



**POLITECNICO DI MILANO**  
**FACOLTA' DI INGEGNERIA DEI SISTEMI**  
**CORSO DI LAUREA SPECIALISTICA IN INGEGNERIA BIOMEDICA**

**Confronto e analisi di metodologie per la ricostruzione trattografica  
da risonanza magnetica encefalica pesata in diffusione**

***Relatore:***

Prof. Giuseppe Baselli

***Correlatore:***

Dott.ssa Marcella Laganà

***Tesi di laurea di:***

Antonio Conte

matricola n. 841407

**Anno accademico 2016-2017**

# INDICE

|  |    |
|--|----|
| SOMMARIO.....  | 5  |
| 1 INTRODUZIONE.....  | 9  |
| 1.1 Principi di trattografia.....  | 9  |
| 1.2 Maggiori tratti di interesse.....  | 11 |
| 1.3 Importanza della trattografia in neurofisiopatologia.....  | 11 |
| 1.4 Limiti della trattografia.....   | 13 |
| 2 METODI.....  | 15 |
| 2.1 DESCRIZIONE DI E CONFRONTO TRA 2 TECNICHE DI IMAGING DI RISONANZA MAGNETICA PESATA IN DIFFUSIONE: CSD E DTI..... | 15 |
| 2.1.1 Diffusion Tensor Imaging (DTI).....  | 15 |
| 2.1.1.1 Diffusione isotropa.....   | 16 |
| 2.1.1.2 Diffusione anisotropa.....   | 19 |
| 2.1.1.3 Parametri del tensore di diffusione.....   | 20 |
| 2.1.2 Constrained Spherical Deconvolution (CSD).....   | 23 |
| 2.1.2.1 La funzione di densità di orientazione delle fibre.....  | 23 |
| 2.1.2.2 Deconvoluzione sferica.....  | 24 |
| 2.1.2.3 Vincolo di non negatività.....   | 25 |
| 2.1.2.4 Super risoluzione.....   | 26 |
| 2.1.2.5 Stima della funzione di risposta.....  | 26 |
| 2.1.2.6 Problematiche e limiti della deconvoluzione sferica.....   | 27 |
| 2.1.3 DIFFERENZE TRA CSD E DTI.....  | 36 |
| 2.1.3.1 Differenze a livello del singolo voxel.....  | 36 |
| 2.1.3.2 Differenze a livello della trattografia.....   | 37 |
| 2.1.4 ALGORITMO DI RICOSTRUZIONE DELLA TRATTOGRAFIA.....   | 42 |
| 2.1.4.1 Tecniche di propagazione della linea.....  | 42 |
| 2.1.4.2 Criteri di arresto.....  | 46 |
| 2.1.4.3 Risultati trattografici errati dovuti al rumore e agli effetti del volume parziale.....                      | 48 |
| 2.1.4.4 Approccio con ROI multiple.....  | 49 |
| 2.2 METODI DI SELEZIONE DEI FASCI: STRATEGIE DI DISEGNO DELLE ROI E DELLE ROI NOT.....                               | 52 |
| 2.2.1 Fascicolo arcuato ( ARC ).....   | 54 |
| 2.2.2 Corpo Calloso (CC).....  | 57 |
| 2.2.3 Cingolo (CG).....  | 59 |
| 2.2.4 Fascio cortico-spinale ( CST ).....  | 63 |

|       |   |     |
|-------|---|-----|
| 2.2.5 | Fascicolo occipito-frontale inferiore ( IFOF ) .....  | 67  |
| 2.2.6 | Fascicolo longitudinale inferiore ( ILF ) .....   | 70  |
| 2.2.7 | Fascicolo Uncinato ( UNC ) .....  | 73  |
| 2.3   | REGISTRAZIONE .....   | 75  |
| 2.3.1 | La registrazione affine .....   | 76  |
| 2.3.2 | La registrazione deformabile .....  | 79  |
| 2.3.3 | Lo spazio standard MNI .....  | 84  |
| 2.4   | GENERAZIONE DI E CONFRONTO TRA ATLANTI MEDI PROBABILISTICI.....   | 88  |
| 2.4.1 | Generazione atlanti medi probabilistici .....   | 88  |
| 2.4.2 | Confronto tra atlanti medi.....   | 89  |
| 3     | RISULTATI.....  | 90  |
| 3.1   | Output trattografico e disposizione delle ROI e ROI NOT per ciascun fascio secondo ciascuno dei metodi di selezione ..... | 90  |
| 3.1.1 | Fascicolo arcuato ( ARC ) .....   | 90  |
| 3.1.2 | Corpo calloso ( CC ) .....  | 94  |
| 3.1.3 | Cingolo ( CG ) .....  | 98  |
| 3.1.4 | Fascio cortico-spinale ( CST ) .....  | 102 |
| 3.1.5 | Fascicolo occipito-frontale inferiore ( IFOF ) .....  | 106 |
| 3.1.6 | Fascicolo longitudinale inferiore ( ILF ) .....   | 111 |
| 3.1.7 | Fascicolo uncinato ( UNC ) .....  | 115 |
| 3.2   | Atlanti medi CSD e DTI.....   | 118 |
| 3.2.1 | Fascicolo arcuato ( ARC ) .....   | 118 |
| 3.2.2 | Corpo calloso ( CC ) .....  | 121 |
| 3.2.3 | Cingolo ( CG ) .....  | 123 |
| 3.2.4 | Fascio cortico-spinale ( CST ) .....  | 126 |
| 3.2.5 | Fascicolo occipito-frontale inferiore ( IFOF ) .....  | 129 |
| 3.2.6 | Fascicolo longitudinale inferiore ( ILF ) .....   | 132 |
| 3.2.7 | Fascicolo uncinato ( UNC ) .....  | 135 |
| 3.3   | Coefficienti DICE .....   | 137 |
| 3.3.1 | Confronto tra atlanti del validation set e del training set .....   | 137 |
| 3.3.2 | Confronto tra atlanti CSD e DTI .....   | 140 |
| 3.3.3 | Confronto tra atlanti ottenuti con diversi metodi di selezione di un fascio .....   | 143 |
| 3.3.4 | Confronto del Fascicolo Arcuato con Atlanti pubblicati.....   | 146 |
| 4     | DISCUSSIONE .....   | 148 |
| 4.1   | Confronto tra atlanti medi del training set e del validation set.....   | 148 |

|                    |   |     |
|--------------------|---|-----|
| 4.2                | Confronto tra atlanti medi CSD e DTI .....  | 149 |
| 4.3                | Confronto tra atlanti medi ottenuti con diversi metodi di selezione del fascio..... | 150 |
| 4.4                | Confronto del Fascicolo Arcuato con Atlanti pubblicati.....                         | 150 |
| BIBLIOGRAFIA ..... |   | 152 |

# SOMMARIO

## Scopo della tesi

La trattografia è la ricostruzione virtuale di tratti (o fasci) di fibre encefaliche ottenuta da immagini di risonanza magnetica (RM) pesata per la diffusione delle molecole d'acqua ("*diffusion weighted imaging*", DWI). Pertanto, la trattografia fornisce informazioni morfologiche e proprietà diffusive (legate alla microstruttura) relativamente ai più importanti fasci che connettono l'encefalo e che possono essere danneggiati a seguito di lesioni e/o malattie neuro-degenerative. Per tale motivo la trattografia riveste un sempre più importante ruolo nella ricerca neuro-fisiologica con importanti ricadute traslazionali nella clinica neurologica. Un passaggio cruciale è la selezione delle fibre appartenenti a uno specifico fascio, secondo regole di selezione riferite al passaggio attraverso specifiche regioni di interesse (ROI) anatomiche. Le difficoltà di una localizzazione precisa delle ROI e la notevole variabilità soggettiva fanno sì che le ROI di selezione possano essere attraversate anche da fibre spurie di fasci differenti da quello di interesse, sarà necessario raffinare la selezione con ulteriori condizioni; e.g., imporre il passaggio per una o più ROI ulteriori (AND logico) oppure escludere le fibre che passano per altre ROI (NOT logico). In questo contesto, esiste una grande varietà di procedure, poco standardizzate. Scopo di questa tesi è in primo luogo confrontare i principali metodi di definizione delle ROI descritti in letteratura, implementandoli su un gruppo di training mediante una ottimizzazione manuale e quindi controllandone l'applicazione automatica su un diverso gruppo di validazione. Inoltre, si vanno affermando metodi di raccolta dati e di analisi DWI avanzati, come la deconvoluzione sferica vincolata (Constrained Spherical Deconvolution, CSD), per i quali la definizione delle ROI ottimale potrebbe essere differente se confrontata con il classico modello del tensore ("*diffusion tensor imaging*", DTI). Ulteriore scopo della tesi è quindi confrontare il comportamento delle ROI fissate per DTI nella selezione delle fibre ricostruite mediante CSD, che sono note essere più ricche di dettagli, in quanto consentono di propagare fibre in più di una singola direzione per voxel. L'obiettivo ultimo è pertanto quello di fornire un confronto fra le diverse metodologie quanto più oggettivo e pertanto .

## Background

La DTI si basa su un modello di diffusione gaussiano 3D rappresentato dal tensore ed è in grado di stimare per ciascun voxel una singola orientazione prevalente di diffusione ( e dunque delle fibre ), che è riscontrata da un coefficiente di anisotropia frazionaria (FA) elevato. La DTI non è quindi atta a descrivere popolazioni di fibre multiple in un singolo voxel ( "*crossing, kissing, merging, branching fibers*" ). Dove questo si verifica, la DTI segue una singola direzione media oppure, più spesso, interrompe la fibra riscontrando una bassa FA. Diversamente dalla DTI, la CSD non è dipendente da alcun modello di diffusione definito a priori ed è perciò in grado di ammettere 2 o più orientazioni di fibre all'interno di un singolo voxel, andando ad individuare i picchi della funzione di densità di orientazione delle fibre ( ODF, fiber Orientation Density Function ) tramite algoritmi iterativi di minimizzazione del gradiente. Questa differenza di comportamento a livello del singolo voxel tra CSD e DTI si ripercuote sulle trattografie da essi derivate: la trattografia CSD è infatti in grado di ricostruire fasci di materia bianca, quali il corpo calloso e il fascio cortico-spinale, anche in regioni di intersezione con altri fasci, dove invece la trattografia DTI generalmente fallisce dando una ricostruzione meno fedele all'anatomia nota.

Per quanto riguarda invece la definizione delle ROI di selezione, ad oggi essa è effettuata solitamente in modo manuale sulla mappa FA acquisita nello spazio nativo del soggetto, risultando quindi essere una

procedura soggetta alla variabilità inter-operatore oltre che lenta e laboriosa, la cui qualità dipende dalle conoscenze neuroanatomiche e dall'esperienza dell'operatore stesso. L'applicazione automatica di un set di ROI e ROI NOT predefinito in uno spazio standard come quello del Montreal Neurological Institute (MNI) al quale vengano normalizzati i singoli soggetti consentirebbe di rendere la selezione dei fasci più rapida, soprattutto se applicata a molti soggetti, e indipendente dall'operatore, rendendo quindi l'analisi di determinati fasci più oggettiva anche ai fini di una valutazione clinica.

## Metodi

In questo lavoro sono stati analizzati e implementati 3 metodi di selezione di alcuni dei principali fasci di materia bianca sulla base di altrettanti lavori di riferimento presenti in letteratura ( Catani et al., 2008; Jellison et al., 2004; Wakana et al., 2003 ). I metodi di selezione differiscono tra di loro in base al numero di ROI usate in AND e alla loro disposizione sulla mappa FA. Di conseguenza ogni metodo ricostruisce uno stesso fascio secondo una logica differente. Il risultato può quindi essere diverso sia riguardo alle fibre correttamente incluse sia in base alle fibre spurie che devono poi essere rimosse per mezzo di ROI NOT. Per ciascun metodo di selezione sia le ROI che le ROI NOT sono state definite e accuratamente controllate soggetto per soggetto del training set, in modo che identiche ROI di un metodo dessero risultati ottimizzati su tutti i soggetti all'interno dello spazio MNI, sia per DTI che CSD. Le ROI NOT, per le quali la letteratura non offre alcuna indicazione, sono state fissate in modo da ottimizzare la ripulitura per tutti i soggetti e per tutti i metodi contemporaneamente. A tal fine è stato considerato un training set di 20 soggetti sani, operando sulle rispettive mappe FA, registrate nello spazio standard MNI. Successivamente, le ROI e le ROI NOT fissate sono state applicate in modo automatico alle trattografie di altri 20 soggetti sani del validation set, anch'esse normalizzate in spazio standard MNI. A partire da entrambi i set ( validation e training ) sono stati ricavati gli atlanti medi di ciascun fascio ottenuto con ciascuno dei metodi di selezione sia da trattografia CSD che DTI. Si è quindi verificato che le ROI e le ROI NOT dei metodi di selezione ricostruissero correttamente i fasci anche sui nuovi soggetti del validation set. Il grado di sovrapposizione fra atlanti è stato valutato con il coefficiente DICE sogliando gli atlanti a probabilità  $> 0$  (i.e. tutto il volume toccato da almeno un soggetto), 0.25, 0.5, 0.75. Analoghi confronti mediante sogliatura e indice di DICE sono stati operati fra CSD e DTI. In questo caso sono stati confrontati anche i volumi degli atlanti ricostruiti dai due modelli. In fine, il confronto è stato fatto fra i diversi metodi di scelta delle ROI (3 confronti 2 a 2, dove si sono applicati 3 metodi, un confronto dove se ne sono applicati 2).

## Risultati

Il valore del coefficiente DICE calcolato tra atlanti medi corrispondenti del validation e del training set rimane alto ( compreso tra 0.70 e 0.90 ) in tutti i casi e a tutte le soglie minime sulla probabilità considerate. Inoltre i volumi degli atlanti medi corrispondenti del validation set e del training set diminuiscono con lo stesso andamento all'aumentare della soglia minima sulla probabilità ad essi applicata, ad ulteriore conferma di una corretta validazione. Fa eccezione il fascio cortico-spinale CSD selezionato con il metodo di Wakana, che alle sogliature alte (0.5 e 0.75) fornisce bassissimi indici di DICE in ogni tipo di confronto. Per quanto riguarda invece il confronto quantitativo tra atlanti medi corrispondenti CSD e DTI il coefficiente DICE rimane su valori intermedi ( tra 0.50 e 0.70 ) per tutti i fasci selezionati con ciascuno dei metodi e per tutte le soglie minime sulla probabilità considerate. Inoltre il volume degli atlanti medi CSD risulta maggiore dei corrispondenti atlanti DTI per tutti i fasci, metodi di definizione delle ROI e tutte le sogliature, a conferma della maggiore ricchezza (fino a rapporti di 2:1) dei fasci ricostruiti mediante CSD. Infine nel

confronto fra metodi di fissazione delle ROI si sono trovate buone sovrapposizioni soprattutto a soglia 0, con DICE maggiore di 0.70 per tutti i fasci sia CSD che DTI. Aumentando la soglia a 0.25 e oltre, però, si è rivelata l'anomalia del fascicolo arcuato, per il quale il coefficiente DICE si abbassa in modo notevole, mentre rimane stabile per gli altri fasci ( sia CSD che DTI ). Data la criticità del metodo di selezione specifica dell'arcuato, per questo fascicolo è stato fatto un confronto con atlanti pubblicati in letteratura: l'atlante della John Hopkins University, nel caso della DTI, e l'atlante di De Schotten, nel caso della CSD. Nel caso della DTI il metodo che ricostruisce il fascicolo arcuato nel modo più simile ( coefficiente DICE più elevato ) all'atlante della John Hopkins University è quello di Wakana. Nel caso della CSD invece è il metodo di Catani che seleziona il fascicolo arcuato nel modo più aderente all'atlante di De Schotten.

## Discussione

I valori elevati del coefficiente DICE tra atlanti del training set e del validation set alle differenti soglie minime sulla probabilità dimostrano che le ROI e le ROI NOT dei metodi di selezione dei fasci danno risultati con una soddisfacente stabilità e possono pertanto essere usate in modo automatico per ricostruire i fasci più importanti di materia bianca di nuovi soggetti estranei a quelli del training set, su cui le ROI e le ROI NOT sono state tarate. Un'ulteriore conferma di ciò viene dal fatto che all'aumentare della soglia minima i volumi di atlanti corrispondenti dei 2 set diminuiscono con lo stesso andamento. Apparentemente, la variabilità soggettiva del training set e del validation set colta dai metodi di selezione dei fasci è simile. I valori del coefficiente DICE tra atlanti medi CSD e DTI sono invece intermedi perché in genere l'atlante CSD occupa un volume consistentemente maggiore del corrispettivo atlante DTI, come emerge quantitativamente dal grafico dei volumi e qualitativamente dal confronto visivo tra atlanti CSD e DTI. In particolar modo per il fascio cortico-spinale ed il corpo calloso la trattografia CSD è in grado di ricostruire le proiezioni verso le aree più laterali della corteccia, che la trattografia DTI invece omette. Inoltre per il fascicolo arcuato la trattografia CSD riesce a identificare, a differenza della trattografia DTI, anche le proiezioni più anteriori della porzione fronto-parietale del fascicolo stesso. Infine nel confronto quantitativo tra atlanti ottenuti con differenti metodi di selezione gli unici 2 fasci per i quali i 3 metodi hanno mostrato delle differenze degne di nota ( valori del coefficiente DICE bassi in relazione agli altri fasci ) sono stati il fascio cortico-spinale ( soprattutto CSD ) ed il fascicolo arcuato ( sia CSD che DTI ) in particolare per valori di soglia minima elevati. I metodi di selezione dunque ricostruiscono questi fasci in modo differente. Nel caso del fascio cortico-spinale questo è dovuto al fatto che il metodo di Wakana impone delle condizioni piuttosto restrittive sulle fibre selezionate non soddisfatte per tutti i soggetti e quindi all'aumentare della soglia il volume dell'atlante si riduce drasticamente determinando di conseguenza una forte diminuzione del coefficiente DICE calcolato con gli altri 2 metodi. Per quanto riguarda invece il fascicolo arcuato nel caso della DTI il metodo che dà il risultato più simile ( coefficiente DICE più elevato ) all'atlante della John Hopkins University è quello di Wakana in quanto rappresenta il medesimo metodo di selezione usato per ottenere l'atlante della JHU. Nel caso della CSD il metodo di selezione del fascicolo arcuato più aderente all'atlante di De Schotten è quello di Catani per una ragione analoga. Di conseguenza, un confronto con gli atlanti pubblicati precedentemente non risolve il problema, in quanto conferma la similitudine a pari metodo di definizione delle ROI e che questo è critico specificatamente per il fascicolo arcuato. Il problema di una scelta dell'approccio migliore può quindi essere risolto solo definendo gold-standard anatomici adeguati, il che è ancora un problema aperto vista la grande difficoltà di un riscontro istologico sull'andamento dei tratti.

In conclusione, questo lavoro non è in grado di dire quale combinazione di modello (CSD o DTI) e metodo di fissazione delle ROI è migliore. Ha messo però in luce in modo oggettivo somiglianze e differenze. Inoltre suggerisce di applicare set di ROI e ROI NOT fissate (quale che sia il metodo prescelto) nell'operare confronti in studi clinici, sia fra gruppi di soggetti, sia prospettici su medesimi soggetti nel tempo.



# 1 INTRODUZIONE

## 1.1 Principi di trattografia

La risonanza magnetica (RM) pesata in diffusione DWI consente di valutare la direzione del moto di diffusione termica delle molecole d'acqua in base alla direzione di uno specifico gradiente di campo magnetico bipolare detto appunto gradiente di diffusione (Basser et al., 1994; Mukherjee et al., 2008). Come meglio spiegato in seguito, la tecnica si basa sulla misura dell'attenuazione di segnale RM dovuto al rimescolamento di spin marcati in fase da detto gradiente. In un tessuto anisotropo come la materia bianca (MB) del sistema nervoso centrale (SNC), l'esplorazione di numerose direzioni consente di determinare la direzione principale (o, con metodi avanzati, anche più direzioni principali) di diffusione. Questa, viene interpretata come la direzione delle fibre nervose nel medesimo voxel, consentendo quindi una successiva ricostruzione di "fibre virtuali" (*"streamlines"*).

In questo lavoro, verranno confrontati 2 modelli interpretativi della diffusione: 1) il più semplice e classico modello del tensore (Diffusion tensor imaging, DTI), che approssima le distanze di diffusione con una distribuzione Gaussiana 3D, fornendo quindi una sola direzione principale (auto-vettore dominante), (Basser et al., 1994; Mukherjee et al., 2008) 2) il modello di deconvoluzione sferica vincolata (Constrained Spherical Deconvolution, CSD) che deconvolve dalle numerose direzioni il modello di fibre coerenti fra loro in una o più direzioni (Tournier et al., 2004). E' evidente la maggiore complessità e precisione del secondo modello, che consente di risolvere problemi quali l'incrocio di fasci di fibre (*"fiber crossing"*), (Tournier et al., 2004; Tournier et al., 2012), ma in studi clinici l'approccio DTI è molto meglio consolidato e quindi è importante confrontare i risultati di entrambi i metodi.

Indipendentemente dal modello adottato, la ricostruzione delle streamlines rappresentate in una trattografia procede automaticamente da un seme (*"seed"*) posto in ogni voxel di MB, propagando la fibra virtuale sino a che la misura sia affidabile in base a opportune regole di terminazione (*"stopping rules"*, vedi par. 2.1.4.2). Si ottengono così immagini estremamente ricche di streamlines di difficile interpretazione nel loro complesso, anche se la visualizzazione è facilitata da un codice colore direzionale (blu, verticale; rosso, latero-laterale; verde, occipito-frontale), come mostrato in Fig. 1.1.1

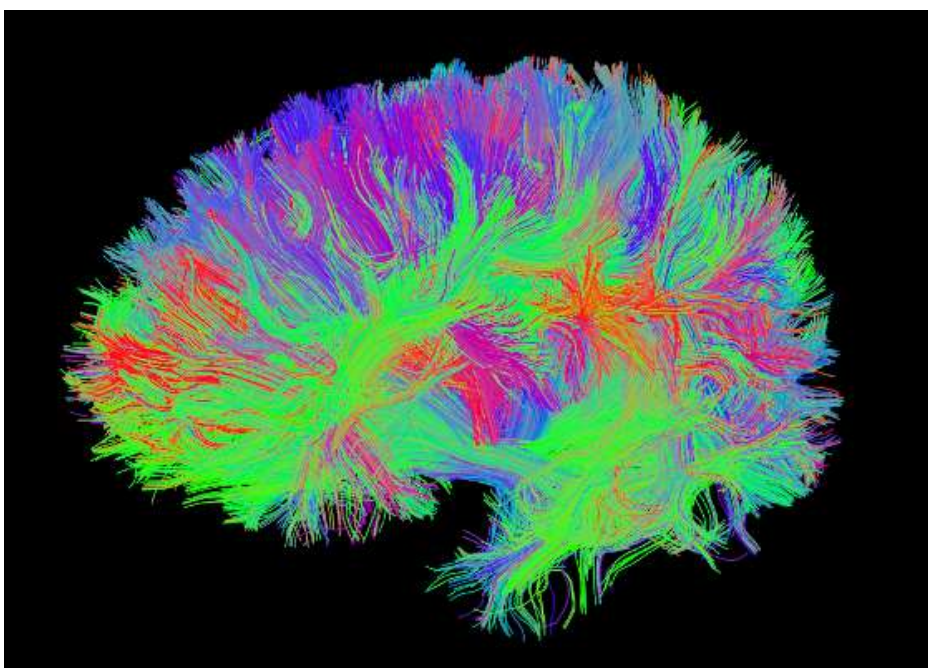


Fig. 1.1.1. Trattografia whole-brain.

E' cruciale, quindi, per una corretta interpretazione neuro-fisiologica e un efficace utilizzo clinico del dato selezionare le streamlines appartenenti a fasci (alias, tratti o fascicoli) anatomicamente identificati. L'assegnazione di una streamline a un fascio si basa infatti su regole logiche di inclusione verificate dal passaggio di questa da una regione di interesse (ROI) nota per essere attraversata dalle fibre del fascio considerato. Se la ROI è attraversata anche da diverse fibre, sarà necessario raffinare la selezione con ulteriori condizioni; e.g., imporre il passaggio per una seconda ROI (AND logico) oppure escludere le fibre che passano per altre ROI (NOT logico) (Wakana et al., 2003; Wakana et al., 2007). In Fig. 1.1.2 è mostrato un esempio di selezione del fascio cortico-spinale con le relative ROI.

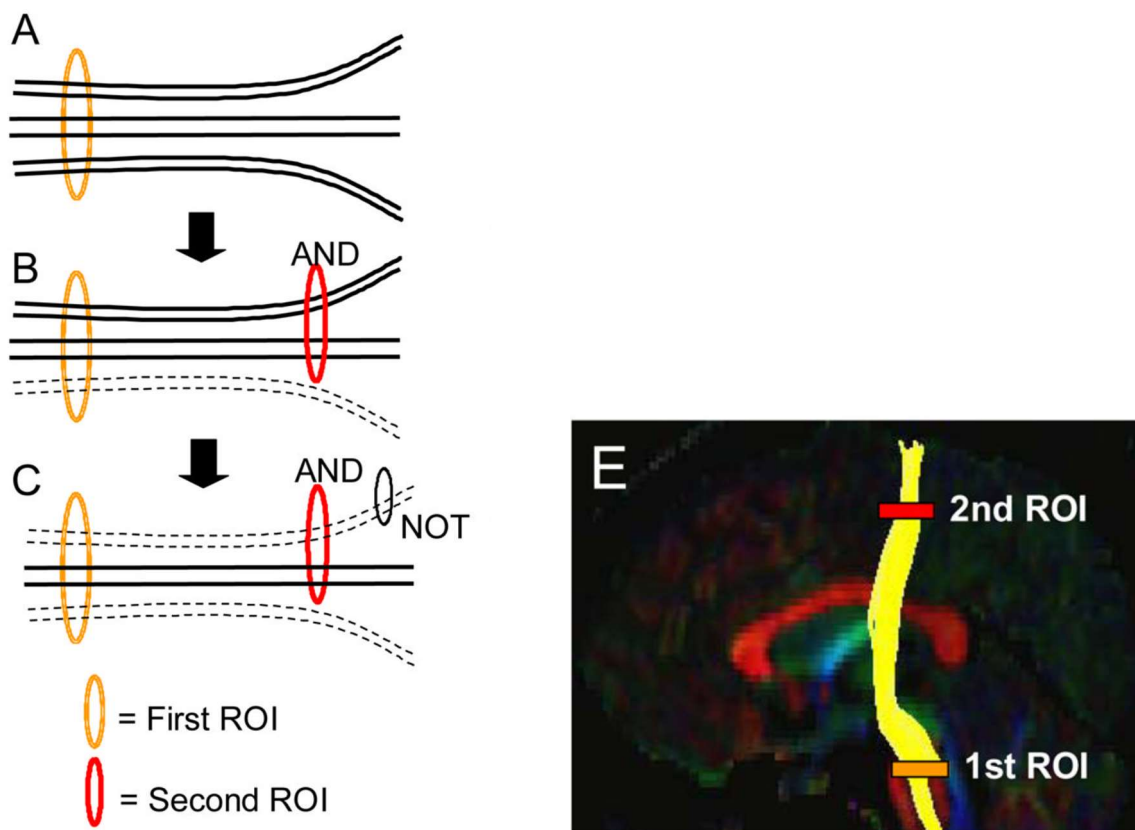


Fig. 1.1.2. Quando la prima ROI è disegnata, tutte le streamlines che attraversano la ROI sono selezionate (A). Se la seconda ROI è applicata in AND, le fibre che attraversano entrambe le ROI sono selezionate (B). Se è usata un'operazione NOT, un sottoinsieme delle fibre che attraversano la ROI NOT è rimosso (C). Risultato dell'operazione AND tra 2 ROI per selezionare il fascio cortico-spinale(E). ( Wakana et al., 2007 )

E' evidente quindi che la selezione di tratti all'interno della MB passa per un processo di individuazione anatomica complesso e fortemente empirico, spesso attuato interamente (o almeno rifinito) in modo manuale dall'operatore esperto. Una definizione di procedure automatiche standard riveste quindi un grande interesse ai fini di una valutazione oggettiva e non operatore-dipendente. L'obiettivo non è banale, data la variabilità inter-individuale, spesso amplificata dai processi di neuro-degenerazione. Si tratta infatti di definire le ROI riportate in letteratura per casistiche limitate cogliendone gli aspetti essenziali e trasportabili a casistiche cliniche, senza ricorrere a correzioni di tipo manuale. A questo fine, un passaggio essenziale è la coregistrazione del encefalo sotto esame a uno spazio di riferimento standard (e.g., lo spazio del Montreal Neurological Institute, MNI). Le ROI standard sono infatti da definirsi in questo spazio di riferimento e una trasformazione di coregistrazione opportuna (affine o elastica, v. Metodi) consente di applicarle alle immagini individuali normalizzate al medesimo spazio MNI. E' importante notare che la

normalizzazione che qui si rende necessaria per la trattografia non è necessariamente fatta sul medesimo contrasto DWI. Frequentemente, si preferisce operare la normalizzazione basandosi su contrasti (tipicamente T<sub>1</sub>) e scansioni di alta risoluzione, atte a far risaltare i dettagli anatomici generali.

## 1.2 Maggiori tratti di interesse

Nel presente lavoro sono implementati 3 diversi metodi di selezione di alcuni dei principali fasci di MB sulla base di 3 distinte definizioni delle ROI in altrettanti articoli di riferimento (Catani et al., 2008; Jellison et al., 2004; Wakana et al., 2003). Ciascuno dei 3 metodi viene definito su un training set di 20 soggetti sani (vedi par. 2.2 ) in modo che possa avere validità il più possibile generale e possa dunque essere esteso anche ad altri soggetti (sani e non). Queste procedure saranno applicate alle trattografie derivanti sia da DTI che da CSD. I fasci di MB considerati (dei quali verrà dettagliata l'importanza clinica nel successivo paragrafo) sono:

- fascicolo arcuato (Arcuate Fasciculus, ARC)
- corpo calloso (Corpus Callosum, CC)
- cingolo (Cingulum, CG)
- fascio cortico-spinale (Cortico-Spinal Tract, CST)
- fascicolo occipito-frontale inferiore (Inferior Fronto-Occipital Fasciculus, IFOF)
- fascicolo longitudinale inferiore (Inferior Longitudinal Fasciculus, ILF)
- fascicolo uncinato (Uncinate fasciculus, UNC)

## 1.3 Importanza della trattografia in neurofisiopatologia

La trattografia consente di studiare l'anatomia della materia bianca in vivo in quanto permette di visualizzare le traiettorie tridimensionali di specifici tratti di materia bianca e di effettuare valutazioni quantitative delle proprietà di tali tratti. Ciò fornisce l'opportunità di valutare l'impatto delle malattie su specifici tratti. Un particolare gruppo di malattie per cui la trattografia presenta una potenziale utilità clinica sono quelle neurodegenerative.

La sclerosi laterale amiotrofica (ALS, amyotrophic lateral sclerosis), ad esempio, è una malattia neurodegenerativa caratterizzata dal progressivo deterioramento dei neuroni motori superiori (UMN, upper motor neurons) e inferiori (LMN, lower motor neurons). La trattografia consente di monitorare la progressione della malattia e di valutare l'efficacia dei trattamenti. In particolare indici basati sulla DTI come la FA ( fractional anisotropy ) o la MD ( mean diffusivity ) permettono di quantificare variazioni nell'integrità dei tratti di materia bianca maggiormente coinvolti dalla sclerosi laterale amiotrofica, ovvero il fascio cortico-spinale ed il corpo calloso. Generalmente, infatti, i pazienti affetti da questa malattia presentano valori di FA ridotti rispetto ai controlli o quando monitorati nel tempo a livello del fascio cortico-spinale e del corpo calloso ( Abhinav et al, 2014 ).

Nella malattia di Huntington la trattografia può essere usata come un marker biologico per valutare la progressione della malattia stessa. I tratti di fibre maggiormente coinvolti nella fisiopatologia di questa malattia sono: il cingolo, l'uncinato, il corpo calloso, il fascio cortico-spinale, il fascicolo occipito-frontale inferiore. Un danno nella materia bianca di questi tratti è stato evidenziato già prima della manifestazione dei sintomi motori. Grazie alla trattografia queste variazioni possono essere monitorate nel tempo ad esempio valutando le variazioni percentuali di FA e volume dei tratti di interesse. Variazioni di tali parametri indicano dunque una progressione della patologia ( Abhinav et al, 2014 ).

Nella malattia di Alzheimer la perdita di neuroni corticali è accompagnata dalla degenerazione assonale lungo specifici percorsi di materia bianca. La trattografia è in grado di rilevare alterazioni nella materia bianca del

cervello in una fase iniziale del processo neurodegenerativo. Per esempio si riscontra una FA ridotta nel cingolo e nel corpo calloso posteriore di individui cognitivamente sani, ma con un alto rischio genetico di manifestare questa malattia. I pazienti in una fase iniziale della malattia di Alzheimer presentano riduzioni della FA del 40% rispetto ai controlli nei tratti associativi a lungo raggio del lobo temporale che sono coinvolti nelle funzioni della memoria. La trattografia è dunque in grado di mostrare cambiamenti microstrutturali in regioni vulnerabili della materia bianca di individui con alto rischio genetico per disordini neurocognitivi, anche in una fase presintomatica o preclinica, oltre che in pazienti in cui i sintomi della malattia sono già manifesti ( Abhinav et al., 2014 ).

Nel morbo di Parkinson la trattografia consente di individuare le connessioni corticali e sottocorticali del nucleo peduncolopontino e del nucleo subtalamico e può dunque essere usata preoperativamente per ottimizzare il posizionamento degli elettrodi di stimolazione. Inoltre potrebbe permettere di differenziare il morbo di Parkinson da altri disordini parkinsoniani ( atrofia del sistema multiplo, paralisi sopranucleare progressiva ) perché ciascuno mostra anomalie di diffusione in percorsi di materia bianca distinti (Ciccarelli et al., 2006 ).

La trattografia è usata anche per studiare la sclerosi multipla. A differenza delle malattie prima citate non la si può definire propriamente una malattia neurodegenerativa, ma causa comunque lesioni alla materia bianca del sistema nervoso centrale che comportano una progressiva demielinizzazione delle fibre nel tempo. In particolare i valori di FA nei voxel corrispondenti a queste lesioni sono inferiori rispetto a quelli nella materia bianca dei soggetti sani. Inoltre anche la FA della materia bianca al di fuori delle lesioni ( normal appearing white-matter ) è inferiore rispetto alla FA della materia bianca normale. La trattografia è dunque uno strumento clinico potenzialmente utile per monitorare il peggioramento della malattia e per correlare l'entità delle lesioni con la gravità dei sintomi della malattia ( Ciccarelli et al., 2006 ).

Riguardo all'ictus (o infarto o "stroke") cerebrale, è noto che la DWI è uno strumento diagnostico molto precoce e sensibile, a causa della diminuita diffusività per edema citotossico da anossia. In più, la trattografia consente di analizzare specifici tratti di materia bianca. Fra questi, il fascio cortico-spinale riveste una particolare importanza sia per la frequenza con cui subisce danno da ictus che per i risvolti funzionali. Una ridotta integrità strutturale ( come rilevato da una ridotta FA ) del fascio cortico-spinale è stata correlata con un peggiore esito dei test clinici funzionali che valutano la capacità motoria residua del paziente (Ciccarelli et al., 2006 ). Un altro tratto di materia bianca che può essere danneggiato dall'evento ischemico è il fascicolo arcuato che collega il lobo temporale, l'area di Wernicke e l'area di Broca ed è coinvolto nelle funzioni del linguaggio ( Yamada et al.,2009 ). Anche qui, come per il fascio cortico-spinale, grazie alla trattografia è possibile quantificare il grado di danno del tratto correlandolo con gli esiti dei test clinici funzionali. La trattografia può inoltre essere usata per predire il recupero della funzione danneggiata ( motoria e/o del linguaggio ). Una potenziale applicazione futura non ancora diffusa in ambito clinico potrebbe essere quella di visualizzare le variazioni adattive nella struttura della materia bianca nella fase post-acuta che segue l'evento ischemico.

Per completezza, è utile menzionare la trattografia applicata nella pianificazione neurochirurgia, in particolare per interventi di asportazione di tumori al cervello collocati nelle vicinanze di tratti di materia bianca molto importanti come il fascio cortico-spinale e il fascicolo arcuato. La conoscenza della posizione di questi tratti è necessaria per rimuovere il tumore senza arrecare un deficit postoperatorio al paziente ( ad esempio motorio nel caso del fascio cortico-spinale, del linguaggio nel caso del fascicolo arcuato ). Oltre a ciò la trattografia permette di valutare il grado di aggressività del tumore al cervello misurando la FA: tumori di alto grado presentano una FA significativamente più alta di tumori di basso grado (Hesseltine et

al., 2014). La trattografia può essere dunque usata in unione con la navigazione stereotattica nella fase di pianificazione chirurgica per stabilire con maggiore accuratezza la posizione nel cervello ed il grado di aggressività del tumore (Yamada et al., 2009). Si deve però sottolineare che non si prevede di poter sempre estendere le metodologie di standardizzazione oggetto di questa tesi a queste applicazioni; infatti, quando lesioni tumorali o di altra natura creassero importanti deformazioni anatomiche generali, verrebbero riscontrati forti incertezze nella normalizzazione ad uno spazio standard di riferimento come MNI per l'applicazione automatica di ROI standardizzate.

#### 1.4 Limiti della trattografia

Nonostante le numerose applicazioni cliniche attualmente consolidate o potenzialmente future, la trattografia presenta anche dei limiti, come meglio descritti in seguito.

La trattografia derivata dalla DTI assume che in ciascun voxel le fibre siano ben descritte da una singola orientazione. Per contro, in regioni dove è presente più di una orientazione di fibre (e.g., fiber-crossing) la DTI tende a fermarsi per un crollo di FA, il che causa dei falsi negativi rispetto a connessioni neurali che di fatto esistono. Questo problema è, almeno in parte, risolto dalla CSD che, a differenza della DTI, è in grado di risolvere l'intersezione tra 2 o più orientazioni di fibre. La trattografia derivata dalla CSD tende perciò a riprodurre più fedelmente l'anatomia nota a priori dei tratti di materia bianca rispetto alla trattografia derivata dalla DTI. Questo è visibile in modo particolare nel fascio cortico-spinale, dove la CSD è in grado di ricostruire le fibre che proiettano verso le regioni laterali della corteccia motoria primaria e che sono invece mancate dalla DTI (Auriat et al., 2015), e nel corpo calloso, dove la CSD riesce ad individuare le proiezioni laterali che si intersecano con il fascicolo arcuato e che sono solitamente omesse dalla DTI. Per questo motivo la DTI risulta generalmente in volumi e numero di fibre dei tratti tendenzialmente inferiori rispetto alla CSD. Un obiettivo di questo lavoro è quello di confermare le differenze tra le 2 tecniche (vantaggi e svantaggi dell'una rispetto all'altra) descritte dalla letteratura esistente ed eventualmente trovarne delle altre.

Un problema ancora aperto in quanto di difficile risoluzione è la validazione della trattografia, ovvero verificare che essa rappresenti fedelmente l'anatomia della materia bianca. Questo è dovuto al fatto che manca un vero e proprio gold standard di riferimento. Gli studi sulla validità presenti in letteratura sono per lo più di carattere qualitativo e si basano su un confronto fetta per fetta della trattografia con un preparato anatomico del cervello post-mortem oppure con i risultati di metodi di tracciamento dei tratti di materia bianca che prevedono l'iniezione di marcatori chimici (ad esempio amminoacidi marcati radioattivamente), (Mori et al., 2002). Nel presente studio si proverà ad introdurre un metodo di validazione quantitativa che possa esprimere in modo oggettivo la bontà della ricostruzione trattografica attraverso dei parametri numerici.

La trattografia non fornisce indicazioni circa il verso di conduzione della fibra (retrograda o anterograda), e.g. non consentendo di distinguere le fibre motorie da quelle sensoriali (Ciccarelli et al., 2006).

La trattografia presenta numerose fonti di variabilità dovute non solo al rumore e all'effetto del volume parziale (presenza nel voxel di un compartimento isotropico rappresentato da materia grigia, fluido cortico-spinale o edema, contiguità di due tratti distinti), ma anche al posizionamento manuale delle ROI per selezionare specifici tratti di materia bianca (piccole variazioni nel disegno della ROI da un operatore all'altro, variabilità inter-operatore). Scopo del seguente lavoro è eliminare quest'ultima fonte di variabilità

inter-operatore sviluppando un metodo di definizione delle ROI che verrà applicato in modo automatico alla trattografia di ciascun soggetto normalizzata in spazio MNI. Oltre ad apportare questo vantaggio il metodo automatico qui proposto consentirebbe di velocizzare una procedura lenta, faticosa e laboriosa quale è la selezione dei tratti di materia bianca e di applicarla, ad esempio, a grossi data set per scopi di ricerca oppure di valutare lo stato di salute di un paziente in tempi più rapidi. Infine renderebbe la selezione più accessibile anche ad un operatore inesperto, non essendo più la conoscenza da parte dell'operatore sia riguardo all'anatomia dei fasci di MB, che riguardo al programma usato per la selezione un requisito necessario per la definizione delle ROI.

## 2 METODI

### 2.1 DESCRIZIONE DI E CONFRONTO TRA 2 TECNICHE DI IMAGING DI RISONANZA MAGNETICA PESATA IN DIFFUSIONE: CSD E DTI

#### 2.1.1 Diffusion Tensor Imaging (DTI)

I principi di base della risonanza magnetica pesata in diffusione sono stati introdotti a metà degli anni '80 e combinavano i principi di imaging, ovvero di codifica di posizione mediante gradienti, gli effetti di attenuazione del medesimo segnale di risonanza magnetica a causa dei gradienti stessi ed in presenza di moti di diffusione termica degli spin nucleari ( Le Bihan et al., 2001 ). Moti di diffusione che nei tessuti in vivo riguardano principalmente gli spin protonici dei due atomi d'idrogeno legati all'acqua.

Il fenomeno è normalmente non osservato alle normali risoluzioni ottenute (ordine del mm), ma è, di fatto, il fattore limitante se si vuole spingere la risoluzione a scale microscopiche aumentando l'intensità dei gradienti. L'effetto può però essere reso sensibile anche alle normali risoluzioni se si introducono impulsi di gradiente bipolari, con un primo impulso che crea una potente codifica di fase, un tempo intermedio di diffusione (ordine di decine di msec) che consente il rimescolamento per moto Browniano degli spin, e un secondo impulso di segno opposto che annulla lo sfasamento (e quindi la perdita di segnale) solo negli spin che non si sono mossi.

