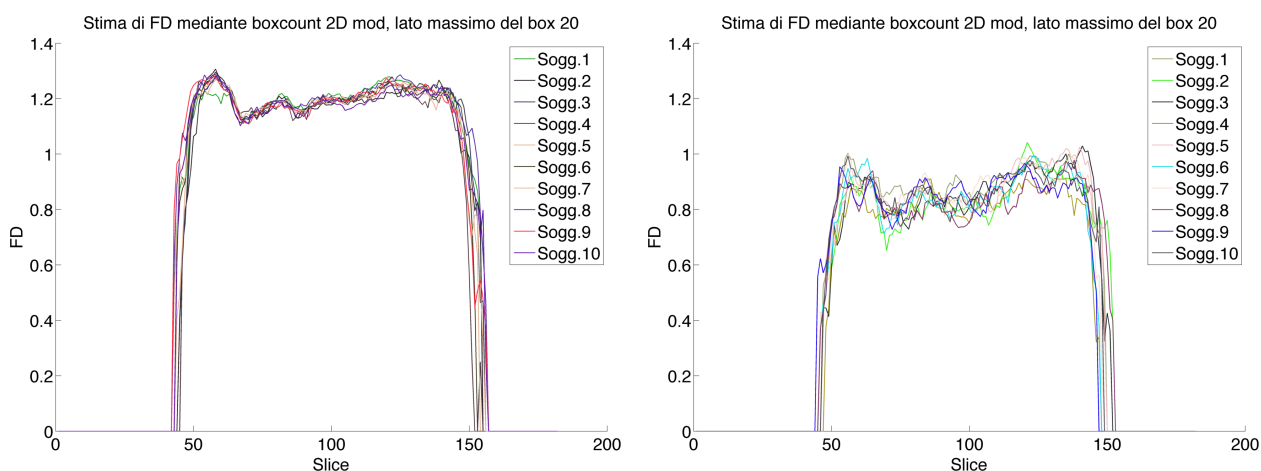


Figura 22 - FD calcolata sul lobo frontale dei soggetti sani slice per slice: a sinistra i risultati sulla GM della struttura, a destra sulla WM

La stima di FD sul lobo frontale (Figura 22) ha costituito una parte molto importante di questa tesi, soprattutto in riferimento alla seconda parte dell'analisi. L'analisi su soggetti sani ha evidenziato come in particolare la dimensione FD della GM sia molto simile tra tutti i soggetti analizzati, con continuità su tutta la struttura del lobo. Il calcolo sulla WM associata al lobo frontale ha fornito al momento risultati di scarso interesse.

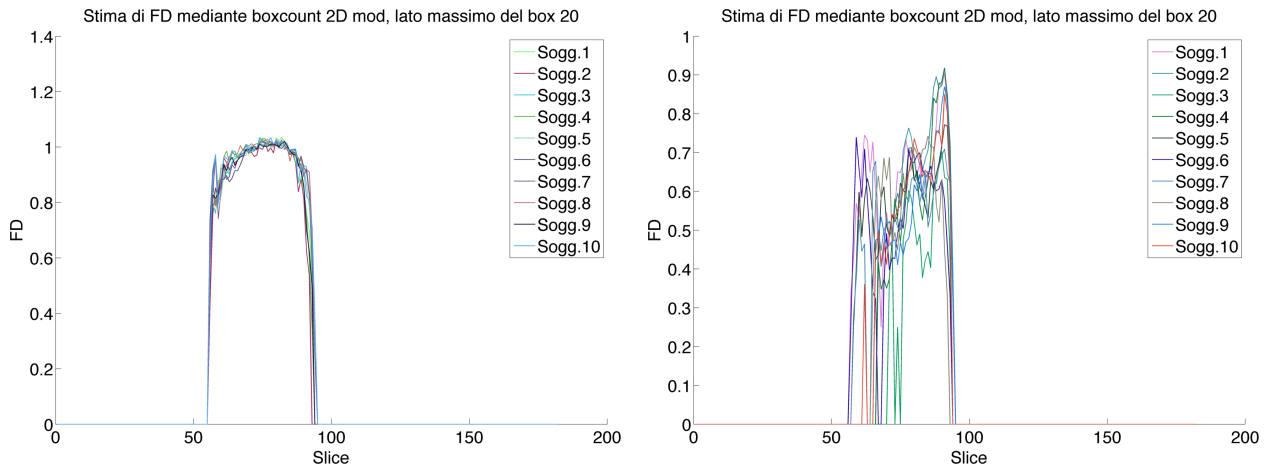


Figura 23 - FD calcolata sul nodo dell'insula dei soggetti sani slice per slice: a sinistra i risultati sulla GM della struttura, a destra sulla WM

L'analisi del nodo dell'insula (Figura 23), un altro dei nuclei della base, mostra come il metodo sia perfettamente applicabile alla GM della struttura, mentre la quantità di WM associata all'Insula è insufficiente a stimare correttamente la FD.

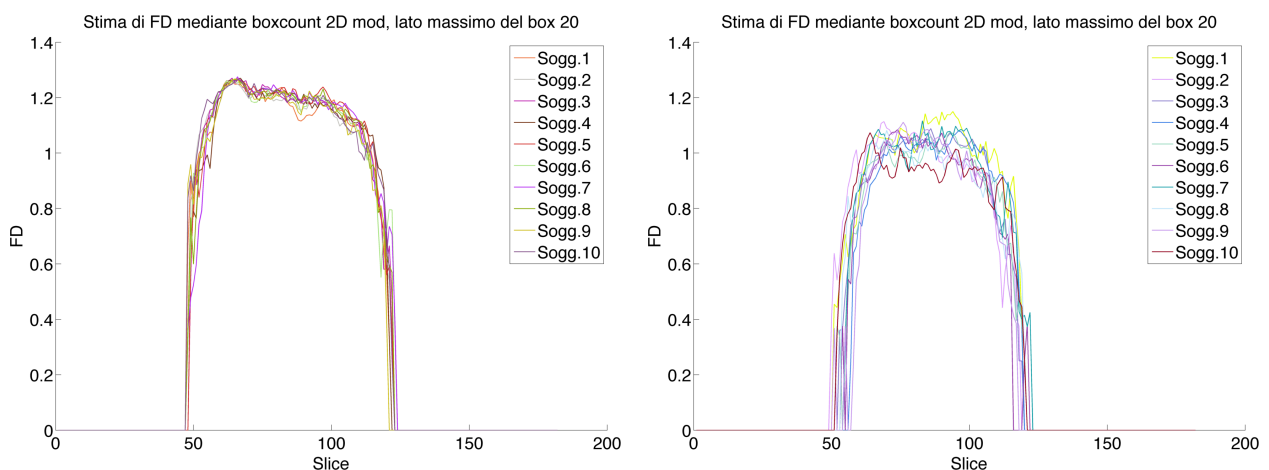


Figura 24 - FD calcolata sul lobo occipitale dei soggetti sani slice per slice: a sinistra i risultati sulla GM della struttura, a destra sulla WM

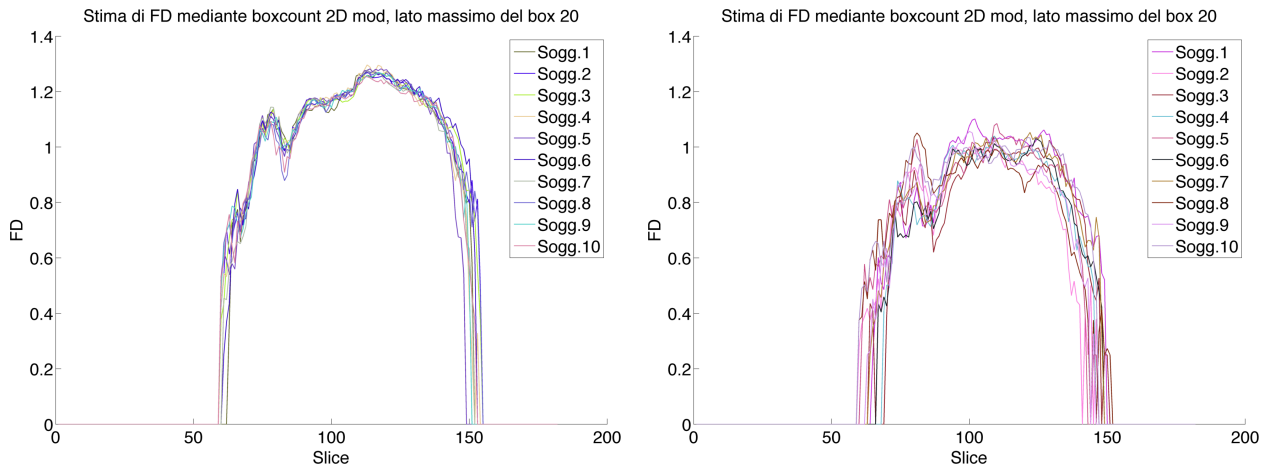


Figura 25 - FD calcolata sul lobo parietale dei soggetti sani slice per slice: a sinistra i risultati sulla GM della struttura, a destra sulla WM

Lobo occipitale e lobo parietale (Figura 24, Figura 25), presentano andamenti paragonabili a quelli del lobo frontale, con dimensione FD della materia grigia molto vicina tra i vari soggetti a meno del 3%; FD stimata sulla materia bianca mostra minori differenze tra soggetti sani nel lobo occipitale, mentre ha deviazione standard maggiore nel lobo parietale.

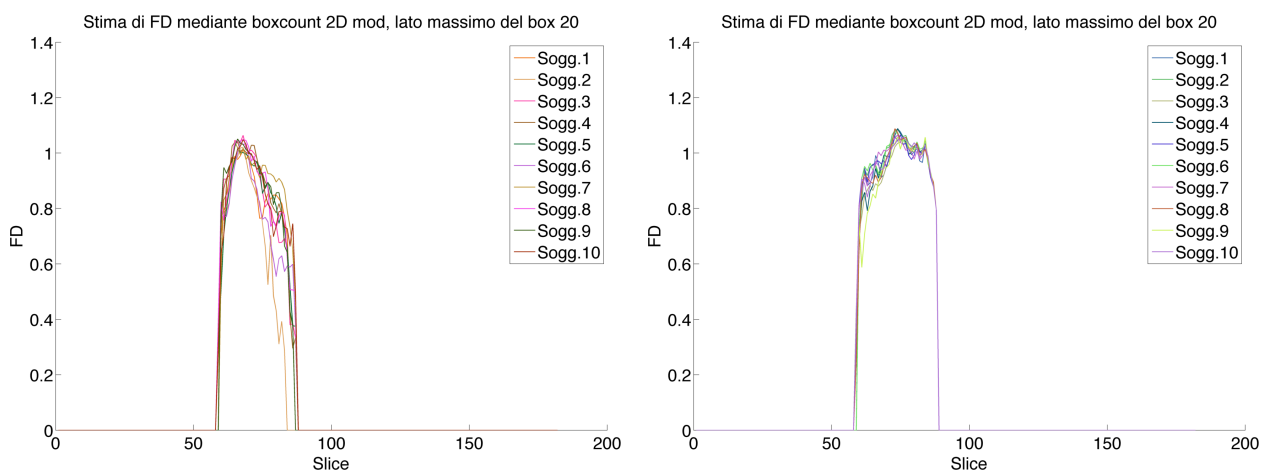


Figura 26 - FD calcolata sul putamen dei soggetti sani slice per slice: a sinistra i risultati sulla GM della struttura, a destra sulla WM

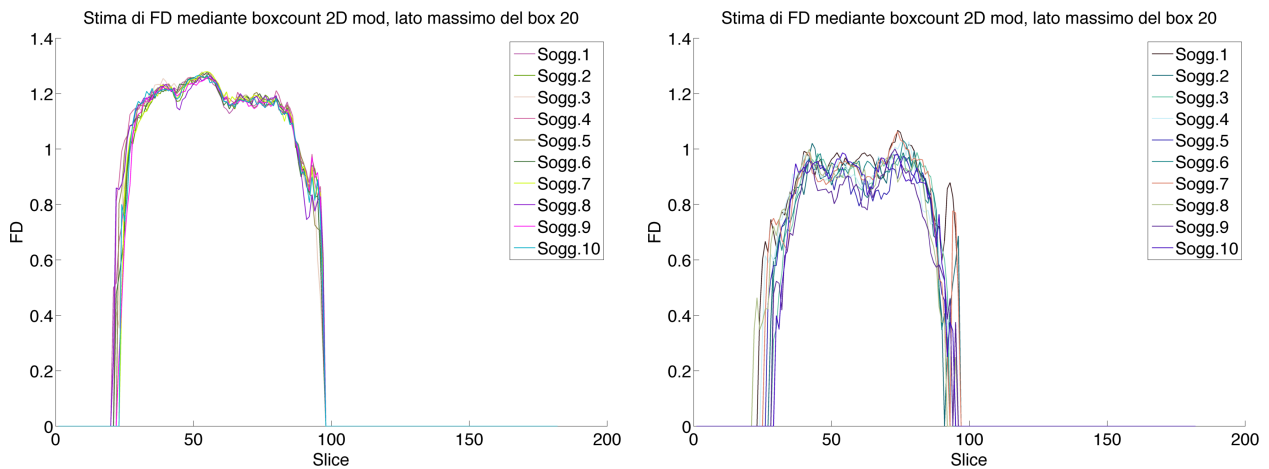


Figura 27 - FD calcolata sul lobo temporale dei soggetti sani slice per slice: a sinistra i risultati sulla GM della struttura, a destra sulla WM

Figura 26 mostra i risultati dell'analisi sul putamen.