Una delle prime applicazioni cliniche della risonanza pesata in diffusione risale ai primi anni '90 ( Le Bihan et al., 2001 ) ed è stata l'ischemia cerebrale, in seguito alla scoperta da parte di Moseley et al. che nel cervello di gatto la diffusione di acqua diminuisce nelle fasi iniziali dell'evento ischemico. Da quel momento in poi notevoli passi in avanti nella tecnologia di imaging della risonanza pesata in diffusione hanno migliorato la qualità dell'immagine e, unitamente all'avvento della trattografia, hanno permesso di estendere il suo utilizzo anche ad altre applicazioni cliniche citate anche nell'introduzione ( malattie neurodegenerative, sclerosi multipla, neurochirurgia ), al punto che ad oggi la risonanza pesata in diffusione rappresenta una realtà ben consolidata in ambito clinico.

Come anticipato, per diffusione molecolare si intende il movimento traslazionale casuale delle molecole, detto anche moto Browniano, che deriva dall'energia termica di queste ultime. Nei successivi paragrafi vengono introdotte le leggi della diffusione molecolare con statistica Gaussiana in una fase fluida in base al coefficiente di diffusione  $D$ .

Occorre sottolineare che la diffusione in un tessuto, diversamente dalla diffusione in un fluido, risulta essere ostacolata e ristretta da membrane cellulari e macromolecole. Le leggi della diffusione, pertanto, costituiscono solo un modello base, semplificato, della diffusione in vivo, ove si sostituisca al coefficiente di diffusione  $D$  un coefficiente (ovviamente minore) detto coefficiente di diffusione apparente (ADC, apparent diffusion coefficient).

Questo modello di diffusione isotropa secondo un ADC risulta però insufficiente nei tessuti anisotropi, per la presenza di fibre (e.g., fasci di fibre nervose, fasci muscolari) che orientano la diffusione principalmente nella loro direzione. Un modello molto utilizzato per descrivere la diffusione anisotropa, senza abbandonare la statistica Gaussiana, è il tensore di diffusione su cui si basa la DTI (diffusion tensor imaging), meglio descritto in seguito. Modelli più complessi, consentono una più dettagliata descrizione della diffusione multi-direzionale. Fra questi il modello sui cui si basa la deconvoluzione sferica vincolata (CSD, constrained spherical deconvolution)( Tournier et al., 2004; Tournier et al., 2007).

### 2.1.1.1 Diffusione isotropa

Nel caso della diffusione isotropa, dato il vettore spostamento di una molecola  $\mathbf{r}_D = [x_D, y_D, z_D]^T = \mathbf{r}(\mathbf{t}) - \mathbf{r}_0$  (dove  $\mathbf{r}_0$  rappresenta la posizione iniziale della molecola, mentre  $\mathbf{r}(\mathbf{t})$  la sua posizione dopo un tempo di diffusione  $t$ ), le probabilità di spostamento della molecola lungo i 3 assi ortogonali di riferimento sono identiche e indipendenti e seguono una distribuzione normale  $P(x_D) \sim P(y_D) \sim P(z_D) \sim \text{Gauss}(0, 2Dt)$ , dove  $D$  corrisponde al coefficiente di diffusione, una costante di proporzionalità specifica della particolare sostanza misurata (molecole d'acqua in questo caso). Lo spostamento della molecola nello spazio è dunque descritto in termini probabilistici da una distribuzione gaussiana tridimensionale (vedi Fig. 2.1.1.1):

$$P(\mathbf{r}_D) = (4\pi Dt)^{-3/2} e^{(-\mathbf{r}_D^2/4Dt)}$$

La distanza quadratica media percorsa è proporzionale alla radice quadrata del tempo di diffusione  $t$ , oltre che alla diffusività  $D$  della molecola stessa ed è espressa dalla seguente formula:

$$(\langle \mathbf{r}_D^2 \rangle)^{1/2} = (6Dt)^{1/2}$$

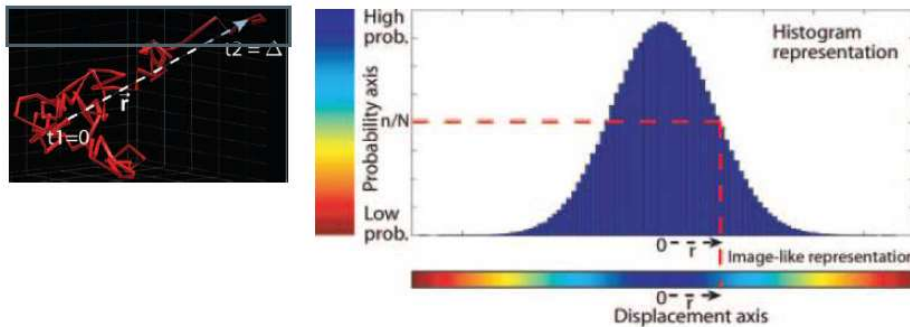


Fig. 2.1.1.1. A sinistra è rappresentato il vettore spostamento della molecola  $\mathbf{r}$  dopo un tempo di diffusione  $t=\Delta$ , a destra è raffigurato l'istogramma della distribuzione gaussiana per il caso monodimensionale, ovvero per la probabilità di spostamento lungo un'unica direzione.

Nel cervello umano la diffusione isotropa si riscontra negli spazi del fluido cerebro-spinale (alto coefficiente di diffusione, prossimo a quello dell'acqua) e nella materia grigia della corteccia cerebrale (fortemente ostacolato ma in modo uniforme in tutte le direzioni, almeno alle normali risoluzioni, che confondono i singoli strati corticali) (Mukherjee et al., 2008).

Lo spostamento delle molecole d'acqua induce uno sfasamento negli spin che attenua il segnale di risonanza e di fatto rappresenta del rumore. Nelle sequenze di acquisizione classiche questa attenuazione è molto limitata e pertanto trascurabile. La risonanza pesata in diffusione, invece, consente di amplificare in modo importante l'attenuazione tramite l'aggiunta di una coppia di gradienti (o gradiente bipolare) ad una classica sequenza gradient echo (echo planar imaging, EPI) attuata su una spin-echo al tempo di echo di  $T_E$  conseguente all'impulso di inversione (Mukherjee et al., 2008; Le Bihan et al., 2001), come è mostrato in Fig. 2.1.1.2. I 2 gradienti sono applicati lungo lo stesso asse direzionale prima e dopo l'impulso rifocalizzante a  $180^\circ$ . Tale asse rappresenta la direzione lungo cui viene pesata e dunque misurata la diffusione. La pesatura in diffusione (DW, diffusion weighted) si sovrappone al contrasto pesato  $T_2$ , dovuto al lungo  $T_E$  necessario per avere un lungo tempo di diffusione  $\Delta$  (Mukherjee et al., 2008).



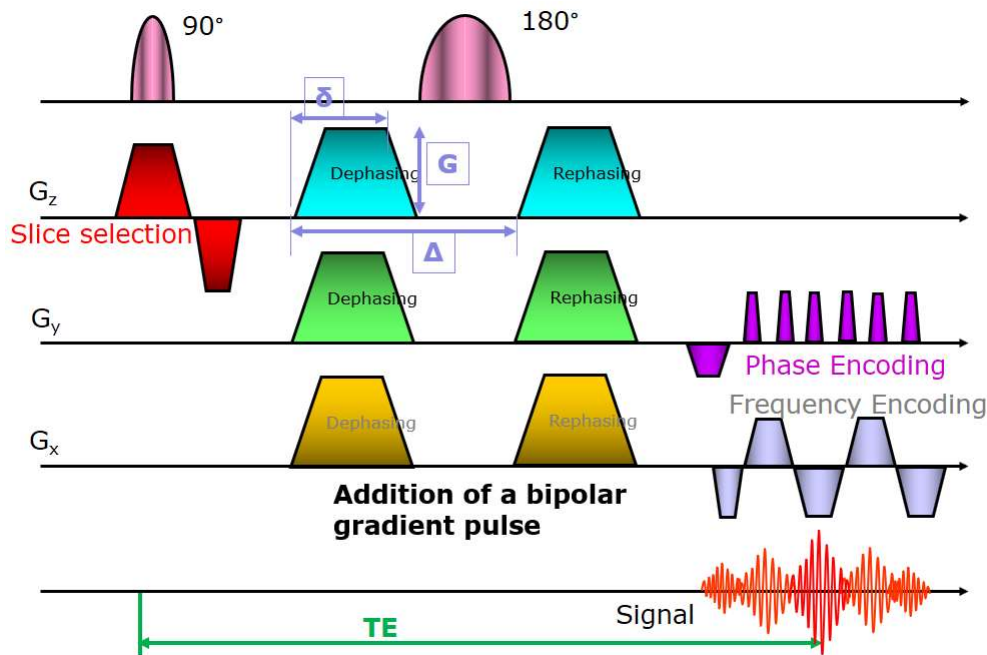


Fig. 2.1.1.2. Tipica sequenza di acquisizione EPI ( echo planar imaging ), con l'aggiunta del gradiente bipolare di diffusione.

Supponiamo che i gradienti siano, ad esempio, diretti lungo l'asse x del sistema di riferimento della macchina ( $\mathbf{G}=[G,0,0]^T$ ). Sia  $G$  l'ampiezza dei gradienti,  $\delta$  la durata dei gradienti,  $\Delta$  l'intervallo tra i 2 gradienti. Il tempo di diffusione è circa  $\Delta$  corretto in rapporto alla breve durata del gradiente pulsato  $\Delta-\delta/3$ , tipicamente 50 msec con distanze di diffusione dell'ordine di 10  $\mu\text{m}$  nei tessuti.

Sfasamento dopo il primo gradiente pulsato =  $-\gamma\delta Gx_0$ , con  $x_0$  = posizione iniziale

Sfasamento dopo l'impulso a  $180^\circ$  =  $\gamma\delta Gx_0$

Sfasamento dopo il secondo gradiente pulsato =  $\varphi_D = \gamma\delta Gx_0 - \gamma\delta G(x_0 + x_D) = \gamma\delta Gx_D$

Lo sfasamento è quindi proporzionale allo spostamento di diffusione  $x_D$  ed è legato ai parametri della sequenza in modo indipendente dalla posizione iniziale  $x_0$  ( in 3D dalla posizione di un voxel identificata da  $\mathbf{r}_0$  ). Lo sfasamento degli spin determina un'attenuazione del segnale.

La formula dell' attenuazione del segnale è stata calcolata da Stejskal e Tanner e rappresenta una soluzione particolare delle equazioni di Bloch-Torrey ( equazioni differenziali della dinamica della magnetizzazione con un termine che tiene conto della diffusione ). Essa segue di fatto un modello esponenziale:

$$S = S_0 e^{-b \text{ADC}}$$

$S$  = intensità del segnale osservato in un dato voxel, pesato in diffusione lungo la direzione del gradiente bipolare.

$S_0$  = intensità del segnale nello stesso voxel misurata senza gradiente bipolare, con prevalente pesatura  $T_2$ .

$\text{ADC}$  = coefficiente di diffusione apparente nella direzione del gradiente bipolare ( uguale per tutte le direzioni in caso di diffusione isotropa).

Il fattore  $b$  è una misura della pesatura in diffusione e dipende dai parametri della sequenza di acquisizione pesata in diffusione:

$$b = \gamma^2 G^2 \delta^2 (\Delta - \delta/3), \text{ con } \gamma = \text{rapporto giromagnetico del protone}$$

$$[b] = \text{s/mm}^2$$

$$[\text{ADC}] = \text{mm}^2/\text{s}$$

Aumentare  $b$  aumenta il grado di pesatura in diffusione (la perdita di intensità del segnale  $S$  lungo la direzione del gradiente bipolare). I modi più efficaci per aumentare la pesatura in diffusione sono aumentare l'ampiezza del gradiente  $G$  e la durata del gradiente  $\delta$ . Valori tipici di  $b$  nelle applicazioni cliniche vanno dai 600 ai 1500  $\text{s/mm}^2$  ( Mukherjee et al., 2008 ).

Valori di diffusività apparente  $\text{ADC}$  più elevati, che riflettono una maggiore diffusione dell'acqua nei tessuti, risultano in un'intensità del segnale inferiore  $S$  perché è maggiore l'attenuazione. Al contrario valori di  $D$  ridotti risultano in un'intensità del segnale osservato  $S$  maggiore.

In realtà la pesatura in diffusione si sovrappone alla pesatura  $T_2$  tipica della sequenza spin-echo ( il tempo di eco è lungo, essendo necessariamente  $T_E > \Delta$  ).

$$S = k e^{-T_E/T_2} e^{-b}$$

$k$  = costante di proporzionalità

$T_2$  = tempo di rilassamento trasversale del tessuto. Il prolungamento del  $T_2$  in tessuti patologici può causare un'iperintensità del segnale anche in assenza di valori ridotti di  $D$ . Al contrario riduzioni in  $T_2$  possono mascherare una vera riduzione nei valori di  $D$  ( $T_2$  blackout) ( Mukherjee et al., 2008 ).

La pesatura  $T_2$  può essere eliminata con il rapporto tra segnale pesato in diffusione  $S$  e segnale non pesato  $S_0$ :

$$S/S_0 = e^{-b \text{ADC}}$$

il valore di  $D$  lungo la direzione del gradiente bipolare può dunque essere calcolato esplicitando la precedente equazione rispetto a  $\text{ADC}$  stesso:

$$\text{ADC} = -\ln(S/S_0)/b$$

Un altro modo di esaminare le immagini di diffusione senza l'influenza contaminante degli effetti di  $T_2$  è una mappa del coefficiente di attenuazione (  $AC$ , attenuation coefficient ):

$$S_{AC} = S/S_0 = e^{-b \text{ADC}}$$

Le aree di diffusione ridotta appaiono luminose sulle mappe  $AC$  e le aree di diffusione elevata scure. Questo è l'opposto della polarità di contrasto delle immagini basate sul coefficiente di diffusione  $\text{ADC}$ .

In caso di diffusione isotropa si ha la medesima attenuazione in tutte le direzioni esplorate ed è quindi sufficiente misurare il segnale lungo un'unica direzione.

### 2.1.1.2 Diffusione anisotropa

In caso di diffusione anisotropa, le probabilità di spostamento della molecola lungo i 3 assi ortogonali non sono né identiche né indipendenti. Lo spostamento della molecola nello spazio è comunque descritto in termini probabilistici da una distribuzione gaussiana tridimensionale:

$$P(\mathbf{r}_D) \sim \text{Gauss}(0, 2\mathbf{D}t) = (4\pi\mathbf{D}t)^{-3/2} e^{(-\mathbf{r}_D^T(4\mathbf{D}t)^{-1}\mathbf{r}_D)}$$

dove  $\mathbf{D} = \begin{bmatrix} D_{xx} & D_{xy} & D_{xz} \\ D_{yx} & D_{yy} & D_{yz} \\ D_{zx} & D_{zy} & D_{zz} \end{bmatrix}$  non è più uno scalare, ma una matrice e prende il nome di tensore di diffusione.

Nella diffusione anisotropa, dunque, la mobilità molecolare non è uguale in tutte le direzioni. Nel cervello umano la diffusione anisotropa caratterizza i tratti di materia bianca. I fasci di fibre impacchettati in modo coerente ostacolano lo spostamento delle molecole d'acqua perpendicolarmente alla direzione delle fibre, risultando maggiori i valori di diffusività parallelamente ai tratti che non ortogonalmente ad essi ( Mukherjee et al., 2008 ).

In un sistema di riferimento  $[x', y', z']$ , che coincide con le direzioni principali di diffusività, i termini al di fuori della diagonale non esistono e il tensore di diffusione  $\mathbf{D}$  è ridotto solo ai suoi termini diagonali  $D_{x'x'}$ ,  $D_{y'y'}$ ,  $D_{z'z'}$ , che rappresentano le mobilità molecolari lungo gli assi  $x'$ ,  $y'$  e  $z'$ .

La formula di Stejskal-Tanner diventa:

$$S = S_0 e^{(-b_{x'x'} D_{x'x'} - b_{y'y'} D_{y'y'} - b_{z'z'} D_{z'z'})}$$

dove  $b_{ii}$  sono gli elementi, espressi rispetto al sistema di riferimento  $[x', y', z']$ , della matrice dei pesi  $\mathbf{B} =$

$$\begin{bmatrix} B_{x'x'} & B_{x'y'} & B_{x'z'} \\ B_{y'x'} & B_{y'y'} & B_{y'z'} \\ B_{z'x'} & B_{z'y'} & B_{z'z'} \end{bmatrix}, \text{ che ora sostituisce il fattore scalare } b.$$

Nella pratica le misure sono effettuate nel sistema di riferimento  $[x, y, z]$  dei gradienti dello scanner di risonanza magnetica, che di solito non coincide con il sistema di riferimento del tessuto ( Le Bihan et al., 2001 ). Perciò risulta necessario abbinare gli elementi non-diagonali  $b_{ij}$  della matrice  $\mathbf{B}$  con i termini non-diagonali  $D_{ij}$  ( $i \neq j$ ) del tensore di diffusione  $\mathbf{D}$  ( ora espressi nel sistema di riferimento dello scanner ), che riflette la correlazione tra spostamenti molecolari in direzioni perpendicolari:

$$S = S_0 e^{(-\mathbf{B} : \mathbf{D})}$$

dove  $\mathbf{B} : \mathbf{D} = \text{tr}(\mathbf{B} \mathbf{D}) =$  somma dei prodotti elemento per elemento ( prodotto scalare generalizzato ) =  $b_{xx} D_{xx} + b_{yy} D_{yy} + b_{zz} D_{zz} + 2b_{xy} D_{xy} + 2b_{xz} D_{xz} + 2b_{yz} D_{yz}$ .

La matrice dei pesi  $\mathbf{B}$  dipende dalla direzione del gradiente dello scanner secondo la relazione  $\mathbf{B} = (\gamma\delta)^2(\Delta-\delta/3)\mathbf{G}\mathbf{G}^T$ , da cui il singolo elemento di  $\mathbf{B}$  è  $b_{ij} = (\gamma\delta)^2(\Delta-\delta/3)G_i G_j$ .

Il tensore è una matrice simmetrica, perciò ci sono solo 6 elementi indipendenti del tensore da calcolare che necessitano di un minimo di 6 misure di diffusione non collineari. Se almeno 6 immagini pesate in diffusione sono acquisite lungo direzioni non collineari in aggiunta ad una immagine con  $b=0$  s/mm<sup>2</sup> (acquisita senza applicare il gradiente bipolare), il tensore di diffusione può essere calcolato ( Mukherjee et al., 2008; Le Bihan et al., 2001 ). Un tipico set di combinazioni del gradiente che preserva un campionamento dello spazio uniforme è il seguente ( coefficienti per impulsi di gradiente lungo gli assi x, y e z, normalizzati ad una certa ampiezza, G ):

[ ( 1/√2, 0, 1/√2 ); ( -1/√2, 0, 1/√2 ); ( 0, 1/√2, 1/√2 ); ( 0, 1/√2, -1/√2 ); ( 1/√2, 1/√2, 0 ); ( -1/√2, 1/√2, 0 ) ]

L'esplorazione di molte direzioni in più rispetto alle 6 necessarie può fornire una stima ( ad esempio ai minimi quadrati ) più robusta del tensore e prevede una interpolazione (fitting) in genere ai minimi quadrati. Anche per il semplice modello DTI si preferisce acquisire un numero di direzioni significativamente più elevato del minimo teorico, e.g. 30.

### 2.1.1.3 Parametri del tensore di diffusione

Una volta ricavati gli elementi del tensore di diffusione, è possibile determinare, tramite una procedura di diagonalizzazione, gli autovettori e gli autovalori del tensore stesso, che corrispondono rispettivamente alle direzioni principali di diffusione e alle diffusività associate ( Mukherjee et al., 2008; Le Bihan et al., 2001 ). Questo equivale a determinare il sistema di riferimento [ x', y', z' ] dove i termini non-diagonali del tensore sono nulli:

$$\Lambda = \begin{bmatrix} \lambda_1 & 0 & 0 \\ 0 & \lambda_2 & 0 \\ 0 & 0 & \lambda_3 \end{bmatrix} = \mathbf{R} \mathbf{D} \mathbf{R}^T$$

Il tensore di diffusione  $\mathbf{D}$ , i cui elementi sono espressi rispetto al sistema di riferimento [ x, y, z ] dello scanner, è ruotato di una matrice  $\mathbf{R}$  per produrre la matrice diagonale  $\mathbf{\Lambda}$ . Le colonne di  $\mathbf{R}$  sono composte dagli autovettori del sistema,  $\mathbf{R}^T$  è la trasposta di  $\mathbf{R}$ .  $\lambda_1, \lambda_2, \lambda_3$  sono, invece, gli autovalori. Dagli autovalori  $\lambda_1, \lambda_2, \lambda_3$  ( corrispondenti a  $D_{x'x'}, D_{y'y'}, D_{z'z'}$  ) è possibile calcolare facilmente per ciascun voxel dell'immagine l'ellissoide di diffusione ( Le Bihan et al., 2001 ), che rappresenta la distanza di diffusione quadratica media percorsa dalle molecole in un dato tempo di diffusione t, nel seguente modo:

$$x'^2/(2\lambda_1 t) + y'^2/(2\lambda_2 t) + z'^2/(2\lambda_3 t)$$

dove x', y' e z' rappresentano il sistema di riferimento della direzione di diffusione principale del tensore.

Gli autovettori e gli autovalori  $\lambda_1, \lambda_2, \lambda_3$  sono, dunque, rotazionalmente invarianti ( ovvero indipendenti dall'orientazione del sistema di riferimento ) e descrivono le direzioni e le lunghezze dei 3 assi dell'ellissoide di diffusione. L'autovettore primario e il suo autovalore associato  $\lambda_1$  indicano rispettivamente la direzione e l'entità della maggiore diffusione di acqua. L'autovettore primario indica di conseguenza l'orientazione del fascio di fibre assonali. Perciò  $\lambda_1$  è anche chiamato diffusività longitudinale. Il secondo e il terzo autovettore sono ortogonali al primo e i loro autovalori associati indicano l'entità della diffusione nel piano trasversale ai fasci assonali. Dunque la media di  $\lambda_2$  e  $\lambda_3$  è anche chiamata diffusività radiale ( Mukherjee et al., 2008 ).

I parametri di diffusione più usati sono ottenuti dagli autovalori del tensore e sono perciò anch'essi rotazionalmente invarianti. Se fossero ricavati dal tensore non diagonalizzato, i loro valori dipenderebbero dalla scelta delle direzioni delle misure e varierebbero in base alla rispettiva orientazione dei sistemi di

riferimento del gradiente dello scanner e del tessuto, venendo così generalmente sottostimati ( Le Bihan et al., 2001 ). Essi sono:

$$D_{av} = (\lambda_1 + \lambda_2 + \lambda_3)/3 = \text{tr}(\mathbf{D})/3 = \text{diffusività media}$$

$$FA = \frac{(3/2) ((\lambda_1 - D_{av})^2 + (\lambda_2 - D_{av})^2 + (\lambda_3 - D_{av})^2)}{\lambda_1^2 + \lambda_2^2 + \lambda_3^2} = \text{anisotropia frazionaria}$$

$$RA = \frac{((\lambda_1 - D_{av})^2 + (\lambda_2 - D_{av})^2 + (\lambda_3 - D_{av})^2)}{3 D_{av}} = \text{anisotropia relativa}$$

$$VR = \lambda_1 \lambda_2 \lambda_3 / D_{av}^3 = \text{rapporto volumetrico}$$

La FA misura la frazione del tensore di diffusione  $\mathbf{D}$  che può essere ricondotta alla diffusione anisotropa. La RA rappresenta il rapporto tra la parte anisotropa di  $\mathbf{D}$  e la parte isotropa. VR rappresenta il rapporto tra il volume dell'ellissoide di diffusione e il volume di una sfera di raggio  $D_{av}$ .

Quando l'autovalore primario è molto più grande del secondo e del terzo autovalore, la FA e la RA saranno rispettivamente prossime a 1 e  $\sqrt{2}$  ( i valori massimi previsti per i 2 parametri ), mentre VR sarà prossimo a 0 ( il valore minimo previsto per tale indice ), indicando una direzione preferita di diffusione ( diffusione anisotropa ). Questo determina una forma a sigaro dell'ellissoide di diffusione con la direzione di diffusione maggiore indicata dal suo asse maggiore, ovvero dall'autovettore primario. In caso di diffusione isotropa la FA e la RA sono pari a 0 ( valore minimo ), mentre VR è pari a 1 ( valore massimo ). L'ellissoide diventa una sfera, come è visibile in Fig. 2.1.1.3.

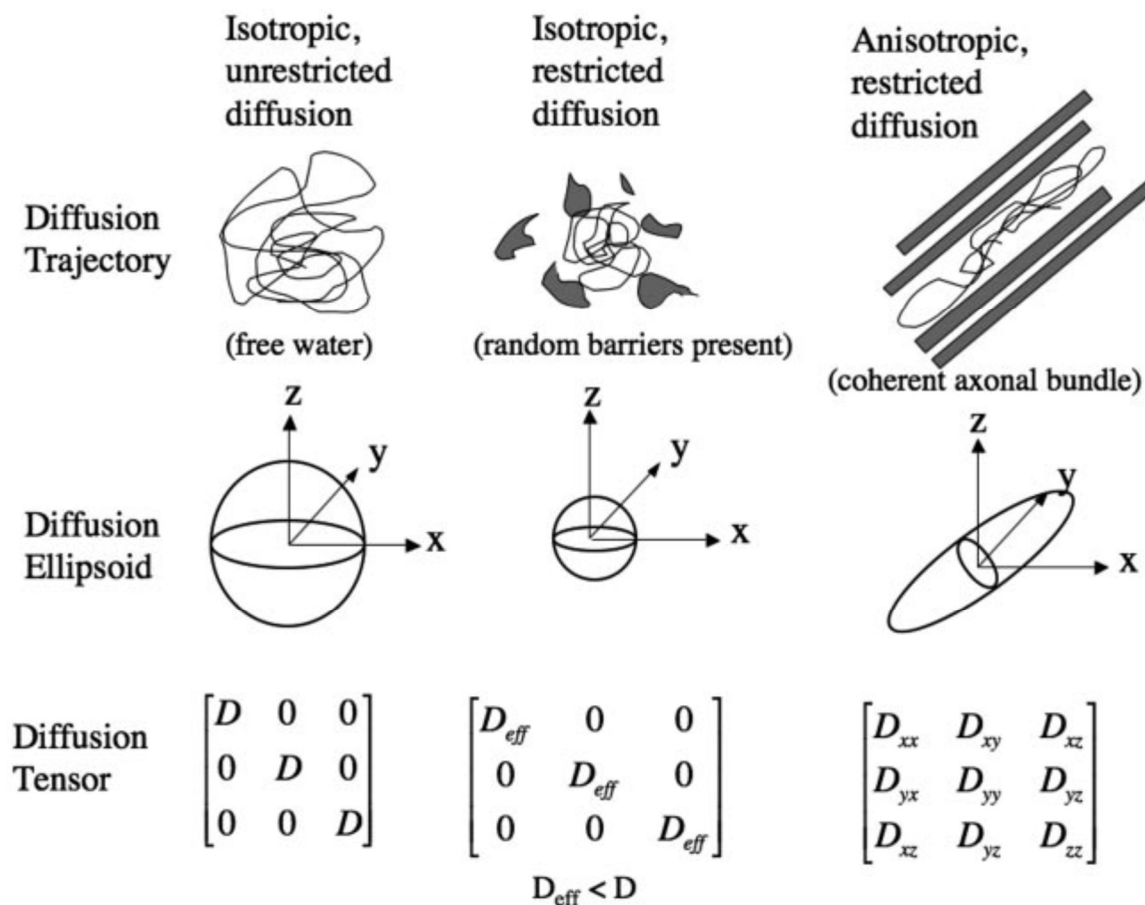


Fig. 2.1.1.3. Sono mostrati gli ellissoidi e i tensori di diffusione per diffusione isotropa libera, diffusione isotropa ristretta e diffusione anisotropa ristretta. ( Mukherjee et al., 2008 )

E' infine possibile mostrare l'orientazione delle fibre per ciascun voxel mappando la direzione di massima diffusività (ovvero dell'autovettore primario ) con i canali di colore RGB ( rosso per una direzione latero-laterale, verde per una direzione occipito-frontale, blu per una direzione verticale) e con una intensità modulata dal valore della FA.

## 2.1.2 Constrained Spherical Deconvolution (CSD)

Come già detto nell'introduzione, il modello del tensore previsto dalla DTI risulta inadeguato in regioni contenenti più di una popolazione di fibre orientate in modo coerente essenzialmente per due motivi. Primo, il modello del tensore di diffusione si basa su una estensione formale della diffusione libera che mantiene la Gaussianità, pur differenziando le tre direzioni degli autovettori. È perciò solo un'approssimazione per il caso in vivo, in particolar modo per i tratti di materia bianca. Secondo, il tensore di diffusione possiede una singola orientazione maggiore e non può quindi descrivere in modo adeguato alcun sistema se non una singola popolazione di fibre orientata coerentemente ( Tournier et al., 2004 ). In una larga maggioranza dei voxel, si trovano infatti fasci di fibre che si incrociano (crossing fibers), o che si toccano per poi riallontanarsi (kissing fibers), o che si dividono (splaying fibers). Sfortunatamente, alle risoluzioni attualmente raggiungibili con la risonanza pesata in diffusione un grande numero di voxel non è descritto adeguatamente dal modello del tensore di diffusione e l'orientazione delle fibre non può essere stimata in modo affidabile. In queste regioni le tecniche trattografiche che si basano sul tensore di diffusione genereranno risultati non attendibili. Sono stati proposti vari modelli alternativi per fornire una descrizione più adeguata della diffusione. Tra di essi la deconvoluzione sferica vincolata (CSD, constrained spherical deconvolution) ( Tournier et al., 2007 ) rappresenta il compromesso migliore perché permette di stimare la distribuzione di orientazione delle fibre in un voxel a partire da dati pesati in diffusione ad alta risoluzione angolare senza fare assunzioni a priori sul numero di popolazioni di fibre presenti e mantenendo accettabili i tempi di acquisizione e di elaborazione dei dati.

### 2.1.2.1 La funzione di densità di orientazione delle fibre

La CSD si basa fondamentalmente su due assunzioni. La prima è che il segnale pesato in diffusione può essere ben approssimato dalla somma dei segnali provenienti da ognuna delle diverse regioni distinte per orientamento delle fibre presenti nel voxel. Infatti poiché nel corso di un tipico esperimento pesato in diffusione lo spostamento delle molecole d'acqua è dell'ordine di 10  $\mu\text{m}$ , ci si può aspettare che non ci sia uno scambio di molecole d'acqua tra fasci di fibre spazialmente distinti. La seconda è che le caratteristiche di diffusione di tutte le popolazioni di fibre nell'encefalo sono considerate identiche ( Tournier et al., 2004 ).

L'attenuazione del segnale pesato in diffusione che sarebbe misurata da una singola popolazione di fibre orientate in modo coerente lungo l'asse z può poi essere rappresentata da una funzione di risposta assialmente simmetrica  $R(\theta)$  dove  $\theta$  è l'angolo di elevazione in coordinate sferiche riferito sempre all'asse z. Il segnale  $S(\theta, \varphi)$  che viene misurato da un campione contenente popolazioni di fibre distinte è dato dalla somma delle funzioni di risposta di ogni popolazione pesate per le rispettive frazioni di volume e ruotate in modo tale che sono allineate con le loro rispettive orientazioni ( Tournier et al., 2004 ). Questo si può scrivere come:

$$S(\theta, \varphi) = \sum_i f_i A_i R(\theta)$$

$f_i$  = frazione di volume della popolazione i-esima

$A_i$  = operatore che rappresenta una rotazione nella direzione  $(\theta_i, \varphi_i)$  specifica del fascio i-esimo dalla direzione z rispetto alla quale è stato definito  $R(\theta)$ .

Questo può essere espresso come la convoluzione su una sfera di raggio unitario della funzione di risposta  $R(\theta)$  con una funzione di densità dell'orientazione delle fibre ( ODF, orientation density function )  $F(\theta, \varphi)$ :

$$S(\theta, \varphi) = F(\theta, \varphi) * R(\theta)$$

L'ODF dà la frazione di fibre nel campione che sono allineate lungo la direzione  $(\theta, \varphi)$ . Per il caso dove N popolazioni di fibre distinte per orientazione sono presenti, l'ODF è semplicemente la somma di N funzioni delta di Dirac che puntano lungo la direzione di ogni popolazione, pesate per le rispettive frazioni di volume. La Fig. 2.1.2.1 illustra questo per il caso in cui  $N = 2$ .

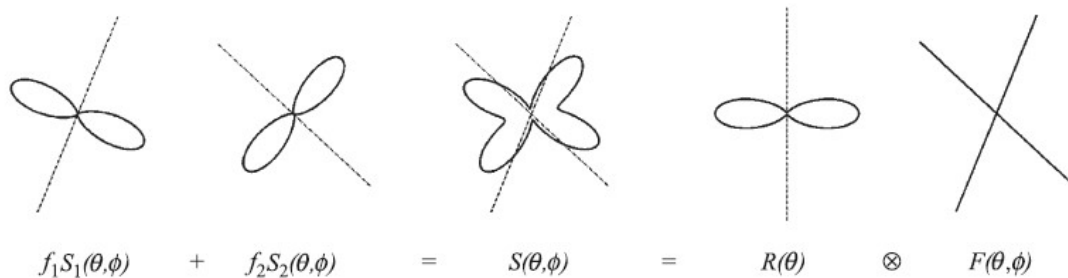


Fig. 2.1.2.1. In questa illustrazione 2D, il voxel contiene 2 popolazioni con orientazioni distinte  $(\theta_1, \varphi_1)$  e  $(\theta_2, \varphi_2)$  e frazioni di volume  $f_1$  e  $f_2$  ( $f_1 = f_2 = 0.5$  in questo caso). Le linee tratteggiate rappresentano le orientazioni delle fibre e la linea continua la corrispondente attenuazione del segnale. L'attenuazione del segnale pesato in diffusione  $S(\theta, \varphi)$  è la somma del profilo caratteristico di ogni popolazione di fibre  $S_1(\theta, \varphi) = A_1 R(\theta)$  e  $S_2(\theta, \varphi) = A_2 R(\theta)$ , pesate per le rispettive frazioni di volume. Questo può essere espresso come convoluzione su una sfera unitaria di una funzione di risposta assialmente simmetrica  $R(\theta)$ , che descrive l'attenuazione del segnale misurata per una singola popolazione di fibre, con una funzione di densità di orientazione della fibra  $F(\theta, \varphi)$ , che descrive le orientazioni di fibra presenti nel voxel ( $F(\theta, \varphi) = \delta(\theta_1, \varphi_1)/2 + \delta(\theta_2, \varphi_2)/2$  in questo caso). (Tournier et al., 2004)

L'attenuazione del segnale  $S(\theta, \varphi)$  è campionata lungo un alto numero di direzioni. Se la funzione di risposta  $R(\theta)$  è nota a priori allora  $F(\theta, \varphi)$  può essere ottenuta effettuando la deconvoluzione sferica di  $R(\theta)$  da  $S(\theta, \varphi)$ .

### 2.1.2.2 Deconvoluzione sferica

Le armoniche sferiche formano una base ortonormale completa di funzioni su una sfera, come la serie di Fourier forma una base ortonormale completa nello spazio Cartesiano. Ogni armonica sferica è caratterizzata da 2 numeri: il suo ordine armonico  $n$  ( $n \geq 0$ ) e un fattore di fase  $m$  ( $-n \leq m \leq n$ ). Le frequenze angolari aumentano con l'ordine  $n$ . Le armoniche con  $n$  pari sono funzioni simmetriche, mentre quelle con  $n$  dispari sono antisimmetriche. Le armoniche rotazionali formano una base ortonormale completa nello spazio delle pure rotazioni. Ogni armonica rotazionale è denotata da 3 numeri: l'ordine armonico  $n$  ( $n \geq 0$ ) e 2 fattori di fase  $m$  e  $l$  ( $-n \leq m, l \leq n$ ).

L'operazione di convoluzione sferica può essere formulata come l'azione di un insieme di rotazioni su una funzione definita su una sfera. Definiamo  $F^n$  un vettore di lunghezza  $2n+1$  che rappresenta la scomposizione armonica sferica di ordine  $n$  di  $F(\theta, \varphi)$  e  $R^n$  una matrice  $(2n+1) \times (2n+1)$  che rappresenta la scomposizione armonica rotazionale di ordine  $n$  di  $R(\theta)$ . La rappresentazione armonica sferica di ordine  $n$  di  $S(\theta, \varphi)$  è poi data da:

$$S^n = R^n F^n$$

L'operazione di convoluzione sferica può perciò essere ridotta a una semplice moltiplicazione tra matrici. L'operazione di deconvoluzione sferica può essere effettuata semplicemente invertendo la matrice  $R^n$  per recuperare  $F^n$ .



Poiché il processo di diffusione è simmetrico rispetto all'origine, tutte le componenti di ordine dispari devono essere nulle, dobbiamo considerare solo gli ordini pari. Infine la simmetria assiale di  $R(\theta)$  implica che per ogni ordine armonico  $n$ ,  $R^n$  collassa ad una singola costante scalare reale. ODF può essere stimata usando la deconvoluzione sferica assumendo che la rappresentazione armonica rotazionale della funzione di risposta  $R(\theta)$  può essere stimata. La funzione di risposta può essere stimata direttamente dai dati misurando i profili del segnale pesato in diffusione in regioni che contengono una singola popolazione di fibre orientata coerentemente, ovvero quelle con la più elevata anisotropia di diffusione.

Il massimo ordine armonico  $n_{max}$ , che può essere stimato in modo affidabile, è in pratica limitato dal numero di campioni indipendenti disponibili del profilo di attenuazione del segnale. Per ordini pari fino a  $n_{max} = 8$ , il numero di parametri da stimare è pari a 45, implicando che lo schema di codifica della diffusione deve contenere almeno 45 direzioni non collineari. Inoltre l'operazione di deconvoluzione sferica è più sensibile al rumore per ordini di armoniche più alti e le componenti armoniche più elevate devono essere attenuate ( filtraggio passa-basso ) o eliminate per limitare gli effetti di propagazione del rumore.

Questa implementazione non vincolata, filtrata del metodo prende il nome di deconvoluzione sferica filtrata.

### 2.1.2.3 Vincolo di non negatività

Senza il filtraggio passa-basso il rumore introdurrebbe lobi negativi spuri nell'ODF che sono chiaramente impossibili da un punto di vista fisico. Esiste però un modo alternativo al filtraggio e più efficace per ridurre il mal condizionamento della tecnica di deconvoluzione sferica. In molti voxel di materia bianca sono presenti contributi di relativamente poche popolazioni di fibre. Perciò ci si attende che a parte pochi picchi ben definiti, l'ODF sia nullo sulla maggior parte del suo supporto ( Tournier et al., 2007 ). Eliminare dunque ogni valore negativo in queste regioni riduce anche fortemente il rumore ad alta frequenza che li ha generati. Per questo motivo tale metodo prende il nome di CSD ( Constrained Spherical Deconvolution ), proprio per sottolineare l'introduzione di questo nuovo vincolo, rispetto al metodo prima spiegato.

Il vincolo sui valori negativi è applicato usando il metodo di regolarizzazione di Tikhonov. Questo approccio penalizza i valori negativi dell'ODF, ma non li vieta completamente, il vincolo non è applicato strettamente. Per prima cosa si ottiene una stima iniziale dell'ODF. È poi identificato un insieme di direzioni lungo cui l'ampiezza dell'ODF è negativa. Questa informazione è incorporata come vincolo di Tikhonov, portando l'ampiezza dell'ODF lungo queste orientazioni a zero ( Tournier et al., 2007 ). Si ottiene poi una stima migliorata dell'ODF risolvendo il problema di Tikhonov e fornendo un nuovo insieme di direzioni con ampiezza negativa. La procedura è ripetuta finché non si raggiunge la convergenza.

La regolarizzazione di Tikhonov comporta la minimizzazione della somma pesata di 2 termini:

$$\|\mathbf{A}\mathbf{f} - \mathbf{b}\|^2 + \lambda^2 \|\mathbf{L}(\mathbf{f} - \mathbf{f}')\|^2$$

Il primo termine corrisponde alla parte guidata dai dati, ed è una semplice regressione lineare ai minimi quadrati della soluzione  $\mathbf{f}$  ( i parametri da stimare ) ai dati  $\mathbf{b}$ , tramite la matrice del problema  $\mathbf{A}$ . il secondo termine è la parte di regolarizzazione, data dalla norma di  $\mathbf{f}$  in relazione ad una stima iniziale  $\mathbf{f}'$ , moltiplicata per la matrice del vincolo  $\mathbf{L}$ . Il parametro di regolarizzazione  $\lambda$  controlla la pesatura relativa tra i 2 termini. Con  $\lambda = 0$  il problema si riduce alla regressione lineare quadratica iniziale. Quando  $\lambda$  tende a  $\infty$ , il termine di regolarizzazione inizia a dominare ed  $\mathbf{f}$  tende a  $\mathbf{f}'$ . Nel contesto della deconvoluzione sferica  $\mathbf{f}$  corrisponde ai coefficienti della serie armonica sferica dell'ODF,  $\mathbf{b}$  corrisponde alle intensità del segnale misurato e la matrice del problema è  $\mathbf{A} = \mathbf{QR}$ , dove  $\mathbf{Q}$  mappa i coefficienti della serie armonica sferica alle

corrispondenti intensità lungo le direzioni pesate in diffusione ed  $\mathbf{R}$  effettua la convoluzione sferica con il kernel. In questo studio  $\mathbf{f}$  è imposto a zero e la matrice del vincolo  $\mathbf{L}$  mappa  $\mathbf{f}$  ( i coefficienti della serie armonica sferica dell'ODF ) su un insieme di orientazioni lungo cui si assume che l'ODF abbia ampiezza nulla ( Tournier et al., 2007 ). Dal momento che queste direzioni non sono note a priori, la procedura raffina iterativamente la stima iniziale dell'insieme di direzioni nel seguente modo: innanzitutto è ottenuta una stima iniziale dell'ODF usando la deconvoluzione sferica filtrata. Poi l'ampiezza  $\mathbf{u}$  dell'ODF è calcolata lungo un insieme di  $N$  direzioni distribuite in modo uniforme usando un modello di repulsione elettrostatica:

$$\mathbf{u} = \mathbf{P} \mathbf{f}_i$$

dove  $\mathbf{P}$  mappa  $\mathbf{f}_i$  ( ovvero i coefficienti della serie armonica della stima corrente dell'ODF ) sulle ampiezze  $\mathbf{u}$  lungo le  $N$  direzioni.  $\mathbf{L}$  è formata nel seguente modo:

$$\mathbf{L}_{m,n} = \begin{cases} \mathbf{P}_{m,n} & \mathbf{u}_m < \tau \\ 0 & \mathbf{u}_m \geq \tau \end{cases}$$

$\mathbf{L}$  perciò fornisce la stima corrente dell'ampiezza dell'ODF per l'insieme di direzioni lungo cui l'ampiezza è sotto la soglia  $\tau$ . Una stima migliorata dell'ODF è poi ottenuta assumendo che l'ODF lungo queste direzioni deve essere nullo:

$$\mathbf{f}_{i+1} = \operatorname{argmin}\{\|\mathbf{A}\mathbf{f}_i - \mathbf{b}\|^2 + \lambda^2 \|\mathbf{L}\mathbf{f}_i\|^2\}$$

L'ODF migliorato  $\mathbf{f}_{i+1}$  è poi usato per formare una nuova matrice  $\mathbf{L}$  usando le precedenti equazioni ed il processo è ripetuto finché non è presente più alcun ulteriore variazione nella matrice  $\mathbf{L}$ , ovvero finché l'insieme di direzioni che si assume abbiano densità di fibre nulla è stabilizzato.

#### 2.1.2.4 Super risoluzione

Usare informazione a priori dà la possibilità di stimare più parametri delle misure effettive, ammesso che la quantità di informazione a priori sia sufficiente a vincolare i gradi di libertà addizionali. La ragione di ciò può essere valutata dalla seguente espressione:

$$\mathbf{x}_{i+1} = \operatorname{argmin}\left\{\left\|\begin{pmatrix} \mathbf{A} \\ \lambda\mathbf{L} \end{pmatrix} \mathbf{f}_i - \begin{pmatrix} \mathbf{b} \\ 0 \end{pmatrix}\right\|^2\right\} = \operatorname{argmin}\{\|\mathbf{M}\mathbf{f}_i - \mathbf{b}'\|^2\}$$

dove  $\mathbf{M} = \begin{pmatrix} \mathbf{A} \\ \lambda\mathbf{L} \end{pmatrix}$  e  $\mathbf{b}' = \begin{pmatrix} \mathbf{b} \\ 0 \end{pmatrix}$

Il problema può essere risolto fintanto che la matrice  $\mathbf{M}$  è quadrata o sovradeterminata. Questo requisito è soddisfatto se il numero di righe di  $\mathbf{L}$  ( il numero di direzioni assunte con ampiezza nulla ) è sempre maggiore della differenza tra il numero di colonne e il numero di righe di  $\mathbf{A}$ . Ad esempio, usando 60 direzioni pesate in diffusione è possibile stimare i 91 coefficienti della serie armonica sferica richiesti per l'ordine armonico  $n_{\max} = 12$ , ammesso che il numero di direzioni in cui la densità delle fibre può essere considerata nulla non scenda mai al di sotto di 31 ( 91 - 60 ) ad ogni iterazione ( Tournier et al., 2007 ).

#### 2.1.2.5 Stima della funzione di risposta

Come detto nel paragrafo "deconvoluzione sferica", la deconvoluzione sferica richiede una stima della funzione di risposta, corrispondente al segnale pesato in diffusione che sarebbe misurato in funzione dell'orientazione per una singola popolazione di fibre di materia bianca allineate con l'asse  $z$  dello scanner

di risonanza magnetica. Il modello del tensore fornisca una buona riproduzione del segnale pesato in diffusione per bassi valori di  $b$ , ma devia in modo significativo per valori più elevati. Un modo alternativo consiste nello stimare la funzione di risposta dagli stessi dati pesati in diffusione. Per stimarla si procede nel seguente modo: prima si identificano i voxel di materia bianca con la FA più elevata ( si assume che ciascuno contenga una singola popolazione di fibre ). Per ogni voxel a partire dai profili di intensità del segnale pesato in diffusione si ottiene il modello del tensore e quindi da quest'ultimo si calcola l'autovettore principale ( Tournier et al., 2004; Tournier et al., 2007 ). L'orientazione dell'autovettore principale è poi usata per calcolare l'angolo di rotazione richiesto per riorientare l'orientazione stimata delle fibre con l'asse  $z$  dello scanner. Questa rotazione viene quindi applicata ad ogni orientazione nello schema di acquisizione pesato in diffusione. Infine si calcolano le armoniche sferiche del segnale pesato in diffusione ruotato. Effettuare questa procedura in ogni voxel rilevante fornisce una buona stima delle armoniche sferiche dei profili individuali del segnale pesato in diffusione. Infine si calcola la media delle armoniche sferiche su tutti i voxel selezionati. Questo fornisce una buona stima della funzione di risposta in armoniche sferiche, da cui si possono facilmente calcolare le armoniche rotazionali.

#### 2.1.2.6 Problematiche e limiti della deconvoluzione sferica

Nel presente paragrafo verranno mostrati i limiti della deconvoluzione sferica nel riuscire a distinguere due o più fasci di diversa direzione. La trattazione seguirà i contributi di Tournier et al., 2004 e Tournier et al., 2007.

Come meglio mostrato in seguito, il problema dipende da molte variabili e parametri: angolo di separazione fra due fasci direzionalmente differenti, valore del coefficiente di pesatura della diffusione  $b$ , rapporto segnale-rumore, numero di direzioni misurate, etc. Questo rende difficile, se non impossibile, una trattazione analitica e quindi si mostrano principalmente valutazioni empiriche tratte da simulazioni oppure da studi in vivo.

Per valutare le prestazioni della deconvoluzione sferica al variare dei parametri di acquisizione si possono effettuare delle simulazioni in cui l'ODF prevede 2 popolazioni di fibre con orientazioni distinte ed è quindi definito come:

$$F(\theta, \varphi) = f_1 \delta(0,0) + f_2 \delta(\theta_{sep}, 0)$$

dove  $f_1$  e  $f_2$  sono le rispettive frazioni di volume per le 2 popolazioni di fibre e  $\delta$  è la funzione delta di Dirac in coordinate sferiche. Il segnale di attenuazione  $S(\theta, \varphi)$  è calcolato assumendo un modello di tensore prolungato ( $\lambda_1 > \lambda_2 = \lambda_3$ ) per ogni popolazione di fibre con anisotropie frazionarie rispettive  $FA_1$  e  $FA_2$ . Il segnale  $S(\theta, \varphi)$  è calcolato per un set di  $N_{enc}$  orientazioni del gradiente di diffusione distribuite in modo uniforme  $\{ \theta_i, \varphi_i \}$  e calcolate secondo un modello di repulsione elettrostatica. E' aggiunto del rumore Gaussiano complesso a ogni campione del segnale, con una deviazione standard  $\sigma = S_0 / SNR_0$  dove  $S_0$  è l'intensità del segnale misurata senza pesatura in diffusione e  $SNR_0$  è il rapporto segnale rumore di  $S_0$ .

Nel caso della deconvoluzione sferica filtrata il profilo di attenuazione del segnale è scomposto in armoniche sferiche e poi filtrato, moltiplicando tutte le componenti di ordine  $n$  della decomposizione armonica sferica per un fattore di attenuazione  $\beta_n$ . Il filtro può perciò essere rappresentato da un vettore  $\underline{\beta}$  che contiene tutti gli  $n_{max}$  fattori di attenuazione. Poiché sono usati solo gli ordini pari,  $\underline{\beta}$  contiene di fatto  $n_{max}/2 + 1$  elementi.

La scomposizione armonica sferica dell'ODF può quindi essere ottenuta tramite deconvoluzione sferica usando una funzione di risposta  $R(\theta)$  calcolata assumendo un modello del tensore di diffusione con  $FA = FA_R$ .

Nel caso della deconvoluzione sferica vincolata l'ODF così ottenuto rappresenta l'inizializzazione dell'algoritmo di ottimizzazione iterativa che impone il vincolo di non negatività.

Dall'ODF sono estratti 2 parametri : l'orientazione di ogni popolazione di fibre e la rispettiva frazione di volume. L'orientazione di una particolare popolazione di fibre viene stimata trovando il picco del corrispondente ODF ricostruito tramite una tecnica di minimizzazione del gradiente (come ad esempio il metodo di Newton adattato per le coordinate sferiche). Dopo aver stimato le orientazioni delle varie popolazioni di fibre, le loro frazioni di volume sono calcolate trovando i pesi che forniscono la migliore aderenza della somma pesata dei rispettivi profili di attenuazione al profilo di attenuazione del segnale misurato effettivamente:

$$S(\theta, \varphi) = f_1 S_1(\theta, \varphi) + f_2 S_2(\theta, \varphi)$$

Le frazioni di volume delle popolazioni di fibre non possono essere stimate in vivo, ma solo nelle simulazioni dove il numero di popolazioni di fibre è noto a priori e ognuna di esse è caratterizzata da una singola orientazione ben definita.

Dalle simulazioni derivano le seguenti considerazioni.

In Fig. 2.1.2.2 è mostrata la dipendenza della deconvoluzione sferica dall'ordine armonico massimo simulando la presenza di 2 popolazioni distinte di fibre di uguale frazione di volume che si intersecano formando un angolo di  $60^\circ$ . Si può osservare una risoluzione angolare crescente all'aumentare dell'ordine armonico massimo  $n_{max}$  ( da sinistra a destra, necessariamente insieme all'aumentare del numero di direzioni nello schema di campionamento ). In presenza di rumore la deconvoluzione sferica diventa instabile, soprattutto per gli ordini armonici più alti (riga centrale). L'effetto del rumore può però essere mitigato dal filtraggio (riga in basso).

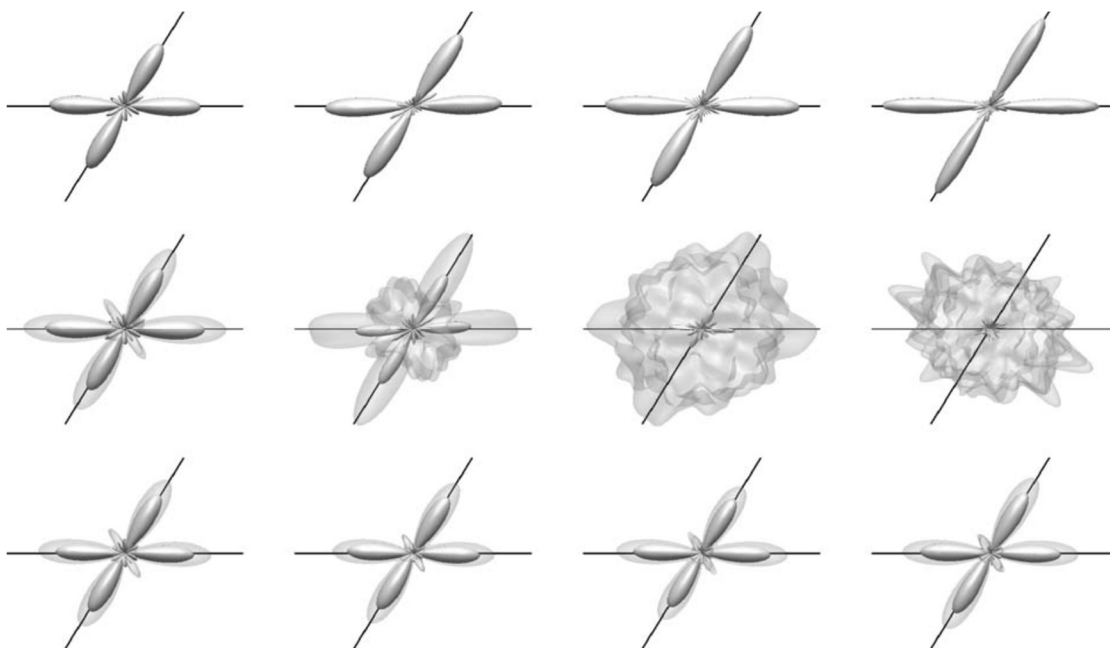


Fig. 2.1.2.2. Densità di orientazione delle fibre  $F(\theta, \varphi)$  stimata usando la deconvoluzione sferica per un sistema composto da 2 popolazioni di fibre ( $FA_1 = FA_2 = FA_R = 0.7$ ) che si intersecano formando un angolo di  $60^\circ$ . L'ODF medio è rappresentato dalla superficie opaca e la media + deviazione standard dalla superficie trasparente. Dall'alto in basso: nessun rumore;  $SNR_0 = 50$ , nessun filtraggio;  $SNR_0 = 50$ , con filtraggio. Da sinistra a destra:  $N_{enc} = 40, n_{max} = 6$ ;  $N_{enc} = 60, n_{max} = 8$ ;  $N_{enc} = 80, n_{max} = 10$ ;  $N_{enc} = 100, n_{max} = 12$ . Un altro parametro è  $b = 3000 \text{ s/mm}^2$ . ( Tournier et al., 2004 )

La Fig. 2.1.2.3 dimostra la dipendenza della deconvoluzione sferica dall'angolo di separazione  $\theta_{sep}$  tra le 2 orientazioni di fibre simulate ( che diminuisce da sinistra a destra ) e da  $SNR_0$ , il rapporto segnale rumore nell'immagine non pesata in diffusione ( che diminuisce dall'alto in basso ). Una riduzione in  $SNR_0$  si traduce in una maggiore varianza dell'ODF ricostruito. La presenza di rumore non introduce alcuna polarizzazione significativa nell'intensità ( data dalle dimensioni relative dei lobi ) e nell'orientazione dell'ODF ricostruito. La tecnica è in grado di risolvere le 2 popolazioni di fibre a meno che l'angolo di separazione  $\theta_{sep}$  non sia troppo piccolo. La capacità della tecnica di risolvere popolazioni di fibre con orientazioni vicine dipende dall'ordine armonico massimo: l'angolo minimo che può essere risolto è minore per ordini armonici massimi maggiori.

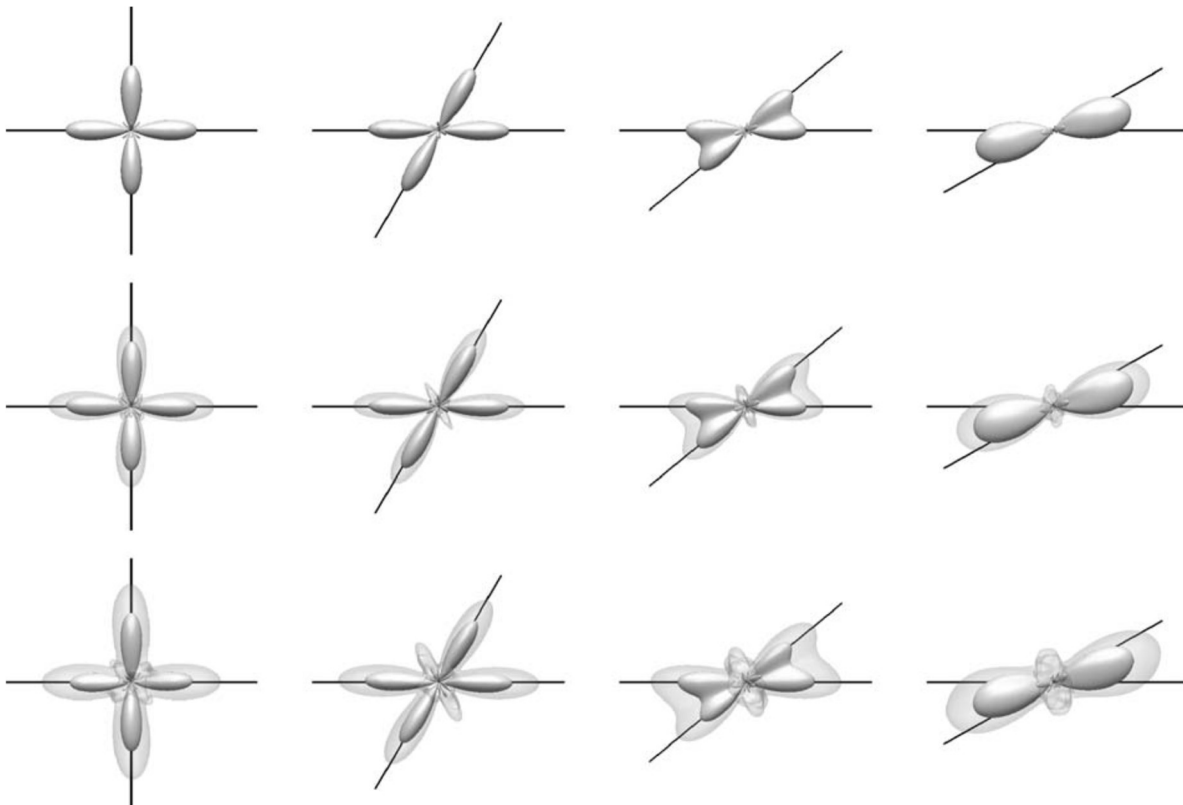


Fig. 2.1.2.3. Densità di orientazione delle fibre  $F(\theta, \varphi)$  stimata usando la deconvoluzione sferica filtrata per un sistema costituito da 2 popolazioni di fibre ( $FA_1 = FA_2 = FA_R = 0.7$ ) orientate lungo le linee continue. La densità media di orientazione delle fibre è indicata dalla superficie opaca e la media + deviazione standard dalla superficie trasparente. Dall'alto in basso: nessun rumore;  $SNR_0 = 50$ ;  $SNR_0 = 30$ . Da sinistra a destra:  $\theta_{sep} = 90^\circ$ ;  $\theta_{sep} = 60^\circ$ ;  $\theta_{sep} = 40^\circ$ ;  $\theta_{sep} = 30^\circ$ . Altri parametri sono  $n_{max} = 8, b = 3000 \text{ s/mm}^2, N_{enc} = 60, 100$  ripetizioni. ( Tournier et al., 2004 )

La Fig. 2.1.2.4 mostra la dipendenza della deconvoluzione sferica dal valore del coefficiente di attenuazione  $b$  ( che aumenta da sinistra a destra ). A valori di  $b$  bassi la dipendenza angolare del profilo del segnale nel

piano contenente entrambe le fibre è relativamente piccola e la ricostruzione dell'ODF è sensibile al rumore. All'aumentare di  $b$  la dipendenza angolare diventa più pronunciata, perché aumenta la differenza tra l'attenuazione del segnale pesato in diffusione lungo la direzione della fibra e l'attenuazione lungo l'orientazione perpendicolare alla fibra stessa. Questo produce un miglior contrasto tra le differenti orientazioni, in caso di popolazioni di fibre multiple. Tuttavia per valori di  $b$  eccessivamente elevati l'attenuazione del segnale è così forte che il rumore domina. E' quindi necessario un compromesso e generalmente i valori intermedi di  $b$  producono i risultati migliori. Per  $SNR_0 = 30$  i valori ottimali di  $b$  sono tra 3000 e 4000  $s/mm^2$ .

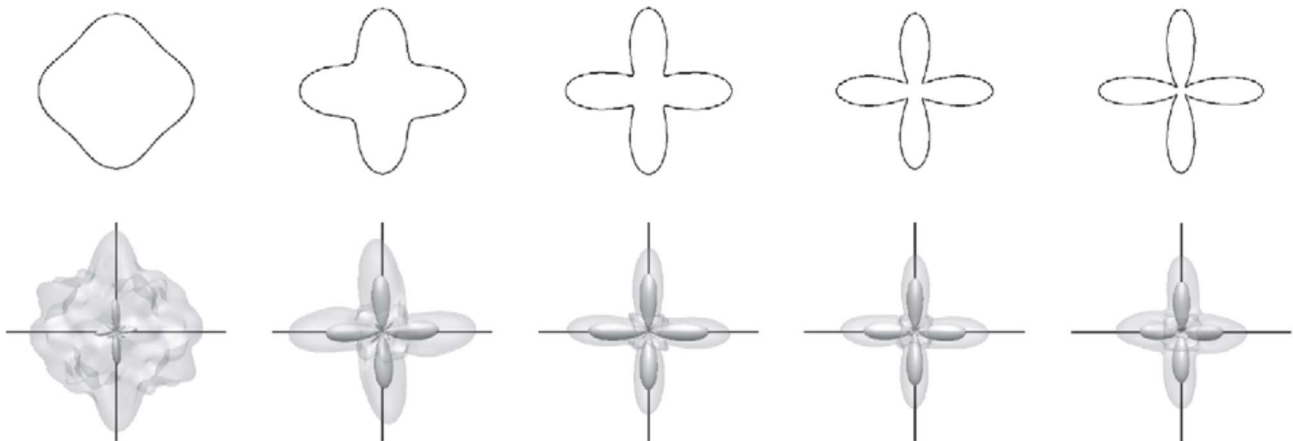


Fig. 2.1.2.4. L'effetto del valore di  $b$  sulla stima dell'ODF usando il metodo di deconvoluzione sferica. Da sinistra a destra  $b = 1000, 2000, 3000, 4000, 5000$   $s/mm^2$ . In alto: profilo di attenuazione del segnale senza rumore  $S(\theta, \varphi)$  nel piano delle fibre per un sistema che consiste in 2 popolazioni di fibre ( $FA_1 = FA_2 = FA_R = 0.7$ ) che si intersecano a  $90^\circ$ . In basso: ODF corrispondente per  $SNR_0 = 30$ . Come prima, l'ODF medio è indicato dalla superficie opaca, la media  $\pm$  DS dalla superficie trasparente. Altri parametri:  $n_{max} = 8$  con filtraggio,  $N_{enc} = 60$ . ( Tournier et al., 2004 )

Nelle simulazioni ( ma anche in vivo ) uno dei fattori che maggiormente influenza l'accuratezza ( in genere quantificata dall'intervallo di confidenza al 95% dell'angolo tra l'orientazione vera e quella stimata ) con cui vengono stimate le orientazioni delle popolazioni di fibre è rappresentato dal rapporto segnale-rumore  $SNR_0$ : all'aumentare di tale parametro infatti l'accuratezza diminuisce.

L'accuratezza dipende anche da altri fattori: all'aumentare dell'ordine armonico massimo ( e quindi necessariamente del numero di direzioni pesate in diffusione ) aumenta; al progressivo discostarsi dell'angolo di separazione tra le orientazioni di fibre da  $90^\circ$  tende a diminuire; al crescere del valore di  $b$  aumenta.

A parità di parametri di acquisizione ( valore del coefficiente di attenuazione  $b$ , numero di direzioni pesate in diffusione,  $SNR_0$ , angolo di separazione tra le fibre ) la deconvoluzione sferica vincolata fornisce una stima dell'orientazione delle fibre più accurata rispetto a quella filtrata. Nella deconvoluzione sferica vincolata infatti la conoscenza a priori che l'ODF è semi-definito positivo rende possibile stimare un numero di parametri maggiore rispetto al numero di direzioni lungo cui è effettivamente misurata l'attenuazione del segnale. Questo consente quindi di usare un ordine armonico massimo più elevato e di ottenere una maggiore risoluzione angolare rispetto alla deconvoluzione sferica filtrata ( vedi par. 2.1.2.4 "super risoluzione" ): date ad esempio 60 direzioni pesate in diffusione è possibile, sfruttando la super risoluzione

della deconvoluzione sferica vincolata, stimare i 91 parametri richiesti per l'ordine armonico massimo  $n_{\max} = 12$ ; invece con la deconvoluzione sferica filtrata l'ordine armonico massimo ottenibile è pari a 8 ( 45 parametri da calcolare ).

In Fig. 2.1.2.5 si può notare che per le stesse condizioni di acquisizione (  $SNR_0 = 20$ ,  $b = 3000 \text{ s/mm}^2$ , 60 direzioni pesate in diffusione ) l'angolo più piccolo rilevabile dalla deconvoluzione sferica filtrata è  $60^\circ$ , mentre quello rilevabile dalla deconvoluzione vincolata è  $40^\circ$ . Inoltre da un punto di vista qualitativo i lobi degli ODF ottenuti con la deconvoluzione vincolata risultano meglio definiti e più affusolati rispetto alla deconvoluzione filtrata.

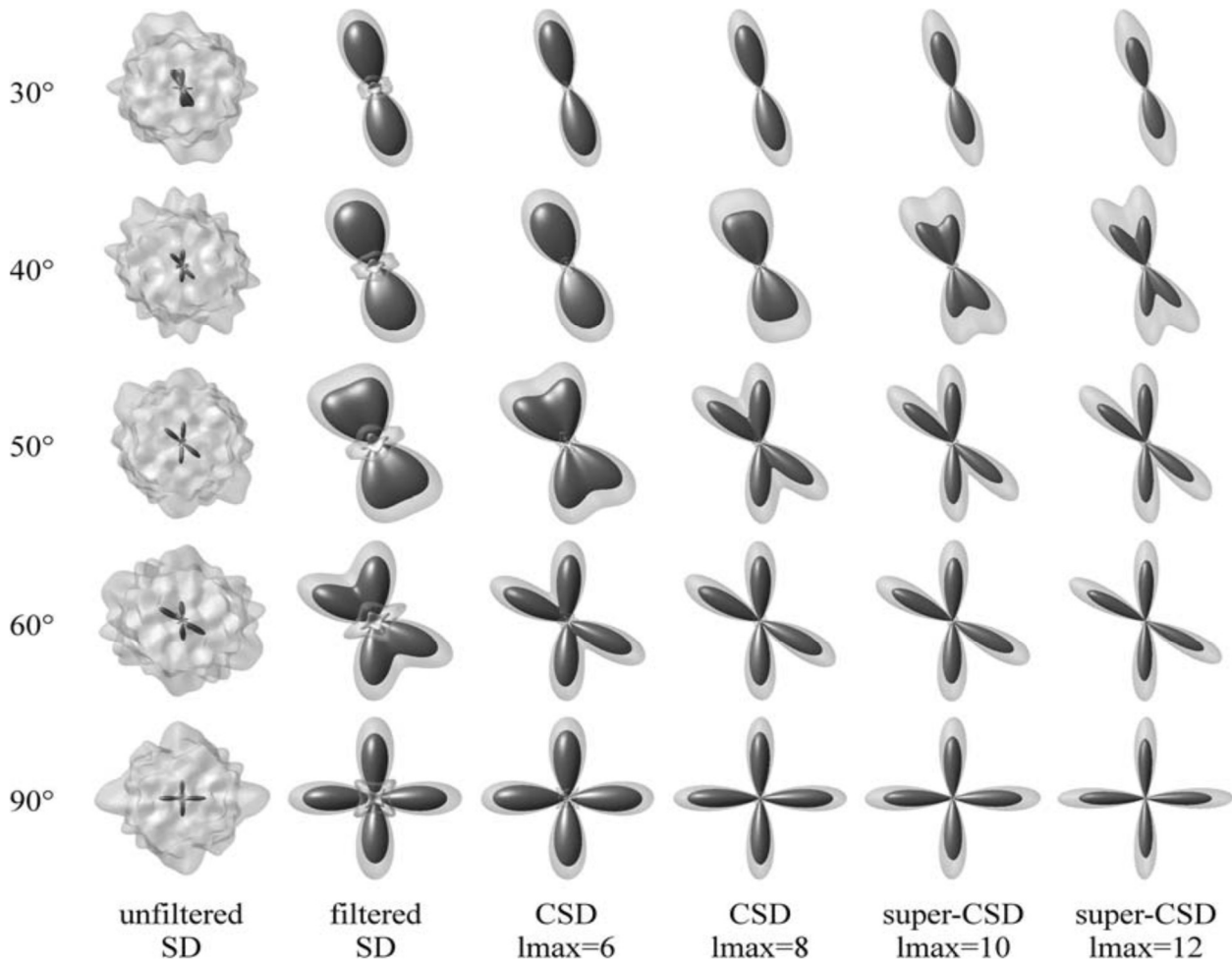


Fig. 2.1.2.5. Effetto dell'angolo di separazione e dell'ordine armonico  $n_{\max}$  sull'ODF ricostruito. La superficie opaca corrisponde all'ODF medio su 100 realizzazioni del rumore, mentre la superficie trasparente corrisponde alla media + deviazione standard. Altri parametri sono  $SNR = 20$ ,  $b = 3000 \text{ s/mm}^2$ , 60 direzioni pesate in diffusione. ( Tournier et al., 2007 )

Nell'ambito della trattografia la maggiore risoluzione angolare della deconvoluzione sferica vincolata si traduce in una ricostruzione delle fibre più accurata e fedele all'andamento anatomico reale.

I risultati in vivo sono consistenti con quanto emerge dalle simulazioni.

La Fig. 2.1.2.6 rappresenta l'ODF ricostruito da dati in vivo a varie locazioni nel ponte, in una regione nota per contenere più popolazioni di fibre, in particolare il fascio cortico-spinale ed il lemnisco mediale che corrono in direzione infero-superiore, e le fibre pontine trasversali che vanno da sinistra a destra. In voxel

posizionati nel fascio cortico-spinale e nel lemnisco mediale, la deconvoluzione sferica produce ODF con una singola orientazione predominante, allineata lungo la direzione cranio-caudale, come atteso. In voxel posizionati nella regione contaminata dall'effetto del volume parziale, possono essere individuate 2 orientazioni principali nell'ODF ricostruito: una è diretta cranio-caudalmente, l'altra da sinistra a destra, come atteso.

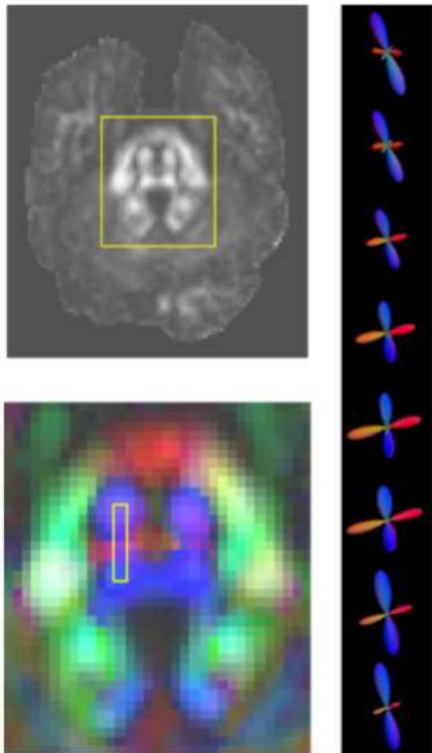


Fig. 2.1.2.6. ODF ricostruiti da dati in vivo per voxel adiacenti nel ponte. In alto a sinistra: sezione assiale della mappa FA a livello del ponte. In basso a sinistra: sezione ingrandita della mappa FA, colorata secondo la direzione anatomica dell'autovettore principale del tensore di diffusione. A destra: ODF ricostruiti dai voxel evidenziati nella mappa FA direzionale, colorati in base all'orientazione.

La Fig. 2.1.2.7 mostra un altro esempio di ODF ricostruito nella regione frontale del centro semiovale, che presenta 3 distinte orientazioni di fibre. Questo dimostra l'abilità della tecnica di risolvere più di 2 popolazioni di fibre.

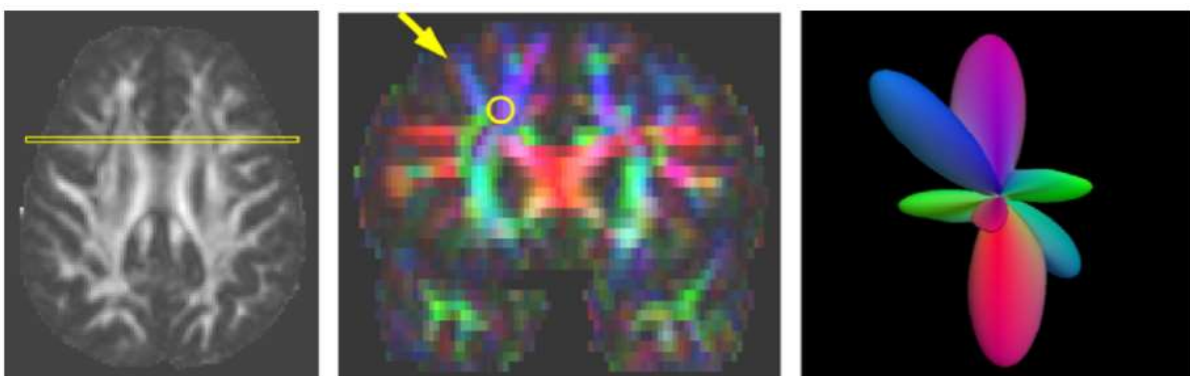


Fig. 2.1.2.7. ODF ricostruito da un voxel nella regione frontale del centro semiovale. A sinistra: sezione assiale della mappa FA a livello del centro semiovale. Al centro: sezione coronale evidenziata nella mappa FA, colorata secondo la direzione anatomica dell'autovettore principale del tensore di diffusione. A destra: ODF stimato per il voxel evidenziato, visto dalla direzione indicata dalla freccia. Sono visibili 3 distinte



popolazioni di fibre, che appartengono al fascicolo arcuato ( verde ), alla corona radiata ( blu ) e alla fibre a U sotto il fascicolo arcuato ( rosso ).

La Fig. 2.1.2.8 illustra la dipendenza della tecnica da  $SNR_0$  per il caso in vivo. Poiché sono acquisiti 3 identici dataset a 60 direzioni, l'ODF può essere ricostruito usando ciascuno dei dataset individuali con  $SNR_0$  pari a 30. Se la ricostruzione è effettuata usando la media di tutti e 3 i dataset, si ottiene un  $SNR_0$  pari a 52. Gli ODF prodotti dai dataset individuali hanno tutti le stesse caratteristiche generali degli ODF prodotti usando tutti i dati disponibili, in termini di orientazione e frazione di volume delle popolazioni di fibre osservate, dimostrando la riproducibilità della deconvoluzione sferica.

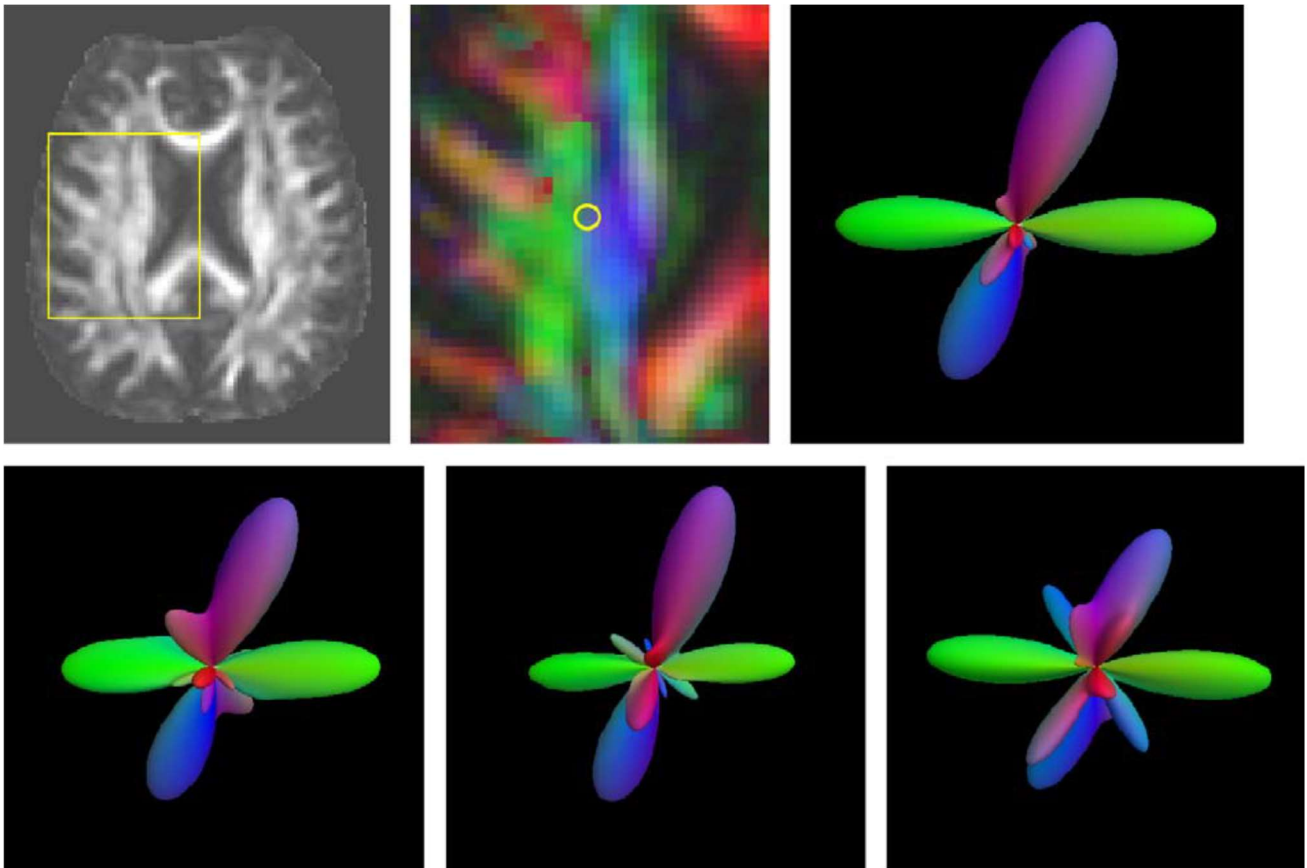


Fig. 2.1.2.8. ODF ricostruito da dati in vivo per un voxel all'interfaccia tra i fasci di fibre della corona radiata e il fascicolo arcuato. In alto a sinistra: fetta assiale della mappa FA appena sotto il centro semiovale. In alto al centro: sezione ingrandita della mappa FA, colorata in base alla direzione anatomica dell'autovettore maggiore del tensore di diffusione. In alto a destra: ODF ricostruito dal voxel evidenziato usando tutti e 3 i data set a 60 direzioni (  $SNR_0 = 52$  ). In basso: ODF per lo stesso voxel ricostruiti usando ognuno dei singoli data set a 60 direzioni (  $SNR_0 = 30$  ).

Oltre a confermare la capacità della deconvoluzione sferica di distinguere più orientazioni di fibre e la dipendenza da  $SNR_0$ , gli studi in vivo ribadiscono le differenze tra deconvoluzione sferica filtrata e vincolata ottenute con le simulazioni. La deconvoluzione sferica vincolata fornisce stime delle orientazioni delle fibre più accurate in particolare per angoli di separazione piccoli e consente di ottenere ODF caratterizzati da una maggiore risoluzione angolare con picchi definiti più chiaramente, grazie alla possibilità di sfruttare la super risoluzione ( vedi Fig. 2.1.2.9 ).

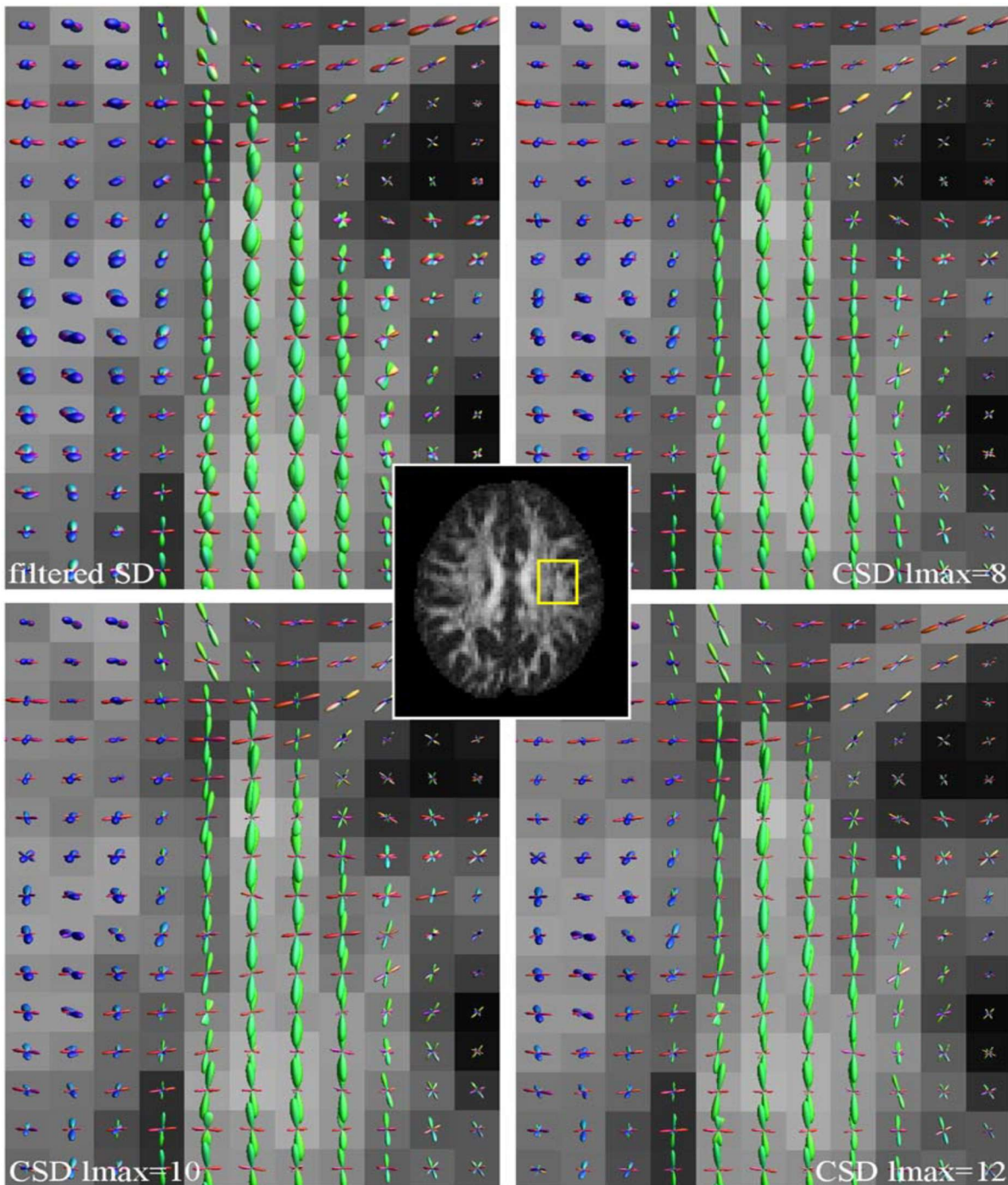


Fig. 2.1.2.9. Risultati in vivo per  $b=3000s/mm^2$ , 60 direzioni, nel centro semiovale ( la posizione è mostrata nella mappa FA al centro ). L'ODF stimato è rappresentato per ciascun voxel. I principali tratti di fibre contribuenti sono: la corona radiata che corre in direzione infero-superiore ( blu ), il fascicolo arcuato ( verde ) e le proiezioni commissurali del corpo calloso ( rosso ). In alto a sinistra: deconvoluzione sferica filtrata; in alto a sinistra: deconvoluzione sferica vincolata con ordine armonico massimo  $l_{max}=8$ ; in basso a sinistra deconvoluzione vincolata con  $l_{max}=10$ ; in basso a destra deconvoluzione vincolata con  $l_{max}=12$ .