L'analisi sul lobo temporale (Figura 27) ha confermato i risultati già ottenuti sugli altri lobi principali, ottenendo valori di FD per la materia grigia molto simili a quelli ottenuti per la GM degli altri lobi (con questo metodo 2D e il box di dimension 20 voxel, FD si è attestata mediamente attorno a 1.2); anche il calcolo sulla WM ha portato simili risultati, con valori di poco inferiori a 1 e con maggiori oscillazioni della GM.

Tabella 4 riporta valori medi e deviazione standard di FD delle strutture analizzate per tutti i soggetti sani del dataset 2.

Tabella 4 – valori medi (SD tra parentesi) di FD per ogni soggetto delle strutture analizzate.

GM	Sogg. 1	Sogg. 2	Sogg. 3	Sogg. 4	Sogg. 5	Sogg. 6	Sogg. 7	Sogg. 8	Sogg. 9	Sogg. 10
Globale	1.24 (0.14)	1.23 (0.17)	1.23 (0.15)	1.22 (0.12)	1.24 (0.14)	1.24 (0.14)	1.24 (0.13)	1.22 (0.13)	1.23 (0.18)	1.24 (0.14)
Corpo Caudato	0.87 (0.16)	0.92 (0.14)	0.93 (0.13)	0.92 (0.14)	0.82 (0.15)	0.89 (0.16)	0.93 (0.13)	0.91 (0.13)	0.93 (0.11)	0.89 (0.17)
Cervelletto	1.11 (0.23)	1.10 (0.24)	1.10 (0.23)	1.10 (0.22)	1.11 (0.21)	1.12 (0.21)	1.14 (0.20)	1.11 (0.23)	1.14 (0.21)	1.12 (0.18)
Lobo Frontale	1.13 (0.15)	1.16 (0.12)	1.12 (0.17)	1.10 (0.16)	1.14 (0.16)	1.14 (0.16)	1.14 (0.13)	1.13 (0.13)	1.14 (0.17)	1.13 (0.15)
Insula	0.93 (0.11)	0.92 (0.13)	0.93 (0.13)	0.93 (0.14)	0.92 (0.14)	0.93 (0.11)	0.92 (0.15)	0.94 (0.13)	0.92 (0.13)	0.93 (0.13)
Lobo occipitale	1.10 (0.17)	1.10 (0.19)	1.11 (0.18)	1.11 (0.18)	1.12 (0.19)	1.09 (0.20)	1.09 (0.22)	1.10 (0.19)	1.11 (0.15)	1.12 (0.17)
Lobo parietale	1.08 (0.17)	1.06 (0.20)	1.06 (0.20)	1.05 (0.23)	1.07 (0.21)	1.08 (0.20)	1.06 (0.21)	1.06 (0.19)	1.08 (0.19)	1.05 (0.21)
Putamen	0.81 (0.18)	0.73 (0.24)	0.81 (0.22)	0.83 (0.22)	0.80 (0.20)	0.76 (0.19)	0.89 (0.14)	0.83 (0.19)	0.87 (0.17)	0.83 (0.18)
Lobo temporale	1.11 (0.17)	1.12 (0.15)	1.10 (0.22)	1.14 (0.13)	1.12 (0.16)	1.10 (0.20)	1.12 (0.16)	1.10 (0.18)	1.10 (0.20)	1.12 (0.16)

La procedura applicata sui dati T1 è stata ripetuta sui dati DTI, in particolare sulle mappe FA al fine di verificare se fosse possibile ottenere dall'analisi FD di mappe T1 risultati simili a quelli ottenibili da mappe FA.

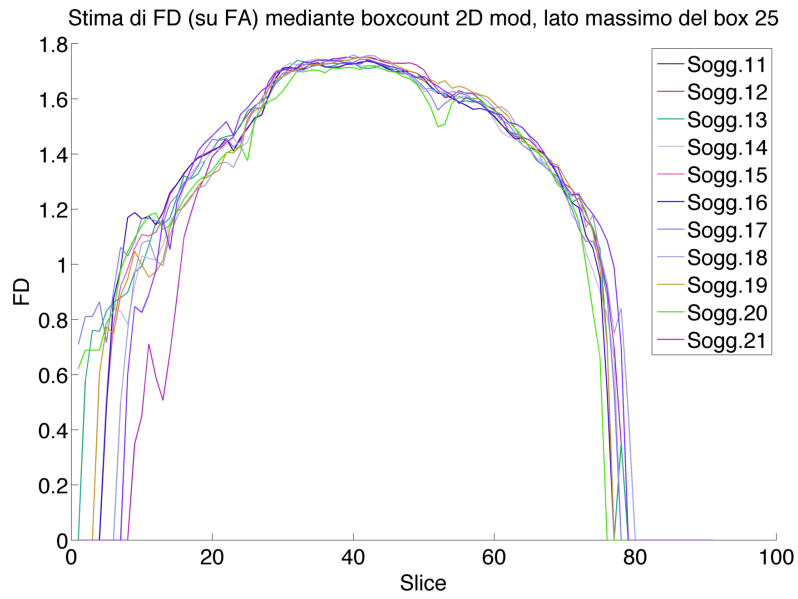


Figura 28 - FD calcolata slice per slice sulla mappa FA dei soggetti sani previa selezione delle sole aree corrispondenti alla GM.

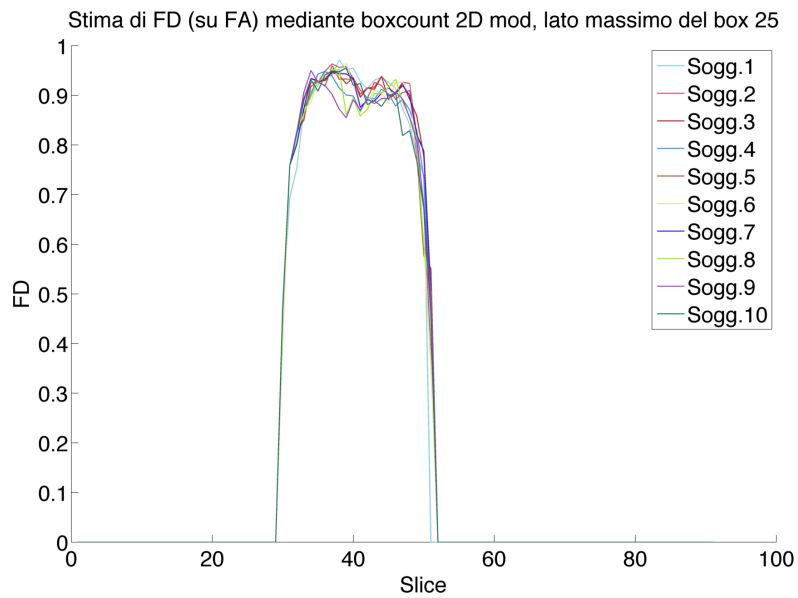


Figura 29 - FD calcolata sulla mappa FA del corpo caudato dei soggetti sani slice per slice previa selezione delle sole aree corrispondenti alla GM.

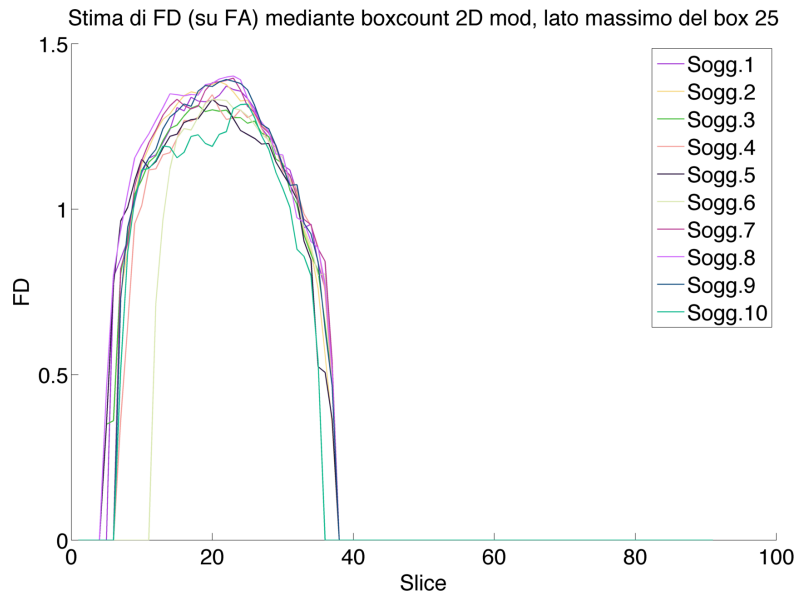


Figura 30 - FD calcolata sulla mappa FA del cervelletto dei soggetti sani slice per slice previa selezione delle sole aree corrispondenti alla GM.

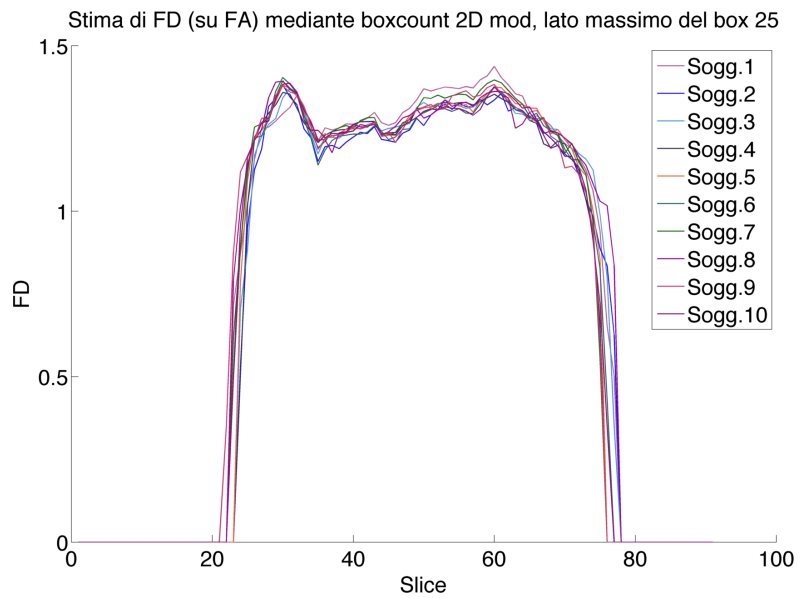


Figura 31 - FD calcolata sulla mappa FA del lobo frontale dei soggetti sani slice per slice previa selezione delle sole aree corrispondenti alla GM.