In conclusione, in questo paragrafo si è mostrato che la deconvoluzione sferica presenta di fatto dei limiti intrinseci, essendo fondamentalmente mal condizionata. L'uso di ordini armonici alti la rende infatti maggiormente sensibile al rumore. Sebbene il filtraggio riduca sensibilmente gli effetti di propagazione del rumore, ordini armonici più alti di  $n = 8$  devono essere attenuati in una misura tale che non introducono più

miglioramenti significativi nella risoluzione angolare dell'ODF ricostruito. Grazie alla super risoluzione la deconvoluzione sferica vincolata consente, rispetto a quella filtrata, di usare un ordine massimo di armoniche maggiore a parità del numero di direzioni pesate in diffusione e, quindi, di migliorare sensibilmente la risoluzione angolare della tecnica rendendo possibile distinguere orientazioni di fibre separate da angoli più piccoli.

Un altro limite è rappresentato dall'assunzione principale della deconvoluzione sferica che la funzione di risposta misurata per una popolazione di fibre orientate in modo coerente sia costante nella materia bianca del cervello. Questa assunzione può però essere violata in regioni dove le fibre di materia bianca presentano caratteristiche di diffusione significativamente differenti a causa per esempio di diversi livelli di mielinizzazione, diametri assonali o densità assonali. Laddove siano presenti variazioni regionali in questi parametri, la funzione di risposta usata per effettuare la deconvoluzione sferica potrebbe non riflettere in modo accurato le proprietà di diffusione dei tratti di fibre. Ad ogni modo usare una funzione di risposta non accurata altera solo le frazioni di volume stimate per le popolazioni di fibre, non le loro rispettive orientazioni. Questo problema è presente in entrambi i tipi di deconvoluzione sferica, sia filtrata che vincolata.

Un ultimo problema consiste nella presenza di lobi negativi nell'ODF ricostruito, che sono privi di significato fisico. Ci sono 3 possibili cause per questi artefatti: le oscillazioni, una funzione di risposta inappropriata e il rumore. Per quanto riguarda la prima causa, se l'ODF è una semplice funzione delta, la sua rappresentazione armonica sferica conterrà oscillazioni a causa del troncamento della serie armonica, proprio come le contiene la rappresentazione di una funzione delta dopo la rimozione dei termini ad alta frequenza (cf. oscillazioni di Gibbs nella funzione sinc). La seconda causa deriva dal tentativo di deconvolvere un'ampia funzione di risposta da un profilo di diffusione più stretto, che darebbe teoricamente origine a termini negativi nell'ODF risultante. Relativamente all'ultima causa, se l'ODF è una funzione delta, il suo valore dovrebbe essere nullo per tutte le altre orientazioni. In presenza di rumore questo valore fluttua attorno a zero, dando così origine a lobi casuali, sia negativi che positivi. Il contributo del rumore a questi lobi artefattuali negativi è il fattore dominante per ogni  $SNR_0$  tipicamente ottenibile. L'intensità di questi lobi può essere ridotta usando il filtraggio ( deconvoluzione sferica filtrata ) oppure, in modo ancora più efficace, introducendo un vincolo sull'ODF da stimare ( deconvoluzione sferica vincolata ).

## 2.1.3 DIFFERENZE TRA CSD E DTI

### 2.1.3.1 Differenze a livello del singolo voxel

Come già spiegato in dettaglio nel relativo paragrafo, la DTI fornisce stime dell'orientazione delle fibre voxel per voxel, in base ad un modello Gaussiano 3D descritto dal tensore che può stimare una singola orientazione prevalente ( Basser et al., 1994 ). Ovviamente, la modellazione relativa ad un voxel si riferisce alla media delle innumerevoli fibre presenti in un voxel di dimensione dell'ordine di svariati  $\text{mm}^3$ , data la risoluzione DTI necessariamente limitata rispetto a semplici immagini anatomiche. E' quindi chiaro che vi sono dei limiti per gli effetti del volume parziale. Inoltre, un sempre maggiore raffinamento delle metodologie e dei modelli traggografici ha evidenziato l'altissima percentuale di voxel in cui due o più fasci si combinano in vario modo ( Auriat et al., 2015 ). La DTI è, quindi, insensibile alla presenza di popolazioni di fibre multiple in un singolo voxel ("crossing, kissing, merging, branching fibers"), andando di fatto ad individuare una singola direzione di fibre che non rispecchia alcuna delle orientazioni effettive, ma rappresenta essenzialmente un'orientazione media, ad ogni modo, non corretta. Diversamente dalla DTI, la CSD non è dipendente da alcun modello di diffusione e non fa assunzioni circa una diffusione anisotropa ma sempre legata a un modello Gaussiano. Per contro, stima le orientazioni delle fibre direttamente, rilevando i picchi dell' ODF tramite algoritmi di minimizzazione del gradiente e non richiedendo di fatto alcuna informazione a priori sul numero di orientazioni distinte presenti nel voxel. La CSD è quindi in grado di distinguere tra molteplici orientazioni di fibre ( Auriat et al., 2015 ). La differenza tra le 2 tecniche nella modellazione delle popolazioni di fibre all'interno di un singolo voxel interessato dal fenomeno del "fiber crossing" è illustrata in Fig. 2.1.3.1.

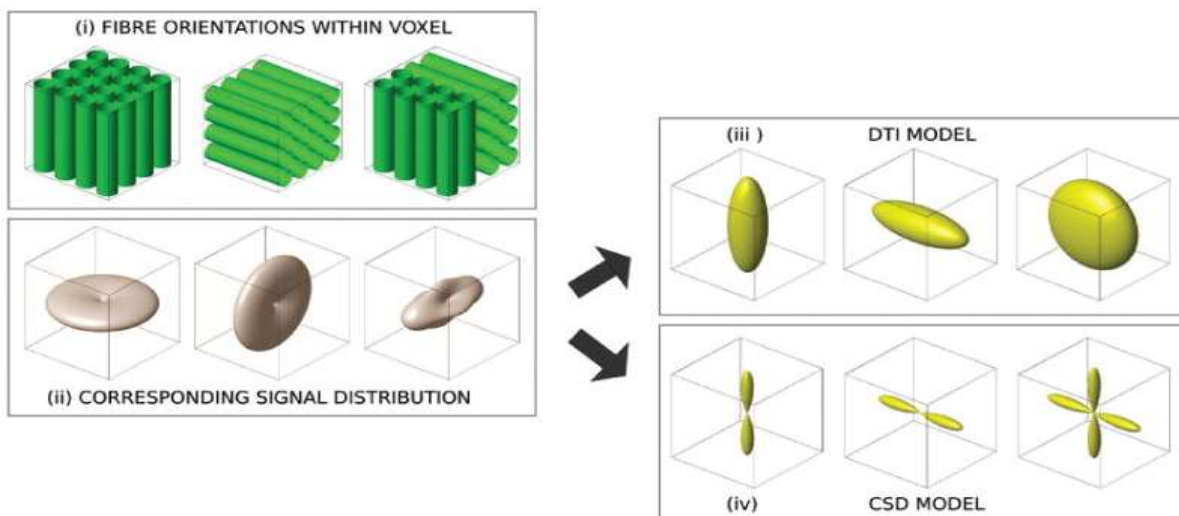


Fig. 2.1.3.1. Immagini schematiche di voxel (i), contenenti fibre di materia bianca ( singole popolazioni di fibre, a sinistra e al centro, 2 popolazioni di fibre a destra ) sono mostrate con illustrazioni corrispondenti ad ognuno di questi voxel, che rappresentano il segnale DWI (ii), gli ellissoidi del tensore di diffusione, derivati dal segnale DWI in ogni voxel (iii), e le orientazioni di fibre derivate usando la CSD (iv). Nel voxel contenente 2 popolazioni di fibre il modello DTI non solo non riesce a rappresentare il numero di popolazioni di fibre, ma fornisce anche una stima dell'orientazione che non corrisponde ad alcuna delle popolazioni di fibre. Il metodo basato su CSD identifica correttamente 2 popolazioni di fibre orientate in modo appropriato nel terzo voxel. ( Farquharson et al., 2013 )

### 2.1.3.2 Differenze a livello della trattografia

L'incapacità della DTI di risolvere più orientazioni di fibre all'interno di un singolo voxel si traduce, nelle zone nelle quali vi è un notevole incrocio di fibre, in una ricostruzione errata delle traiettorie, che non seguono quindi il vero corso anatomico, ma rappresentano un percorso spurio, non reale, in corrispondenza di regioni in cui si intersecano più tratti di materia bianca. Oppure, l'incrocio delle fibre fa scattare le condizioni di stop dei fasci (stopping rules), vuoi per la presenza di un crollo della FA sotto soglia, vuoi per l'individuazione di brusche variazioni di direzione. Questo può alterare l'interpretazione dei risultati trattografici in modo sostanziale. Il problema diventa ancora più complesso nel caso di lesioni e degenerazioni neurali, dove necrosi, edemi, infiammazioni o variazioni nelle matrici extracellulari potrebbero influenzare il comportamento di diffusione, alterandolo in maniera sostanziale. I fasci di materia bianca ricostruiti a partire dalla CSD, invece, aderiscono meglio all'anatomia nota, grazie alla capacità di questa tecnica di risolvere diverse orientazioni di fibre che si intersecano tra loro in un voxel. Questo è particolarmente vero per il fascio cortico-spinale, il corpo calloso e il fascicolo arcuato. Di conseguenza anche i parametri quantitativi clinici associati a tali tratti ( come volume, FA media, numero di fibre, lunghezza media delle fibre ) risultano significativamente diversi rispetto a quelli ottenuti con la DTI. Per questo motivo la CSD è uno strumento diagnostico clinico in grado di rilevare con maggiore sensibilità variazioni significative di uno di questi parametri in un paziente rispetto ad un soggetto sano ed evidenziare dunque delle anomalie.

In particolare per quanto riguarda il fascio cortico-spinale, come già detto anche nell'introduzione, la trattografia DTI fallisce in modo consistente nell'identificare le ben note connessioni corticospinali che si estendono per tutta la corteccia sensorimotoria, ma riesce ad individuare solamente le proiezioni nelle regioni mediali, come è possibile vedere in Fig. 2.1.3.2. Al contrario la trattografia CSD produce in modo più fedele la configurazione a ventaglio attesa dei percorsi di fibre corticospinali, che si estendono attraverso l'intera corteccia sensorimotoria, riuscendo quindi a ricostruire anche le proiezioni nelle aree più laterali della corteccia stessa, come è possibile vedere sempre in Fig. 2.1.3.2.

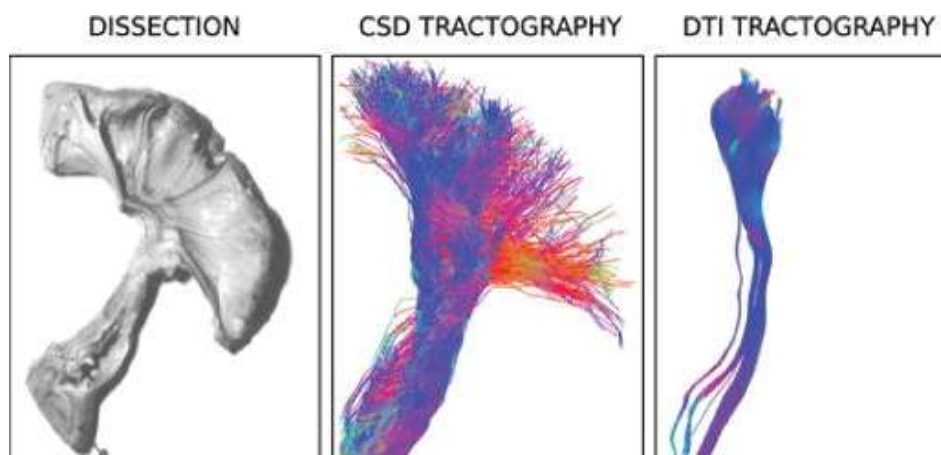


Fig. 2.1.3.2. Viste dorsali del tratto corticospinale dell'emisfero destro. A sinistra: campione anatomico del tratto corticospinale destro e suoi bordi ( parete laterale del ventricolo laterale, solco circolare superiore ). Al centro: risultati trattografici ottenuti usando la CSD ed un algoritmo probabilistico. A destra: risultati trattografici ottenuti usando la DTI ed un algoritmo deterministico. ( Farquharson et al., 2013 )

Questa differenza tra le 2 trattografie è dovuta al fatto che molti voxel lungo il fascio cortico-spinale presentano contributi da parte di 2 o più popolazioni di fibre a causa dell'intersezione del suddetto fascio con altri fasci maggiori, quali il corpo calloso e il fascicolo arcuato ( vedi Fig. 2.1.3.3 ).

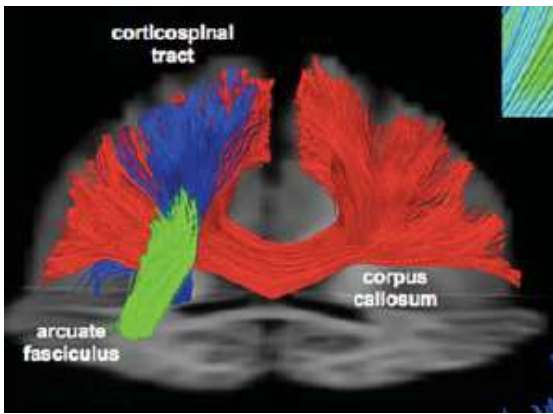


Fig. 2.1.3.3. Intersezione tra il fascio cortico-spinale ed una porzione mediale del fascicolo arcuato. Intersezione tra una porzione laterale del fascicolo arcuato e le proiezioni laterali del corpo calloso. ( Dell'acqua et al., 2013 )

Per questi voxel la direzione derivata dal tensore non rappresenta alcuna delle popolazioni di fibre costituenti, come è possibile vedere in Fig. 2.1.3.4:

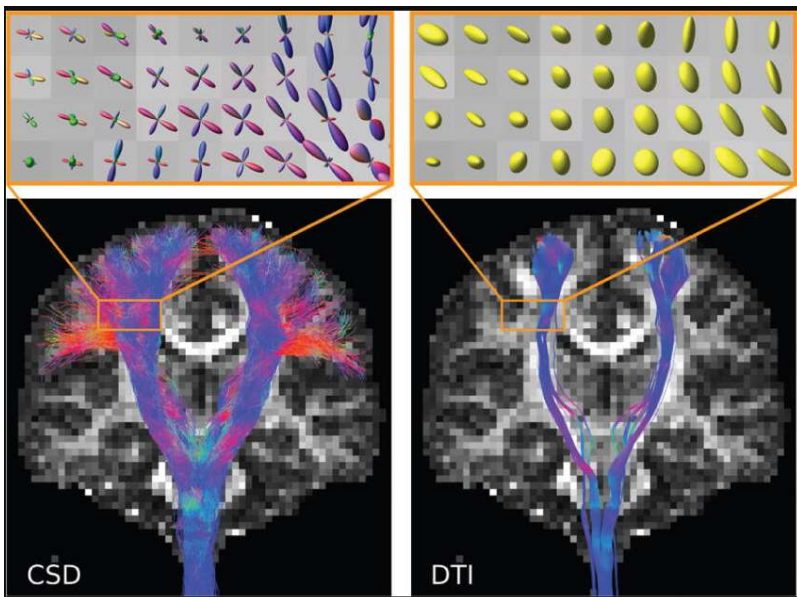


Fig. 2.1.3.4. Immagine FA coronale sovrapposta ai risultati trattografici ottenuti usando la CSD ( a sinistra ) e la DTI ( a destra ). Le regioni ingrandite nei rettangoli arancioni mostrano le stime delle orientazioni delle fibre in singoli voxel. Le stime delle orientazioni con la CSD ( immagine in alto a sinistra ) confermano la presenza di molti voxel contenenti orientazioni di fibre multiple. Le orientazioni derivate con il tensore in voxel equivalenti ( immagine in alto a destra ) non rappresentano alcuna delle popolazioni di fibre nelle regioni dove la trattografia DTI non è riuscita a produrre le fibre che proiettano lateralmente. ( Farquharson et al., 2013 )

Di conseguenza il volume ed il numero di fibre del fascio cortico-spinale ricostruito con la DTI sono significativamente inferiori a quelli ricavati con la CSD. Inoltre nel caso di un confronto tra soggetti sani e pazienti neurologici ( ad esempio affetti da ictus ) l'abilità della CSD di rilevare una maggiore porzione di fibre del fascio cortico-spinale anatomicamente note ( ovvero, come già detto, le proiezioni verso le regioni laterali della corteccia sensorimotoria ) con proprietà microstrutturali alterate contribuisce ad un maggiore efficacia rispetto alla DTI nel rilevare differenze statisticamente significative nella FA media, nella MD

media, nella diffusività longitudinale e nella diffusività radiale ( oltre che nel volume, nella lunghezza media delle fibre e nel numero di fibre ) tra i 2 gruppi. A titolo di esempio, nel caso di pazienti affetti da ictus le proiezioni laterali del fascio cortico-spinale rivestono un ruolo importante nel recupero motorio. La sottostima di tali proiezioni con la DTI potrebbe non identificare in modo corretto un recupero di connettività. La CSD costituisce quindi uno strumento potenzialmente più affidabile per predire la capacità di recupero e le strategie di riabilitazione del paziente ( Auriat et al., 2015 ). Per contro, si deve rilevare che la DTI ha un background di validazione clinica molto più consolidato. Per tale motivo, riveste un forte interesse traslazionale comparare i due metodi sulla base di procedure di selezione dei maggiori fasci, il che costituisce l'obiettivo primario del presente lavoro.

La ricostruzione del fascio cortico-spinale tramite trattografia CSD risulta particolarmente utile nel campo della neurochirurgia, come già spiegato nell'introduzione, per identificare margini di sicurezza intorno alla lesione da rimuovere in fase di pianificazione dell'intervento ed evitare in questo modo di arrecare danni neurologici ai tratti funzionalmente importanti del paziente ( quali appunto il fascio cortico-spinale ) in fase intra-operatoria. In particolare i margini di sicurezza appaiono maggiori usando la DTI che non la CSD ( vedi Fig. 2.1.3.5 ). Quest'ultima tecnica si rivela essere perciò uno strumento più attendibile al fine di salvaguardare l'integrità delle strutture di materia bianca funzionalmente più importanti del paziente durante la resezione chirurgica.

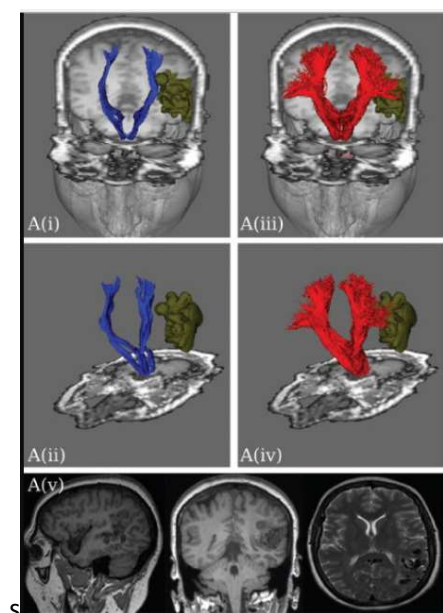


Fig. 2.1.3.5. Risultati della trattografia DTI ( blu ) e della trattografia CSD ( rosso ) con il volume segmentato della lesione ( verde ) sovrapposto alle immagini coronali pesate in T<sub>1</sub>. La trattografia DTI suggerisce un chiaro margine che circonda la lesioni ( A(i) e A(ii) ), mentre la trattografia CSD indica che le proiezioni laterali del fascio cortico-spinale potrebbero essere a rischio ( A(iii) e A(iv) ). ( Farquharson et al., 2013 )

Un discorso analogo al fascio cortico-spinale può essere fatto per il corpo calloso. Come si può osservare dalla Fig. 2.1.3.3, le proiezioni laterali del corpo calloso si incrociano con le fibre del fascicolo arcuato e per questo motivo sono identificate solo dalla CSD, non dalla DTI ( vedi Fig. 2.1.3.6 ):

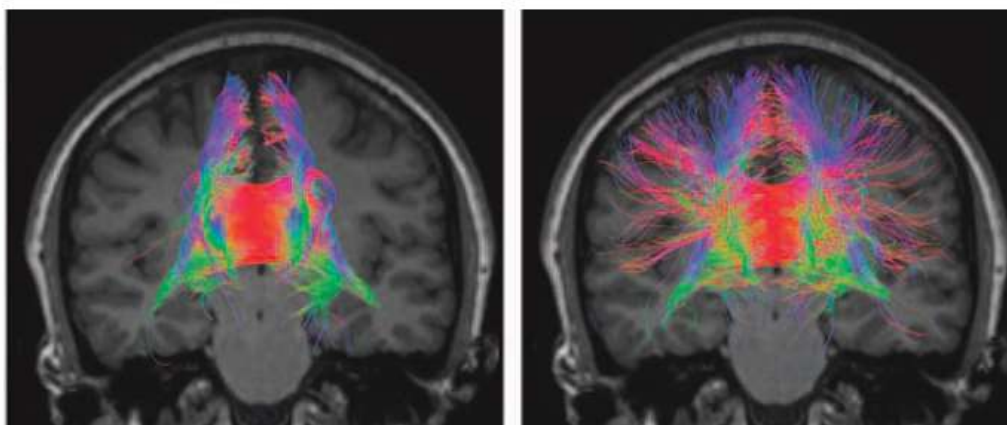


Fig. 2.1.3.6. A sinistra: corpo calloso ricostruito con trattografia DTI, a destra: corpo calloso ricostruito con trattografia CSD. Si può notare l'assenza di proiezioni laterali nel caso della DTI. Sullo sfondo di entrambe le trattografie è rappresentata una sezione coronale pesata in  $T_1$  come riferimento anatomico. ( Tournier et al., 2011 )

Anche in questo caso per i parametri quantitativi clinici che descrivono le proprietà microstrutturali del corpo calloso valgono considerazioni simili a quelle fatte per il fascio cortico-spinale: il volume ed il numero di fibre ricavati con la CSD risultano significativamente maggiori rispetto alla DTI. Si riscontra anche che la FA media nel volume del tratto CSD è significativamente minore ( Auriat et al., 2015 ). A questo riguardo, merita ricordare che FA è un parametro ricavato dalla DTI che non distingue la diminuzione di anisotropia legata a danno delle fibre (dato di interesse clinico) dalla diminuzione dovuto ad incrocio o differente combinazione di fibre perfettamente integre (dato fisiologico). Se ne conclude quindi, che l'utilizzo molto diffuso di FA per la valutazione del danno della materia bianca vada ritrattato se si considerano tratti elaborati da CSD. Inoltre la capacità della CSD di individuare le proiezioni laterali contribuisce ad un'incrementata abilità nel differenziare i controlli sani dai pazienti neurologici ( ad esempio post-ictus ). La CSD è quindi più sensibile ai cambiamenti nella diffusività rispetto alla DTI.

Un altro tratto in cui le differenze tra CSD e DTI sono evidenti è rappresentato dal fascicolo arcuato. Infatti la trattografia DTI non è in grado di identificare il tratto per la sua intera estensione perché fallisce nel delinearne gli aspetti più anteriori a causa dell'intersezione con il corpo calloso ed il fascio cortico-spinale ( vedi Fig. 2.1.3.3 ). Invece, la trattografia CSD produce fibre che coprono una lunghezza maggiore e riproducono più fedelmente l'anatomia nota del fascicolo arcuato, come si può osservare dalla Fig. 2.1.3.7:

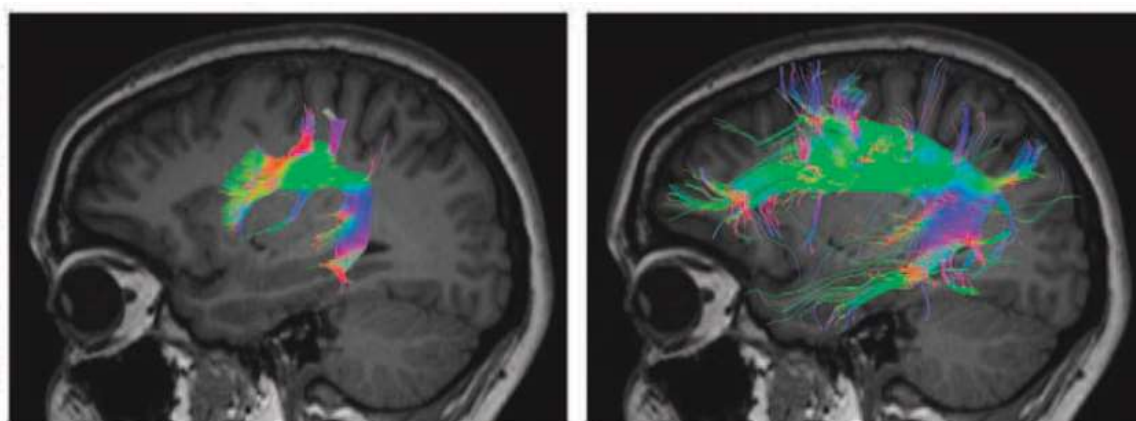




Fig. 2.1.3.7. A sinistra: fascicolo arcuato ottenuto con trattografia DTI, a destra: fascicolo arcuato ottenuto con trattografia CSD. Sullo sfondo di entrambe le trattografie è raffigurata una sezione sagittale pesata in  $T_1$ , come riferimento anatomico. ( Tournier et al., 2011 )

Si prevede che anche per il fascicolo arcuato in particolare il volume, il numero di fibre e la lunghezza media delle fibre ricavati con la CSD siano significativamente maggiori della DTI.

La CSD è quindi utile nel campo della trattografia perché una migliore caratterizzazione delle orientazioni delle fibre rende la ricostruzione dei tratti nelle regioni contaminate dagli effetti del volume parziale molto più affidabile. Per questo motivo nella trattografia DTI la ricostruzione delle fibre spesso produce un maggior numero di falsi negativi (ovvero fibre reali non ricostruite ) rispetto alla trattografia CSD, specialmente per i 3 fasci di cui si è parlato prima. Comunque la trattografia CSD può produrre falsi positivi mostrando fibre artefattuali, che non corrispondono all'anatomia reale ( Dell'acqua et al., 2013 ). La presenza di falsi positivi è dovuta alla presenza di picchi spuri dell'ODF con un'ampiezza ridotta generati dal rumore o dalla presenza di tessuto isotropico ( volume parziale ). E' possibile ridurre gli effetti del rumore aumentando il numero di direzioni pesate in diffusione ed incrementando il valore di  $b$  così da ridurre l'ampiezza dei picchi indesiderati. In combinazione si può usare una soglia minima sull'ampiezza dei picchi dell'ODF ( Tournier et al., 2011 ).

In conclusione, ritornando all'obiettivo del presente lavoro, la trattografia CSD presenta forti potenzialità in campo clinico, ma le procedure di selezione e di valutazione dei tratti richiedono un processo di standardizzazione anche più di quelle per la DTI, che ha un background applicativo molto meglio consolidati. Inoltre, le considerazioni fatte sopra circa il rischio di artefatti specifici della CSD, portano ad ipotizzare che occorra determinare criteri specifici nella fase di selezione delle fibre di un determinato fascio considerando quindi ROI di inclusione ed esclusione per la trattografia CSD non necessariamente identiche a quelle per la DTI.

## 2.1.4 ALGORITMO DI RICOSTRUZIONE DELLA TRATTOGRAFIA

Gli algoritmi di ricostruzione della trattografia si possono dividere in 2 gruppi ( Mori e Van Zijl, 2002 ): quelli deterministici e quelli probabilistici. I metodi deterministici sono computazionalmente più semplici e veloci rispetto a quelli probabilistici e si possono a loro volta classificare in 2 categorie: le tecniche del primo tipo si basano sulla propagazione della linea e usano l'informazione dell'orientazione locale delle fibre per ogni step di propagazione. Le principali varianti di questa categoria dipendono da come l'informazione di voxel confinanti è usata per definire le traiettorie. Il secondo approccio si basa sulla minimizzazione dell'energia globale per trovare il percorso energeticamente più favorevole tra 2 voxel predeterminati.

### 2.1.4.1 Tecniche di propagazione della linea

In questo lavoro è usata una tecnica di propagazione della linea ( interpolated streamlines ) che viene ora descritta: una volta ottenute una o più orientazioni predominanti di fibre per ciascun voxel di materia bianca con la CSD o la DTI, si ottiene un campo di vettori, in cui ad ogni vettore è associata un'orientazione di fibre. Per ricostruire le traiettorie tridimensionali delle fibre a partire da questo campo di vettori, si definisce innanzitutto una ROI seme in cui a partire da ciascun voxel si inizia la propagazione della linea seguendo l'orientazione del vettore locale in modo bidirezionale ( sia in direzione ortograde che anterograda ). La ROI seme può coincidere con l'intero encefalo ( approccio a forza bruta ) oppure può essere definita dai voxel con FA maggiore di una soglia predefinita ( generalmente 0.2 ) in modo da considerare unicamente le regioni di materia bianca ( con una FA maggiore di 0.2 ) ed escludere quelle di materia grigia ( che presentano una FA compresa tra 0.1 e 0.2 ) ( Mori e Van Zijl, 2002 ). Se una linea è propagata semplicemente collegando i centri dei voxel, che sono entità discrete, l'informazione del vettore contenuta in ciascun voxel potrebbe non essere completamente sfruttata nella propagazione. Questo concetto è illustrato in Fig. 2.1.4.1 dove, per semplicità grafica, si assume che le fibre ( frecce curve lunghe ) siano confinate nel piano bidimensionale e la direzione della fibra dentro ogni voxel sia indicata da una freccia dritta.

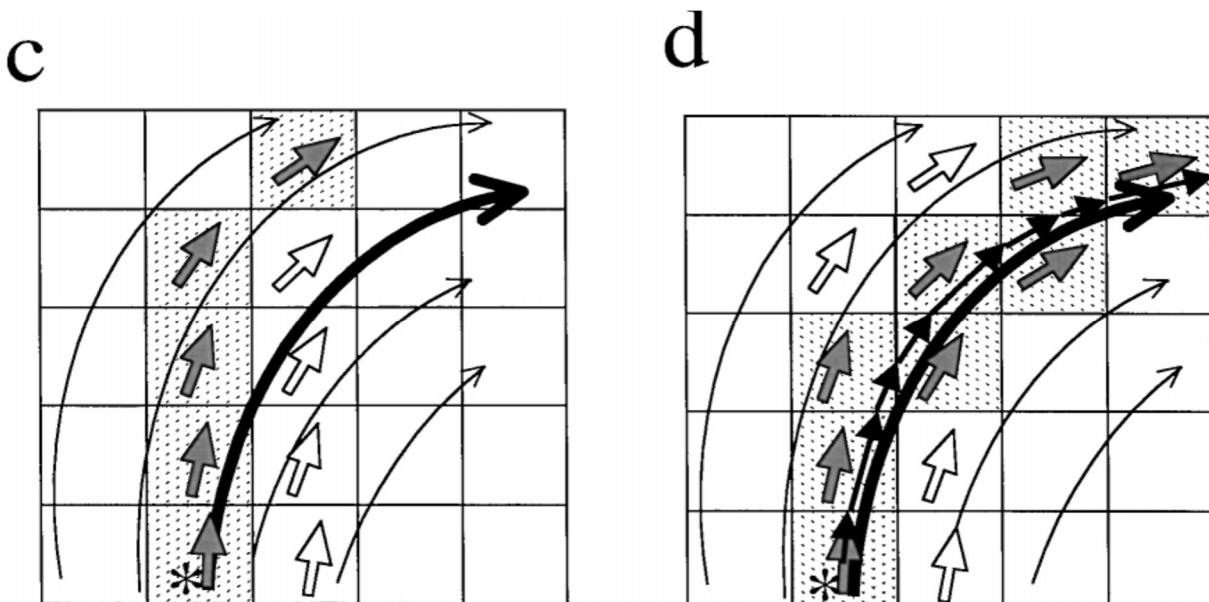


Fig. 2.1.4.1. La ricostruzione della traiettoria della fibra può essere effettuata usando un campo numerico discreto ( c ) o continuo ( d ). Le fibre vere sono indicate dalle frecce lunghe curve e le direzioni medie della fibra nel voxel sono mostrate come frecce dritte. I voxel occupati dalla fibra ricostruita sono quelli punteggiati. L'approccio discreto porta ad una deviazione dalla fibra reale da ricostruire ( c ), mentre

l'approccio continuo riesce a riprodurre la fibra correttamente, come indicato dal treno di frecce ( d ). ( Mori et al., 1999 )

A partire dal voxel contrassegnato con un asterisco la ricostruzione della fibra dovrebbe seguire la freccia lunga curva evidenziata in grassetto. Il modo più intuitivo di operare è quello di connettere il centro di ogni voxel con quello del voxel adiacente verso cui la direzione della fibra sta puntando. Ad ogni modo, quando si usa questo approccio, la ricostruzione ( indicata dai voxel punteggiati ) spesso devia dalla traiettoria reale della fibra, perché la scelta della direzione è limitata a solo 8 angoli ( 26 nel caso tridimensionale ) ( vedi Fig. 2.1.4.1c ). Questo problema è evitato nel caso in cui si considera un campo vettoriale continuo piuttosto che discreto ( vedi Fig. 2.1.4.1d ). In questo caso la ricostruzione inizia dal centro del voxel e procede in base alla direzione del vettore. Nel punto in cui la traiettoria ricostruita lascia il voxel ed entra nel successivo, la sua direzione è cambiata in quella del vicino. In questo modo si collegano i voxel corretti e si ottiene l'andamento reale della fibra ( frecce dritte in grassetto in Fig. 2.1.4.1d ). Questo approccio si chiama FACT ( fiber assignment by continuous tracking ) ed è stata una delle prime tecniche di ricostruzione della trattografia ad essere implementata alla fine degli anni '90 da parte di Mori e Van Zijl.

Poco tempo dopo è stata sviluppata da Basser et al. un'altra tecnica di propagazione della linea che si basa sull'interpolazione ( "interpolated streamlines" ) ed è usata nello specifico caso di questo lavoro. Secondo questa tecnica ciascuna linea è rappresentata come una curva nello spazio tridimensionale, ovvero come un vettore  $\mathbf{r}(s)$  parametrizzato dalla lunghezza  $s$  dell'arco della traiettoria. L'equazione di Frenet che descrive l'evoluzione di  $\mathbf{r}(s)$  nello spazio è:

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

Dove  $\mathbf{t}(s)$  è il versore tangente a  $\mathbf{r}(s)$  in  $s$ . Questi vettori sono raffigurati in Fig. 2.1.4.2:

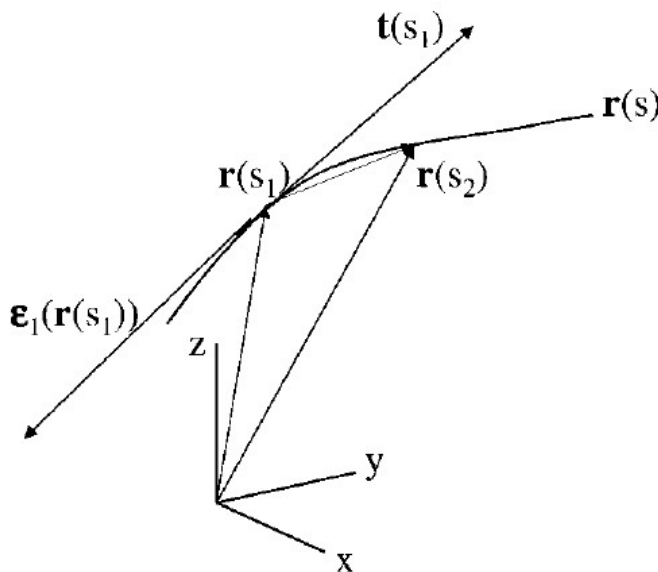


Fig. 2.1.4.2. Rappresentazione della traiettoria della fibra di materia bianca come curva nello spazio tridimensionale,  $\mathbf{r}(s)$ . Il versore tangente locale  $\mathbf{t}(s_1)$  è identificato con l'autovettore  $\mathbf{e}_1(\mathbf{r}(s_1))$ , associato con l'autovalore maggiore del tensore di diffusione  $\mathbf{D}$  alla posizione  $\mathbf{r}(s_1)$ . ( Basser et al., 2000 )

Se  $\boldsymbol{\varepsilon}_1(\mathbf{r}(s))$  è l'autovettore normalizzato associato con l'autovalore maggiore del tensore di diffusione  $\mathbf{D}$  nella posizione  $\mathbf{r}(s)$ , allora vale la seguente uguaglianza:

$$\mathbf{t}(s) = \boldsymbol{\varepsilon}_1(\mathbf{r}(s))$$

Combinando le 2 precedenti equazioni, si ottiene:

$$\frac{d\mathbf{r}(s)}{ds} = \boldsymbol{\varepsilon}_1(\mathbf{r}(s))$$

Questo sistema di 3 equazioni differenziali implicite è risolto per la condizione iniziale:

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

che specifica il punto di partenza della traiettoria della fibra.

Dal momento che non è possibile, in generale, trovare una soluzione analitica per  $\mathbf{r}(s)$ , risulta necessario implementare un metodo numerico, quale ad esempio il metodo di Eulero. Innanzitutto si sceglie un punto di partenza su  $\mathbf{r}(s)$ ,  $\mathbf{r}(s_0)$ , e si valuta il tensore di diffusione  $\mathbf{D}(\mathbf{r}(s_0))$  ( grazie alle tecniche di interpolazione è possibile ottenere una rappresentazione continua del tensore in ogni punto del volume dell'immagine ). Poi la posizione del punto successivo su  $\mathbf{r}(s)$ ,  $\mathbf{r}(s_1)$ , è ottenuta usando l'espansione della serie di Taylor di  $\mathbf{r}(s)$  intorno a  $\mathbf{r}(s_0)$ ,  $\mathbf{r}(s_1) = \mathbf{r}(s_0) + \mathbf{r}'(s_0)(s_1 - s_0) + \dots$ . Dal momento che la pendenza di  $\mathbf{r}(s_0)$  in corrispondenza di  $s_0$ , è assunta parallela a  $\boldsymbol{\varepsilon}_1(\mathbf{r}(s_0))$ , è sempre possibile trovare un numero  $\alpha$  ( con  $0 < |\alpha| \ll 1$  ) in modo tale che  $\mathbf{r}'(s_0)(s_1 - s_0) \sim \alpha \boldsymbol{\varepsilon}_1(\mathbf{r}(s_0))$ . Dunque  $\alpha$  è proporzionale allo step di propagazione della linea, che ha generalmente una dimensione predefinita e pari ad una frazione di quella del voxel. Una volta scelto il suo valore, si può scrivere:

$$\mathbf{r}(s_1) \sim \mathbf{r}(s_0) + \alpha \boldsymbol{\varepsilon}_1(\mathbf{r}(s_0)).$$

E' quindi possibile stimare  $\mathbf{r}(s_1)$  dai valori di  $\mathbf{r}(s_0)$  e di  $\alpha \boldsymbol{\varepsilon}_1(\mathbf{r}(s_0))$ . Questa procedura può essere ripetuta a partire dal nuovo punto  $\mathbf{r}(s_1)$  e può essere iterata per predire la posizione di punti discreti lungo la traiettoria della fibra  $\mathbf{r}(s)$ .

Sebbene il metodo di Eulero sia semplice da applicare, è accurato solo al primo ordine ed è perciò soggetto all'accumulazione di grossi errori. Sono dunque preferibili metodi numerici che usano derivate di ordine superiore al primo ( ad esempio Runge-Kutta ) e quindi permettono di approssimare la curva della fibra in modo più preciso ( Basser et al., 2000 ). Inoltre il metodo di Eulero, come detto, ha una dimensione dello step fissa che, se non scelta in modo adeguato, può portare alla generazione di traiettorie instabili e poco accurate, in particolare quando l'andamento della fibra presenta dei cambi di direzione bruschi, con un raggio di curvatura ridotto ( vedi Fig. 2.1.4.3 ). Anche per questa ragione metodi, come quello di Runge-Kutta, che propagano la linea della fibra con uno step la cui dimensione si adatta al raggio di curvatura della traiettoria, generalmente offrono prestazioni migliori rispetto al metodo di Eulero.

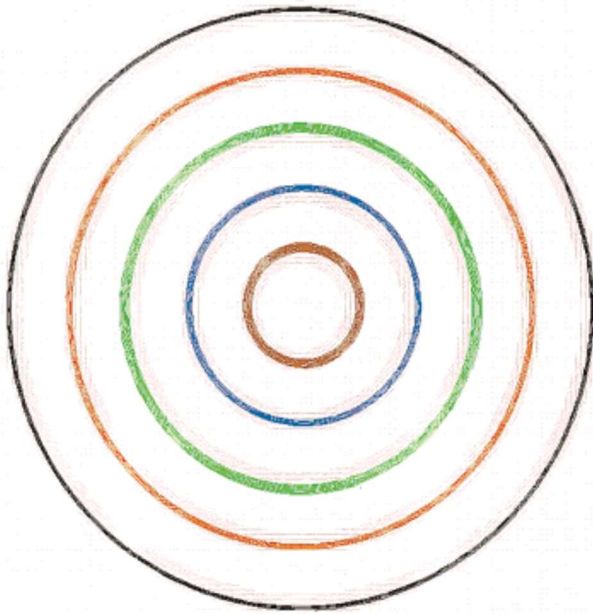


Fig. 2.1.4.3. Traiettorie delle fibre  $\mathbf{r}(s)$  calcolate da un campo del tensore di diffusione sintetico che consiste di anelli concentrici in cui l'autovettore primario  $\boldsymbol{\varepsilon}_1(\mathbf{r}(s))$  è orientato secondo una direzione circonferenziale. Le traiettorie, rappresentate con colori diversi, sono fatte partire da un singolo punto collocato in ciascun anello e propagate per 20 rivoluzioni. L'accuratezza degrada al diminuire del raggio di curvatura come evidenziato da una crescente larghezza delle traiettorie ricostruite. ( Basser et al., 2000 )

Affinchè questi metodi numerici siano implementabili è necessario effettuare un'interpolazione dei dati pesati in diffusione.

E' possibile, ad ogni nuovo step, interpolare direttamente l'orientazione dell'autovettore principale sulla base delle orientazioni degli autovettori principali dei voxel confinanti, come nell'esempio illustrativo mostrato in Fig. 2.1.4.4.