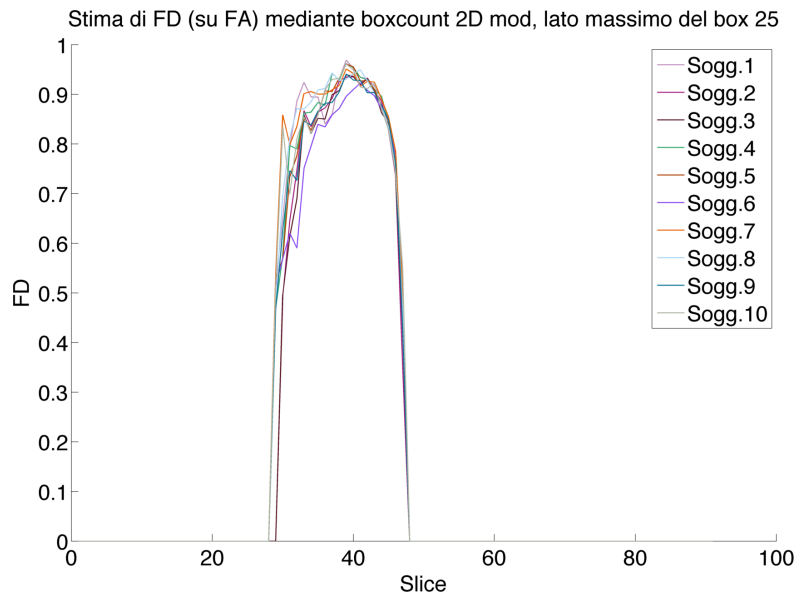


Figura 32 - FD calcolata sulla mappa FA dell'Insula dei soggetti sani slice per slice previa selezione delle sole aree corrispondenti alla GM.

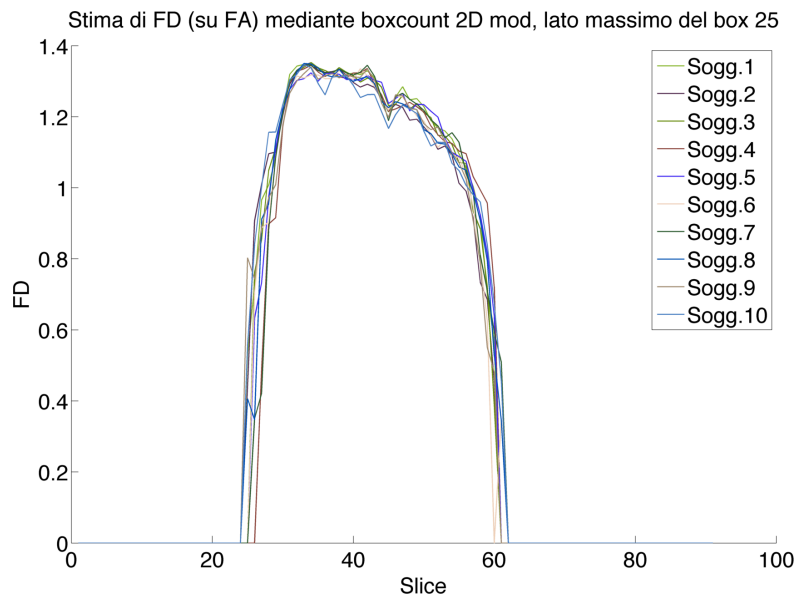


Figura 33 - FD calcolata sulla mappa FA del lobo occipitale dei soggetti sani slice per slice previa selezione delle sole aree corrispondenti alla GM.

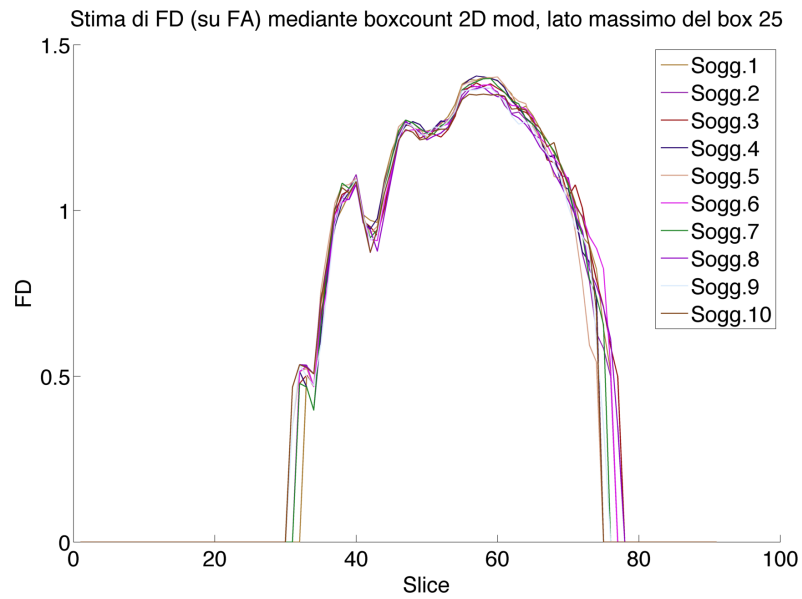


Figura 34 - FD calcolata sulla mappa FA del lobo parietale dei soggetti sani slice per slice previa selezione delle sole aree corrispondenti alla GM.

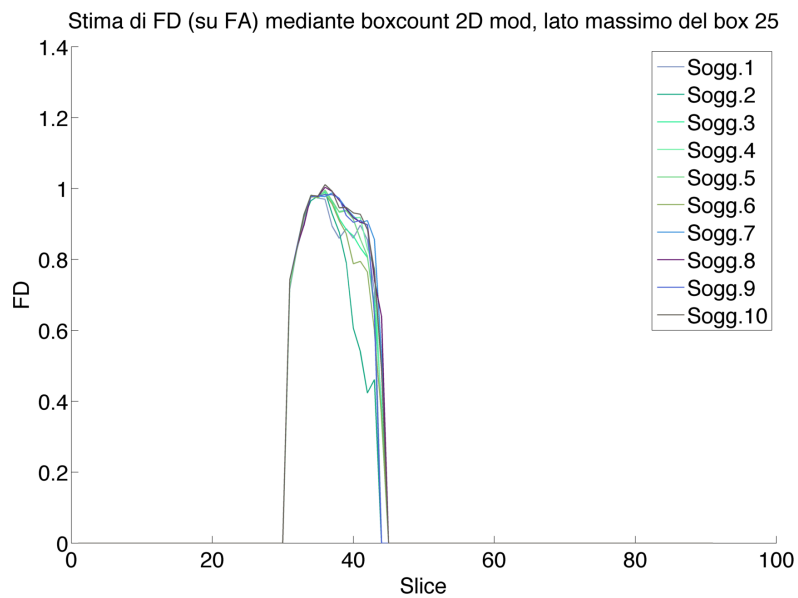


Figura 35 - FD calcolata sulla mappa FA del putamen dei soggetti sani slice per slice previa selezione delle sole aree corrispondenti alla GM.

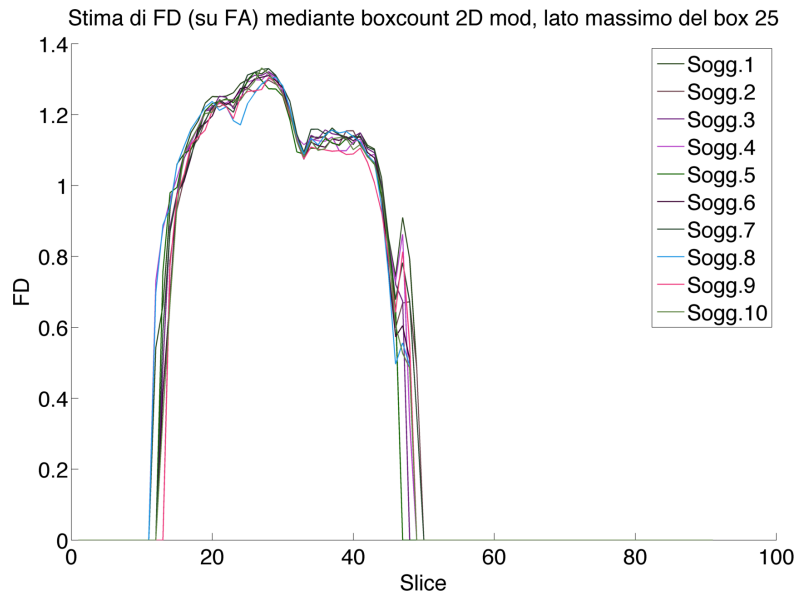


Figura 36 - FD calcolata sulla mappa FA del lobo temporale dei soggetti sani slice per slice previa selezione delle sole aree corrispondenti alla GM.

I grafici di Figura 29, Figura 30, Figura 31, Figura 32, Figura 33, Figura 34, Figura 35, Figura 36 riportano i risultati delle analisi sulle mappe FA delle strutture precedentemente analizzate mediante i volumi T1.

Tabella 5 riporta i valori medi calcolati per i 10 soggetti nell'intero volume analizzato.

Tabella 5 – valori medi (SD tra parentesi) di FD calcolata sulla sola GM, WM e sui volumi T1 per i soggetti sani del dataset 2.

	Sogg.1	Sogg.2	Sogg.3	Sogg.4	Sogg.5	Sogg.6	Sogg.7	Sogg.8	Sogg.9	Sogg.10
GM	1.24 (0.14)	1.23 (0.17)	1.23 (0.15)	1.22 (0.12)	1.24 (0.14)	1.24 (0.14)	1.24 (0.13)	1.22 (0.13)	1.23 (0.18)	1.24 (0.14)
WM	1.04 (0.24)	1.03 (0.21)	1.05 (0.21)	1.06 (0.19)	1.04 (0.20)	1.06 (0.17)	1.05 (0.20)	1.03 (0.19)	1.02 (0.22)	1.07 (0.17)
NS	1.39 (0.10)	1.38 (0.14)	1.37 (0.13)	1.38 (0.13)	1.38 (0.11)	1.38 (0.12)	1.38 (0.10)	1.39 (0.09)	1.38 (0.11)	1.37 (0.16)

Avendo realizzato sei implementazioni del calcolo FD, le si è poste a confronto, analizzando l'andamento slice per slice sui vari soggetti della dimensione FD stimata sui dati acquisiti dal soggetto 1, i risultati sono riportati in Figura 37.

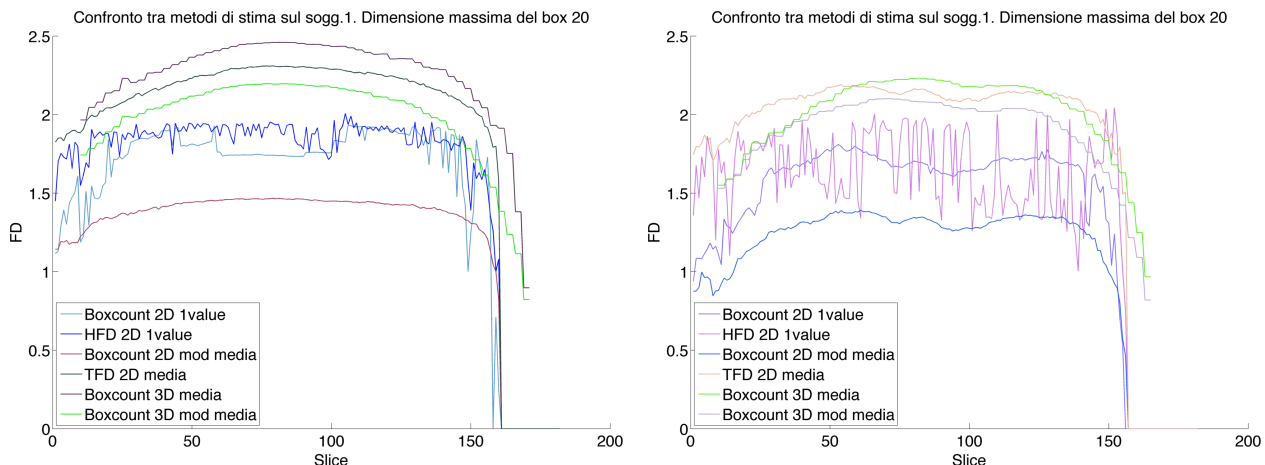


Figura 37 - Confronto delle sei tecniche principali utilizzate. A sinistra i risultati sull'intero volume T1 non segmentato del soggetto 1, a destra il risultato sulla sola GM del medesimo soggetto.

Tabella 6 – Valori medi calcolati sul soggetto 1 con i principali metodi implementati, SD tra parentesi. Il calcolo è stato effettuato sull'intero encefalo, prima sui dati non segmentati quindi sulla sola GM.

	boxcount 2D 1value	HFD 2D 1value	boxcount 2D media	TFD 2D media	boxcount 3D media	boxcount 3D mod media
T1	1.72 (0.23)	1.83 (0.15)	1.39 (0.10)	2.17 (0.15)	2.25 (0.28)	1.97 (0.29)
GM	1.58 (0.23)	1.64 (0.25)	1.24 (2.06)	2.06 (0.13)	2.00 (0.28)	1.88 (0.27)

Tabella 6 riporta i valori medi di FD calcolati su volumi T1 e sulla sola GM dei volumi T1 su tutti i soggetti sani con i sei metodi considerati.

Analizzando il grafico di Figura 37, si può immediatamente notare come i grafici generati dai metodi “1 value” presentino più oscillazioni di quelli generati dai metodi 2D e 3D “a media”, risultato chiaramente intuibile richiamando come il grafico generato da questi ultimi siano il risultato di un’operazione di media in ogni slice. Dal medesimo grafico appare evidente come i grafici condividano la medesima forma, tuttavia risultano avere differenti altezze e ampiezza. In particolare, i metodi 3D e il metodo TFD forniscono valori maggiori nella stima di FD, oltre ad essere in grado di fornire stime più accurate per strutture a sviluppo prevalentemente tridimensionale anziché planare. Va ribadito in questa sede come tutti i metodi forniscano stime utilizzabili ai fini pratici, tuttavia appare ancora una volta evidente come le stime effettuate con metodi differenti non siano confrontabili.

5.2.1.1 Case Study - Talamo

L'interpretazione dei risultati dell'analisi del Talamo ha suggerito considerazioni molto interessanti; dalla neuroanatomia è noto come il Talamo sia formato quasi esclusivamente di materia grigia, tuttavia il software di segmentazione ha classificato parte dei voxel come materia bianca. L'analisi della dimensione FD effettuata su GM e WM ha fornito risultati molto simili e, in particolare, guardando ai valori (Tabella 7) e alla forma (Figura 38) assunta dall'andamento di FD sulla WM questa risulta molto simile agli andamenti rilevati sulla GM di altre aree.

Questo risultato è di grande interesse, conferma come FD sia in grado di caratterizzare le proprietà intrinseche del tessuto analizzato.

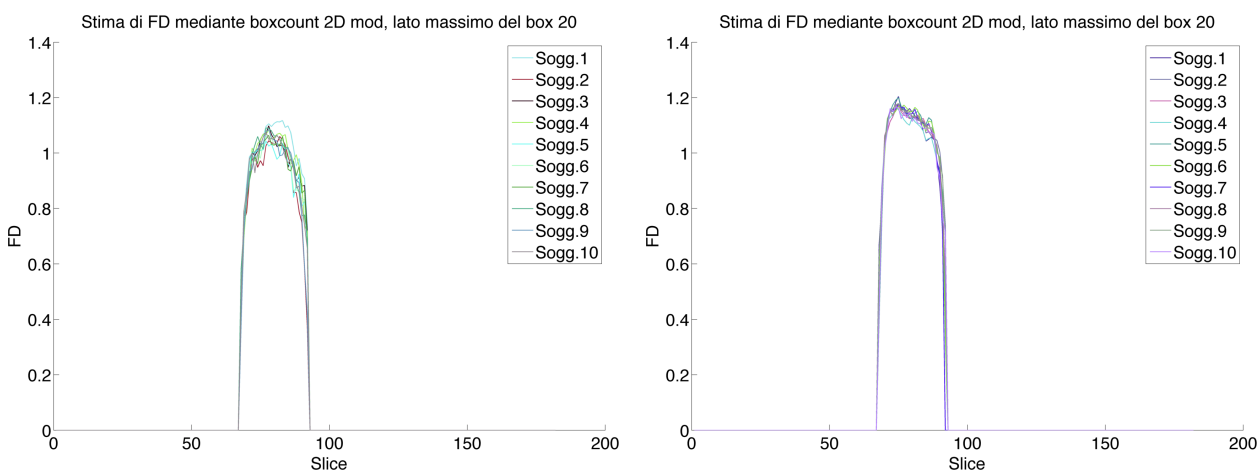


Figura 38 – FD per slice calcolata sul talamo dei soggetti sani del dataset 2. A sinistra FD calcolata sulla GM dai volumi T1, a destra sulla WM.

Tabella 7 – Valori medi di FD calcolati su GM e WM del Talamo con SD tra parentesi. Dati relativi ai soggetti sani.

	Sogg. 1	Sogg. 2	Sogg. 3	Sogg. 4	Sogg. 5	Sogg. 6	Sogg. 7	Sogg. 8	Sogg. 9	Sogg. 10
FD (SD) su GM	0.984 (0.162)	0.887 (0.190)	0.943 (0.146)	0.950 (0.163)	0.925 (0.127)	0.929 (0.147)	0.944 (0.141)	0.909 (0.194)	0.932 (0.147)	0.958 (0.130)
FD (SD) su WM	1.026 (0.200)	1.052 (0.151)	1.054 (0.142)	1.015 (0.194)	1.038 (0.208)	1.038 (0.146)	1.061 (0.186)	1.038 (0.186)	1.058 (0.144)	1.028 (0.177)

5.2.2 Confronto tra soggetti sani e patologici

Dopo aver confermato l'applicabilità del metodo confrontando i risultati ottenuti su volontari sani, si sono confrontati i dati precedentemente usati con acquisizioni effettuate su pazienti schizofrenici e bipolari, al fine di valutare l'efficacia del metodo nel rilevare differenze nelle strutture coinvolte nei processi patologici.

L'analisi in questa seconda parte si è articolata in due fasi: nella prima fase si sono considerati i due gruppi nella loro globalità, stimando l'andamento FD slice per slice di tutti i soggetti, calcolando poi un andamento medio per ognuno dei due gruppi, infine si è effettuato un t-test di Welch.

Nella seconda fase, si è confrontato ogni soggetto patologico con il gruppo dei sani, verificando anche visivamente il confronto rispetto a $\text{media} \pm 2\text{SD}$.

Tra i pazienti e i soggetti sani sono attesi differenti valori di FD soprattutto nelle aree cerebrali associate alla malattia, in particolare nel lobo frontale noto per la diminuzione di GM ad esso associata.

L'obiettivo dell'approccio mediante tecniche frattali è quello di fornire informazioni aggiuntive a quelle già fornite dai metodi tradizionali, quali lo studio delle mappe FA. Come prima operazione si è valutato se l'analisi del solo valore medio di FA fosse in grado di fornire evidenza di differenze tra soggetti sani e soggetti patologici. Si è pertanto calcolato l'andamento medio di FA e la sua deviazione standard nel gruppo dei soggetti sani, confrontandolo con il valore medio di FA dei soggetti patologici come gruppo (Figura 39) e individualmente.

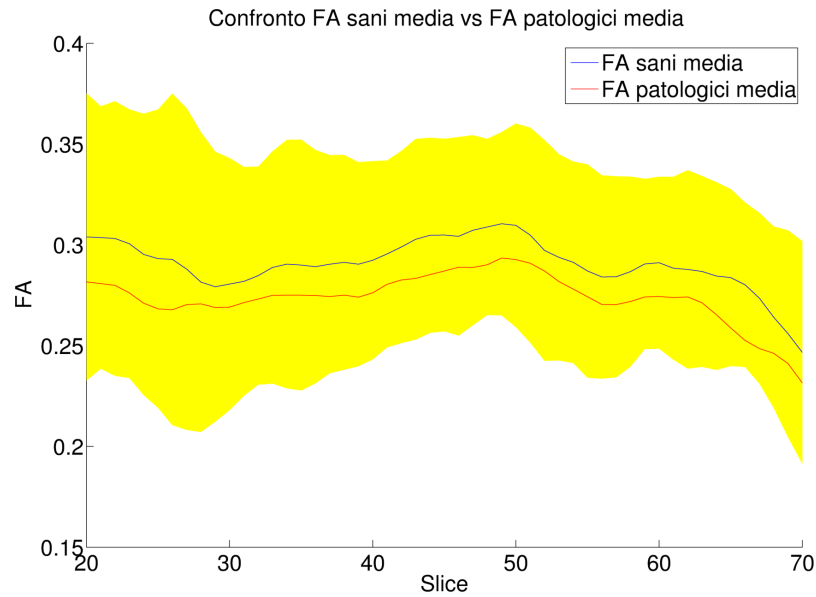


Figura 39 – Confronto FA media sani (linea blu) con intervallo +/- 2SD compreso nell'area gialla. La media dei patologici è rappresentata in rosso.

Il risultato di queste prime verifiche è che gli andamenti medi di FA non sono sufficienti, da soli, a caratterizzare la presenza della patologia. Si è quindi proseguita l'analisi con l'applicazione del metodo frattale 2D modificato ai volumi dei pazienti patologici, i cui risultati sono di seguito riportati relativamente alla materia grigia dell'intero volume cerebrale e a seguire del solo lobo frontale. Il calcolo è stato effettuato sulle acquisizioni T1 e sulle mappe FA.

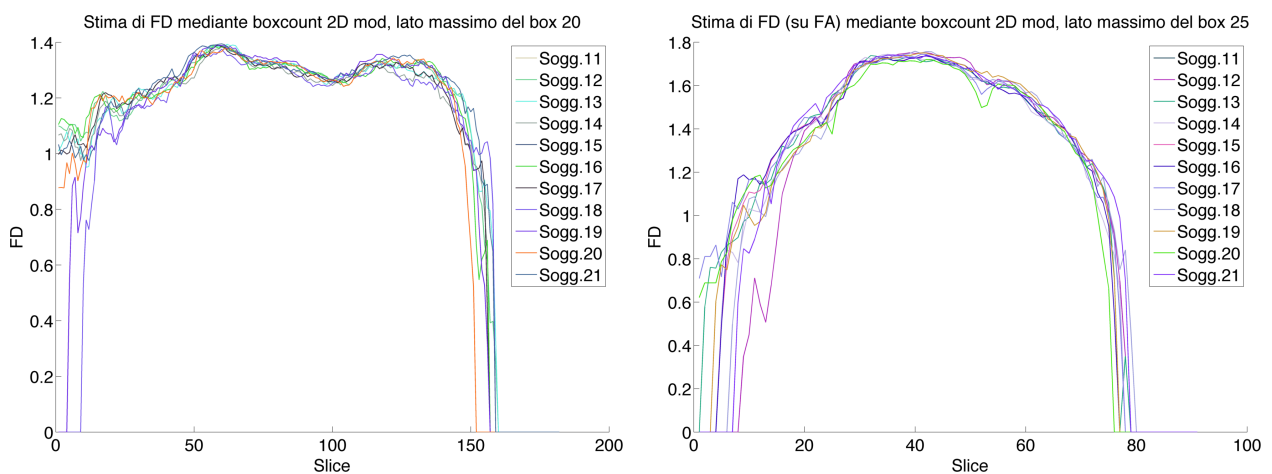


Figura 40 - Andamento FD slice per slice nei soggetti patologici. A sinistra FD calcolata sulla GM proveniente dai volumi T1, a destra sulla GM delle mappe FA.