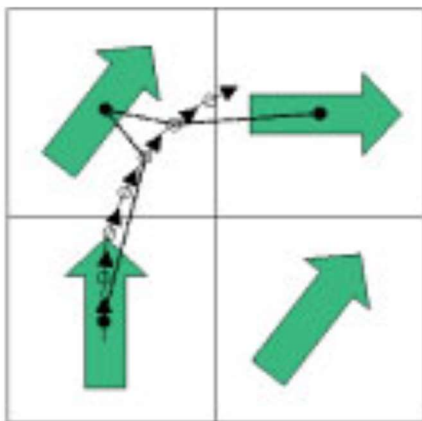


Fig. 2.1.4.4. Esempio di un approccio di interpolazione per effettuare la propagazione della linea. Le frecce grosse ( verdi ) rappresentano il vettore dell'asse principale di diffusione. Per ogni step è calcolata una media pesata con la distanza dei vettori dei 2 voxel più vicini alla nuova coordinata. ( Mori e Van Zijl, 2002 )

In alternativa si può interpolare il tensore di diffusione, da cui viene ricavata l'orientazione dell'autovettore principale in corrispondenza delle coordinate del nuovo punto. Anche se fin qui si è considerato, come riferimento per la direzione predominante delle fibre in ciascun voxel, l'autovettore principale ottenuto tramite DTI, il discorso può essere esteso anche alla CSD. In tal caso però l'interpolazione è applicata ai coefficienti della serie armonica sferica dell'ODF, da cui è poi possibile ottenere l'orientazione della fibra andandone ad individuare i picchi tramite algoritmi iterativi di minimizzazione del gradiente ( Tournier et al., 2012 ). Questo permette dunque una stima del tensore ( nel caso della DTI ) o dell'ODF ( nel caso della CSD ) in un punto arbitrario all'interno del volume dell'immagine ( non solo il centro di un voxel ).

Oltre che con l'interpolazione è possibile ottenere una rappresentazione continua dei dati pesati in diffusione tramite l'approssimazione. L'approssimazione usa un set di funzioni B-spline che si adattano ai dati sperimentali discreti affetti da rumore nel senso dei minimi quadrati, proprio come la regressione

lineare adatta la linea ad un set di punti discreti affetti da rumore ( Basser et al., 2000 ). L'interpolazione invece usa un set di funzioni B-spline che sono vincolate a passare attraverso tutti i dati discreti del tensore affetti da rumore. L'approssimazione consente perciò di ottenere una rappresentazione continua dei dati del tensore di diffusione in cui gli effetti del rumore sono meno marcati rispetto all'interpolazione e quindi di ricavare una ricostruzione del tratto migliore, in quanto più ricca di fibre ( vedi Fig. 2.1.4.5 ).

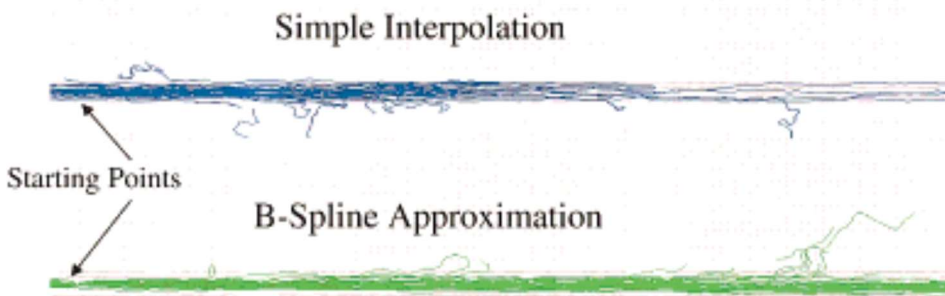


Fig. 2.1.4.5. Ricostruzione di un tratto di fibre dritto simulato. Le traiettorie del tratto di fibre simulato,  $\mathbf{r}(s)$ , sono calcolate da 50 realizzazioni differenti di rumore campi del tensore di diffusione sintetici. La ricostruzione del tratto è meno accurata e robusta quando si usano dati del tensore interpolati ( in alto ) piuttosto che approssimati ( in basso ). Infatti nel caso dell'interpolazione molte delle traiettorie ricostruite non riescono a ripercorrere l'intera lunghezza delle fibre. ( Basser et al., 2000 )

Ciononostante sia l'interpolazione che l'approssimazione possono introdurre connessioni errate tra tratti che non esistono anatomicamente. Nel tentativo di rendere continuo il campo del tensore di diffusione nelle regioni di materia bianca, tratti di fibre separati da pochi voxel potrebbero essere collegati o fusi. In questo modo si formano collegamenti artefattuali che fanno saltare la traiettoria ricostruita da un tratto ad un altro.

In generale, la tecnica che si basa sull'interpolazione ( interpolated streamlines ) risulta più accurata rispetto alla tecnica di ricostruzione continua ( FACT ) quando la curvatura della linea da ricostruire è elevata rispetto alla risoluzione dell'immagine ( Mori e Van Zijl, 2002 ). Se, dunque, la risoluzione è bassa e nel percorso ricostruito sono presenti degli andamenti irregolari, le tecniche di interpolazione offrono un vantaggio in accuratezza. Dall'altro lato, se la risoluzione è sufficientemente alta, le tecniche che non interpolano ( FACT ) permettono un calcolo più rapido della traiettoria. Per esempio, usando immagini con una risoluzione  $1 \times 1 \times 3$  mm, la porzione del fascio cortico-spinale compresa tra il ponte e la corteccia motoria presenta un angolo medio piccolo di  $7.8^\circ \pm 5.8^\circ$  ( deviazione standard ) tra i voxel collegati, per cui l'effetto dell'interpolazione sarebbe minimale.

#### 2.1.4.2 Criteri di arresto

La propagazione della linea deve essere ad un certo punto interrotta. Esistono fondamentalmente 2 criteri di arresto.

Il primo si basa sulla FA: in una regione con FA bassa, come la materia grigia, non è presente un'orientazione coerente delle fibre nei singoli voxel e l'orientazione dell'autovettore primario ( nel caso della DTI ) o del picco dell'ODF ( nel caso della CSD ) sono maggiormente sensibili agli effetti del rumore. Poiché, come già detto precedentemente, la FA della materia grigia è tipicamente compresa tra 0.1 e 0.2, un semplice criterio di interruzione è quello di impostare una soglia minima sulla FA pari a 0.2 così da impedire che la ricostruzione del tratto entri in regioni di materia grigia dove l'orientazione delle fibre non è ben definita ( Mori e Van Zijl, 2002 ). Dal momento però che una delle cause maggiori di una FA ridotta è

l'intersezione tra orientazioni distinte di fibre, una soglia su tale parametro farebbe in modo che le traiettorie ricostruite si interrompano nelle regioni in cui tratti diversi si incrociano. Dunque, almeno per quanto riguarda la CSD, anziché usare una soglia sulla FA, risulta più opportuno terminare una fibra se non è presente nell'ODF alcun picco significativo, ovvero con un'ampiezza superiore ad una soglia prefissata ( Tournier et al., 2012 ). Tale soglia deve essere scelta in modo da scartare picchi spuri, che potrebbero essere stati introdotti dal rumore, ed al contempo in modo da preservare le orientazioni di fibre reali. Dunque una soglia sull'ampiezza dell'ODF più alta porta ad una delineazione più ristretta del tratto di interesse perché l'algoritmo della trattografia non segue più le direzioni con bassa ampiezza. Al contrario una soglia sull'ODF più bassa introduce molte fibre spurie, perché l'algoritmo ora può seguire direzioni con un'ampiezza molto ridotta, molte delle quali sono indotte dal rumore, come si può vedere in Fig. 2.1.4.6.

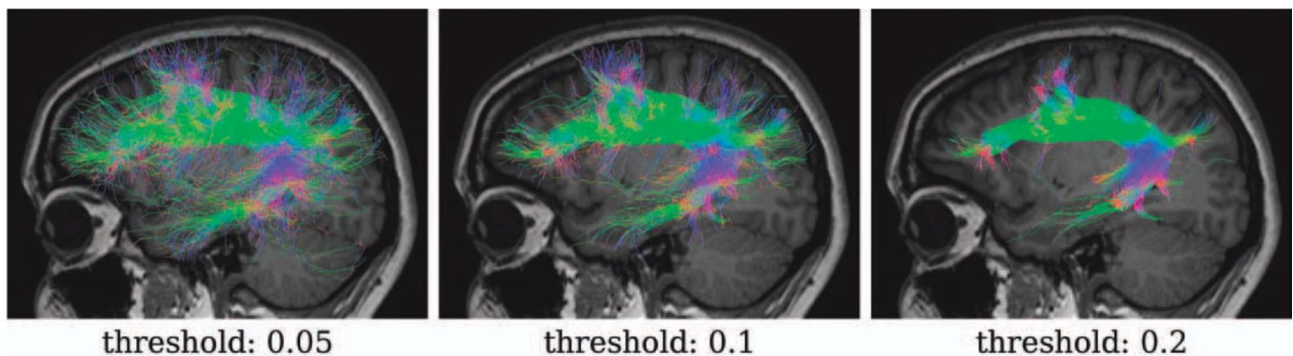


Fig. 2.1.4.6. Effetto della soglia sull'ampiezza dell'ODF nel caso della ricostruzione del fascicolo arcuato. L'uso di una soglia piccola introduce molte fibre spurie ( pannello a sinistra ), mentre una soglia alta determina la scomparsa di molte fibre altrimenti plausibili ( pannello a destra ). ( Tournier et al., 2012 )

Un altro importante criterio di terminazione è l'angolo massimo tra 2 segmenti di fibra consecutivi. Lo scopo di tale criterio è quello di impostare una soglia sull'orientazione che impedisca un cambio di direzione troppo brusco e non naturale durante la propagazione della linea ( Tournier et al., 2012 ). Alternativamente, la soglia massima sull'angolo può essere espressa come soglia minima sul raggio di curvatura, che corrisponde al raggio della circonferenza definita dai 3 vertici di 2 segmenti successivi della fibra ricostruita, come illustrato in Fig. 2.1.4.7.

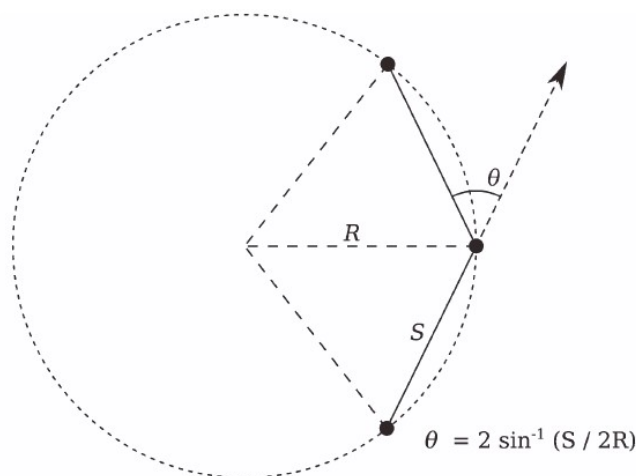


Fig. 2.1.4.7. Relazione tra raggio di curvatura R, dimensione dello step S, angolo  $\theta$  tra step consecutivi. ( Tournier et al., 2012 )

La relazione tra  $\theta$ , l'angolo tra 2 segmenti consecutivi, ed  $R$ , il raggio di curvatura, è:

$$\theta = 2 \sin^{-1} \left( \frac{S}{2R} \right)$$

La scelta della soglia minima sul raggio di curvatura ( o in modo equivalente della soglia massima sull'angolo ) influenza in maniera non trascurabile i risultati trattografici. L'uso di una soglia alta sul raggio di curvatura implica che sono consentiti angoli più piccoli tra step consecutivi. Questo impedisce all'algoritmo di ricostruire tratti con una curvatura elevata e risulta in una sotto-rappresentazione delle branche più piccole del tratto ( Tournier et al., 2012 ). Al contrario l'uso di una soglia bassa sul raggio di curvatura permette angoli maggiori tra 2 step consecutivi, consentendo all'algoritmo di seguire traiettorie non realistiche ( vedi Fig. 2.1.4.8). Questo è particolarmente vero nel caso in cui la soglia sul raggio di curvatura è impostata ad un valore paragonabile alla dimensione dello step.

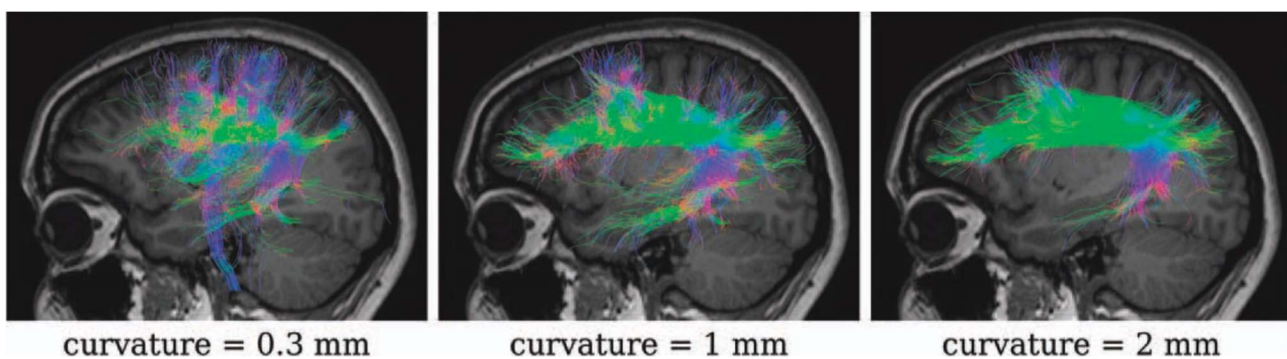


Fig. 2.1.4.8. Effetto della soglia sul raggio di curvatura nel caso della ricostruzione del fascicolo arcuato. Una soglia bassa sul raggio di curvatura aumenta il numero di fibre spurie ( pannello a sinistra ). Una soglia alta impedisce all'algoritmo di seguire molte delle branche più piccole a causa dell'alta curvatura. ( Tournier et al., 2012 )

La soglia sul raggio di curvatura ( o sull'angolo ) deve essere scelta oltre che in base alle traiettorie dei tratti di interesse anche in base alla risoluzione dell'immagine. Una risoluzione di 1-3 mm è abbastanza alta da ricostruire fedelmente la curvatura delle traiettorie dei maggiori tratti nel tronco encefalico e le fibre di associazione cortico-corticali che collegano le regioni funzionali del cervello. Invece per tratti più piccoli che presentano traiettorie altamente convolute, come le fibre a U sotto-corticali, la stessa risoluzione potrebbe essere grossolana per rappresentare correttamente le fibre ricostruite.

#### 2.1.4.3 Risultati trattografici errati dovuti al rumore e agli effetti del volume parziale

Anche assumendo idealmente che non ci siano errori nel processo di misura del tensore di diffusione ( per la DTI ) o dell'ODF ( per la CSD ), ci sono comunque 2 fattori che possono alterare la trattografia. Uno è il rumore, l'altro è l'effetto del volume parziale tra diversi tipi di tessuto o tipi di fibre. L'effetto del rumore è maggiore per tecniche di propagazione della linea ( FACT, interpolated streamlines ) ed è più piccolo per tecniche che usano processi di minimizzazione dell'energia o di regolarizzazione. Questo perché nelle tecniche di propagazione della linea gli errori dovuti al rumore si accumulano al procedere della propagazione ( Mori e van Zijl, 2002 ). Gli effetti del volume parziale sono direttamente correlati a quelli del rumore perché la risoluzione dell'immagine deve essere aumentata affinché siano ridotti, portando però ad un SNR inferiore. Un aumento del SNR tramite una post-elaborazione risulterebbe in una riduzione della risoluzione, che aumenterebbe nuovamente gli effetti del volume parziale. Uno degli effetti indesiderati dovuto al rumore consiste in una deviazione improvvisa della traiettoria ricostruita che la fa passare in un



altro tratto discostandola dall'andamento reale della fibra. Per cercare di limitare il più possibile questi problemi è utile sfruttare ROI multiple in AND nel processo di selezione di uno specifico tratto.

#### 2.1.4.4 Approccio con ROI multiple

L'uso di più ROI in AND impone un vincolo significativo nella ricostruzione del tratto, riducendo così la probabilità di occorrenza di risultati errati. Se è usata una singola ROI anziché 2, il risultato conterrà con maggiore probabilità non solo il tratto di interesse, ma anche altri tratti. Alcune fibre potrebbero essere errate a causa degli effetti del rumore o del volume parziale ( falsi positivi ), altre potrebbero essere traiettorie reali di tratti che condividono la stessa ROI. Questi contributi non desiderati possono essere ridotti efficacemente posizionando una seconda o anche una terza ROI in AND, nota la traiettoria generale del tratto di interesse ( Mori e Van Zijl, 2002; Huang et al., 2004 ). Infatti una volta che la fibra ricostruita devia dalla traiettoria reale a causa del rumore o del volume parziale, è molto improbabile che possa ritornare sulla traiettoria corretta.

Lo studio di Huang et al. (2004) offre dei confronti quantitativi rispetto alla ricostruzioni di streamline valide con 2 ROI in AND rispetto ad una sola ROI al variare del SNR. Come mostrato in Fig. 2.1.4.9, questi autori analizzano la commissura anteriore (AC) in un preparato post mortem di ratto, ponendo una ROI #1 e aggiungendo una ROI #2 di ulteriore selezione nell'emisfero opposto. La Fig. 2.1.4.9 mostra a titolo esemplificativo solo poche (17) fibre generate dai soli seed nella ROI #1, che con alto SNR vengono tutte confermate dal passaggio per la ROI #2.

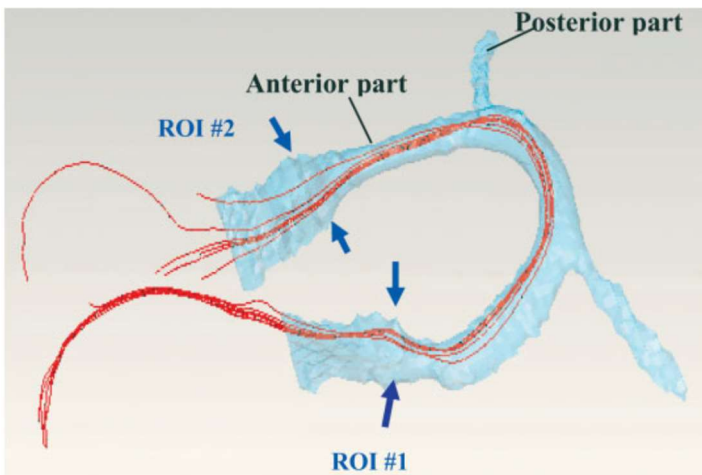


Fig. 2.1.4.9. Posizione delle 2 ROI usate per selezionare la AC. La ROI #2 è collocata nell'emisfero opposto a quello della ROI #1 per rivelare l'intera traiettoria della parte anteriore della AC. Le linee rosse rappresentano le fibre ricostruite, mentre la superficie blu in rendering rappresenta la AC ricostruita tramite segmentazione di un'immagine pesata in T<sub>2</sub>. ( Huang et al., 2004 )

Come illustrato in Fig. 2.1.4.10, il passaggio a seed in tutti i voxel del metodo "a forza bruta" il numero di fibre aumenta e il problema della selezione diventa ancora più critico. In particolare si nota che l'utilizzo di 2 ROI in AND consente di mantenere trascurabile il numero di streamline riconosciute come invalide (i.e., fuori dal contesto anatomico previsto) ad una successiva analisi manuale. Per contro il numero di streamline ricostruito varia drasticamente col valore di SNR, da nessuna per SNR<10 ad oltre 600 per SNR>40. Si vede inoltre che una soglia sulla curvatura o angolo di curvatura massimo (in figura "orientation threshold") elimina un gran numero di streamline: il punto di salita da zero è spostato a circa SNR=27 e per alto SNR permane una riduzione di circa un ordine di grandezza.

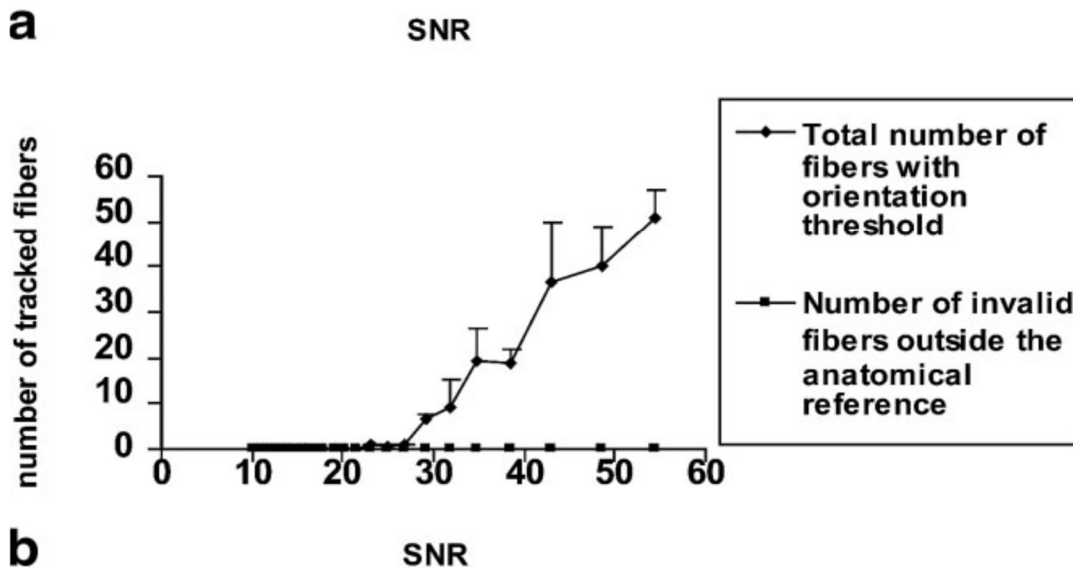
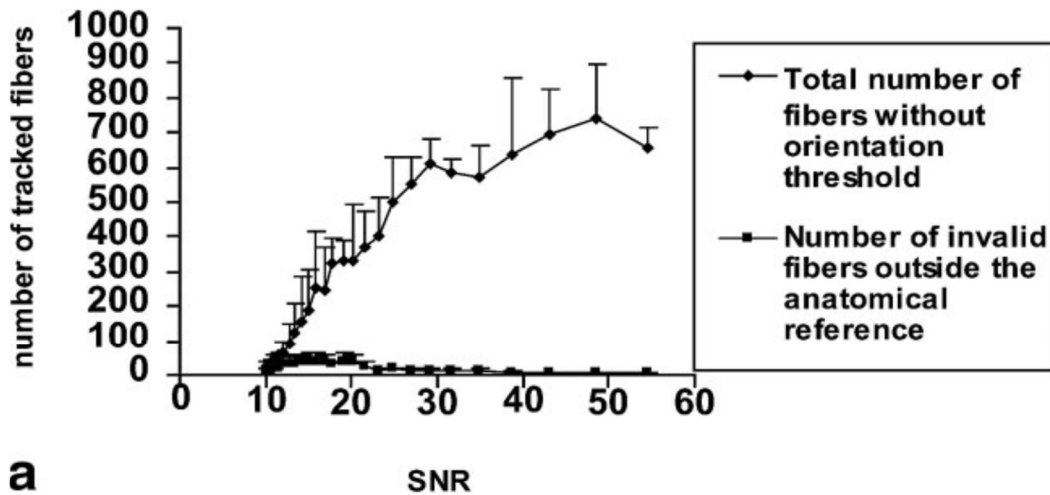


Fig. 2.1.4.10. Numero di fibre con diversi livelli di SNR per l'approccio con 2 ROI abbinato a quello della forza bruta (a) senza e (b) con soglia massima sull'angolo di curvatura. ( Huang et al., 2004 )

Oltre al numero totale di fibre è contato anche il numero di fibre valide ( ovvero le fibre che sono interamente contenute all'interno della AC definita tramite segmentazione di immagini pesate in  $T_2$  ). In questo modo è possibile calcolare il rapporto tra il numero di fibre valide ed il numero totale di fibre. Come si può vedere dalla Fig. 2.1.4.10, il numero di fibre non valide aumenta quando il SNR diventa minore di 20, senza l'uso di alcuna soglia massima sull'angolo di curvatura. Quando invece è applicata una soglia il numero di fibre non valide è sempre nullo indipendentemente dal SNR.

La Fig. 2.1.4.11 mostra la relazione tra la percentuale di fibre valide ed il SNR per l'approccio con 2 ROI con e senza soglia massima sull'angolo di curvatura e per l'approccio con una singola ROI con soglia massima sull'angolo di curvatura. L'approccio con 2 ROI e sogliatura presenta una validità del 100%. Indipendentemente dal SNR si può notare come la combinazione di 2 ROI sia il criterio determinante nel mantenere alta la percentuale di streamline valide, approssimando il 100% per  $SNR > 25$ . Per contro, una singola ROI dimostra risultati mediocri anche per SNR elevati.

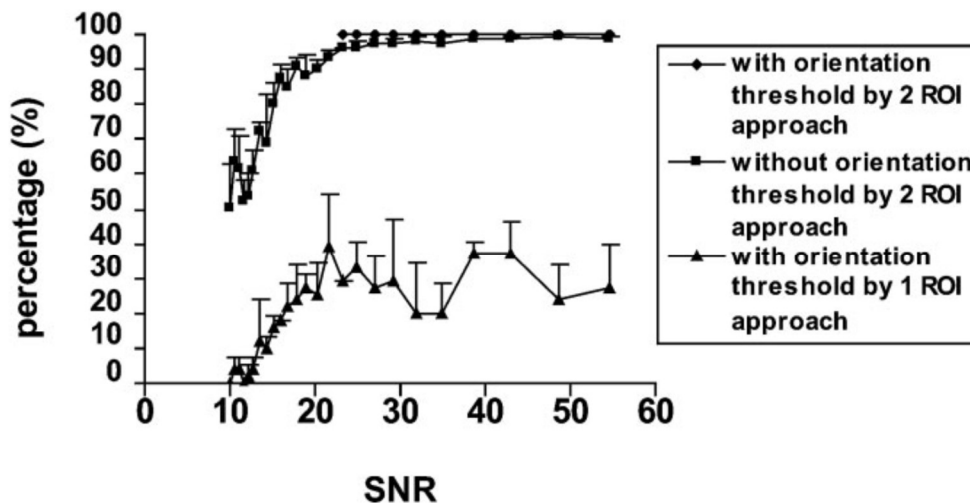


Fig. 2.1.4.11. Percentuale di fibre valide in funzione del SNR. ( Huang et al., 2004 )

Alla luce dei risultati ottenuti da Huang et al. si può quindi concludere che l'approccio con 2 o più ROI in AND ( abbinato con quello a forza bruta ) è generalmente più stabile e robusto nei confronti degli effetti del rumore rispetto all'approccio con una singola ROI: in particolare il numero totale di fibre selezionate e la percentuale di fibre valide diminuiscono al diminuire del SNR per entrambi gli approcci, ma con l'approccio con 2 o più ROI la percentuale di fibre valide ( effettivamente appartenenti al fascio di interesse ) rimane molto più elevata anche per valori di SNR bassi rispetto all'approccio con una singola ROI. Oltre a ciò l'approccio con 2 o più ROI è meno sensibile alle variazioni delle dimensioni, delle forme e delle posizioni delle ROI risultando quindi più riproducibile e meno soggetto alla variabilità inter-operatore rispetto all'approccio con una singola ROI.

Oltre che con l'uso di ROI multiple in AND, la variabilità interoperatore può essere ulteriormente ridotta avvalendosi di ROI definite in uno spazio standard ( MNI ) ed applicate in modo uguale ( non variandone né la posizione né la forma ) ad esempio alla trattografia ( registrata in spazio standard ) di uno stesso soggetto in istanti temporali diversi, oppure alle trattografie di più soggetti, come verrà meglio spiegato nei capitoli immediatamente successivi.

## 2.2 METODI DI SELEZIONE DEI FASCI: STRATEGIE DI DISEGNO DELLE ROI E DELLE ROI NOT

In questo capitolo sono descritti nel dettaglio i metodi di selezione delle fibre virtuali (streamlines) al fine di comporre una rappresentazione dei tratti congruente con la specifica definizione anatomica. È utile qui ricordare che gli algoritmi di ricostruzione delle streamlines operano mediante i parametri di opportune modellazioni dei dati di DWI (nel nostro caso, consideriamo DTI e CSD) e ricostruiscono un gran numero di fibre “a forza bruta”, ovvero con un punto di partenza (seed) posto in ogni voxel. Ne risulta uno spazio saturo di streamlines e, per tal motivo, la separazione dei singoli tratti rappresenta un passaggio essenziale e delicato per l'utilizzo clinico della trattografia.

Per ciascun fascio/tratto considerato in questo lavoro (vedi par. 1.2 nell'introduzione) sono stati analizzati e implementati 3 metodi di selezione ricavati da altrettanti lavori di riferimento presenti nella letteratura ( Catani et al., 2008; Jellison et al., 2004; Wakana et al., 2003 ). Fanno eccezione il corpo calloso ed il fascicolo uncinato per i quali è stato possibile utilizzare solo 2 dei 3 metodi; in particolare: corpo calloso (Catani et al., 2008; Jellison et al., 2004 ); fascicolo uncinato (Catani et al., 2008; Wakana et al., 2003 ).

I metodi di selezione differiscono in base al numero di ROI usate in AND e alla loro disposizione sulla mappa FA. Di conseguenza ogni metodo produce una ricostruzione trattografica di un certo fascio, che è differente da quelle degli altri metodi. Nei confronti oggetto di questa tesi, si verificheranno sia le differenze nella inclusione di fibre realmente del fascio (che in linea di principio si attendono limitate, vista la vasta applicazione dei 3 metodi considerati) che quelle legate a fibre spurie ( ovvero non realmente appartenenti al fascio di interesse ) presenti, facilmente più sensibili.

A causa di ciò, risulta pertanto necessario l'utilizzo di ROI NOT che rimuovano tali fibre spurie. Tipicamente, tale operazione di “pulizia” è compiuta manualmente ad-hoc per il singolo soggetto. Qui si intende, per contro, definire delle ROI NOT indipendenti dal soggetto, in modo da automatizzare la procedura. Si è inoltre imposto il vincolo di definire ROI NOT che fossero in grado di ripulire adeguatamente le fibre spurie per ciascuno dei metodi considerati e pure indipendentemente dal modello (DTI o CSD) considerato.

Tale obiettivo richiede una validazione su una coorte di soggetti (validation set) differente da quella (training-set) sulla quale le ROI di inclusione (da qui in poi, semplicemente “ROI”) tratte dalla letteratura sono state implementate, aggiungendo le necessarie ROI NOT, sulle quali la letteratura non dava alcuna indicazione.

Pertanto, sia le ROI che le ROI NOT sono state definite e accuratamente rifinite sulle mappe FA di 20 soggetti sani ( training set ) in modo da ricostruire correttamente e fedelmente all'anatomia nota i fasci considerati per l'intero training set. Per un determinato fascio, le ROI sono peculiari di ciascun metodo di selezione, come detto prima, ma non variano in base al modello di analisi dei dati DWI ( CSD o DTI ).

Per contro, come anticipato, si sono definite delle ROI NOT valide per ciascun metodo di selezione e per entrambi i modelli considerati. A tal fine, per ciascuno dei fasci considerati è stato necessario costruire una o più ROI NOT che fossero l'unione di tutte le “zone proibite” che era necessario includere a secondo del metodo (ovvero delle ROI di inclusione), del modello e, infine, delle differenze soggettive. Un'altra differenza tra ROI e ROI NOT è che le prime sono definite sulla base dei citati lavori, mentre le seconde sono state disegnate in modo del tutto empirico, non avendo alcun lavoro di riferimento, ma guardando alle fibre spurie ottenute in seguito all'applicazione delle ROI. Le ROI NOT hanno perciò richiesto un lavoro

di rifinitura maggiore rispetto alle ROI in modo da rimuovere le fibre spurie per tutti i soggetti del training set.

Le ROI e le ROI NOT sono definite nello spazio standard MNI ( vedi par. 2.3.3 ), dove le differenze di forma e di dimensione tra le mappe FA degli encefali sono minimizzate, così che possano essere applicate alle trattografie, registrate nel medesimo spazio MNI, in modo automatico, svincolandosi dalla variabilità individuale di soggetti sia sani che patologici.

Di seguito per ciascun fascio considerato è mostrata la disposizione delle ROI sulla mappa FA secondo ciascuno dei metodi di selezione previsti, come illustrato negli articoli di riferimento ( Catani et al., 2008; Jellison et al., 2004; Wakana et al., 2003 ). È poi descritto a parole come è delineata la ROI NOT e quali sono i principali fasci di fibre spurie che essa rimuove.

Prima di passare alla presentazione dettagliata dei tre metodi (due, per corpo calloso e fascicolo uncinato) è utile discutere i diversi approcci generali che distinguono i tre autori rispettivamente. Essenzialmente, tutti e tre i lavori propongono di delineare le ROI su viste tomografiche opportune della mappa di FA, avvalendosi del codice colore standard circa la direzione delle fibre: rosso per latero-laterale, verde per fronto-occipitale; blu per cranio-caudale. Trattandosi di una codifica consolidata, nel seguito si parlerà in breve di fibre “rosse”, “verdi” e “blu”, intendendo i relativi orientamenti. Si noti, inoltre, che il codice colore prevede di rappresentare l'opportuno mix RGB nel caso di orientamenti inclinati, e.g., rosso+verde=giallo per fibre trasversali con orientazione intermedia fra latero-laterale e fronto occipitale. Nel prosieguo, comunque, questo non è un problema in quanto gli autori collocano le ROI generalmente in posizioni anatomiche dove le fibre sono ben orientate secondo gli assi ortogonali.

Le differenze fra i 3 approcci risiedono principalmente nella scelta dei piani di sezione utilizzati nella definizione delle ROI:

Catani et al. (2008) propongono 1 ROI ( per fascicolo arcuato, corpo calloso, cingolo e fascio cortico-spinale ) oppure 2 ROI in AND ( per fascicolo longitudinale inferiore, fascicolo occipito-frontale inferiore e fascicolo uncinato ) disposte sempre su sezioni trasversali.

Jellison et al. (2004) propongono un numero variabile ( da 1 a 3 ) di ROI in AND collocate rispettivamente su sezioni tra loro ortogonali. In questo lavoro non è contemplata la ricostruzione del fascicolo uncinato.

Wakana et al. (2003) propongono 3 ROI in AND collocate rispettivamente su sezioni ortogonali ( coronale, trasversale, sagittale ) per tutti i fasci, tranne il fascio cortico-spinale ( per il quale sono usate 3 ROI in AND, tutte collocate su sezioni trasversali ) e il fascicolo longitudinale inferiore ( per il quale sono usate 2 ROI in AND, una collocata su una sezione trasversale, l'altra su una sezione coronale ). In questo lavoro non è contemplata la ricostruzione del corpo calloso.

### 2.2.1 Fascicolo arcuato ( ARC )

Il fascicolo arcuato è ricostruito con 3 metodi di selezione: Catani, Jellison, Wakana.

#### Metodo di Catani

Per selezionare le fibre del fascicolo arcuato il metodo di Catani prevede l'utilizzo di una singola ROI posizionata su più sezioni trasversali ( MNI da 39 a 31 ) della mappa FA. Sulle sezioni ai livelli superiori ( MNI da 39 a 33 ) è selezionata la porzione fronto-parietale del fascicolo, costituita da fibre verdi che corrono lateralmente alle fibre di proiezione blu della corona radiata superiore. La componente più laterale del fascicolo è costituita da fibre rosse che proiettano verso la corteccia perisilviana ( vedi Fig. 2.2.1.1 ).

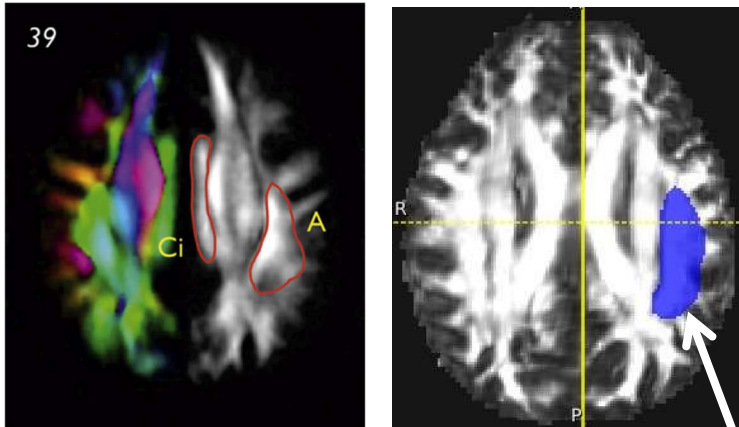


Fig. 2.2.1.1. ROI trasversale ( parte superiore ). A sinistra: una delle sezioni trasversali superiori della mappa FA a colori, situata appena sopra il corpo del corpo calloso ( MNI 39 ) su cui è visibile la porzione fronto-parietale ( A ) del fascicolo ( Catani e De Schotten, 2008 ). A destra: sezione trasversale superiore della mappa FA di un soggetto del training set. La ROI ( in blu, indicata dalla freccia ) è delineata secondo una forma a mezzaluna intorno alle fibre della porzione fronto-parietale dell'arcuato.

Su una singola sezione ad un livello inferiore ( MNI 31 ) invece è selezionato lo stelo temporale del fascio, nel quale le fibre della porzione fronto-parietale continuano, dopo aver girato attorno alla fessura laterale silviana in corrispondenza della giunzione temporo-parietale, assumendo una direzione prevalentemente verticale e dunque un colore blu sulla mappa FA ( vedi Fig. 2.2.1.2 ).

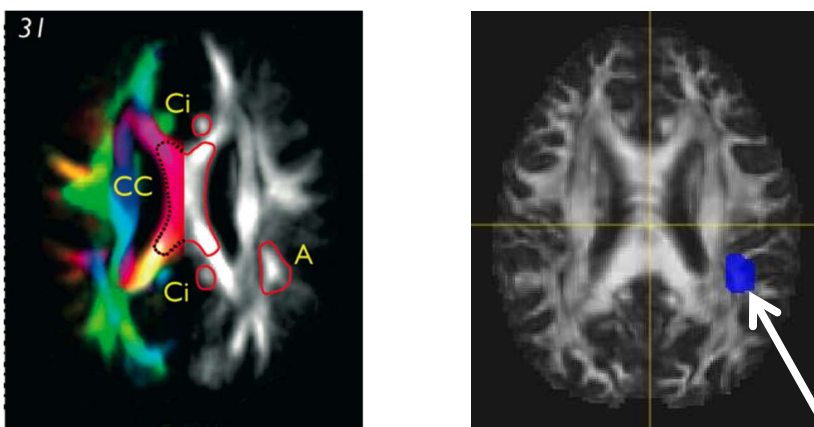


Fig. 2.2.1.2. ROI trasversale ( parte inferiore ). A sinistra: sezione trasversale inferiore della mappa FA a colori ( MNI 31 ) su cui è visibile lo stelo temporale ( A ) del fascicolo arcuato ( Catani e De Schotten, 2008 ).

A destra: sezione trasversale inferiore della mappa FA di un soggetto del training set. La ROI ( in blu, indicata dalla freccia ) seleziona le fibre dello stelo temporale del fascicolo.

### Metodo di Jellison

Per selezionare il fascicolo arcuato il metodo di Jellison prevede l' utilizzo di 2 ROI in AND. Una ROI è posizionata su una sezione coronale della mappa FA a colori a livello del corpo del corpo calloso in modo da selezionare la porzione fronto-parietale del fascicolo, costituita da fibre verdi collocate lateralmente alle fibre blu della corona radiata e superiormente al claustrum ( in nero, in quanto struttura di materia grigia ) ( vedi Fig. 2.2.1.3 ).

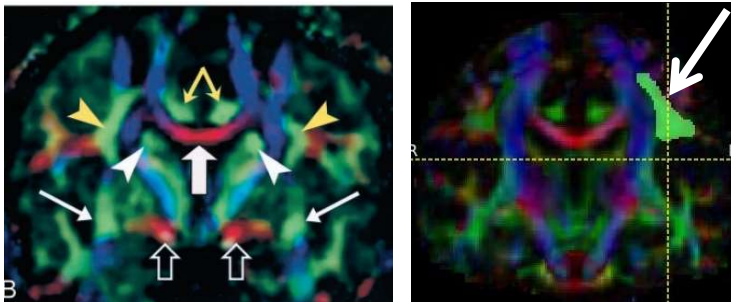


Fig. 2.2.1.3. ROI coronale. A sinistra: sezione coronale della mappa FA a colori a livello del corpo del corpo calloso. La porzione fronto-parietale del fascicolo arcuato è indicata dalle punte di freccia gialle ( Jellison et al., 2004 ). A destra: sezione coronale della mappa FA a colori di un soggetto del training set su cui la ROI coronale ( in verde, indicata dalla freccia ) prende la porzione fronto-parietale del fascicolo arcuato.

L'altra ROI è invece posizionata su una sezione sagittale della mappa FA a colori così da selezionare sia le fibre verdi della porzione fronto-parietale del fascicolo che le fibre blu dello stelo temporale ( vedi Fig. 2.2.1.4 ).

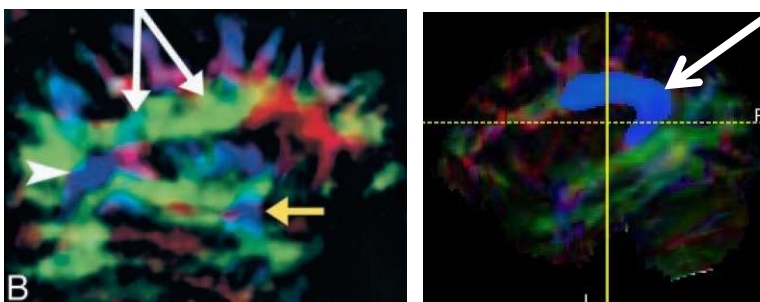


Fig. 2.2.1.4. ROI sagittale. A sinistra: sezione sagittale della mappa FA a colori. La porzione fronto-parietale è indicata dalla coppia di frecce bianche. Lo stelo temporale invece è indicato dalla punta di freccia bianca ( Jellison et al., 2004 ). A destra: sezione sagittale della mappa FA a colori di un soggetto del training set. La ROI sagittale ( in blu, indicata dalla freccia ) comprende sia la porzione fronto-parietale che lo stelo temporale del fascicolo arcuato.

### Metodo di Wakana

Per selezionare il fascio arcuato il metodo di Wakana si avvale di 3 ROI in AND, una posizionata su una sezione trasversale della mappa FA a colori in modo simile alla ROI trasversale ( parte superiore ) di Catani ( vedi Fig. 2.2.1.1 ), un'altra posizionata su una sezione coronale in modo simile alla ROI coronale di Jellison (

vedi Fig. 2.2.1.3 ), un'altra ancora posizionata su più sezioni sagittali in modo simile alla ROI sagittale di Jellison ( vedi Fig. 2.2.1.4 ).