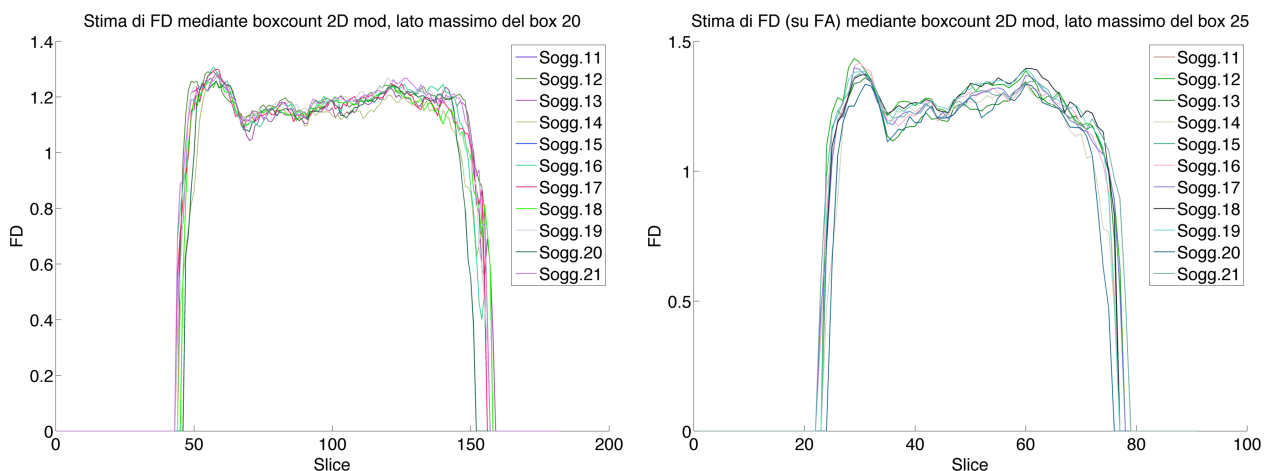


Figura 41 - Andamento FD slice per slice nel lobo frontale soggetti patologici. A sinistra FD calcolata sulla GM proveniente dai volumi T1, a destra sulla GM delle mappe FA.

I grafici di Figura 40, Figura 41 sono difficilmente analizzabili individualmente, pertanto si sono confrontati i due gruppi.

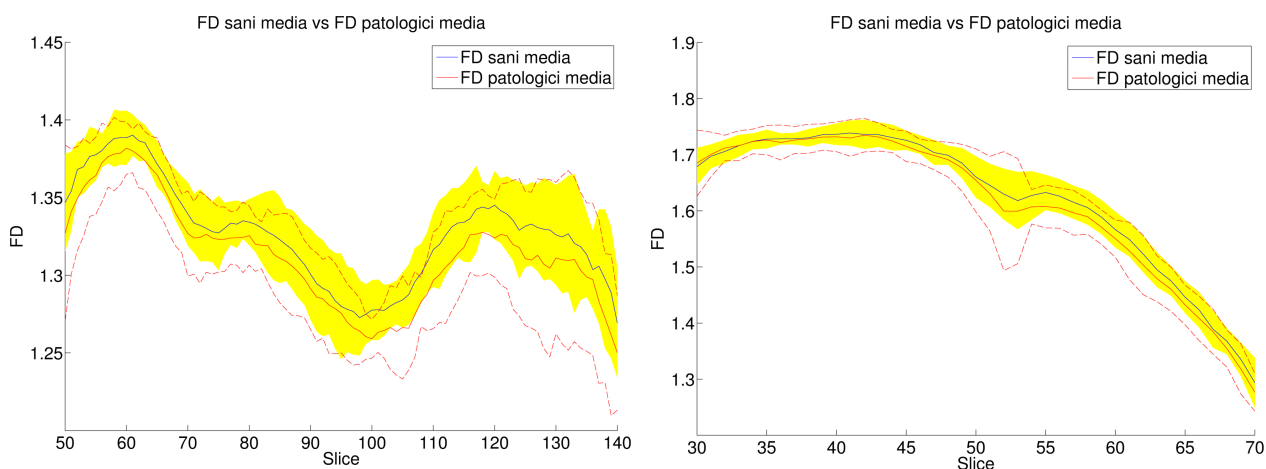


Figura 42 – Confronto tra la FD di soggetti sani e patologici sulla GM dell'intero encefalo. A sinistra il calcolo sui volumi T1, a destra sulle mappe FA. L'area gialla comprende i soggetti sani nell'intervallo media $\pm 2SD$. La linea rossa continua indica la media dei patologici, le due linee tratteggiate rosse indicano l'intervallo media $\pm 2SD$ per i soggetti patologici.

Confrontando i due gruppi come da Figura 42 appare già visivamente chiaro come siano distinti, con una FD maggiore per il gruppo dei sani e minore per i patologici, come atteso dalle pubblicazioni già citate, ricordando come questo tipo di patologie porti ad una riduzione della GM nei soggetti colpiti. Le stime effettuate da volumi T1 e mappe FA sono concordanti nel risultato.

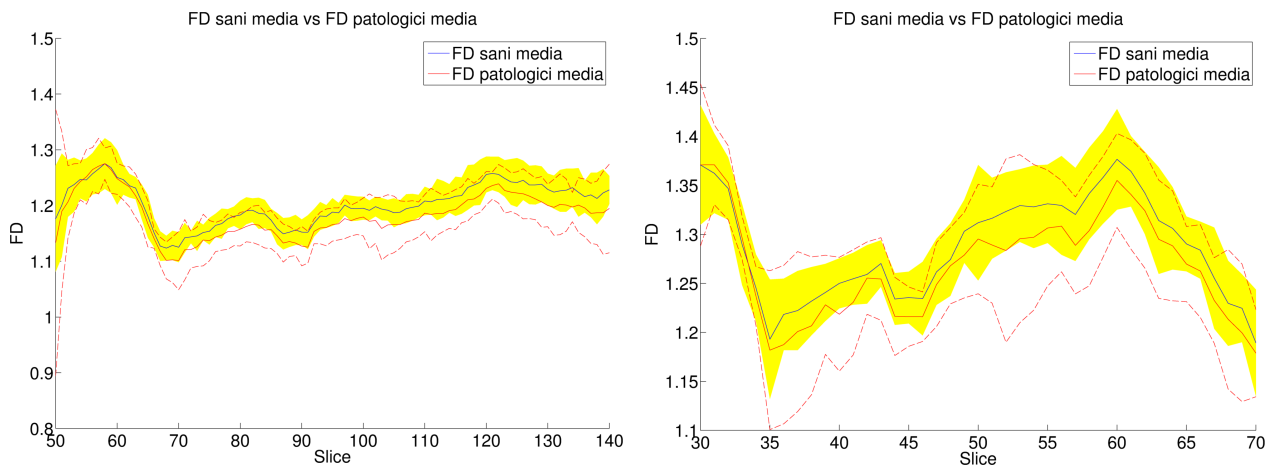


Figura 43 - Confronto tra la FD di soggetti sani e patologici sulla GM ristretto al lobo frontale. A sinistra il calcolo sui volumi T1, a destra sulle mappe FA. L'area gialla comprende i soggetti sani nell'intervallo media $\pm 2SD$. La linea rossa continua indica la media dei patologici, le due linee tratteggiate rosse indicano l'intervallo media $\pm 2SD$ per i soggetti patologici.

Restringendo l'analisi al solo lobo frontale, quanto visto a livello dell'intero encefalo è confermato e la differenza diventa ancora più marcata soprattutto guardando all'analisi FD eseguita sui volumi T1: la media dei soggetti patologici si trova a ridosso della linea media sani - 2SD, e talvolta esce dall'intervallo.

Quanto intuito visivamente da questi grafici è stato confermato mediante un T-Test di Welch, ovvero indicando con D la distribuzione di popolazione, sotto le assunzioni $D_{sani} \sim N(m_{sani}, \sigma_{sani})$, $D_{patologici} \sim N(m_{patologici}, \sigma_{patologici})$ (N distribuzione gaussiana), si è formulata l'ipotesi $H_0: m_{sani} = m_{patologici}$. Con n_{sani} si indica la numerosità del gruppo dei sani, con $n_{patologici}$ il numero di soggetti patologici. Si è testata H_0 in modo simile a quanto si farebbe con un normale test di Student con soglia $\alpha = 5\%$, calcolando quanto richiesto mediante le correzioni di Welch:

$$\left\{ \begin{array}{l} S = \frac{\sigma_{sani}^2}{n_{sani}} + \frac{\sigma_{patologici}^2}{n_{patologici}} \\ t = \frac{m_{sani} - m_{patologici}}{S} \\ df = \frac{S^2}{\frac{\sigma_{sani}^4}{n_{sani}^2(n_{sani} - 1)} + \frac{\sigma_{patologici}^4}{n_{patologici}^2(n_{patologici} - 1)}} \quad df = \text{gradi di libertà} \end{array} \right.$$

Nel grafico di Figura 44 sono rappresentati con asterischi rossi i soggetti sani che, come visibile si distribuiscono attorno al valor medio (linea continua rossa) all'interno dell'intervallo $\text{media} \pm 2\text{SD}$ (linea tratteggiata rossa). Con asterischi neri sono invece rappresentati i soggetti patologici, a loro volta distribuiti all'interno dell'intervallo $\text{media} \pm 2\text{SD}$ (linee tratteggiate nere).

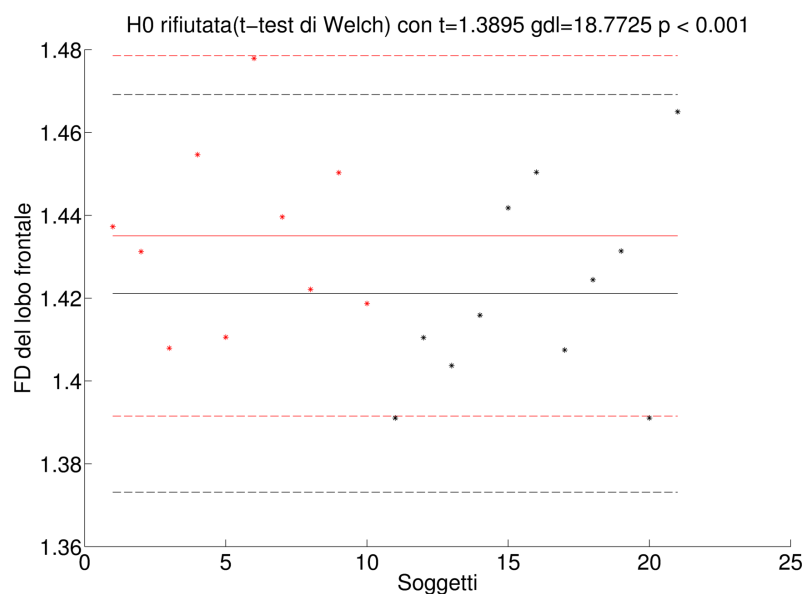


Figura 44 - Valore FD del lobo frontale calcolato con boxcount 3D (globale) per i soggetti sani (rosso) e patologici (nero).

Il t-value calcolato dal t-test di Welch è 1.3895 ($p < 0.001$). Si può quindi confermare come l'ipotesi H_0 sia rifiutata e quindi le due popolazioni siano diverse.

Si riportano per completezza i confronti tra i singoli soggetti patologici e la media dei soggetti sani nei grafici a seguire (Figura 45 - Figura 55).

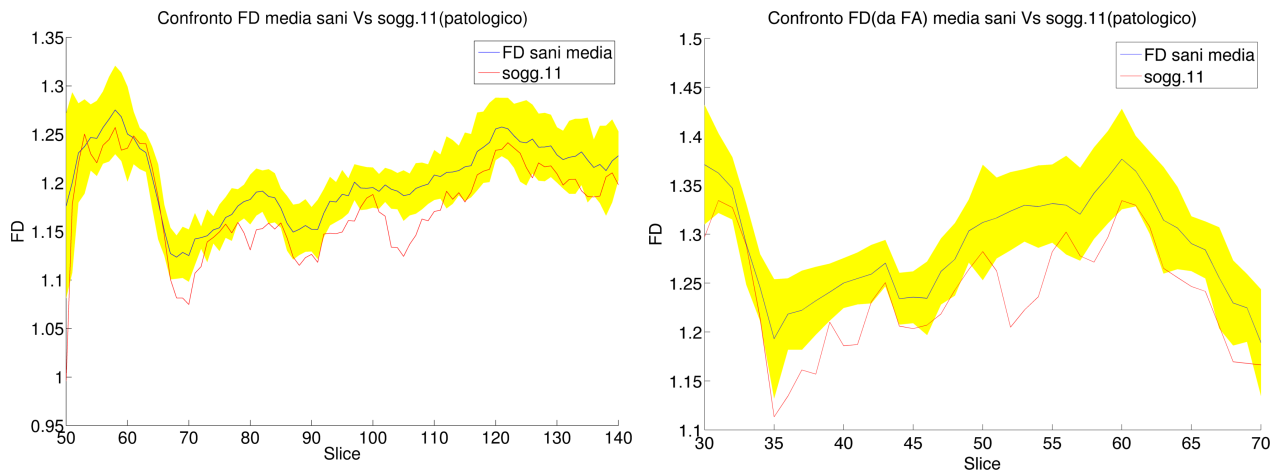


Figura 45 - Calcolo della dimensione FD su soggetto patologico, a sinistra sulla GM proveniente da T1, a destra sulla GM della mappe FA.

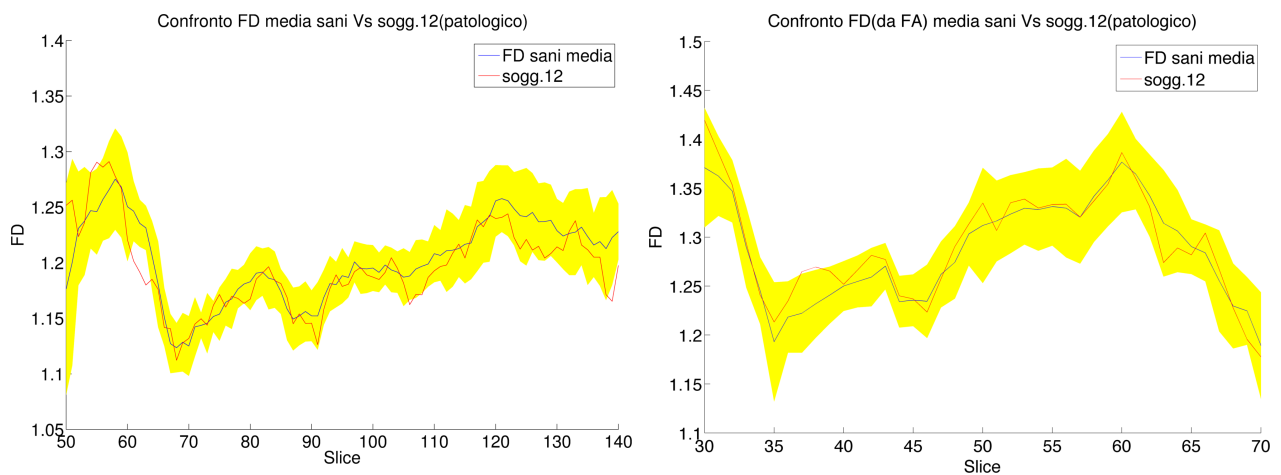


Figura 46 - Calcolo della dimensione FD su soggetto patologico, a sinistra sulla GM proveniente da T1, a destra sulla GM della mappe FA.

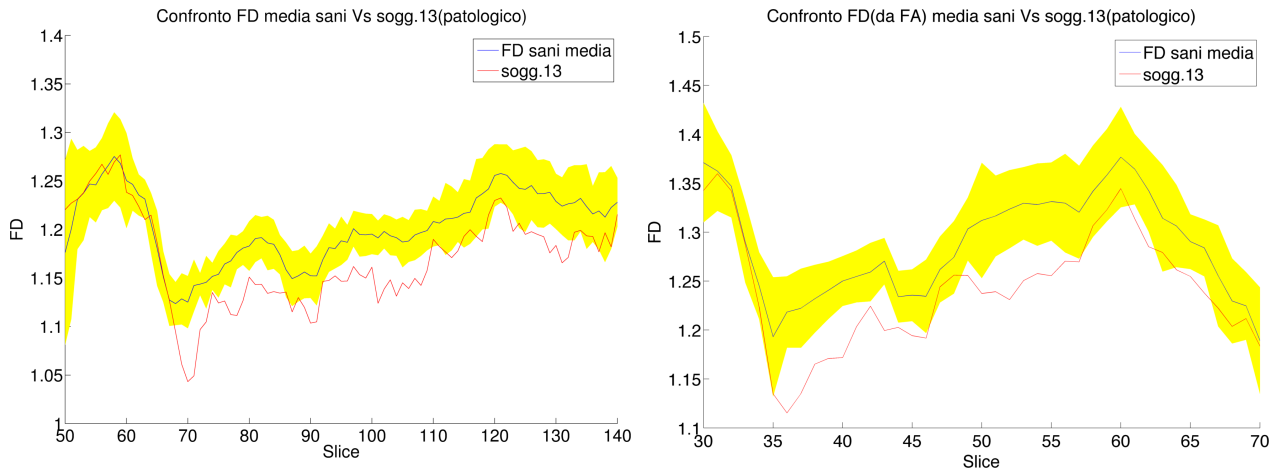


Figura 47 - Calcolo della dimensione FD su soggetto patologico, a sinistra sulla GM proveniente da T1, a destra sulla GM della mappe FA.

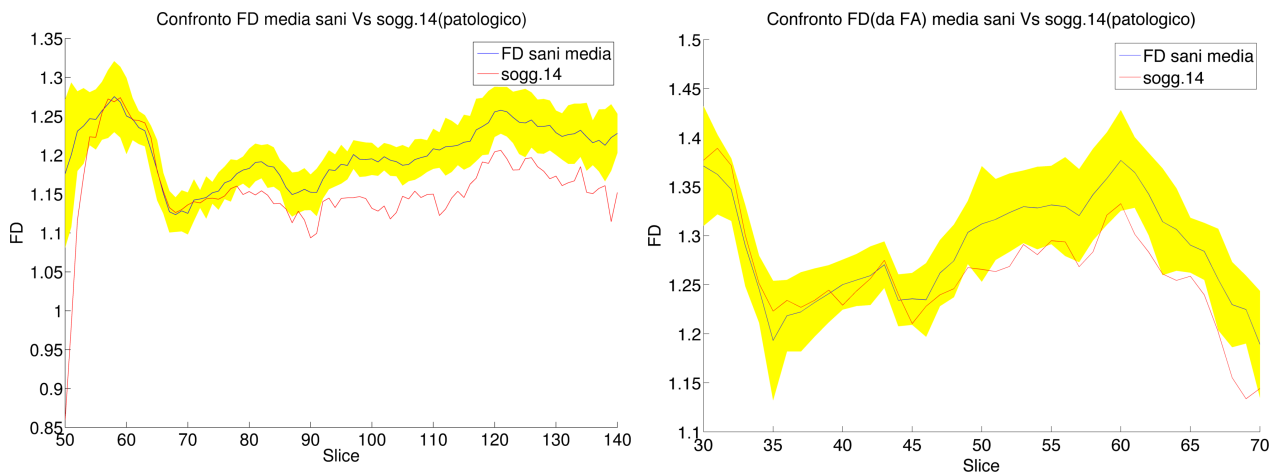


Figura 48 - Calcolo della dimensione FD su soggetto patologico, a sinistra sulla GM proveniente da T1, a destra sulla GM della mappe FA.

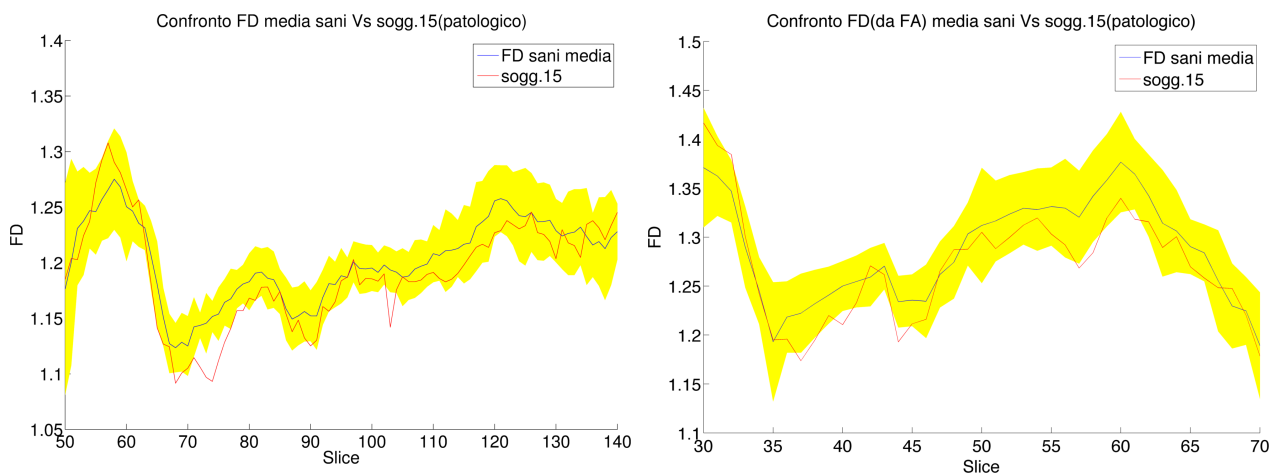


Figura 49 - Calcolo della dimensione FD su soggetto patologico, a sinistra sulla GM proveniente da T1, a destra sulla GM della mappe FA.

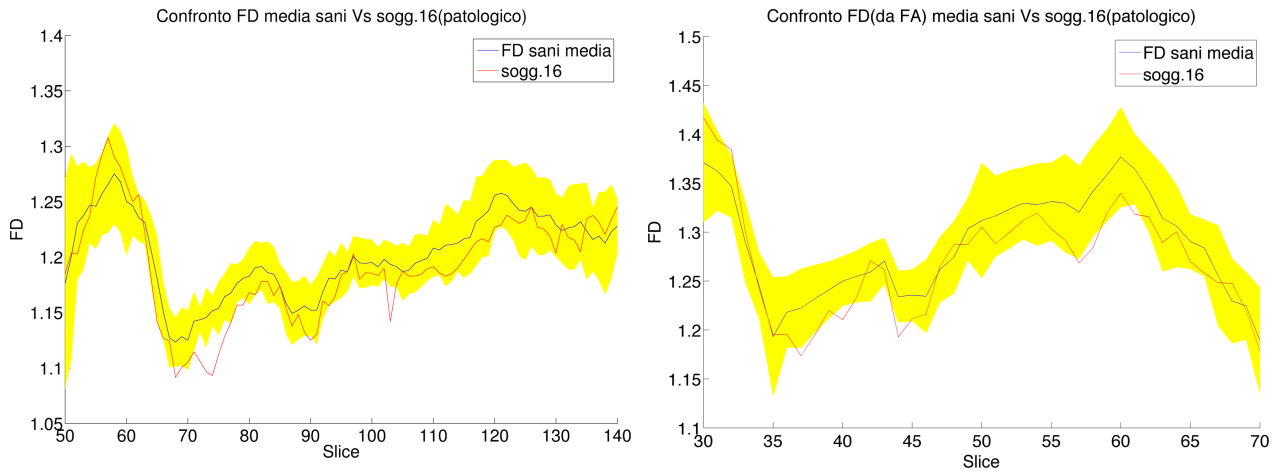


Figura 50 - Calcolo della dimensione FD su soggetto patologico, a sinistra sulla GM proveniente da T1, a destra sulla GM della mappe FA.