## ROI NOT

La ROI NOT definita per il fascicolo arcuato prevede una parete rettangolare trasversale, disposta appena superiormente al fascicolo stesso per eliminare le fibre spurie della corona radiata superiore ( in particolare del fascio cortico-spinale ). Inoltre prevede una parete rettangolare trasversale ed una coronale, posizionate inferiormente alla porzione fronto-parietale del fascio per eliminare le fibre spurie del fascicolo occipito-frontale inferiore e del fascicolo longitudinale inferiore. Infine prevede una parete rettangolare medio-sagittale per eliminare eventuali fibre commissurali che proiettano verso l'emisfero controlaterale.



### 2.2.2 Corpo Calloso (CC)

Il corpo calloso è ricostruito con 2 metodi di selezione: Catani e Jellison.

#### Metodo di Catani

Per la selezione del corpo calloso il metodo di Catani prevede l'utilizzo di una singola ROI disposta su più sezioni trasversali della mappa FA. Sulle sezioni ai livelli superiori ( MNI da 35 a 29 ) è selezionato il corpo del corpo calloso, le cui fibre rosse assumono una forma a farfalla e sono collocate ventralmente rispetto alle fibre verdi del cingolo e medialmente rispetto ai ventricoli ( in nero in quanto contengono fluido cerebro-spinale ) ( vedi Fig. 2.2.2.1 ).

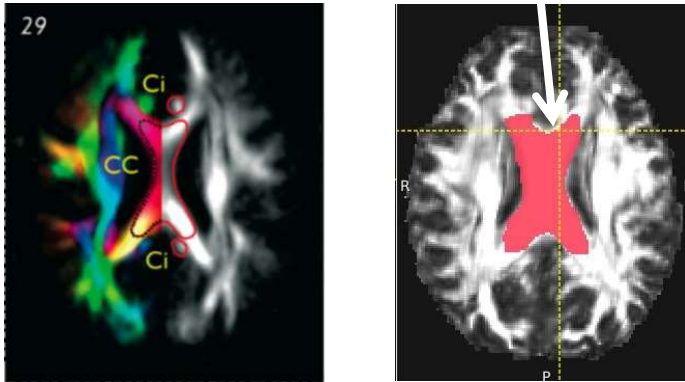


Fig. 2.2.2.1. ROI trasversale ( parte superiore ). A sinistra: una delle sezioni trasversali superiori della mappa FA ( MNI 29 ). Si possono notare le fibre rosse del corpo del corpo calloso ( CC ) e quelle verdi del cingolo ( Ci ) ( Catani e De Schotten, 2008 ). A destra: sezione trasversale superiore della mappa FA di un soggetto del training set, su cui la ROI trasversale ( in rosso, indicata dalla freccia bianca ) è delineata intorno al corpo del corpo calloso.

Sulle sezioni ai livelli inferiori ( MNI da 27 a 1 ) sono selezionati il ginocchio e lo splenio del corpo calloso nei quali il corpo del corpo calloso si separa anteriormente e posteriormente rispettivamente e che assumono entrambi una forma a ferro di cavallo ( vedi Fig. 2.2.2.2 ).

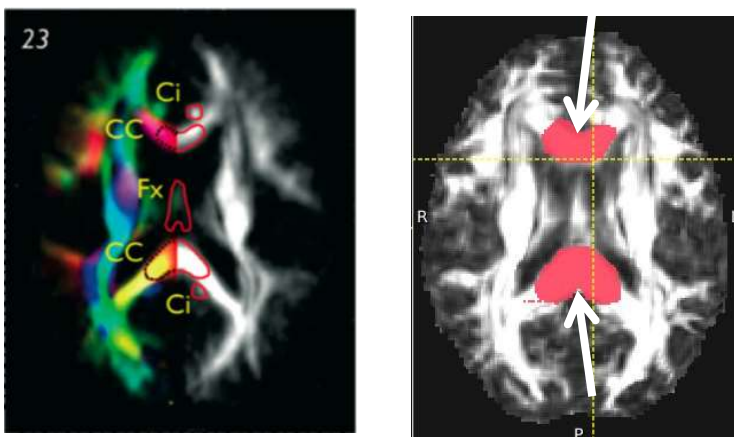


Fig. 2.2.2.2. ROI trasversale ( parte inferiore ). A sinistra: una delle sezioni trasversali inferiori della mappa FA ( MNI 23 ), su cui è possibile osservare anteriormente il ginocchio (CC) e posteriormente lo splenio (CC)( Catani e De Schotten, 2008 ). A destra: sezione trasversale inferiore della mappa FA di un soggetto del training set su cui la ROI trasversale ( in rosso, indicata dalle frecce ) è disegnata in modo da selezionare sia il ginocchio che lo splenio.

## Metodo di Jellison

Il metodo di Jellison seleziona il corpo calloso per mezzo di una singola ROI collocata sul piano medio-sagittale della mappa FA a colori in prossimità del quale le fibre del fascio sono orientate in direzione latero-laterale e perciò assumono un colore rosso ( vedi Fig. 2.2.2.3 ).

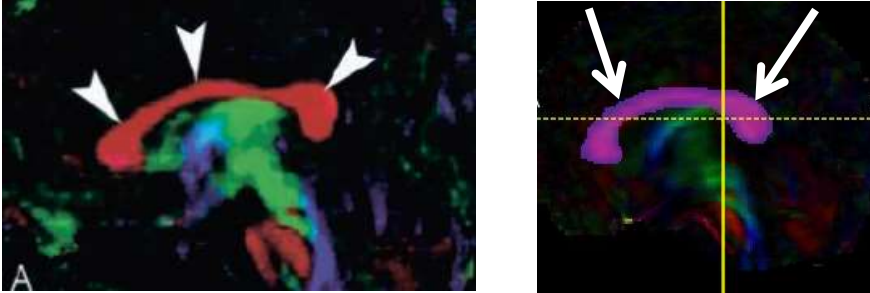


Fig. 2.2.2.3. ROI medio-sagittale. A sinistra: sezione medio-sagittale della mappa FA a colori, su cui si può osservare il corpo calloso nelle sue 3 componenti, indicate dalle punte di freccia ( il ginocchio anteriormente, il corpo centralmente, lo splenio posteriormente ) ( Jellison et al., 2004 ). A destra: sezione medio-sagittale della mappa FA a colori di un soggetto del training set. La ROI ( in viola, indicata dalle frecce bianche ) è disegnata in modo da prendere la sezione del corpo calloso.

## ROI NOT

La ROI NOT del corpo calloso prevede più pareti rettangolari trasversali e coronali collocate inferiormente al corpo del fascio stesso, che servono a rimuovere le fibre spurie del fascicolo occipito-frontale inferiore, del fascicolo longitudinale inferiore e del fascio cortico-spinale. È inoltre costituita da una serie di sezioni coronali e trasversali del cingolo lungo il giro cingolato, che servono a rimuovere le fibre spurie di quest'ultimo fascio.

### 2.2.3 Cingolo (CG)

Il cingolo è ricostruito con 3 metodi di selezione: Catani, Jellison, Wakana.

#### Metodo di Catani

Per selezionare il cingolo il metodo di Catani prevede l'utilizzo di una singola ROI definita su più sezioni trasversali della mappa FA. Sulle sezioni trasversali superiori ( MNI da 43 a 39 ) sono prese le fibre verdi in corrispondenza del giro cingolato situate medialmente alle fibre rosse del corpo calloso e a quelle blu della corona radiata superiore ( vedi Fig. 2.2.3.1 ).

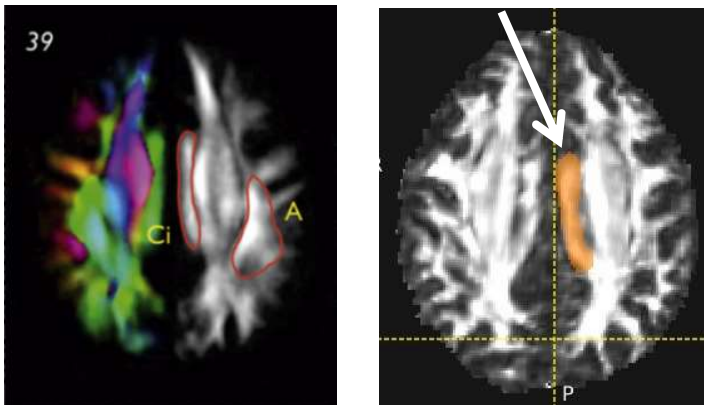


Fig. 2.2.3.1. ROI trasversale ( parte superiore ). A sinistra: una delle sezioni trasversali superiori della mappa FA a colori collocata appena sopra il corpo del corpo calloso ( MNI 39 ). Si possono distinguere le fibre verdi del giro cingolato ( Ci ) ( Catani e De Schotten, 2008 ). A destra: sezione trasversale superiore della mappa FA di un soggetto del training set. La ROI ( in arancione, indicata dalla freccia ) è delineata con una forma a sigaro intorno alle fibre del giro cingolato.

Sulle sezioni trasversali intermedie ( MNI da 37 a 1 ) invece sono prese sia la branca posteriore sia la branca anteriore in cui si separa il cingolo e che corrono entrambe vicino al corpo calloso ( vedi Fig. 2.2.3.2 ).

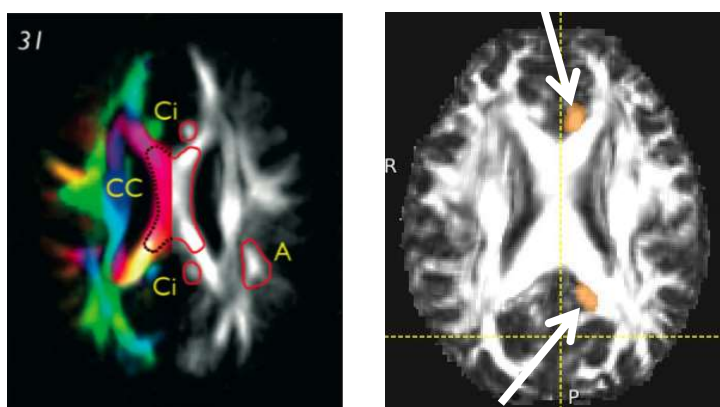


Fig. 2.2.3.2. ROI trasversale ( parte intermedia ). A sinistra: una delle sezioni trasversali intermedie della mappa FA scelta al livello in cui le metà destra e sinistra del corpo calloso ( CC ) si uniscono in corrispondenza della linea medio-sagittale ( MNI 31 ). Le due branche del cingolo sono indicate con la sigla Ci ( Catani e De Schotten, 2008 ). A destra: sezione trasversale intermedia della mappa FA di un soggetto del training set. La ROI ( in arancione, indicata dalle frecce ) è definita sia anteriormente che posteriormente in modo da selezionare entrambe le branche del cingolo.

Sulle sezioni trasversali inferiori ( MNI da -1 a -13 ) infine è presa la sola branca posteriore del cingolo che continua inferiormente nel giro ippocampale, assumendo un colore azzurro a causa dell'orientazione prevalentemente verticale delle fibre, per poi terminare nella parte anteriore del lobo temporale mediale, in prossimità dell'amigdala ( vedi Fig. 2.2.3.3 ).

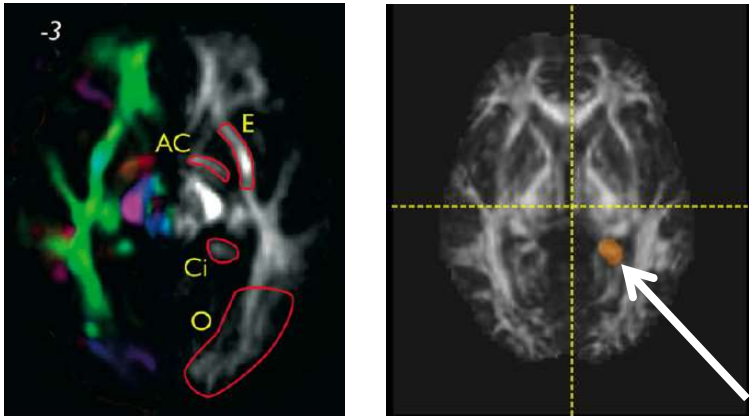


Fig. 2.2.3.3. ROI trasversale ( parte inferiore ). A sinistra: una delle sezioni trasversali inferiori della mappa FA a livello del mesencefalo ( MNI -3 ). La branca posteriore del cingolo è indicata dalla sigla Ci ( Catani e De Schotten, 2008 ). A destra: sezione trasversale inferiore della mappa FA di un soggetto del training set, su cui la ROI ( in arancione, indicata dalla freccia ) seleziona la branca posteriore ( parte ippocampale ) del cingolo.

### Metodo di Jellison

Per selezionare il cingolo il metodo di Jellison si avvale di un'unica ROI disposta su 3 sezioni ortogonali della mappa FA a colori. Sulla sezione coronale sono selezionate a livello del corpo del corpo calloso le fibre verdi del giro cingolato, situate appena sopra le fibre rosse del corpo calloso e medialmente alle fibre blu della corona radiata superiore ( vedi Fig. 2.2.3.4 ).

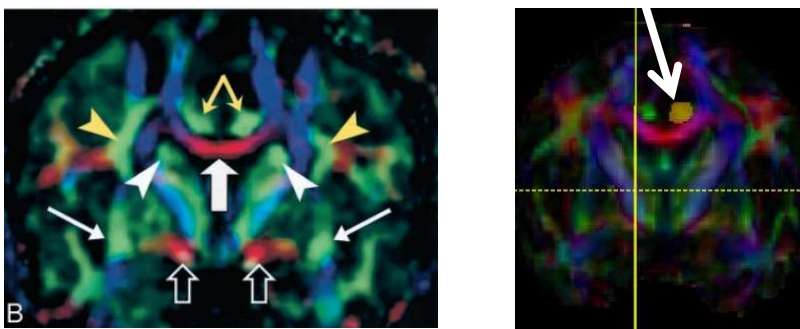


Fig. 2.2.3.4. Livello coronale della ROI. A sinistra: sezione coronale della mappa FA colorata a livello del corpo del corpo calloso. La coppia di cingoli è indicata dalle frecce gialle sottili, il corpo del corpo calloso dalla freccia bianca spessa ( Jellison et al., 2004 ). A destra: sezione coronale della mappa FA colorata di un soggetto del training set. La ROI ( in arancione, indicata dalla freccia ) è delineata intorno alla sezione di forma ovale del cingolo.

Sulla sezione trasversale la ROI è definita in modo simile alla ROI trasversale ( parte superiore ) di Catani ( vedi Fig. 2.2.3.1 ). Sulla sezione sagittale sono selezionate le fibre del giro cingolato che da verdi diventano

blu quando girano anteriormente attorno al ginocchio e posteriormente attorno allo splenio del corpo calloso ( vedi Fig. 2.2.3.5 )

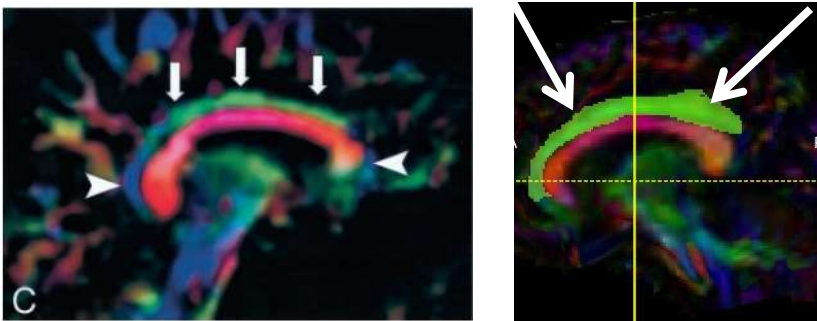


Fig. 2.2.3.5. Livello sagittale della ROI. A sinistra: sezione sagittale della mappa FA colorata. Le fibre verdi del giro cingolato sono indicate dalle frecce bianche, quelle blu dalle punte di freccia ( Jellison et al., 2004 ). A destra: sezione sagittale della mappa FA colorata di un soggetto del training set. La ROI ( in arancione, indicata dalle frecce bianche ) è disegnata in corrispondenza del giro cingolato.

Per includere nella ricostruzione anche la parte ippocampale del cingolo è quindi necessario aggiungere un'ulteriore livello sagittale della ROI, non previsto da Jellison ( vedi Fig. 2.2.3.6 ).

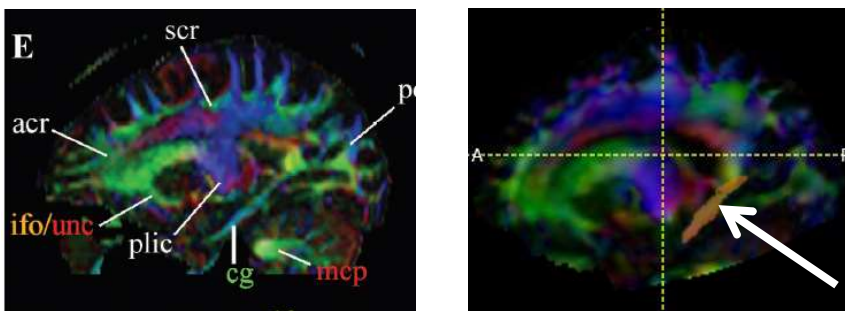


Fig. 2.2.3.6. Livello sagittale aggiunto della ROI. A sinistra: sezione sagittale della mappa FA a colori. La parte ippocampale del cingolo ( cg ) è visibile in azzurro a causa dell'orientazione prevalentemente verticale delle fibre ( Wakana et al., 2003 ). A destra: sezione sagittale della mappa FA a colori di un soggetto del training set. Il nuovo livello sagittale della ROI ( in arancione, indicata dalla freccia ) è delineato intorno alla parte ippocampale del cingolo.

## Metodo di Wakana

Il metodo di Wakana prevede l'uso di una singola ROI, disposta su più sezioni trasversali ( in modo simile alla ROI trasversale di Catani, vedi Fig. 2.2.3.1 ( parte superiore ), Fig. 2.2.3.2 ( parte intermedia ), Fig. 2.2.3.3 ( parte inferiore ) ), su più sezioni coronali ( in modo simile al livello coronale della ROI di Jellison, vedi Fig. 2.2.3.4 ), su 2 sezioni sagittali ( in modo simile ai 2 livelli sagittali della ROI di Jellison, vedi Fig. 2.2.3.5 e Fig. 2.2.3.6 ) della mappa FA a colori.

## ROI NOT

La ROI NOT del cingolo è costituita da più pareti rettangolari trasversali e coronali collocate inferiormente alla parte del giro cingolato che servono a rimuovere le fibre spurie del fascicolo occipito-frontale inferiore e del fascicolo longitudinale inferiore. Prevede inoltre una parete rettangolare medio-sagittale per eliminare

le fibre del corpo calloso che proiettano nell'emisfero opposto. Prevede infine una parete trasversale disposta superiormente alla parte del giro cingolato così da eliminare eventuali fibre spurie della corona radiata superiore.

## 2.2.4 Fascio cortico-spinale ( CST )

Il fascio cortico-spinale è ricostruito mediante 3 metodi di selezione: Catani, Jellison e Wakana.

### Metodo di Catani

Per selezionare le fibre del fascio cortico-spinale il metodo di Catani usa una singola ROI disposta su una sezione trasversale della mappa FA a colori, definita in corrispondenza della capsula interna ( MNI da 21 a 1 ). Le fibre blu del fascio cortico-spinale passano attraverso il braccio posteriore della capsula interna che occupa una posizione mediale e posteriore rispetto al nucleo lentiforme ed anteriore e laterale rispetto al talamo ( vedi Fig. 2.2.4.1 ). Le fibre verdi della radiazione talamica passano attraverso il braccio anteriore della capsula interna, che è disposto medialmente e anteriormente al nucleo lentiforme e lateralmente e posteriormente alla testa del nucleo caudato. Il nucleo lentiforme, il nucleo caudato ed il talamo appaiono neri sulla mappa FA in quanto strutture di materia grigia.

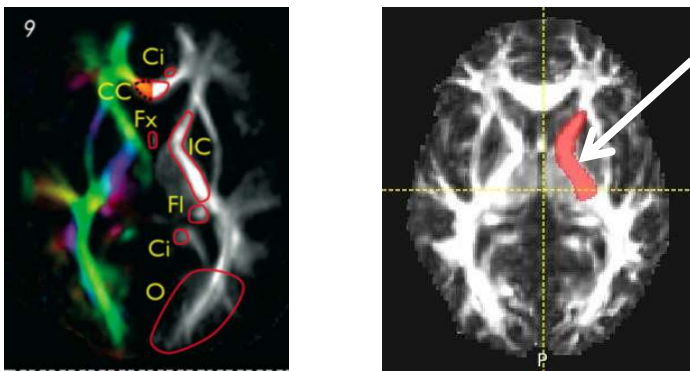


Fig. 2.2.4.1. ROI trasversale ( capsula interna ). A sinistra: sezione trasversale della mappa FA a colori ( MNI 9 ). E' possibile osservare la capsula interna ( IC ) (Catani e De Schotten, 2008 ). A destra: sezione trasversale della mappa FA di un soggetto del training set su cui la ROI ( in rosso, indicata dalla freccia bianca ) è definita intorno ai bracci sia anteriore che posteriore della capsula interna.

### Metodo di Jellison

Per selezionare le fibre del fascio cortico-spinale il metodo di Jellison si avvale dell'uso di 2 ROI in AND. Una ROI è collocata su una sezione trasversale della mappa FA a colori in modo da includere il braccio posteriore della capsula interna ( vedi Fig. 2.2.4.2 ). Il braccio posteriore della capsula interna è collocato in una posizione mediale e posteriore rispetto al nucleo lentiforme e anteriore e laterale rispetto al talamo. Esso contiene le fibre, dirette principalmente in senso verticale, del fascio cortico-spinale ed assume perciò un colore blu. Il ginocchio della capsula interna è invece attraversato dalle fibre blu del fascio cortico-bulbare. Infine il braccio anteriore è collocato tra la testa del nucleo caudato e l'aspetto rostrale del nucleo lentiforme e poichè contiene le proiezioni fronto-pontine e talamo-corticali dirette principalmente in senso antero-posteriore, assume un colore verde.

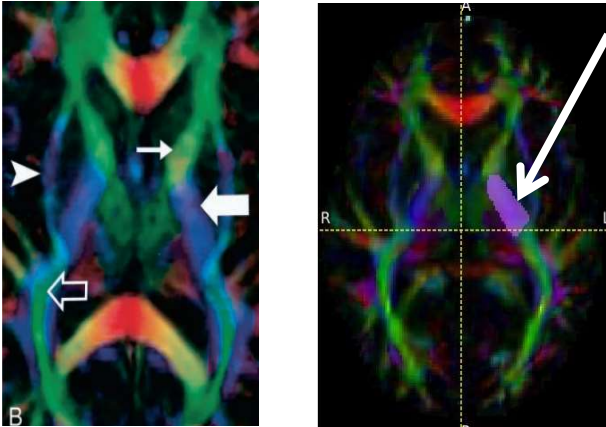


Fig. 2.2.4.2. ROI trasversale ( braccio posteriore capsula interna ). A sinistra: sezione trasversale della mappa FA a colori. Il braccio posteriore della capsula interna è indicato dalla freccia piena grossa mentre il braccio anteriore dalla freccia piena piccola ( Jellison et al., 2004 ). A destra: sezione trasversale della mappa FA a colori di un soggetto del training set. La ROI trasversale ( in viola, indicata dalla freccia bianca ) è delineata intorno al braccio posteriore della capsula interna.

L'altra ROI è definita su una sezione coronale a livello del corpo del corpo calloso ( vedi Fig. 2.2.4.3 ). A partire dalla corteccia motoria le fibre blu del fascio cortico-spinale convergono nella corona radiata e successivamente nel braccio posteriore della capsula interna. Raggiunti poi i peduncoli cerebrali del mesencefalo assumono un colore violetto perché girano medialmente. Diventano quindi di nuovo blu quando scendono attraverso il tronco encefalico nel loro percorso verso il midollo spinale.

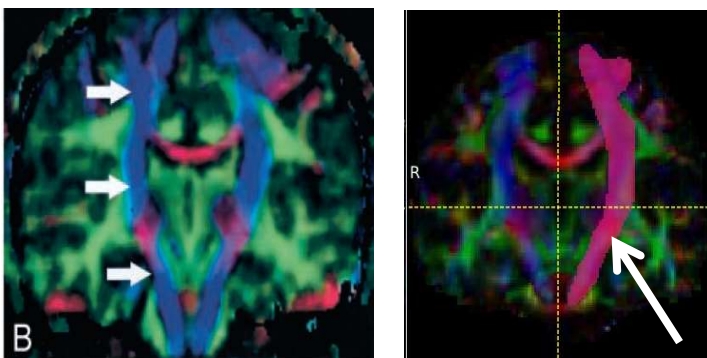


Fig. 2.2.4.3. ROI coronale. A sinistra: sezione coronale della mappa FA a colori a livello del corpo del corpo calloso. Il fascio cortico-spinale è indicato dalle frecce bianche lungo il suo percorso attraverso l'encefalo in senso cranio-caudale ( Jellison et al., 2004 ). A destra: sezione coronale della mappa FA a colori di un soggetto del training set. La ROI coronale ( in viola, indicata dalla freccia ) segue le fibre del fascio cortico-spinale nel loro percorso dalla corteccia motoria fino al tronco encefalico.



## Metodo di Wakana

Per selezionare le fibre del fascio cortico-spinale il metodo di Wakana prevede l'uso di 3 ROI in AND, ciascuna disposta su una differente sezione trasversale della mappa FA a colori. La prima ROI è definita su più sezioni trasversali al livello del ponte ( vedi Fig. 2.2.4.4 ) intorno alle fibre blu del fascio cortico-spinale che corrono parallelamente alle fibre blu del fascio cortico-bulbare, anteriormente alle fibre blu del lemnisco mediale e medialmente alle fibre verdi del peduncolo cerebellare medio.

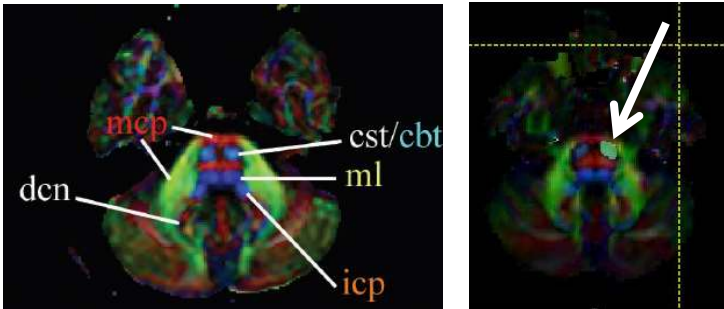


Fig. 2.2.4.4. ROI trasversale a livello del ponte. A sinistra: sezione trasversale della mappa FA a colori a livello del ponte. Le fibre blu del fascio cortico-spinale sono indicate dalla sigla cst, quelle del fascio cortico-bulbare dalla sigla cbt, quelle del lemnisco mediale dalla sigla lm, quelle del peduncolo cerebellare medio dalla sigla mcp ( Wakana et al., 2004 ). A destra: sezione trasversale della mappa FA a colori di un soggetto del training set, su cui è visibile la più caudale delle 3 ROI trasversali ( in azzurro, indicata dalla freccia bianca ), delineata intorno ai fasci cortico-spinale e cortico-bulbare.

La seconda ROI è delineata in corrispondenza del braccio posteriore della capsula interna ( analogamente al metodo di Jellison, vedi Fig. 2.2.4.2 ). La terza ROI è collocata su una sezione trasversale al livello sotto-corticale ( vedi Fig. 2.2.4.5 ) in modo da selezionare unicamente le fibre anteriori al solco centrale che proiettano verso la corteccia motoria primaria ( giro pre-centrale ) e da escludere quelle posteriori al solco che proiettano invece verso la corteccia somato-sensoriale primaria ( giro post-centrale ).

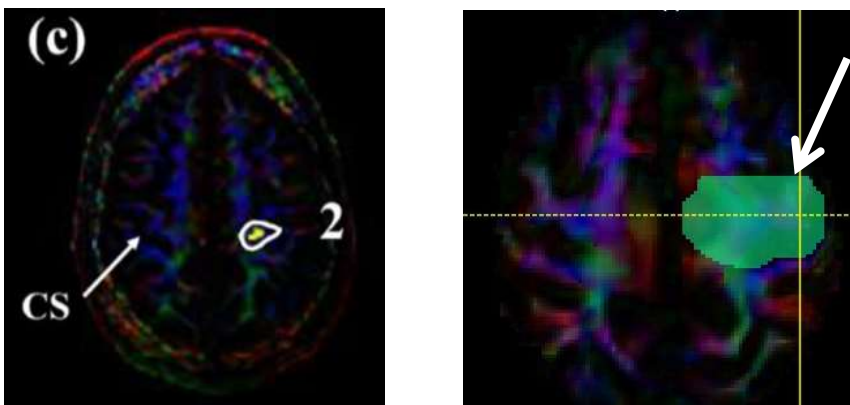


Fig. 2.2.4.5. ROI trasversale a livello sotto-corticale. A sinistra: sezione trasversale della mappa FA a colori a livello sotto-corticale. È visibile il solco centrale ( CS ) che separa le proiezioni corticali motorie da quelle somato-sensoriali ( Wakana et al., 2007 ). A destra: sezione trasversale della mappa FA a colori. La ROI trasversale sotto-corticale ( in verde, indicata dalla freccia ) è posizionata anteriormente al solco centrale, in modo da prendere le sole fibre motorie ed escludere le fibre sensoriali. In questo modo sono escluse anche le fibre cortico-bulbari che su alcuni soggetti sono selezionate dal metodo di Jellison.

A quest'ultima ROI è stata aggiunta una componente sagittale ( vedi Fig. 2.2.4.6 ) non prevista da Wakana ( il cui metodo di selezione si basa sulla trattografia DTI ), prendendo come riferimento l'atlante medio del fascio cortico-spinale di De Schotten ( basato sulla trattografia CSD ), in modo da poter selezionare anche le proiezioni laterali caratteristiche del fascio.

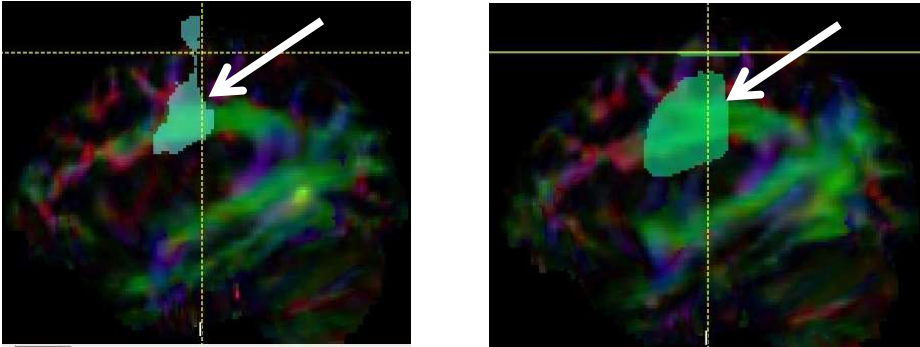


Fig. 2.2.4.6. Componente sagittale della ROI sotto-corticale. A sinistra: sezione sagittale della mappa FA a colori, su cui è visibile una sezione sagittale ( in azzurro, indicata dalla freccia ) delle proiezioni laterali dell'atlante del fascio cortico-spinale di De Schotten. A destra: sezione sagittale della mappa FA a colori, su cui è visibile la nuova componente sagittale della ROI sotto-corticale ( in verde, indicata dalla freccia ) necessaria per selezionare le proiezioni laterali caratteristiche del fascio cortico-spinale.

## ROI NOT

La ROI NOT del fascio cortico-spinale è costituita da una parete coronale anteriore al fascio stesso che consente di eliminare le fibre spurie della corona radiata anteriore ( rappresentate principalmente dalle fibre dell'uncinato, dalle fibre del fascicolo occipito-frontale inferiore e dalle fibre della radiazione talamica anteriore ) e da una parete coronale posteriore al fascio che invece consente di eliminare le fibre spurie del lemnisco mediale, le fibre spurie dei peduncoli cerebellari superiore ed inferiore e le fibre spurie della corona radiata posteriore ( rappresentate principalmente dalle fibre del fascicolo occipito-frontale inferiore e del fascicolo longitudinale inferiore ). Presenta inoltre una parete sagittale collocata lateralmente al fascio per rimuovere le fibre spurie del peduncolo cerebellare medio. Infine presenta una parete medio-sagittale per rimuovere le fibre spurie che proiettano nell'emisfero contro-laterale.

### 2.2.5 Fascicolo occipito-frontale inferiore (IFOF)

Il fascicolo occipito-frontale inferiore è ricostruito con 3 metodi di selezione: Catani, Jellison, Wakana.

#### Metodo di Catani

Per ricostruire il fascicolo occipito-frontale inferiore il metodo di Catani prevede l'utilizzo di 2 ROI in AND. Una ROI è disposta su più sezioni trasversali ( MNI da 1 a -7 ) della mappa FA a colori in corrispondenza della capsula esterna, attraversata dalle proiezioni verdi del fascicolo occipito-frontale inferiore verso il lobo frontale della corteccia e delimitata lateralmente dall'insula e medialmente dal nucleo lentiforme ( vedi Fig. 2.2.5.1 ).

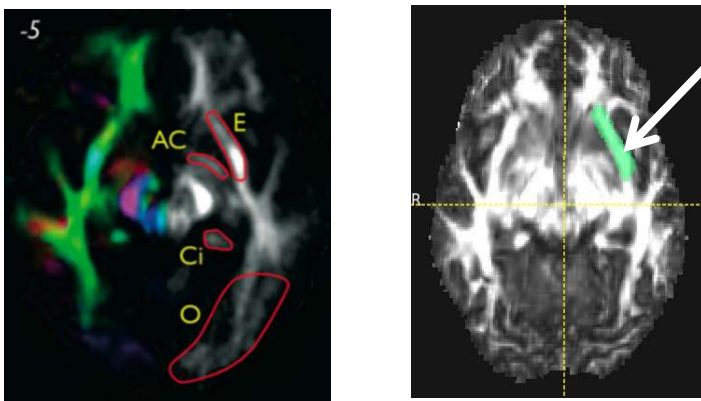


Fig. 2.2.5.1. ROI trasversale ( capsula esterna ). A sinistra: sezione trasversale della mappa FA a colori ( MNI - 5 ). È possibile notare come le fibre verdi del fascicolo occipito-frontale inferiore attraversino la capsula esterna ( E) ( Catani e De Schotten, 2008 ). A destra: sezione trasversale della mappa FA di un soggetto del training set, su cui la ROI ( in verde, indicata dalla freccia ) è definita intorno alla capsula esterna.

L'altra ROI è definita anch'essa su più sezioni trasversali ( MNI da 15 a -9 ) della mappa FA colorata in corrispondenza del lobo occipitale nella cui parte ventrale e mediale corrono le fibre del fascicolo occipito-frontale inferiore ( vedi Fig. 2.2.5.2 ). Grazie all'aggiunta di questa seconda ROI in AND è possibile escludere le fibre di altri fascicoli estranei a quello di interesse ( in particolare il fascicolo uncinato ) che attraversano la capsula esterna, ma non attraversano il lobo occipitale.

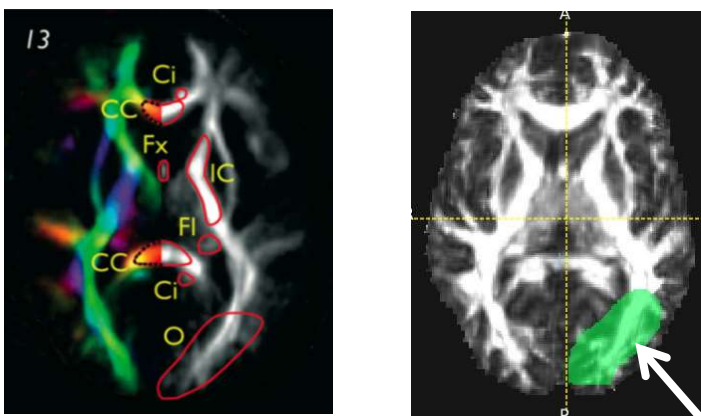


Fig. 2.2.5.2. ROI trasversale ( lobo occipitale ). A sinistra: sezione trasversale della mappa FA a colori ( MNI 13 ). È possibile notare le fibre verdi del fascicolo occipito-frontale inferiore nel lobo occipitale ( O ) ( Catani e

De Schotten, 2008 ). A destra: sezione trasversale della mappa FA di un soggetto del training set, su cui la seconda ROI è definita intorno alla materia bianca del lobo occipitale.

### Metodo di Wakana

Per selezionare le fibre del fascicolo occipito-frontale inferiore il metodo di Wakana prevede l'uso di 3 ROI in AND disposte rispettivamente su 3 piani ortogonali della mappa FA a colori. La prima ROI è collocata su più sezioni trasversali e seleziona le fibre verdi del fascicolo occipito-frontale inferiore in tutta la loro estensione in senso antero-posteriore, dal lobo frontale a quello occipitale ( vedi Fig. 2.2.5.3 ).

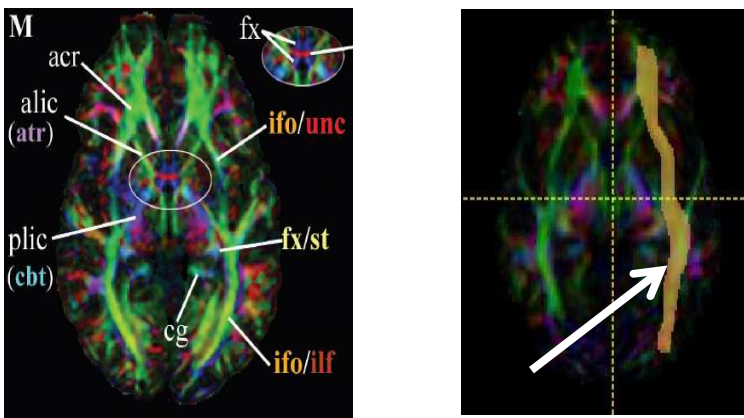


Fig. 2.2.5.3. ROI trasversale. A sinistra: sezione trasversale della mappa FA a colori. Il fascicolo occipito-frontale inferiore condivide gran parte delle fibre con il fascicolo longitudinale inferiore al livello del lobo occipitale e temporale posteriore ( ifo/ilf ), con l'uncinato a livello del lobo frontale ( ifo/unc ) ( Wakana et al., 2004 ). A destra: sezione trasversale della mappa FA colorata di un soggetto del training set. La ROI trasversale ( in arancione, indicata dalla freccia ) seleziona le fibre del fascicolo occipito-frontale inferiore per tutta la loro estensione in senso antero-posteriore.

La seconda ROI è invece definita su più sezioni coronali a livello del corpo del corpo calloso in modo da includere le fibre verdi del fascicolo occipito-frontale inferiore, posizionate lateralmente alle fibre blu del braccio posteriore della capsula interna e medialmente alle fibre verdi del fascicolo longitudinale inferiore ( vedi Fig. 2.2.5.4 ).

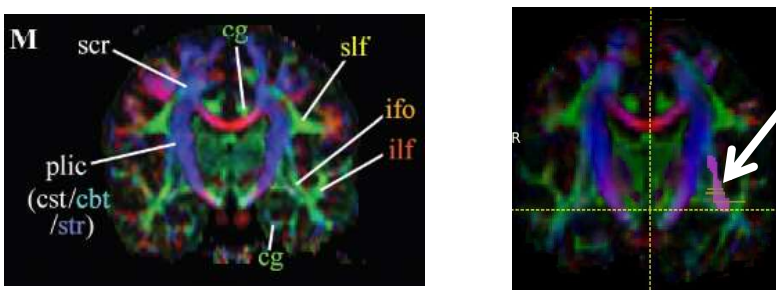


Fig. 2.2.5.4. ROI coronale. A sinistra: sezione coronale della mappa FA a colori a livello del corpo del corpo calloso. Sono visibili le fibre verdi del fascicolo occipito-frontale inferiore ( ifo ) comprese tra le fibre blu del braccio posteriore della capsula interna ( plic ) e le fibre verdi del fascicolo longitudinale inferiore ( ilf ) ( Wakana et al., 2004 ). A destra: sezione coronale della mappa FA a colori di un soggetto del training set. La

ROI coronale ( in viola, indicata dalla freccia bianca ) è delineata intorno alla sezione del fascicolo occipito-frontale inferiore.

La terza ROI infine è definita su più sezioni sagittali in modo da includere le proiezioni verdi del fascicolo occipito-frontale inferiore, fuse con quelle del fascicolo uncinato, verso la regione orbito-frontale della corteccia ( vedi Fig. 2.2.5.5 ).

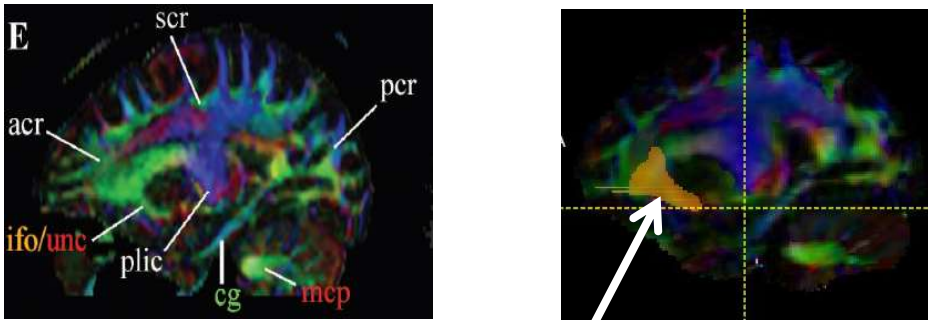


Fig. 2.2.5.5. ROI sagittale. A sinistra: sezione sagittale della mappa FA a colori. Il fascicolo occipito-frontale inferiore è visibile anteriormente, in corrispondenza del lobo frontale, fuso con l'uncinato ( ifo/unc ) ( Wakana et al., 2004 ). A destra: sezione sagittale della mappa FA a colori di un soggetto del training set, su cui la ROI sagittale ( in giallo, indicata dalla freccia bianca ) prende sia le fibre verdi del fascicolo occipito-frontale inferiore che quelle del fascicolo uncinato.

### Metodo di Jellison

Per ricostruire il fascicolo occipito-frontale inferiore il metodo di Jellison prevede l'utilizzo di 2 ROI in AND, di cui la prima è definita su più sezioni trasversali ( in modo simile alla ROI trasversale di Wakana, vedi Fig. 2.2.5.3 ), la seconda su una sezione coronale ( in modo simile alla ROI coronale di Wakana, vedi Fig. 2.2.5.4 ) della mappa FA a colori.