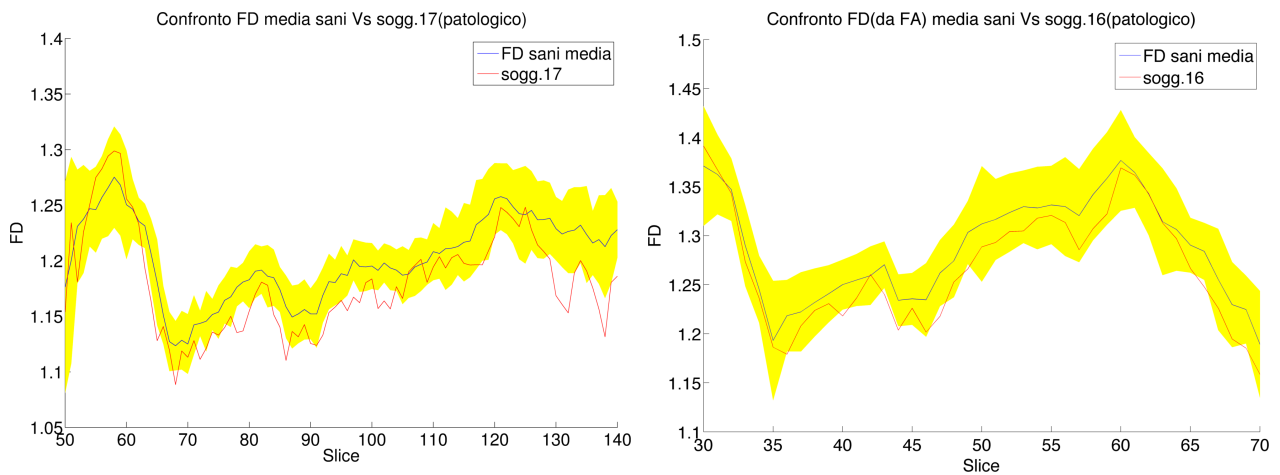


Figura 51 - Calcolo della dimensione FD su soggetto patologico, a sinistra sulla GM proveniente da T1, a destra sulla GM della mappe FA.

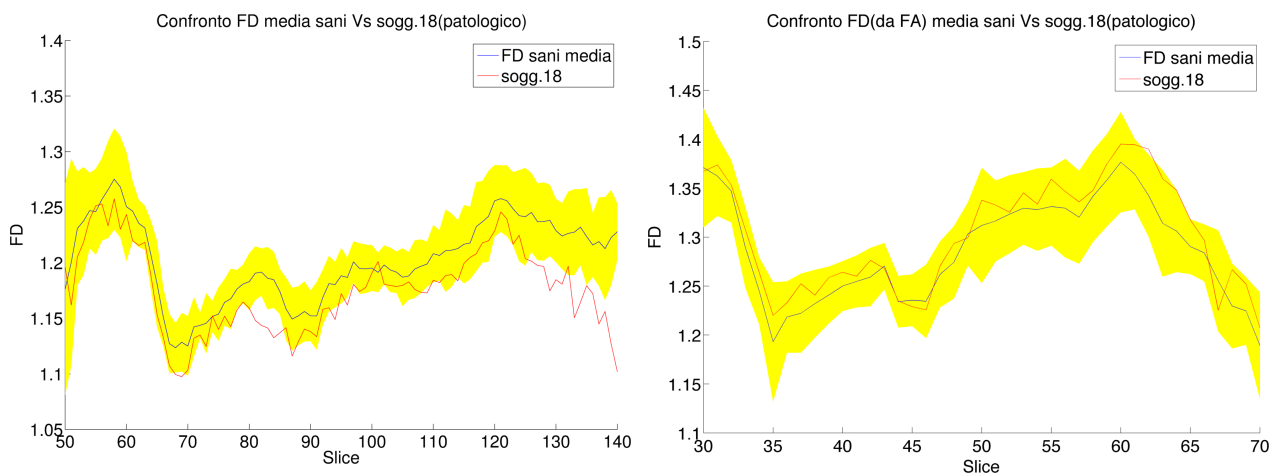


Figura 52 - Calcolo della dimensione FD su soggetto patologico, a sinistra sulla GM proveniente da T1, a destra sulla GM della mappe FA.

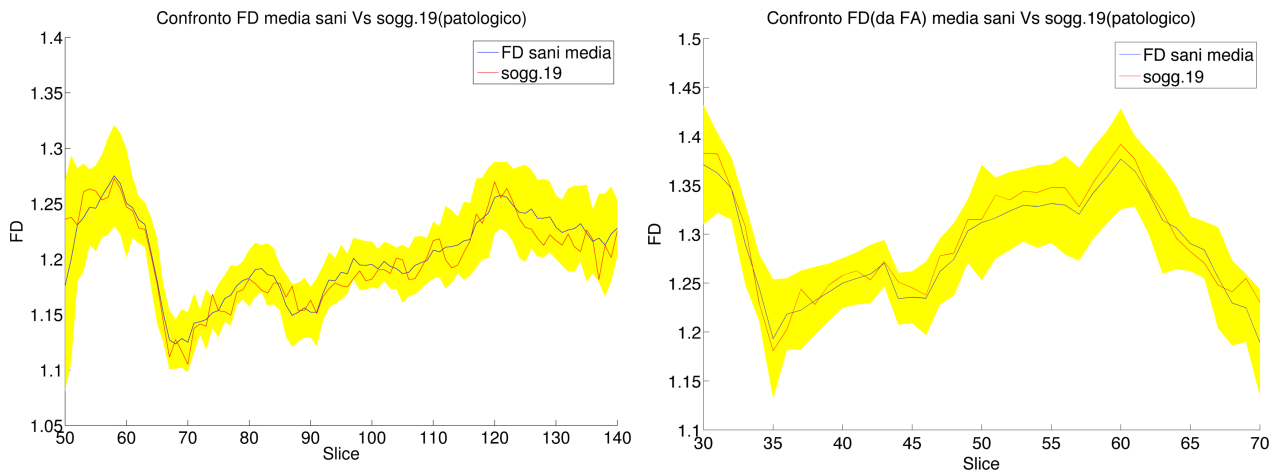


Figura 53 - Calcolo della dimensione FD su soggetto patologico, a sinistra sulla GM proveniente da T1, a destra sulla GM della mappe FA.

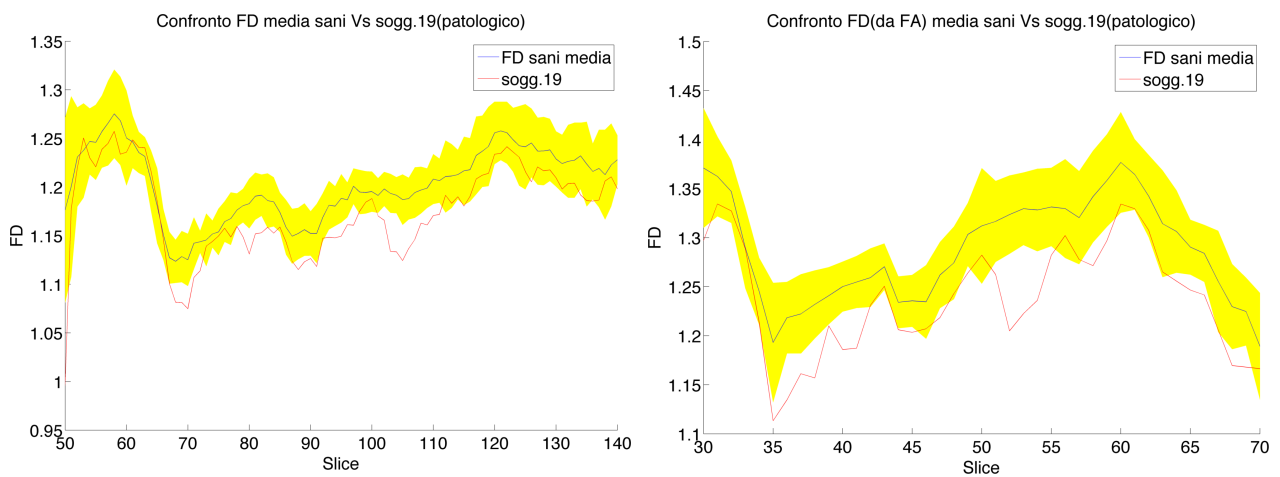


Figura 54 - Calcolo della dimensione FD su soggetto patologico, a sinistra sulla GM proveniente da T1, a destra sulla GM della mappe FA.

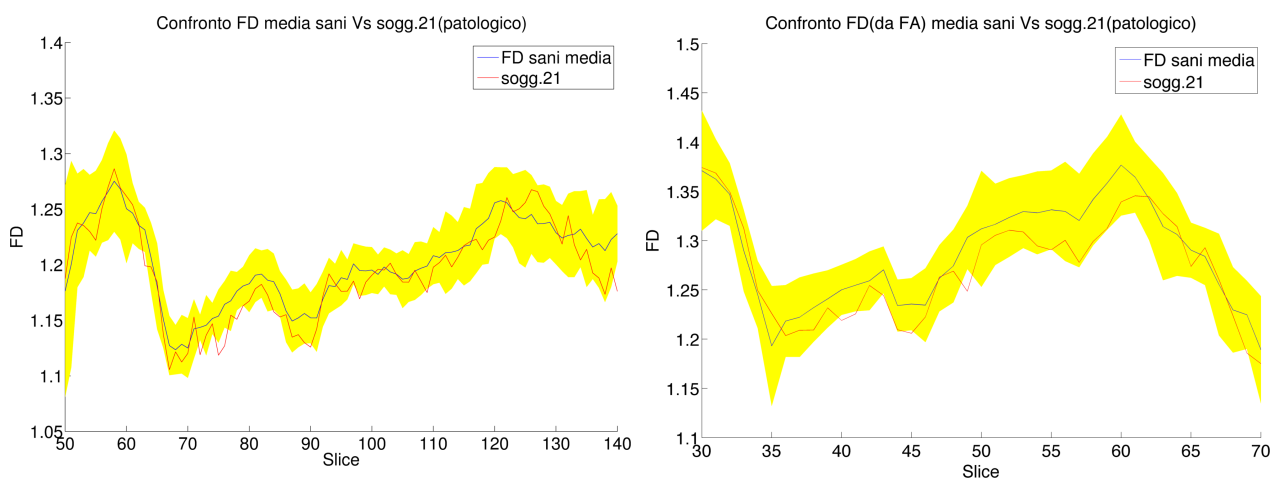


Figura 55 - Calcolo della dimensione FD su soggetto patologico, a sinistra sulla GM proveniente da T1, a destra sulla GM della mappe FA.

Dai risultati sopra esposti appare evidente come la maggior parte dei soggetti patologici, in particolare i soggetti 11, 13, 14, 16, 17, 18, 20 mostrino valori di FD nettamente distinti da quelli della popolazione sana soprattutto dall'analisi volumi T1.

Tabella 8 – Scostamento massimo di ogni soggetto dalla media dei sani per ognuno dei soggetti patologici. Il calcolo è stato ristretto alla FD calcolata tra le slice 50-140 nei volumi T1, e 30-70 nelle mappe FA, al fine di evitare oscillazioni dovute alla scarsa dimensione delle aree analizzate.

	FD su GM T1	FD su GM T1 lobo frontale	FD su GM di FA	FD su GM FA lobo frontale
Sogg. 11	3.22%	15.35%	8.08%	8.96%
Sogg. 12	3.18%	6.40%	2.71%	3.52%
Sogg. 13	3.54%	8.15%	3.28%	8.46%
Sogg. 14	7.21%	26.94%	4.46%	7.43%
Sogg. 15	3.70%	5.07%	3.30%	4.31%
Sogg. 16	3.70%	5.07%	3.30%	4.31%
Sogg. 17	4.23%	6.69%	4.35%	3.50%
Sogg. 18	6.62%	10.27%	2.43%	3.54%
Sogg. 19	1.77%	5.07%	2.95%	3.47%
Sogg. 20	3.22%	15.35%	8.08%	8.96%
Sogg. 21	2.04%	4.22%	3.09%	4.20%

Analizzando gli scostamenti percentuali dei singoli soggetti patologici dalla media dei soggetti sani (Tabella 8), si nota come per alcuni soggetti, in particolare nel lobo frontale, siano particolarmente elevati con picco del 27%.

5.3 Generazione di mappe 2D-3D

In questa tesi si sono messi a punto metodi di calcolo della dimensione frattale di tipo locale, sia 2D che 3D. Pregio di questi metodi, oltre alla capacità di fornire una descrizione localizzata delle strutture in alternativa all'approccio globale, è quello di poter costruire delle mappe in due o tre dimensioni della dimensione FD nelle strutture analizzate. I metodi qui implementati forniscono in output matrici 3D delle medesime dimensioni di quelle in ingresso.

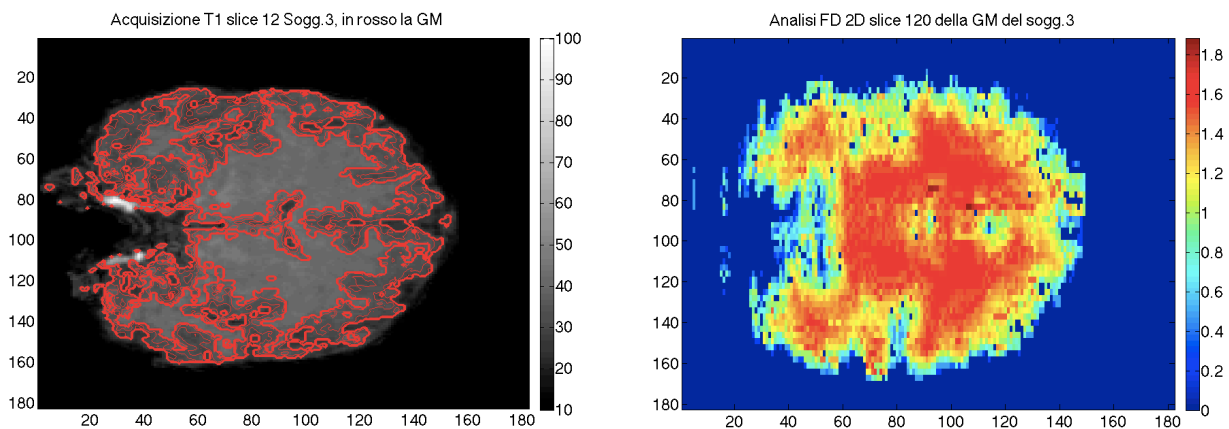


Figura 56 – A sinistra segmentazione della GM della slice 12 del sogg. 3 del dataset 2 (sano), a destra la mappa FD - 2D associata.

Queste mappe (come ad esempio in Figura 56) indicano voxel per voxel la dimensione ad esso associata, e rappresentano pertanto la complessità del tessuto in esso contenuto. Possono essere analizzate statisticamente per valutare i cambiamenti tra acquisizioni effettuate in tempi diversi delle strutture cerebrali di un medesimo soggetto, ad esempio analizzando immagini di risonanza magnetica precedenti e successive ad un trattamento farmacologico o ad altra terapia. Inoltre, in linea teorica possibile sarebbe costruire un dataset ideale, costituito da dati provenienti da soggetti sani da cui determinare degli intervalli di normalità per i valori FD voxel per voxel, permettendo un successivo confronto statistico con soggetti patologici, al fine di localizzare nel cervello le strutture coinvolte in processi patologici.

6 Conclusioni

In questo lavoro di tesi si è proposta una implementazione pratica delle tecniche frattali applicate in altri campi. I risultati ottenuti sono stati soddisfacenti, in particolare in termini di ripetibilità della tecnica. La dimensione frattale calcolata tramite le tecniche proposte si è dimostrata capace di interpretare efficacemente le proprietà intrinseche dei tessuti analizzati, mostrando chiare differenze tra WM e GM nella loro analisi su tutto il volume cerebrale (sia da volumi T1 che da mappe FA). Anche l'analisi delle macrostrutture proposte ha portato alle stesse conclusioni.

Tutte le tecniche che utilizzano l'informazione proveniente dai toni di grigio permettono l'analisi di volumi T1 e mappe FA non segmentate, tuttavia l'analisi di GM e WM segmentate fornisce risultati più interessanti. La tecnica boxcount 3D modificata è parsa essere la tecnica più promettente, soprattutto per la possibilità di generare mappe 3D di FD, tuttavia i tempi computazionali ne frenano l'applicabilità.

I risultati ottenuti nel confronto tra soggetti patologici e soggetti sani ha mostrato differenze nella GM dei due gruppi sia a livello globale che delle singole strutture analizzate, come atteso considerando i danni alla GM causato dalle patologie psichiatriche considerate.

Vari sono i miglioramenti futuri possibili a questa tesi, tra questi si vuole ricordare:

- La possibilità offerta dall'analisi della WM mediante tecniche frattali, considerando come WM sia considerata la base di molteplici patologie neurologiche;
- La necessità di analizzare ed interpretare le mappe FD 2D / 3D calcolate con i metodi boxcount locali;
- L'applicabilità delle tecniche qui discusse alle mappe di trattografia, idea già parzialmente investigata in letteratura, con margini di miglioramento.

In conclusione, si è qui dimostrata l'effettiva applicabilità delle tecniche frattali allo studio delle strutture cerebrali. Parte del contenuto di questa tesi è stata proposta per la partecipazione al 19° meeting annuale organizzato dall'Organization for Human Brain Mapping (OHBM). L'abstract [26] da noi inviato è stato accettato dall'organizzazione in data 27/02/2013.

7 Bibliografia

- [1] Kiselev, V. G., Hahn, K. R., Auer, D. P. (2003). Is the brain cortex a fractal?. *Neuroimage*, 20, 1765:1774.
- [2] Carpenter, M. B. (1995). *Fondamenti di neuroanatomia*. Edises, 88-7959-056-1;
- [3] Fitzgerald, M. J. T. (2012). *Neuroanatomia con riferimenti funzionali e clinici*, Elsevier Masson, 9788821432712.
- [4] Hirayasu, Y., Tanaka, S., Shenton, M. E., Salisbury, D. F., DeSantis, M. A., Levitt, J. J., Wible, C., Yurgelun-Todd, D., Kikinis, R., Jolesz, F. A., McCarley, R.W. (2001). Prefrontal Gray Matter Volume Reduction in First Episode Schizophrenia. *Cereb. Cortex*, 11, 374:381.
- [5] Cecil, K. M., DelBello, M. P., Morey, R., Strakowski, S. M. (2002). Frontal lobe differences in bipolar disorder as determined by proton MR spectroscopy. *Bipolar Disord*, 4, 357:365.
- [6] Jeong, K. L., Choi, H. Y., Lee, S. W., Baek, S. Y., Kim, H. Y. (2000). Usefulness of T1-weighted image with fast inversion recovery technique in intracranial lesions comparison with T1-weighted spin-echo image. *Clinical Imaging*. 24, 263:269.
- [7] Hagmann, P., Jonasson, L., Maeder, P., Thiran, J. P., Wedeen, V. J., Meuli, R. (2006). Understanding Diffusion MR Imaging Techniques: From Scalar Diffusion-weighted Imaging to Diffusion Tensor Imaging and Beyond. *Radiographics*, 26, S205:223.
- [8] Moriya, J., Kakeda, S., Abe, O., Goto, N., Yoshimura, R., Hori, H., Ohnari, N., Sato, T., Aoki, S., Ohtomo, K., Nakamura, J., Korogi, Y. (2010). Gray and White matter volumetric and diffusion tensor imaging (DTI) analyses in the early stage of first-episode schizophrenia. *Schizophr. Res.*, 116, 196:203.
- [9] Roosendal, S. D., Geurts, J. J., Vrenken, H., Hulst, H. E., Cover, K. S., Castelijns, J. A., Pouwels, P. J., Barkhof, F. (2009). Regional DTI differences in multiple sclerosis patients. *Neuroimage*, 44, 1397:1403.
- [10] Stejskal, E. O., Tanner, J. E. (1965). Spin diffusion measurements: spin echoes in presence of a time-dependent gradient field. *Chem. Phys.*, 42, 288:292.

- [11] Jahanshad, N., Lee, A. D., Barysheva, M., McMahon, K. L., Zubicaray, G. I., Martin, N. G., Wright, M. J., Toga, A. W., Thompson, P. M. (2010). Genetic influences on brain asymmetry: a DTI study of 374 twins and siblings. *Neuroimage*, 52, 455:469.
- [12] Hiltunen, J., Seppa, M., Hari, R. (2011). Evaluation of voxel-based group-level analysis of diffusion tensor images using simulated brain lesions. *Neurosci. Res.*, 71, 377:386.
- [13] B. Mandelbrot, *The fractal geometry of nature*, Freeman 1983, 0716711869.
- [14] Lv, D., Guo, X., Wang, X., Zhang, J., Fang, J. (2009). Computerized Characterization of Prostate Cancer by Fractal Analysis in MR Images. *J Magn Reson Imaging*, 30, 161:168.
- [15] Zook, J. M., Ifrekharuddin, K. M. (2005). Statistical analysis of fractal-based brain tumor detection algorithms, *Magn Reson Imaging*, 23, 671:678.
- [16] Zang, L., Liu, J. Z., Dean, D., Sahgal, V., Yue, G. H. (2006). A three-dimensional fractal analysis method for quantifying white matter structure in human brain. *J. Neurosci. Methods*, 150, 242:253.
- [17] Zhang, L., Butler, A. J., Sun, C. K., Sahgal, V., Wittenberg, G.F., Yue, G. H. (2008). Fractal dimension assessment of brain white matter structural complexity post stroke in relation to upper-extremity motor function. *Brain Res*, 1228, 229:240.
- [18] Sandu, A. L., Rasmussen, I. A., Lundervold, A., Kreuder, F., Neckelmann, G., Hugdahl, K., Specht, K. (2008). Fractal dimension analysis of MR images reveals grey matter structure irregularities in schizophrenia. *Comput Med Imaging Graph*, 32, 150:158.
- [19] Esteban, F. J., Sepulcre, J., de Miras, J. R., Navas, J., de Mendizabal, N. V., Goni, J., Quesada, J. M., Bejerano, B., Villoslada, P. (2009). Fractal dimension analysis of grey matter in multiple sclerosis. *J. Neurol. Sci*, 282, 67:71.
- [20] Iftekharuddin, K. M., Zheng, J., Islam, M. A., Ogg, R. J. (2009). Fractal-based brain tumor detection in multimodal MRI, *Applied Mathematics and Computation*, 207, 23:41.
- [21] M. Jenkinson, C.F. Beckmann, T.E. Behrens, M.W. Woolrich, S.M. Smith (2012). FSL. *Neuroimage*, 62, 782-90.
- [22] Smith, S. M. (2002). Fast robust automated brain extraction. *Hum Brain Map*, 17, 143:155.
- [23] Zhang, Y., Brady, M., Smith, S. (2001). Segmentation of brain MR images through a hidden Markov random field model and the expectation-maximization algorithm. *IEEE Trans Med Imaging*, 20, 45:57.

- [24] Jenkinson, M., Bannister, P., Brady, M., Smith, S. (2002). Improved optimization for the robust and accurate linear registration and motion correction of brain images. *Neuroimage*, 17, 825:841.
- [25] Behrens, T. E., Woolrich, M. W., Jenkinson, M., Johansen-Berg, H., Nunes, R. G., Clare, S., Matthews, P. M., Brady, J. M., Smith, S. M. (2003). Characterization and propagation of uncertainty in diffusion-weighted MR imaging. *Magn Reson Med*, 50, 1077:1088.
- [26] De Luca, A., Squarcina, L., Bellani, M., Brambilla, P., Turkheimer, F. E., Bertoldo A. “Fractal dimension analysis of gray matter structure applied to schizophrenia patients”, HBM 2013, Seattle, USA, 16-20 June 2013