### ROI NOT

La ROI NOT del fascicolo occipito-frontale inferiore prevede una parete rettangolare trasversale ( dislocata su 2 livelli differenti ) collocata superiormente al fascicolo stesso, che serve ad eliminare le fibre spurie della corona radiata superiore ed una parete rettangolare trasversale collocata inferiormente al fascicolo stesso, che serve ad eliminare le proiezioni spurie del fascicolo longitudinale inferiore nel lobo temporale. Prevede inoltre una parete rettangolare medio-sagittale che elimina le fibre commissurali del corpo calloso che proiettano nell'emisfero contro-laterale.

## 2.2.6 Fascicolo longitudinale inferiore ( ILF )

Il fascicolo longitudinale inferiore è ricostruito con 3 metodi di selezione: Catani, Jellison, Wakana.

### Metodo di Catani

Per selezionare le fibre del fascicolo longitudinale inferiore il metodo di Catani si avvale dell'uso di 2 ROI in AND. Una ROI è delineata su più sezioni trasversali ( MNI da -15 a -19 ) della mappa FA in corrispondenza del lobo temporale, nella cui porzione centrale sono collocate le fibre verdi del fascicolo longitudinale inferiore insieme alle fibre verdi di altri fasci associativi, quali il fascicolo occipito-frontale inferiore e il fascicolo uncinato ( vedi Fig. 2.2.6.1 ).

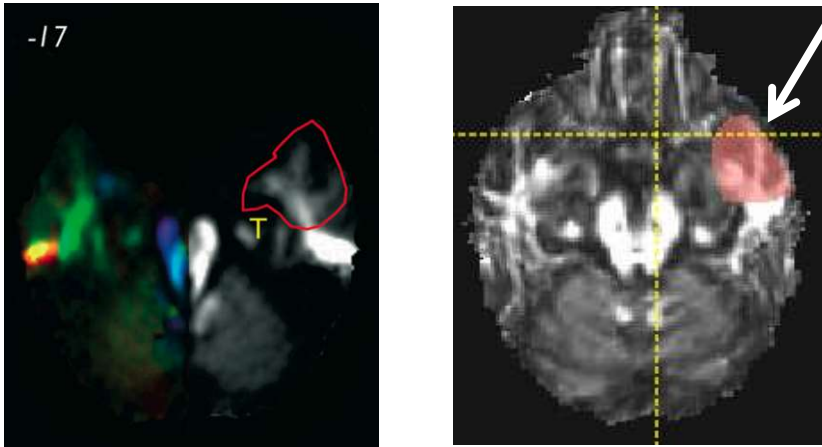


Fig. 2.2.6.1. ROI trasversale ( lobo temporale ). A sinistra: sezione trasversale della mappa FA a colori ( MNI -17 ). Si possono osservare le fibre verdi del fascicolo longitudinale inferiore nel lobo temporale ( T )( Catani e De Schotten, 2008 ). A destra: sezione trasversale della mappa FA di un soggetto del training set. La ROI ( in rosso, indicata dalla freccia ) è definita intorno alla materia bianca del lobo temporale anteriore. E' esclusa la materia bianca posteriore del lobo temporale per evitare la contaminazione di fibre di altri fasci.

L'altra ROI è definita su più sezioni trasversali ( MNI da 15 a -9 ) in corrispondenza del lobo occipitale, di cui il fascicolo longitudinale inferiore occupa la porzione centrale insieme al fascicolo occipito-frontale inferiore ed al fascicolo uncinato ( in modo simile alla ROI trasversale di Catani usata per il fascicolo occipito-frontale inferiore, vedi Fig. 2.2.5.2 ). Con l'aggiunta di questa ROI in AND sono escluse le fibre di fasci ( in particolare il fascicolo uncinato ) che passano per il lobo temporale insieme al fascicolo longitudinale inferiore, ma non passano per il lobo occipitale.

### Metodo di Jellison

Il metodo di Jellison usa una singola ROI, collocata su più sezioni trasversali della mappa FA a colori in modo da selezionare le fibre del fascicolo longitudinale inferiore in tutta la loro estensione in senso antero-posteriore, dal lobo temporale a quello occipitale, in corrispondenza del quale esse si uniscono alle fibre verdi del fascicolo occipito-frontale inferiore a formare lo strato sagittale ( vedi Fig. 2.2.6.2 ).

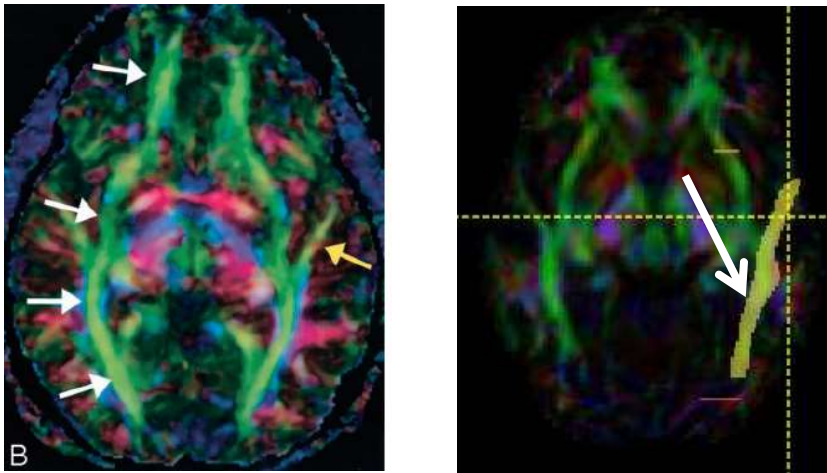


Fig. 2.2.6.2. ROI trasversale. A sinistra: sezione trasversale della mappa FA a colori. Le fibre verdi del fascicolo longitudinale inferiore sono indicate dalla freccia gialla in corrispondenza del lobo temporale mentre le fibre verdi del fascicolo occipito-frontale inferiore sono indicate dalle frecce bianche per tutto il loro corso in senso antero-posteriore ( Jellison et al., 2004 ). A destra: sezione trasversale della mappa FA a colori di un soggetto del training set, su cui la ROI ( in giallo, indicata dalla freccia bianca ) seleziona le fibre del fascicolo longitudinale inferiore nel loro percorso dal lobo temporale al lobo occipitale.

### Metodo di Wakana

Per selezionare le fibre del fascicolo longitudinale inferiore il metodo di Wakana utilizza 2 ROI in AND. Una ROI è collocata su più sezioni trasversali della mappa FA a colori a livello del mesencefalo in corrispondenza del lobo temporale ( vedi Fig. 2.2.6.3 ).

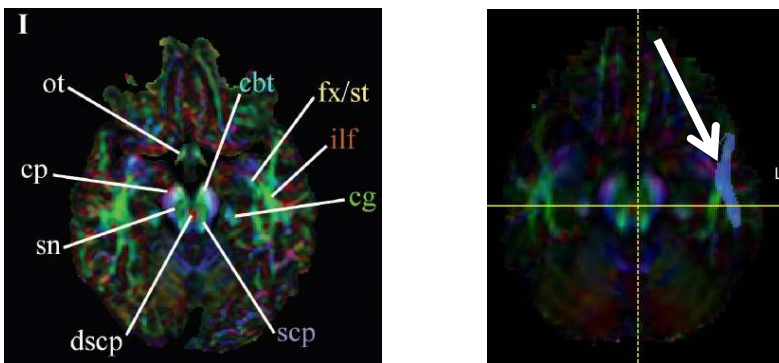


Fig. 2.2.6.3. ROI trasversale. A sinistra: sezione trasversale della mappa FA a colori a livello del mesencefalo. Le fibre verdi del fascicolo longitudinale inferiore ( ilf ) sono visibili in corrispondenza del lobo temporale ( Wakana et al., 2004 ). A destra: sezione trasversale della mappa FA a colori di un soggetto del training set, su cui la ROI trasversale ( in blu, indicata dalla freccia ) prende le proiezioni del fascicolo longitudinale inferiore nel lobo temporale.

L'altra ROI invece è disposta su più sezioni coronali della mappa FA a colori a livello del corpo del corpo calloso così che le proiezioni del fascicolo longitudinale inferiore verso il lobo temporale sono ancora separate da quelle del fascicolo occipito-frontale inferiore, rispetto alle quali sono collocate lateralmente ( vedi Fig. 2.2.6.4 ).

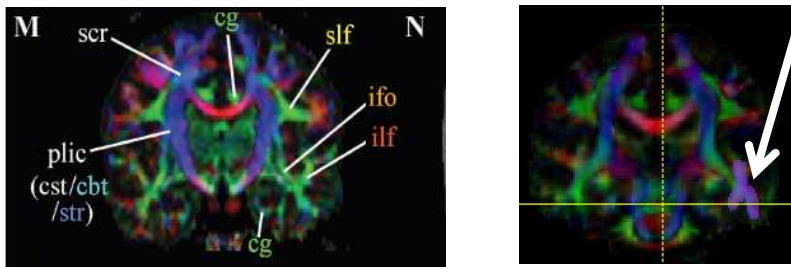


Fig. 2.2.6.4. ROI coronale. A sinistra: sezione coronale della mappa FA a colori. Le fibre verdi del fascicolo longitudinale inferiore sono indicate dalla sigla ilf, mentre quelle del fascicolo occipito-frontale inferiore dalla sigla ifo ( Wakana et al., 2004 ). A destra: sezione coronale della mappa FA a colori di un soggetto del training set su cui la ROI coronale ( in viola, indicata dalla freccia ) prende le sole fibre del fascicolo longitudinale inferiore.

## ROI NOT

La ROI NOT del fascicolo longitudinale inferiore prevede una parete rettangolare coronale collocata in corrispondenza del lobo frontale, anteriormente al fascicolo stesso per eliminare le fibre spurie del fascicolo occipito-frontale inferiore. È inoltre costituita da una parete rettangolare trasversale collocata superiormente al fascicolo longitudinale inferiore che serve ad eliminare le fibre spurie blu della corona radiata superiore e del fascicolo arcuato. Prevede infine una parete rettangolare medio-sagittale per eliminare le fibre commissurali del corpo calloso che proiettano nell'emisfero contro-laterale.



### 2.2.7 Fascicolo Uncinato (UNC)

Il fascicolo uncinato può essere ricostruito con 2 metodi: Catani e Wakana.

#### Metodo di Catani

Per ricostruire il fascicolo uncinato il metodo di Catani si avvale dell'uso di 2 ROI in AND, entrambe disposte su sezioni trasversali multiple della mappa FA, una definita in corrispondenza del lobo temporale ( in modo simile alla ROI di Catani usata per il fascicolo longitudinale inferiore, vedi Fig. 2.2.6.1 ), l'altra definita in corrispondenza della capsula esterna ( in modo simile alla ROI di Catani usata per il fascicolo occipito-frontale inferiore, vedi Fig. 2.2.5.1 ).

#### Metodo di Wakana

Per individuare il fascicolo uncinato il metodo di Wakana prevede l'uso di 3 ROI in AND. La prima ROI è collocata su più sezioni trasversali della mappa FA a colori in modo da selezionare le fibre verdi del fascicolo uncinato mescolate a quelle del fascicolo occipito-frontale inferiore che proiettano anteriormente attraverso la capsula esterna verso le regioni corticali fronto-orbitali ( vedi Fig. 2.2.7.1 ).

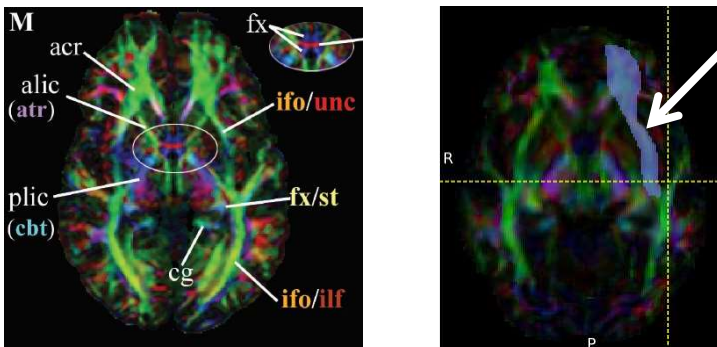


Fig. 2.2.7.1. ROI trasversale. A sinistra: sezione trasversale della mappa FA a colori. Si possono notare le fibre verdi del fascicolo uncinato fuse con quelle del fascicolo occipito-frontale inferiore ( ifo/unc )( Wakana et al., 2004 ). A destra: sezione trasversale della mappa FA a colori di un soggetto del training set. La ROI trasversale ( in blu, indicata dalla freccia bianca ) prende le fibre della capsula esterna.

La seconda ROI invece è disposta su più sezioni coronali a livello del corpo del corpo calloso in modo da individuare le proiezioni del fascicolo uncinato e del fascicolo occipito-frontale inferiore attraverso la capsula esterna, collocata lateralmente al braccio posteriore della capsula interna e medialmente al fascicolo longitudinale inferiore ( vedi Fig. 2.2.7.2 ).

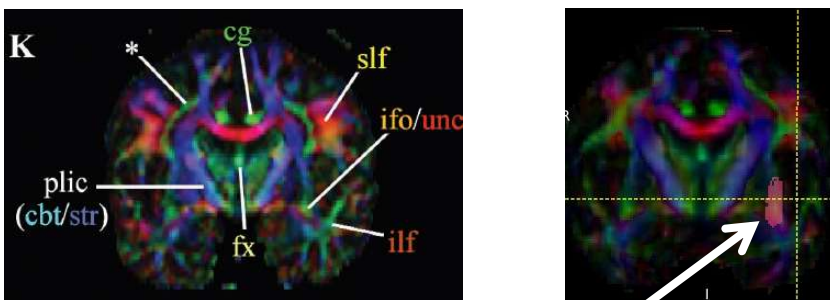


Fig. 2.2.7.2. ROI coronale. A sinistra: sezione coronale della mappa FA a colori a livello del corpo del corpo calloso. È possibile osservare le proiezioni del fascicolo uncinato mescolate a quelle del fascicolo occipito-frontale inferiore attraverso la capsula esterna ( ifo/unc ), il braccio posteriore della capsula interna ( plic )

ed il fascicolo longitudinale inferiore ( ilf ) ( Wakana et al., 2004 ). A destra: sezione coronale della mappa FA a colori di un soggetto del training set, su cui la ROI coronale ( in viola, indicata dalla freccia bianca ) seleziona le fibre della capsula esterna.

La terza ROI infine è definita su più sezioni sagittali ( in modo simile alla ROI sagittale di Wakana per il fascicolo occipito-frontale inferiore, vedi Fig. 2.2.5.5 ).

## ROI NOT

La ROI NOT dell'uncinato prevede una parete rettangolare coronale collocata posteriormente all'uncinato stesso per eliminare le fibre spurie del fascicolo occipito-frontale inferiore. È inoltre costituita da una parete rettangolare trasversale collocata superiormente all'uncinato che serve ad eliminare le fibre spurie blu della corona radiata superiore. Prevede infine una parete rettangolare medio-sagittale per eliminare le fibre commissurali del corpo calloso che proiettano nell'emisfero contro-laterale.

## 2.3 REGISTRAZIONE

In questo paragrafo viene proposta una breve introduzione metodologica ai metodi di registrazione di immagine in base alla loro importanza centrale nella sequenza di operazioni (workflow) applicate alle neuro-immagini MRI in generale e alla DWI e trattografia in particolare, considerate in questa tesi.

Il problema della registrazione consiste nel trovare la trasformazione che allinea al meglio un'immagine  $I_f$  (floating image) ad un'altra immagine di riferimento  $I_r$  e può essere formulato come un problema matematico in cui si sceglie una funzione di costo  $C(I_r, I_f)$ , che quantifica la qualità della registrazione, e poi si trova la trasformazione  $T^*$  delle coordinate della floating image che dia il minimo costo ( $T^* = \operatorname{argmin} C(I_r, I_f \circ T)$ ), dove  $T$  è lo spazio delle trasformazioni consentite e  $I_f \circ T$  rappresenta l'immagine  $I_f$  a cui è stata applicata la trasformazione  $T$ ). Il problema della registrazione è dunque completamente specificato da un metodo di ottimizzazione, una funzione di costo e uno spazio di trasformazione.

Il metodo di ottimizzazione permette di trovare la trasformazione che minimizza la funzione di costo. È necessario che il metodo sia in grado di trovare il minimo globale piuttosto che uno dei più comuni minimi locali. Sebbene esistano metodi di ottimizzazione globale (ad esempio gli algoritmi genetici), è stato dimostrato che non esiste un metodo generale che sia superiore agli altri per tutti i problemi. Perciò il metodo usato dovrebbe essere idealmente scelto sulla base del particolare problema affrontato. Inoltre il tempo di calcolo necessario per trovare il minimo globale cresce esponenzialmente con il numero dei gradi di libertà della classe di trasformazioni scelta. Per ovviare a questi inconvenienti spesso si adotta un approccio multi-risoluzione in unione con un metodo di ottimizzazione locale: si inizia con una risoluzione grossolana dell'immagine, si trova una soluzione con il metodo di ottimizzazione locale e poi si rifinisce la soluzione aumentando progressivamente la risoluzione. Un vantaggio dell'approccio multi-risoluzione è che l'ottimizzazione iniziale presenta un carico computazionale molto ridotto, dal momento che il numero di campioni considerati è inferiore. Inoltre poiché per sottocampionamenti consistenti predominano le caratteristiche grossolane dell'immagine, la probabilità che il metodo di ottimizzazione sia attratto da un minimo locale diminuisce e l'allineamento risulta dunque più robusto (Jenkinson et al., 2001).

Un altro elemento caratterizzante della registrazione è la funzione di costo. Nel caso in cui la registrazione utilizzi caratteristiche estratte dalle immagini (come punti o superfici) la funzione di costo è in genere rappresentata dalla distanza quadratica media tra i punti corrispondenti delle 2 immagini. Se invece la registrazione si avvale di misure di somiglianza tra i voxel per ottimizzare i parametri della trasformazione, allora le funzioni di costo sono diverse a seconda che la registrazione sia intramodale (tra immagini acquisite con la stessa modalità) o intermodale (tra immagini acquisite con modalità diverse). Nel primo caso le funzioni di costo maggiormente usate sono la differenza quadratica media tra le intensità dei voxel corrispondenti, il coefficiente di correlazione (CC, Correlation Coefficient) e RIU (Ratio Image Uniformity). Nel secondo caso invece le funzioni di costo più usate sono PIU (Partitioned Intensity Uniformity), il rapporto di correlazione (CR, Correlation Ratio), e le misure derivate dalla teoria dell'informazione (entropia congiunta, mutua informazione, mutua informazione normalizzata). Bassi valori della funzione di costo indicano che la registrazione è buona. Affinché il minimo globale corrisponda alla registrazione desiderata è necessario che le funzioni di costo abbiano il corretto comportamento asintotico, ovvero per registrazioni estreme devono assumere valori di costo elevati (ad esempio grosse traslazioni dove la sovrapposizione dei volumi è minimale oppure una grossa disparità di scala dove una piccola porzione di un volume è stirata per ricoprire interamente l'altro volume). Nel caso del presente lavoro la funzione di costo usata è il rapporto di correlazione in quanto mostra un comportamento asintotico corretto.

Per quanto invece concerne la trasformazione, in buona parte delle applicazioni correnti della registrazione di immagini mediche la trasformazione va da uno spazio tridimensionale ad un altro spazio tridimensionale, come è anche il caso del presente lavoro. In altre applicazioni ( ad esempio la registrazione di una radiografia su un volume di tomografia computerizzata) la trasformazione va da uno spazio tridimensionale ad uno spazio bidimensionale e viceversa. Infine, quando le immagini da registrare sono entrambe bidimensionali ( ad esempio 2 radiografie prima e dopo l'iniezione di un mezzo di contrasto ), la trasformazione appropriata va da uno spazio bidimensionale ad uno spazio anch'esso bidimensionale ( Hill et al., 2001 ).

Al di là di questa distinzione, la trasformazione può essere classificata secondo 3 categorie principali: rigida, affine e deformabile (alias elastica o non-lineare). In DWI, la deformazione rigida, utilizzabile nel caso di acquisizioni dinamiche (i.e., ripetute nel tempo come in fMRI), non è applicabile. La trasformazione affine (che cambia le proporzioni in modo lineare) in 2D è invece utilizzata quasi obbligatoriamente per allineare alla slice di riferimento  $S_0$  (acquisito con  $b_0 = 0$ ) le slice pesate in diffusione deformate dalle correnti solenoidali (eddy currents) in modo differente a seconda della direzione del gradiente di diffusione stesso.

Infine, la normalizzazione a uno spazio di riferimento, come lo spazio MNI (vedi par. 2.3.3) viene operata necessariamente in 3D. Nel caso di una casistica nella quale si considerino encefali normali o almeno non affetti da atrofia, una trasformazione affine può essere sufficiente a compensare le diverse proporzioni soggettive. Nel caso di atrofia, per contro, l'allargamento dei ventricoli cerebrali a compensazione della perdita di MB e MG impone certamente una deformazione elastica. Di estrema importanza è il contrasto  $I_r$  utilizzato per la normalizzazione, essendo l'atlante MNI fornito come contrasto pesato  $T_1$ , che in questo caso rappresenta la intensità di riferimento  $I_r$ . Occorrono pertanto più passaggi. E.g., una registrazione della  $S_0$  (notoriamente pesata  $T_2$ ) con l'immagine pesata  $T_1$  del medesimo soggetto e quindi la normalizzazione di quest'ultima all'immagine MNI. Altre strategie di normalizzazione, possono invece fare ricorso a immagini di FA, dando così maggior peso nella normalizzazione anatomica ad un parametro di tipo trattografico.

### 2.3.1 La registrazione affine

La trasformazione rigida prevede 6 gradi di libertà ( 3 traslazioni e 3 rotazioni ) e mantiene invariate tutte le distanze. Se si aumenta il numero dei gradi di libertà a 12 si ottiene la trasformazione affine che, oltre alla rototraslazione, permette ad esempio di deformare secondo lo sforzo di taglio o scalare le immagini e dunque non preserva necessariamente le distanze tra punti o gli angoli tra linee, ma preserva la collinearità tra punti, il parallelismo tra linee e i rapporti tra le distanze tra punti collineari. La trasformazione rigida può essere perciò considerata un caso speciale di quella affine che può essere descritta in forma matriciale nel seguente modo:

$$\mathbf{y} = \mathbf{Ax} + \mathbf{b}$$

dove la moltiplicazione per la matrice  $\mathbf{A}$  di dimensioni  $3 \times 3$  rappresenta una trasformazione lineare sulle coordinate di ingresso costituite dal vettore  $\mathbf{x}$  ( spazio originale ), mentre l'aggiunta del vettore  $\mathbf{b}$  di dimensioni  $3 \times 1$  rappresenta la traslazione. Le coordinate di uscita sono rappresentate dal vettore  $\mathbf{y}$  ( spazio trasformato ). La trasformazione affine è quindi equivalente ad una trasformazione lineare seguita da una traslazione ed ogni coordinata di uscita è una funzione lineare di tutte le coordinate di ingresso.

Usando una matrice ed un vettore aumentati (i.e., utilizzando il formalismo delle coordinate omogenee), è possibile rappresentare sia la traslazione che la trasformazione lineare usando una singola moltiplicazione matriciale. Per ottenere ciò è necessario aggiungere un 1 in coda ai vettori  $\mathbf{y}$  e  $\mathbf{x}$  ed una riga di zeri in fondo, una colonna ( il vettore della traslazione  $\mathbf{b}$  ) a destra ed un 1 nell'angolo in basso a destra alla matrice  $\mathbf{A}$ :

$$\begin{bmatrix} \mathbf{y} \\ 1 \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} \mathbf{A} & \mathbf{b} \\ 0 & 1 \end{bmatrix} \begin{bmatrix} \mathbf{x} \\ 1 \end{bmatrix} = \mathbf{M} \begin{bmatrix} \mathbf{x} \\ 1 \end{bmatrix}$$

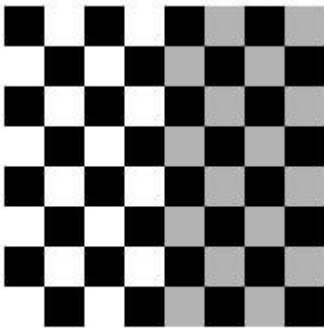
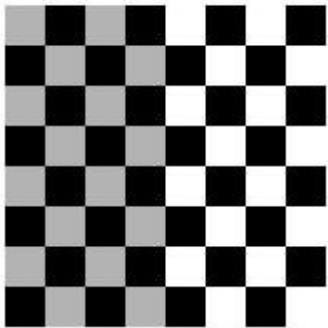
La matrice aumentata  $\mathbf{M}$  è chiamata matrice di trasformazione affine, mentre i vettori aumentati  $\begin{bmatrix} \mathbf{x} \\ 1 \end{bmatrix}$  e  $\begin{bmatrix} \mathbf{y} \\ 1 \end{bmatrix}$  sono le coordinate omogenee rispettivamente di ingresso e di uscita.

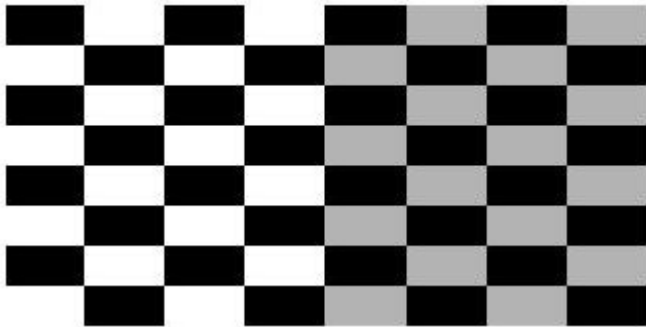
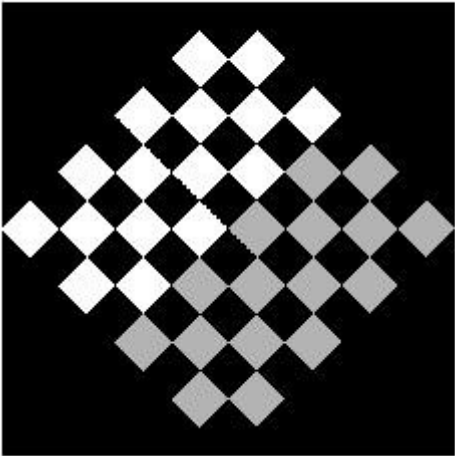
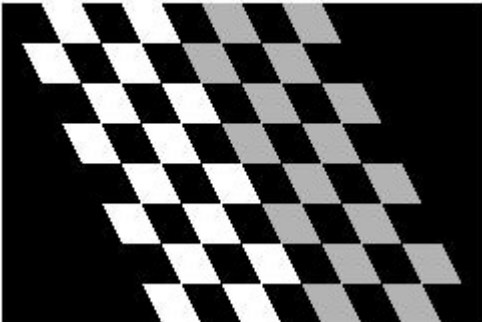
Il vantaggio di usare la matrice di trasformazione affine è che diventa possibile combinare più trasformazioni affini in un'unica trasformazione moltiplicando le rispettive matrici.

Una trasformazione affine è invertibile se e solo se  $\mathbf{A}$  è invertibile. Nella rappresentazione matriciale l'inversa della matrice affine è:

$$\mathbf{M}^{-1} = \left[ \begin{array}{cc|c} \mathbf{A}^{-1} & & -\mathbf{A}^{-1}\mathbf{b} \\ 0 & \dots & 1 \end{array} \right]$$

Le trasformazioni affini dunque permettono, oltre che di ruotare e traslare le immagini ( come accade per la trasformazione rigida ), anche di scalarle ( scaling ), specchiarle ( reflection ) e deformarle secondo lo sforzo di taglio ( shearing ), ( vedi Tab. 2.3.1.1 ):

|            |  |   |
|------------|--|---|
| identità   | $\begin{bmatrix} -1 & 0 & 0 \\ 0 & 1 & 0 \\ 0 & 0 & 1 \end{bmatrix}$ | <p style="text-align: center;">Identity (Original)</p>   |
| reflection | $\begin{bmatrix} -1 & 0 & 0 \\ 0 & 1 & 0 \\ 0 & 0 & 1 \end{bmatrix}$ | <p style="text-align: center;">Reflected Horizontaly</p>  |

|           |  |  |
|-----------|--|--|
| scaling   | $\begin{bmatrix} c_x = 2 & 0 & 0 \\ 0 & c_y = 1 & 0 \\ 0 & 0 & 1 \end{bmatrix}$                              | <p>Scaled 2x Horizontaly</p>           |
| rotazione | $\begin{bmatrix} \cos \theta & \sin \theta & 0 \\ -\sin \theta & \cos \theta & 0 \\ 0 & 0 & 1 \end{bmatrix}$ | <p>rotated by <math>\pi/4</math></p>  |
| shearing  | $\begin{bmatrix} 1 & c_x = 0.5 & 0 \\ c_y = 0 & 1 & 0 \\ 0 & 0 & 1 \end{bmatrix}$                            | <p>Sheared Horizontaly</p>           |

Tab. 2.3.1.1. Nella colonna centrale sono contenuti esempi di matrici di trasformazione affine e nella colonna di destra la corrispondente immagine trasformata. A partire dalla riga in alto le trasformazioni rappresentate sono: identità, reflection ( in senso orizzontale ), scaling ( in senso orizzontale ), rotazione ( di un angolo pari a  $\pi/4$  ), shearing ( in senso orizzontale ). ( Wikipedia )

La registrazione rigida è molto usata per immagini acquisite a livello dell'encefalo anche perché la presenza del cranio rende valida l'assunzione di corpo rigido ( le ossa possono essere considerate corpi rigidi alla risoluzione delle immagini radiologiche ). In genere in ambito clinico su uno stesso paziente sono acquisite più immagini con diverse modalità ( ad esempio risonanza magnetica e tomografia computerizzata ), che differiscono nell'estensione del campo visivo, nella risoluzione e nell'orientazione delle fette. La registrazione rigida intermodale permette così di combinare le informazioni complementari provenienti dalle diverse modalità di imaging e quindi di migliorare la valutazione diagnostica. Non di rado succede anche che per uno stesso paziente siano acquisite 2 o più immagini con la stessa modalità per scopi

diagnostici, per il monitoraggio di un trattamento o per scopi di ricerca. Le immagini possono essere separate da distanze temporali dell'ordine dei secondi ( ad esempio in esperimenti funzionali ), minuti ( ad esempio immagini pre e post contrasto ) oppure settimane ( ad esempio monitoraggio della crescita di un tumore ). Dal momento che il paziente non può essere riposizionato perfettamente nelle visite successive, la registrazione rigida intramodale diventa un prerequisito essenziale per poter confrontare correttamente le immagini ( ad esempio tramite la differenza tra l'immagine prima e quella dopo l'iniezione del mezzo di contrasto ).

La registrazione affine consente, in aggiunta rispetto alla registrazione rigida, di correggere alcuni errori introdotti dallo scanner che determinano artefatti e deformazioni indesiderati nell'immagine acquisita. Per quanto concerne la risonanza magnetica, ad esempio, se i gradienti dello scanner sono mal calibrati, le dimensioni dei voxel non saranno corrette ed un errore di scaling sarà presente nei dati. Se invece il campo magnetico statico  $B_0$  non è uniforme sul soggetto, allora i gradienti di campo magnetico risulteranno in una variazione non lineare della frequenza di risonanza con la posizione, portando anche in questo caso ad un errore di scaling. Infine il movimento del paziente durante l'acquisizione dell'immagine determina la comparsa di repliche fantasma dell'oggetto di interesse insieme all'immagine principale. Per riallineare ciascuna replica è necessaria una differente registrazione affine ( Hill et al., 2001 ). Come anticipato, questo è il caso delle deformazioni per correnti solenoidali (eddy currents) indotte dai rapidi impulsi di gradiente necessari in DWI, con l'aggravante che al variare della direzione di diffusione esplorata cambiano le correnti indotte e quindi le deformazioni. Per questo motivo la correzione per "eddy currents" mediante registrazione affine di ciascuna delle direzioni alla  $S_0$  è un passaggio cruciale in ogni workflow di DWI e di trattografia.

Quando però si vuole ad esempio descrivere in modo accurato le deformazioni dei tessuti molli ( ad esempio la crescita di una lesione nell'encefalo ), che avvengono in genere in modi più complicati rispetto allo scaling e allo shearing, diventa necessario introdurre molti più gradi di libertà rispetto ai 12 previsti dalla trasformazione affine. E' in casi come questo che entra in gioco la registrazione deformabile.

### 2.3.2 La registrazione deformabile

Prima di applicare la registrazione deformabile vera e propria, è spesso usata in una fase preliminare la registrazione affine per fornire un allineamento approssimato iniziale delle immagini. La trasformazione deformabile può essere rappresentata come un campo di deformazione che associa a ciascun voxel nell'immagine **B** un vettore spostamento necessario per allinearla con la corrispondente posizione nell'immagine **A** e può quindi essere espressa nel seguente modo:

$$\begin{bmatrix} x' \\ y' \\ z' \\ 1 \end{bmatrix} = \mathbf{M} \begin{bmatrix} x \\ y \\ z \\ 1 \end{bmatrix} + \begin{bmatrix} d_x(x, y, z) \\ d_y(x, y, z) \\ d_z(x, y, z) \\ 1 \end{bmatrix}$$

dove  $\mathbf{M}$  è una matrice di trasformazione affine che tiene conto delle differenze nelle dimensioni dei voxel e nella posizione e permette di ottenere un primo allineamento grossolano tra le 2 immagini. Gli elementi  $d_i(x, y, z)$  costituiscono il campo di deformazione e indicano per ogni locazione  $[x, y, z]$  quanto lontano il punto deve essere spostato nella direzione  $i$ .

La registrazione deformabile è fortemente caratterizzata dal modello di deformazione. La scelta di tale modello implica un compromesso tra efficienza computazionale e ricchezza della descrizione della trasformazione e riveste quindi un ruolo di importanza cruciale per il processo di registrazione. All'aumentare del numero dei gradi di libertà aumenta la capacità del modello stesso di riprodurre deformazioni complesse, ma aumenta anche il costo computazionale per ottenere i valori dei parametri. I modelli di deformazione possono essere classificati in 3 categorie principali: i modelli fisici; i modelli che introducono delle conoscenze a priori circa la deformazione cercata; i modelli che si ispirano alla teoria dell'interpolazione e dell'approssimazione ( Sotiras et al., 2013 ).

I modelli fisici descrivono la deformazione di un'immagine rispetto ad un'altra come un processo fisico quale la deformazione elastica, il flusso di un fluido viscoso oppure la diffusione.

La seconda categoria di modelli sfrutta le conoscenze a priori sulla deformabilità del particolare tessuto presente nell'immagine per costruire un modello biomeccanico di deformazione che mima le sue proprietà. Questo rende il metodo di registrazione più robusto e stabile, nel senso che la sua prestazione non degrada drasticamente per piccole deviazioni nell'immagine di ingresso dalle assunzioni nominali. In altre parole la presenza di piccoli artefatti determina piccoli cambiamenti nel risultato della registrazione. La robustezza è importante quando si registrano immagini di patologie ( ad esempio caratterizzate dalla presenza di tumori che possono essere visti come artefatti ). La qualità della registrazione dipende però dalla qualità del modello usato.

I modelli dell'ultima classe sono derivati sia dalla teoria dell'interpolazione che dalla teoria dell'approssimazione. Nella teoria dell'interpolazione gli spostamenti, considerati noti in un ristretto set di posizioni, sono interpolati nel resto del dominio dell'immagine. Nella teoria dell'approssimazione si assume che ci sia un errore nella stima degli spostamenti. Perciò la trasformazione approssima gli spostamenti noti piuttosto che prendere gli stessi esatti valori. Pur avendo pochi gradi di libertà questi modelli sono in grado di descrivere in modo sufficientemente accurato le trasformazioni presenti nei problemi di registrazione dell'immagine e per questo facilitano il calcolo dei parametri. Tra le più importanti famiglie di interpolazione si possono citare: le funzioni base radiali, elastic body spline, free form deformations ( FFD ), le funzioni base tipiche dell'elaborazione dei segnali.

Il modello delle FFD, che è usato nel particolare caso del presente lavoro, prevede di sovrapporre all'immagine da registrare ( il cui dominio è  $\Omega = \{ (x, y, z) | 0 \leq x < X, 0 \leq y < Y, 0 \leq z < Z \}$  ) una griglia rettangolare  $n_x \times n_y \times n_z$  di punti di controllo  $\varphi_{i,j,k}$  con spaziatura uniforme  $\delta$ , in cui lo spostamento è considerato noto. In un generico punto del dominio dell'immagine la deformazione è data dal prodotto tensoriale tridimensionale delle B-spline cubiche monodimensionali:

$$\mathbf{d}(x, y, z) = \sum_{l=0}^3 \sum_{m=0}^3 \sum_{n=0}^3 B_l(u)B_m(v)B_n(w) \varphi_{i+l,j+m,k+n}$$

dove  $\mathbf{d}(x, y, z) = \begin{bmatrix} d_x(x, y, z) \\ d_y(x, y, z) \\ d_z(x, y, z) \end{bmatrix}$ ,  $i = \lfloor x/n_x \rfloor - 1$ ,  $j = \lfloor y/n_y \rfloor - 1$ ,  $k = \lfloor z/n_z \rfloor - 1$ ,

$u = x/n_x - \lfloor x/n_x \rfloor$ ,  $v = y/n_y - \lfloor y/n_y \rfloor$ ,  $w = z/n_z - \lfloor z/n_z \rfloor$  e  $B_l$  rappresenta la funzione base l-esima della B-spline:

$$B_0(u) = (1 - u)^3/6$$



$$B_1(u) = (3u^3 - 6u^2 + 4)/6$$

$$B_2(u) = (-3u^3 + 3u^2 + 3u + 1)/6$$

$$B_3(u) = u^3/6$$

Rispetto ad altri tipi di spline ( elastic body splines, thin plate-splines ) le B-spline sono controllate localmente, il che le rende computazionalmente efficienti anche per un numero elevato di punti di controllo. In particolare le funzioni base delle B-spline hanno un supporto limitato, ovvero cambiare la posizione di un punto di controllo  $\varphi_{i,j,k}$  altera la trasformazione solo nelle vicinanze del punto di controllo stesso. Perciò nel processo di ottimizzazione della funzione di costo solo una piccola porzione dell'immagine necessita di essere trasformata ad ogni iterazione. I punti di controllo rappresentano i parametri delle B-spline e il grado di deformazione che può essere modellato dipende essenzialmente dalla risoluzione della griglia dei punti di controllo. Una grossa spaziatura tra i punti di controllo permette di modellare deformazioni non rigide globali, mentre una piccola spaziatura permette di modellare deformazioni non rigide altamente locali. Allo stesso tempo la risoluzione della griglia dei punti di controllo definisce il numero dei gradi di libertà e di conseguenza la complessità computazionale. Ad esempio, una B-spline definita da una griglia di 10 x 10 x 10 punti di controllo comporta una trasformazione con 3000 gradi di libertà. Il compromesso tra flessibilità del modello e complessità computazionale è rappresentato principalmente da una scelta empirica che è determinata dall'accuratezza richiesta per modellare la deformabilità rispetto all'aumento del tempo computazionale. Un buon compromesso può essere costituito da una variante dell'utilizzo base delle B-spline, rappresentata dall'approccio multi-risoluzione in cui la risoluzione della griglia di controllo è aumentata progressivamente insieme alla risoluzione dell'immagine.  $\varphi^1, \dots, \varphi^L$  indicano una gerarchia di griglie di punti di controllo con diverse risoluzioni. Lo spazio tra punti di controllo diminuisce passando dalla griglia  $\varphi^l$  alla griglia  $\varphi^{l+1}$ , ovvero la risoluzione della griglia aumenta. Ogni griglia di controllo  $\varphi^l$  e le B-spline ad essa associate definiscono una trasformazione locale ad ogni livello di risoluzione e la loro somma definisce la trasformazione locale complessiva. Per evitare calcoli ridondanti i valori dei nuovi punti di controllo  $\varphi^{l+1}$  possono essere calcolati direttamente da quelli di  $\varphi^l$  grazie ad algoritmi di suddivisione delle B-spline ( Ruckert et al., 1999 ). Un' ulteriore alternativa rispetto all'uso classico delle B-spline è costituita dall'approccio non uniforme, in cui si associa ad ogni punto di controllo uno stato attivo o passivo in modo da simulare una distribuzione di punti di controllo disomogenea. Infatti, ai punti di controllo attivi è concesso muoversi, mentre quelli passivi rimangono fissi. Pertanto la registrazione è effettuata in modo adattivo. È anche presente un approccio simmetrico, in cui si assume che entrambe le immagini si deformino verso un dominio comune sotto l'influenza di 2 griglie isomorfe. Il dominio comune è assunto ad una uguale distanza dalle 2 immagini. Questo implica che la somma degli spostamenti dei nodi corrispondenti delle 2 griglie sia pari a 0. Per calcolare la trasformazione da un'immagine all'altra, le rispettive trasformazioni stimate verso il dominio comune devono essere invertibili ( Sotiras et al., 2013 ).

L'ottimizzazione delle funzioni di costo nel caso della registrazione deformabile rappresenta in generale un problema mal posto. Ad esempio può accadere che si ottengano valori simili della funzione di costo per più deformazioni possibili, tra le quali diventa necessario sceglierne una. Inoltre se si rappresenta il campo delle deformazioni come una combinazione lineare di funzioni base ( come le B-spline ) non è garantita la corrispondenza biunivoca, ovvero il fatto che 2 o più punti nello spazio originale  $x$  non vengano mappati nello stesso punto nello spazio deformato  $x'$ , né è garantito il fatto che un punto nello spazio trasformato  $x'$  abbia un punto corrispondente nello spazio originale  $x$ . Per ovviare al mal condizionamento della registrazione deformabile alla consueta misura di similarità tipicamente presente nella funzione di costo si

affianca un termine di regolarizzazione che penalizza le configurazioni non desiderate assegnando loro un costo elevato. Un possibile termine di regolarizzazione è rappresentato dall'energia del campo di deformazioni, il cui valore indica quanto probabile può essere considerato un determinato campo di deformazioni. In questo modo nella scelta tra più campi si considera il più probabile quello associato all'energia più piccola. Inoltre si impedisce che la deformazione sia caratterizzata da una trasformazione eccessivamente brusca. L'energia del campo è rappresentata dalla seguente formula:

$$E = \lambda \sum_{i=1}^{XYZ} \sum_{j=1}^3 \sum_{k=1}^3 \left( \left[ \frac{\partial d_j}{\partial x_k} \right]_i \right)^2$$

dove il pedice  $i$  indica il voxel  $i$ -esimo,  $j$  indica la direzione in cui avviene lo spostamento,  $\lambda$  è una costante che dipende dal materiale, mentre  $X$ ,  $Y$  e  $Z$  rappresentano il numero di voxel nelle direzioni  $x$ ,  $y$  e  $z$  rispettivamente (Andersson et al., 2007).

Alternativamente all'energia si può usare lo Jacobiano del campo di deformazione che assume valori nulli laddove il campo di deformazioni non rappresenti una funzione invertibile (il che accade ad esempio nel caso in cui il campo non presenti una corrispondenza uno a uno oppure un punto nello spazio trasformato non abbia un corrispondente nello spazio originale). Per evitare configurazioni irregolari è quindi possibile includere nella funzione di costo un termine di regolarizzazione appropriato che agisce sullo Jacobiano penalizzando valori prossimi a 0 (Sotiras et al., 2013).

Un'altra delle conseguenze indesiderate dovute al mal condizionamento della registrazione deformabile è rappresentata dall'asimmetria della gran parte degli algoritmi di registrazione, nel senso che quando si scambia l'ordine delle immagini generalmente non è stimata in modo esatto la trasformazione inversa. Questo problema può essere risolto tramite algoritmi di registrazione che stimano in modo simultaneo sia la trasformazione diretta che quella inversa, ovvero forzano le trasformazioni ad essere una la mappatura inversa dell'altra, e introducono nella funzione di costo dei termini di regolarizzazione che penalizzano la differenza tra le 2 trasformazioni.

La registrazione deformabile è spesso applicata nel campo della ricerca nelle neuroscienze per registrare le immagini di soggetti diversi (registrazione inter-soggetto) in uno spazio standard (come lo spazio MNI, vedi par 2.3.3) allo scopo di studiare la variabilità tra soggetti (come è anche il caso del presente lavoro), in quanto permette di ottenere una sovrapposizione sensibilmente migliore rispetto alla trasformazione affine ed a quella rigida (vedi Fig. 2.3.2.1 e Fig. 2.3.2.2).

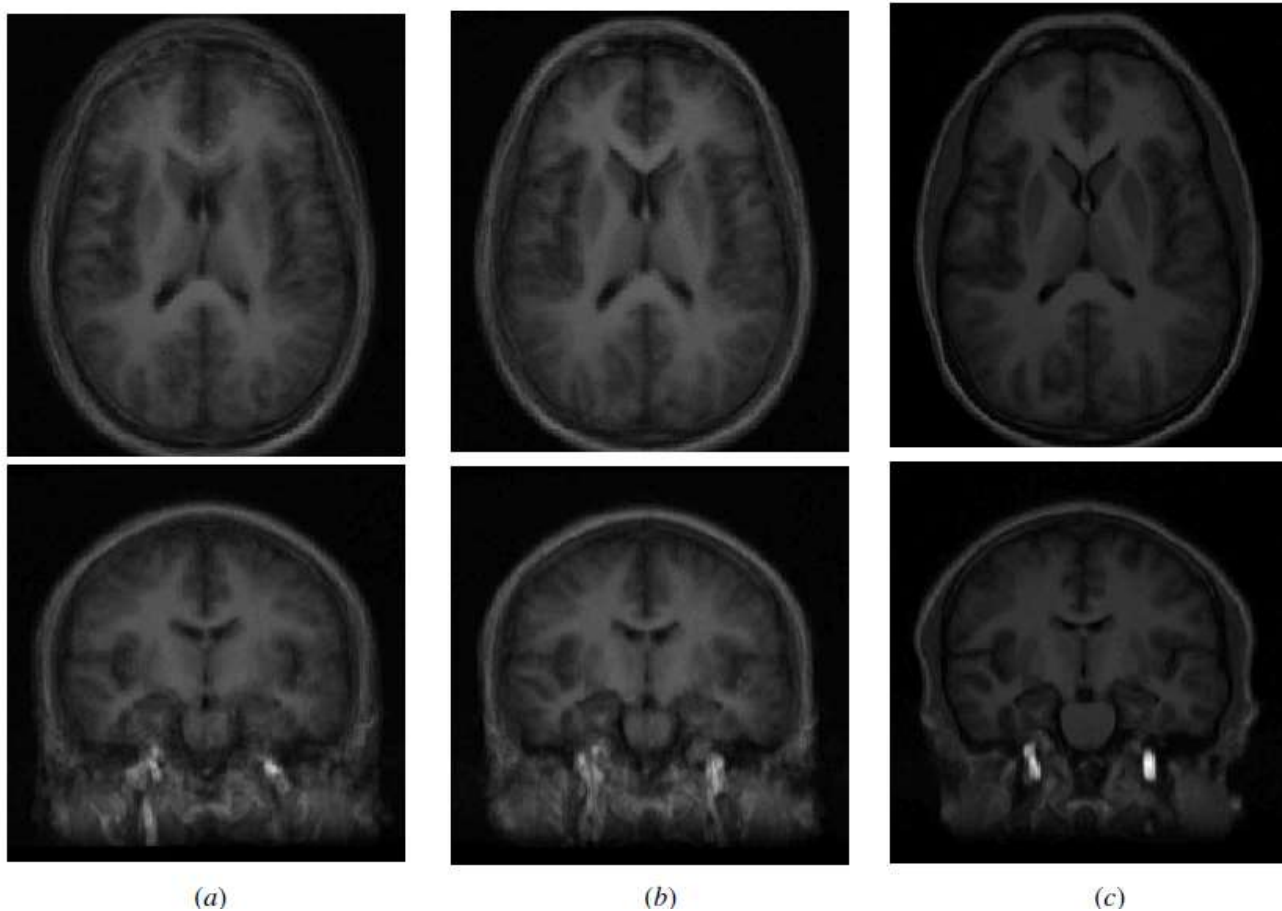


Fig. 2.3.2.1. Fette assiali ( in alto ) e coronali ( in basso ) di immagini medie prodotte da acquisizioni di risonanza magnetica di 7 controlli normali differenti sovrapposte tramite (a) registrazione rigida, (b) registrazione affine e (c) registrazione deformabile, usando una griglia di 10mm di punti di controllo delle B-spline. Dopo la registrazione rigida l'immagine media risulta piuttosto sfocata, indicando che la registrazione rigida non allinea molto bene le differenti immagini. In seguito all'applicazione della registrazione affine l'immagine media appare meno sfocata, in particolare intorno alle strutture basali. La registrazione deformabile comunque produce l'immagine più definita, indicando che questo algoritmo è il migliore nell'allineare le immagini di soggetti diversi ( Hill et al., 2001 ).

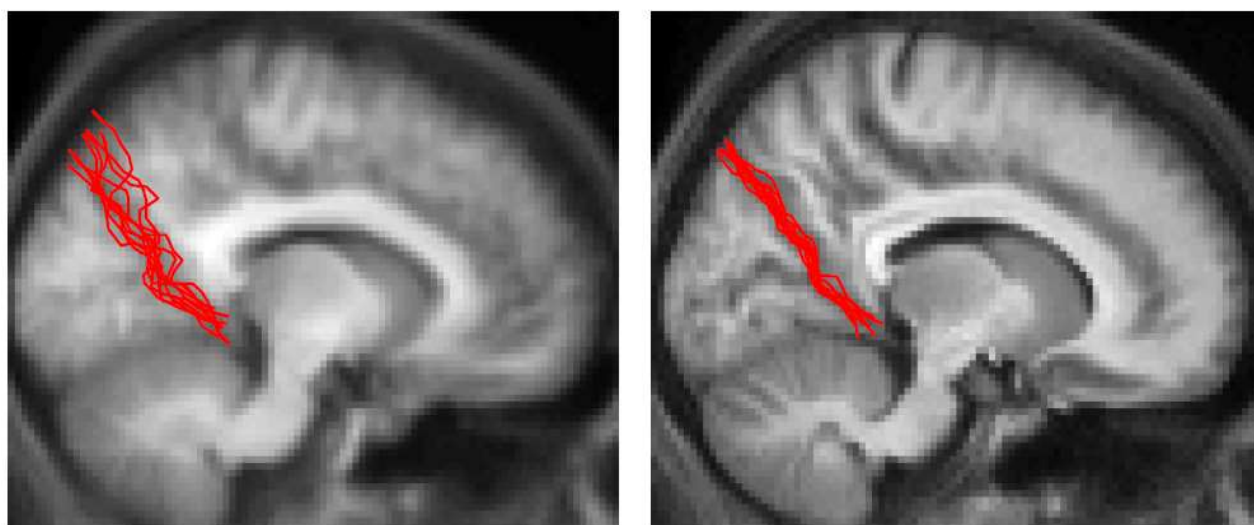


Fig. 2.3.2.2. Fetta sagittale per  $y = 6\text{mm}$  nello spazio MNI. A sinistra è presente un'immagine mediata su 10 soggetti dopo una registrazione affine e a destra dopo una registrazione deformabile. La fessura parieto-occipitale è stata tracciata manualmente nell'acquisizione normalizzata di ciascun soggetto e tutte le 10 tracce sono state sovrapposte sulle immagini medie. Nell'immagine media ottenuta con registrazione deformabile il livello di dettaglio è considerevolmente più alto e la variabilità inter-soggetto delle tracce manuali è notevolmente inferiore, indicando un miglior allineamento delle strutture ( Andersson et al., 2007 ).

### 2.3.3 Lo spazio standard MNI

Nel caso del presente lavoro la registrazione deformabile è stata usata per sovrapporre le mappe FA acquisite nello spazio nativo di ciascun soggetto ad un template definito nello spazio standard MNI. In questo modo le differenze inter-soggetto di forma e di dimensioni dell'encefalo, nonché di posizionamento dello stesso rispetto allo scanner di risonanza magnetica sono state ridotte al minimo ed è stato perciò possibile disegnare sulle mappe FA delle ROI e ROI NOT che fossero adatte nel modo più generale possibile e potessero essere applicate in modo automatico su tutti i soggetti. Lo spazio standard MNI è stato progressivamente modificato nel corso del tempo nel tentativo di ottenere dei template dell'encefalo che fossero sempre meglio rappresentativi della popolazione. Qui di seguito è ripercorsa brevemente l'evoluzione dello spazio standard MNI a partire dal primo template, lo spazio MNI 305. L'istituto nazionale di Montreal ( MNI, Montreal National Institute ) definì all'inizio degli anni '90 un nuovo spazio standard usando una serie di acquisizioni su controlli sani. All'epoca l'unico spazio standard esistente era quello di Talairach e Tournoux, che era stato definito alla fine degli anni '80. Gli autori sezionarono e fotografarono il cervello di un singolo individuo. Guardando quindi le figure della mappa di Brodmann stimarono dov'era collocata la medesima area sul loro template. Il trasferimento della mappa di Brodmann presentava però delle incertezze. L'istituto nazionale di Montreal volle perciò definire un template che fosse più rappresentativo della popolazione tramite una procedura rappresentata da 2 fasi. Prima di tutto furono acquisiti i volumi di risonanza magnetica di 241 soggetti sani e furono definiti manualmente su ciascuno di essi dei punti di riferimento anatomici allo scopo di identificare la linea che collega la commissura anteriore ( AC, Anterior Commissure ) a quella posteriore ( PC, Posterior Commissure ) e i bordi del cervello. Ogni volume fu quindi scalato per far coincidere i punti di riferimento anatomici con le posizioni equivalenti sullo spazio standard di Talairach e Tournoux. Dopodiché furono acquisiti i volumi di risonanza magnetica di 305 soggetti normali e fu ad essi applicata una trasformazione lineare affine con 9 gradi di libertà ( 3 rotazioni, 3 traslazioni e 3 scale ) affinché ciascuno di essi fosse registrato con la media dei 241 cervelli che erano stati sovrapposti al template di Talairach e Tournoux. In questo modo fu generata una media dei 305 cervelli e si ottenne il primo template MNI, ovvero lo spazio MNI 305. Successivamente l'istituto nazionale di Montreal ricavò un nuovo template ( spazio MNI 152 lineare ) andando a mediare le acquisizioni di risonanza magnetica di 152 soggetti sani sovrapposte sul template MNI 305 tramite una registrazione affine con 9 gradi di libertà ( 3 rotazioni, 3 traslazioni e 3 scale ). Inoltre uno dei membri del laboratorio dell'istituto Colin Holmes, si sottopose a 27 acquisizioni di risonanza magnetica. Le acquisizioni furono coregistrate e mediate per ottenere un template molto dettagliato di un singolo cervello. Questo template fu poi registrato nello spazio MNI 305 per creare il template noto come colin27 ( Brett et al., 2002 ).

Il problema introdotto dal template MNI 152 lineare è che la trasformazione affine non è in grado di sovrapporre completamente i cervelli dei singoli soggetti al template di Talairach. Di conseguenza il template MNI 152 lineare è leggermente più grosso del template di Talairach. Le differenze sono maggiori quando si va verso la periferia del template e sono al massimo dell'ordine dei 10mm. In particolare il template MNI 152

lineare è più alto di 5 mm ( dalla commissura anteriore alla sommità ) e più lungo di 5 mm ( vedi Fig. 2.3.3.1 ).

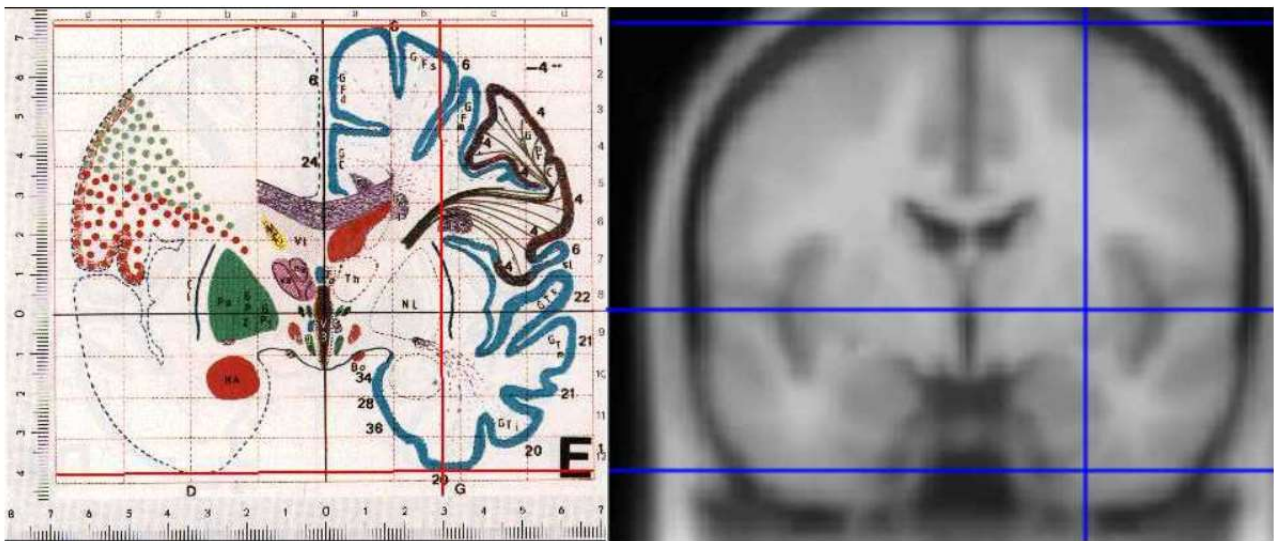


Fig. 2.3.3.1. Sezioni coronali equivalenti per  $y = -4$  mm dell'atlante di Talairach ( a sinistra ) e dello spazio MNI 152 lineare ( a destra ). Sono evidenziate una linea verticale per  $x = 30$ mm e 3 linee orizzontali per  $z = 0, 73, -41$  mm ( rispettivamente a livello della commissura anteriore, della sommità e della base del cervello di Talairach ). La sommità del template MNI 152 lineare è più alta rispetto al template di Talairach ed i lobi temporali sono più grossi ( Brett et al., 2002 ).

Qualche tempo dopo per ottenere un template meglio definito i 152 soggetti sani che erano già stati acquisiti precedentemente furono registrati per mezzo di una trasformazione deformabile ( denominata anche non lineare ) nello spazio MNI 305. Ne fu poi calcolata la media così da ottenere lo spazio standard MNI 152 non lineare di sesta generazione ( vedi Fig. 2.3.3.2 ). Infine nel 2009 l'istituto nazionale di Montreal rilasciò una versione aggiornata dello spazio MNI 152 non lineare, dopo aver nuovamente registrato non linearmente le 152 acquisizioni ( vedi sempre Fig. 2.3.3.2 ). Questo template ha una risoluzione migliore rispetto al precedente ed è disponibile sia nella versione pesata in  $T_1$  che in quella pesata in  $T_2$  e con 2 livelli di risoluzione (  $1 \times 1 \times 1$  mm e  $0.5 \times 0.5 \times 0.5$  mm ).

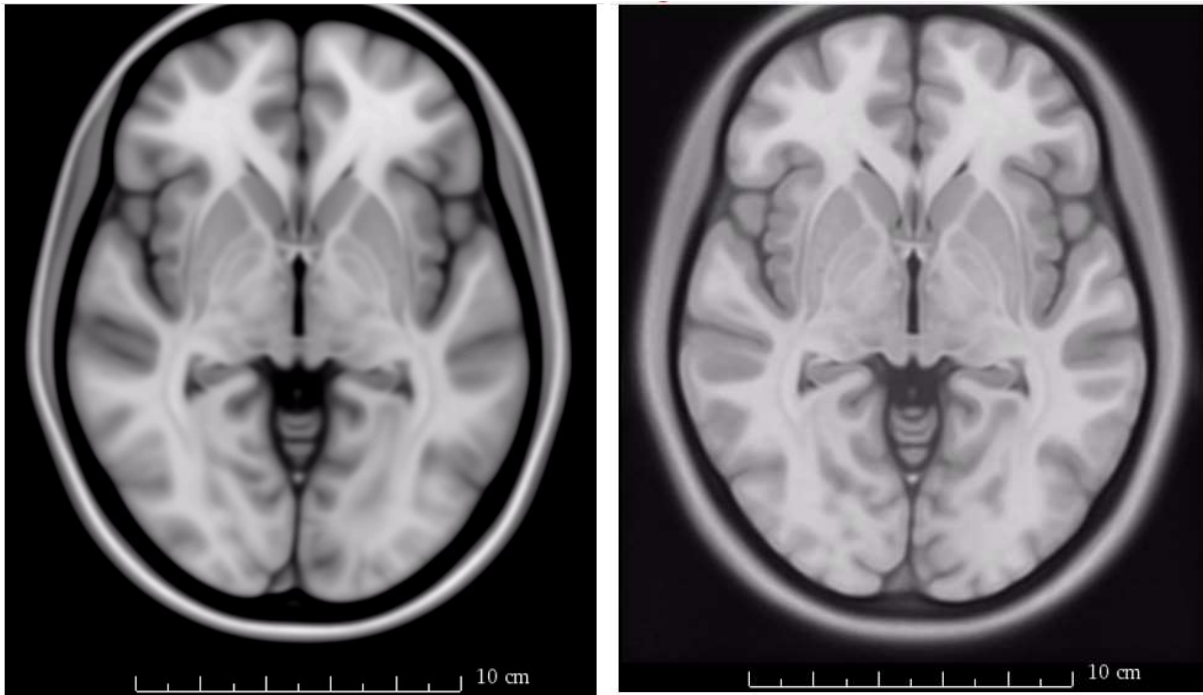


Fig. 2.3.3.2. A sinistra: template MNI 152 non lineare di sesta generazione. A destra: template MNI 152 non lineare del 2009 ( versione con risoluzione  $0.5 \times 0.5 \times 0.5$  mm). Il template più recente ( del 2009 ) presenta una migliore definizione rispetto al template di sesta generazione che dunque risulta più sfocato ( Horn, 2016 ).

Nel particolare caso di questo lavoro le mappe FA dei singoli soggetti sono state sovrapposte al template FMRIB58\_FA ( già presente nel pacchetto di FSL ( FMRIB Software Library ) e definito nello spazio MNI 152 non lineare di sesta generazione ) tramite una trasformazione deformabile ( preceduta, come già detto, da una trasformazione affine in modo da ottenere un allineamento grossolano iniziale tra le 2 immagini ). Tale template rappresenta una media ad alta risoluzione di 58 immagini FA allineate di soggetti sani sia maschi che femmine con un'età compresa tra i 20 ed i 50 anni ed ha una risoluzione di  $1 \times 1 \times 1$  mm. È stato ottenuto ( non dall'autore del presente lavoro ) per mezzo di una procedura iterativa. Prima di tutto le immagini FA grezze definite nello spazio nativo dei singoli soggetti sono state allineate con una trasformazione affine allo spazio MNI 152 non lineare di sesta generazione. È stata quindi calcolata la media delle immagini FA così allineate e tutte le immagini FA grezze sono state allineate con questa media per mezzo di una registrazione deformabile. È poi stata calcolata la media delle immagini allineate non linearmente e ripetuta la registrazione deformabile. Il template finale è stato quindi ottenuto tramite la media delle immagini così allineate ed è visibile in Fig. 2.3.3.3.

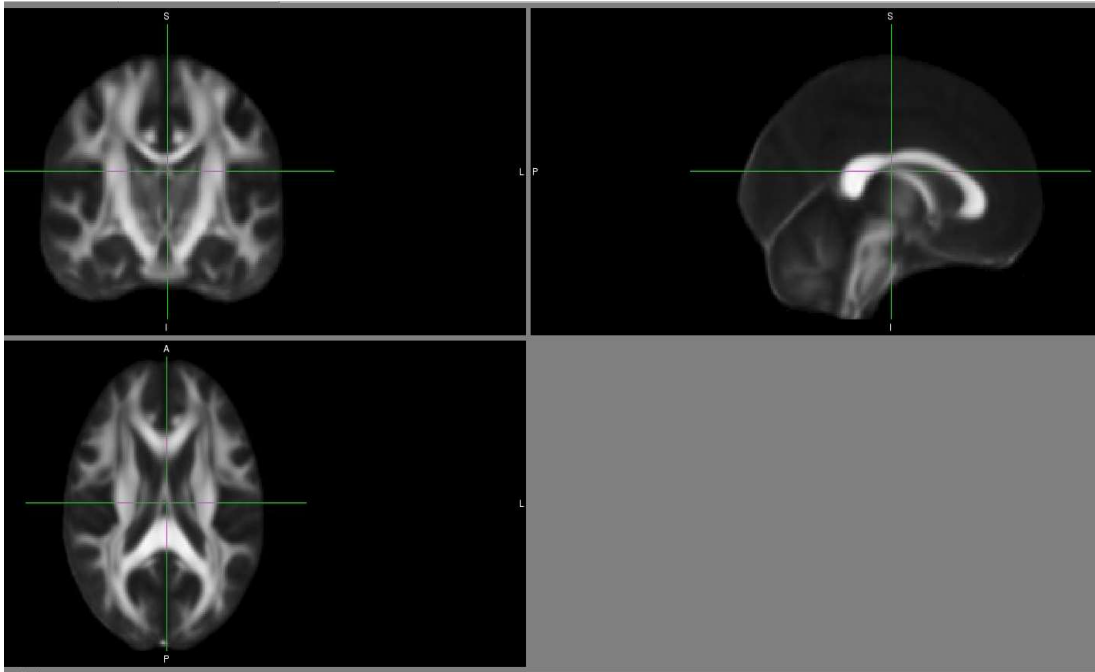


Fig. 2.3.3.3. sezioni coronale ( in alto a sinistra ), medio-sagittale ( in alto a destra ) e trasversale ( in basso a sinistra ) del template FMRIB58\_FA.

## 2.4 GENERAZIONE DI E CONFRONTO TRA ATLANTI MEDI PROBABILISTICI

### 2.4.1 Generazione atlanti medi probabilistici

Ciascun atlante medio è ottenuto calcolando la media aritmetica delle maschere binarie dei fasci dei singoli soggetti del training set e del validation set, tutti normalizzati nello spazio MNI per avere una corrispondenza anatomica. Le maschere binarie valgono 1 nei voxel in cui è presente il fascio, 0 nei voxel dove il fascio non è presente, non tengono quindi conto della densità di streamlines nei singoli soggetti, ma solo della appartenenza o meno di un voxel ad un determinato fascio. Gli atlanti medi hanno dunque una natura probabilistica, ovvero a ciascun voxel è associato un numero ( compreso tra 0 e 1 ) che esprime la probabilità che esso appartenga ad un dato fascio e varrà dunque 1 nel caso in cui sia occupato dai corrispondenti fasci di tutti i soggetti ( generalmente nel nucleo centrale del fascio ), 0 da nessuno dei fasci dei soggetti ( generalmente alla periferia del fascio ). In Fig. 2.4.1.1 è mostrato un esempio di atlante medio probabilistico del fascicolo arcuato.

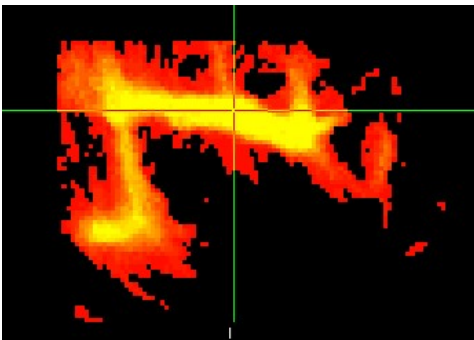


Fig. 2.4.1.1. Sezione sagittale dell'atlante medio probabilistico del fascicolo arcuato CSD selezionato con il metodo di Catani. Le zone più calde ( gialle ) indicano una probabilità più elevata, le zone più fredde ( rosse ) indicano una probabilità più bassa.

Per ciascun atlante medio probabilistico può poi essere stabilita una soglia minima sulla probabilità in modo da ottenerne una maschera binaria: se la probabilità di un dato voxel dell'atlante è maggiore della soglia, quel voxel assumerà un valore pari ad 1, in caso contrario assumerà un valore pari a 0. In particolare all'aumentare della soglia minima il volume della maschera binaria dell'atlante ottenuto si riduce sempre più al nucleo centrale del fascio, dove la probabilità è più elevata ( vedi Fig. 2.4.1.2 ).

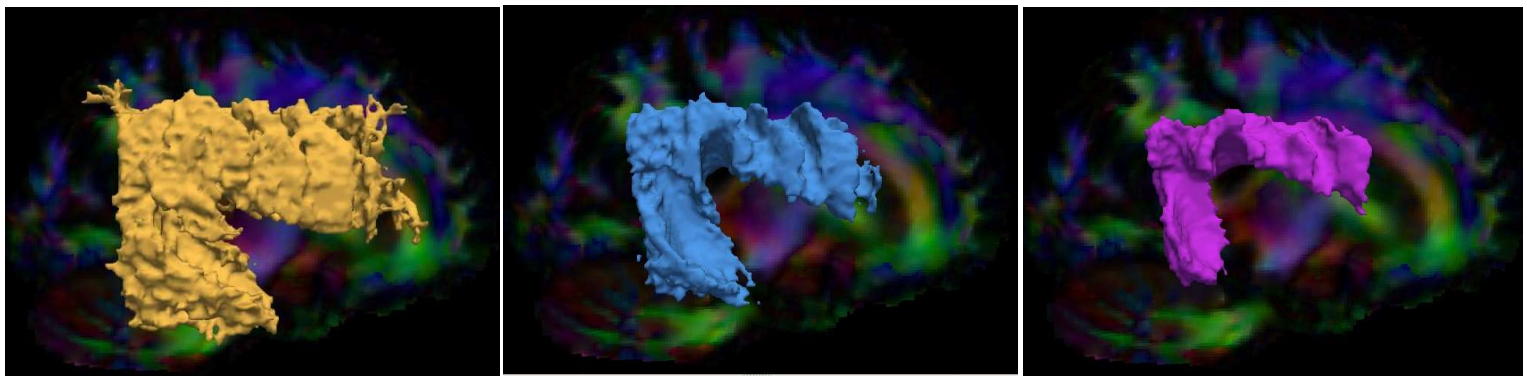


Fig. 2.4.1.2. Vista destra dell'atlante medio del fascicolo arcuato destro CSD selezionato con il metodo di Catani, a cui è stata applicata una soglia minima sulla probabilità pari a 0 ( immagine a sinistra ), a 0.25 ( immagine al centro ), a 0.50 ( immagine a destra ). Si può notare come il volume dell'atlante si riduca sempre più al nucleo del fascicolo all'aumentare della soglia.



## 2.4.2 Confronto tra atlanti medi

Nel presente lavoro gli atlanti medi probabilistici sono calcolati per ciascuno dei 7 fasci considerati ottenuti con i 3 ( o 2 ) metodi di selezione dalla trattografia sia CSD che DTI, per un totale di 36 atlanti ( sia per il training set che per il validation set ). Gli atlanti dei fasci bilaterali sono pertanto compattati in un singolo atlante unione del fascio destro e sinistro. Gli atlanti probabilistici rappresentano dunque la distribuzione di probabilità dei fasci della popolazione di soggetti su cui sono calcolati e possono essere usati per effettuare confronti tra i differenti metodi di selezione dei fasci, tra CSD e DTI oppure tra training e validation set per diversi valori della soglia minima. Un indice quantitativo che permette di effettuare questi confronti è il coefficiente DICE. Dati i volumi di due atlanti X e Y, il coefficiente DICE è espresso dalla seguente formula:

$$DICE = \frac{2 ( X \cap Y )}{X + Y}$$

Dove  $X \cap Y$  rappresenta l'intersezione tra i volumi dei 2 atlanti.

Il valore del coefficiente DICE è compreso tra 0 ( i 2 atlanti presentano una regione di sovrapposizione nulla ) e 1 ( i 2 atlanti si sovrappongono perfettamente ).

In questo lavoro sono effettuati principalmente 3 confronti tramite calcolo del coefficiente DICE per ciascuna delle 4 soglie minime sulla probabilità considerate ( 0, 0.25, 0.50, 0.75, corrispondenti ai quartili della distribuzione di probabilità della popolazione studiata ):

- 1) un confronto tra atlanti medi corrispettivi ( stesso fascio, metodo di selezione e modello DWI ) del validation set e del training set che prevede un totale di 38 combinazioni ( 19 combinazioni tra i 7 fasci e i 2 o 3 metodi di selezione moltiplicate per i 2 modelli DWI, ovvero CSD e DTI );
- 2) un confronto tra atlanti medi corrispettivi ( stesso fascio e metodo di selezione ) CSD e DTI che prevede un totale di 19 combinazioni ( per ognuno dei 7 fasci vengono considerati i 2 o 3 metodi di selezione implementati );
- 3) un confronto tra atlanti medi corrispettivi ( stesso fascio e modello DWI ) ottenuti con differenti metodi di selezione dei fasci che prevede un totale di 14 combinazioni ( per ognuno dei 7 fasci vengono considerati entrambi i modelli di analisi DWI ).

Per il confronto tra training e validation set ed il confronto tra CSD e DTI i valori dei coefficienti DICE delle possibili combinazioni sono riportati sia in forma tabulare che in forma di grafico per le differenti soglie minime considerate. Sono inoltre rappresentati su grafico i volumi degli atlanti da confrontare. Nel caso del confronto tra metodi di selezione dei fasci sono riportati unicamente in forma di grafico i valori dei coefficienti DICE per ciascuna delle soglie considerate ( un grafico per ciascuna soglia ). Sono inoltre rappresentati su grafico ( diagramma a barre ) i coefficienti DICE dei confronti degli atlanti ottenuti con i diversi metodi di selezione del fascicolo arcuato con atlanti del medesimo fascicolo presenti in letteratura.

## 3 RISULTATI

### 3.1 Output trattografico e disposizione delle ROI e ROI NOT per ciascun fascio secondo ciascuno dei metodi di selezione

Per ciascun fascio è mostrato l'output ottenuto applicando alla trattografia di un soggetto la/le ROI prevista/e da ciascuno dei metodi di selezione considerati, nonché la disposizione spaziale delle ROI e delle ROI NOT in relazione all'output ottenuto e ad una sezione ( spesso medio-sagittale ) della mappa MD rappresentata sullo sfondo come riferimento anatomico. È poi mostrato come l'output è ripulito dalle eventuali fibre spurie in seguito all'applicazione della ROI NOT, sempre in relazione ad una sezione della mappa MD. Per ciascun fascio selezionato con ciascuno dei metodi si è scelto di rappresentare il risultato ottenuto solo per una tra trattografia CSD e trattografia DTI in quanto le ROI e le ROI NOT non variano tra i 2 modelli di diffusione.

#### 3.1.1 Fascicolo arcuato ( ARC )

Il fascicolo arcuato è ottenuto mediante 3 metodi di selezione: Catani, Jellison e Wakana.

##### Metodo di Catani

Per ricostruire il fascicolo arcuato il metodo di Catani utilizza un'unica ROI ( in blu, vedi Fig. 3.1.1.1 ) disposta su più sezioni trasversali. In Fig. 3.1.1.1 è mostrato il fascicolo arcuato ottenuto da trattografia DTI in seguito all'applicazione della ROI trasversale di Catani, contaminato dalla presenza di fibre spurie collocate inferiormente e superiormente alla porzione fronto-parietale del fascicolo stesso. Nella medesima figura è visibile anche la ROI NOT ( in giallo ), non ancora applicata.

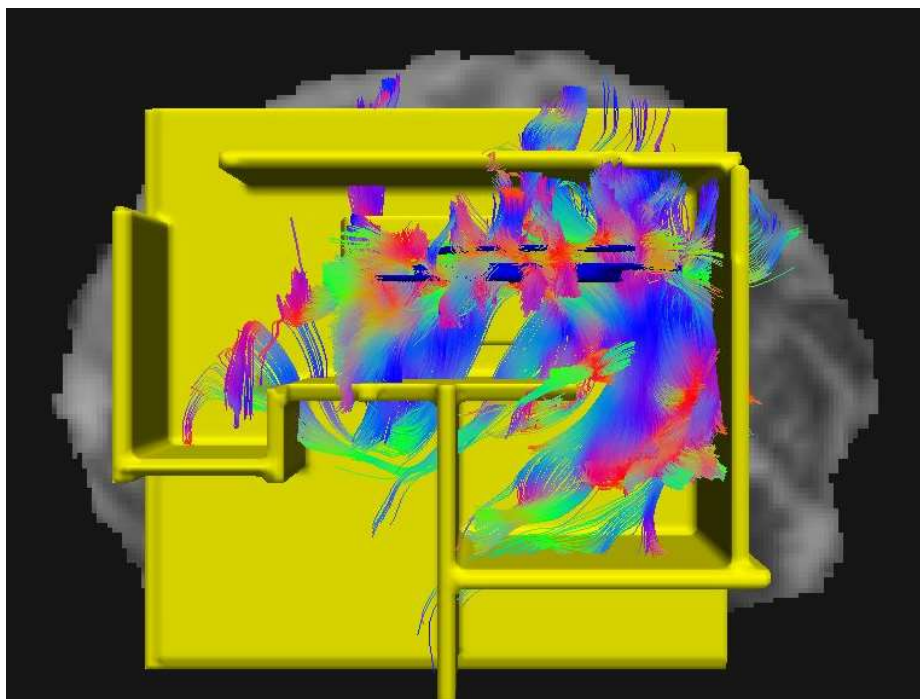


Fig. 3.1.1.1. Fascicolo arcuato sinistro visto da sinistra. Sullo sfondo è rappresentata una sezione medio-sagittale della mappa MD come riferimento anatomico.

In Fig. 3.1.1.2 è invece mostrato il fascicolo arcuato ripulito dalle fibre spurie in seguito all'applicazione della ROI NOT.

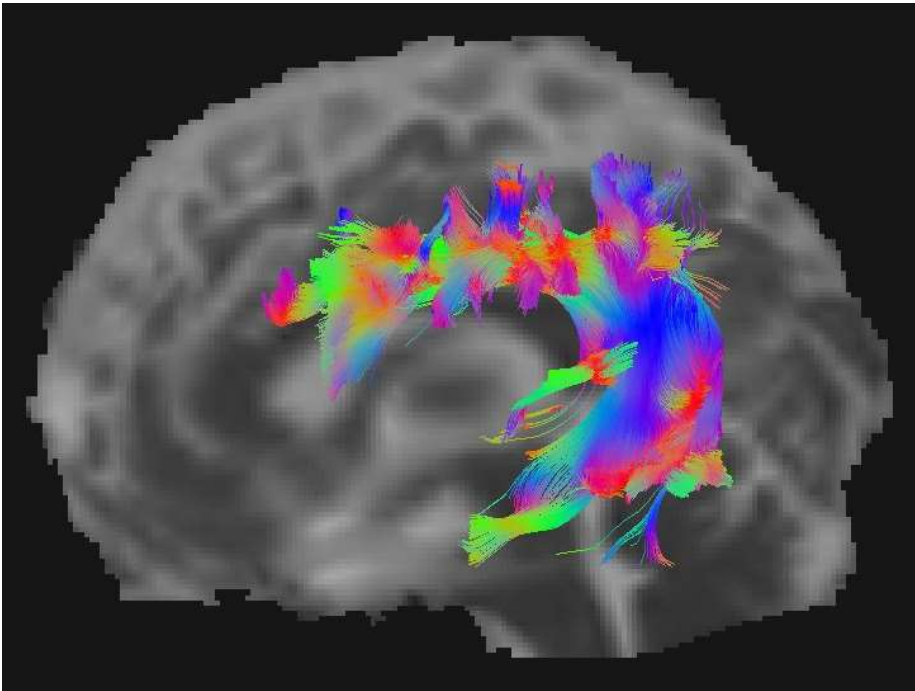


Fig. 3.1.1.2. Fascio arcuato sinistro visto da sinistra. Sullo sfondo è rappresentata una sezione medio-sagittale della mappa MD come riferimento anatomico.

### Metodo di Jellison

Per selezionare il fascicolo arcuato il metodo di Jellison usa 2 ROI in AND, una disposta su più sezioni coronali ( in blu, vedi Fig. 3.1.1.3 ) ed una disposta su una sezione sagittale ( in arancione, vedi Fig. 3.1.1.3 ). In Fig. 3.1.1.3 è mostrato il fascicolo ottenuto da trattografia DTI in seguito all'applicazione delle ROI di Jellison, contaminato dalla presenza di fibre spurie collocate inferiormente alla porzione fronto-parietale del fascicolo stesso. Nella medesima figura è visibile anche la ROI NOT ( in giallo ), non ancora applicata al fascio.

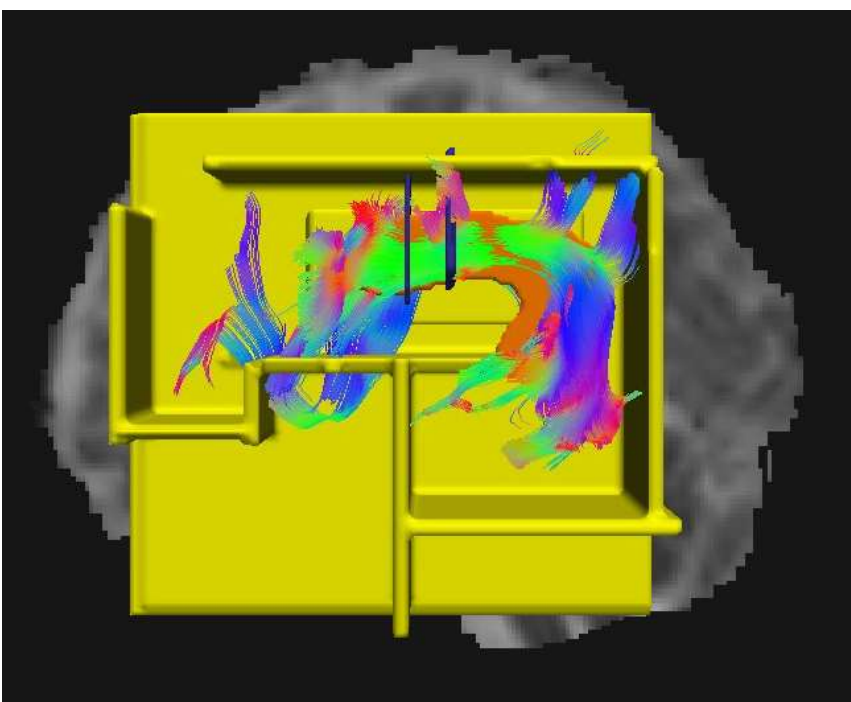


Fig. 3.1.1.3. Fascicolo arcuato sinistro visto da sinistra. Sullo sfondo è rappresentata una sezione medio-sagittale della mappa MD come riferimento anatomico.

In Fig. 3.1.1.4 è invece mostrato il fascicolo ripulito dalle fibre spurie in seguito all'applicazione della ROI NOT.

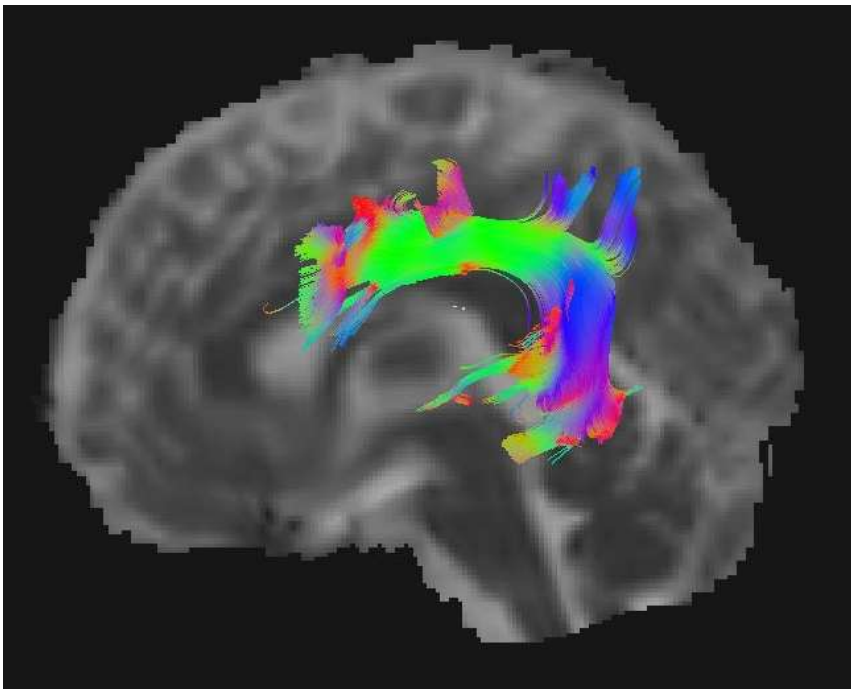


Fig. 3.1.1.4. Fascicolo arcuato sinistro visto da sinistra. Sullo sfondo è rappresentata una sezione medio-sagittale della mappa MD come riferimento anatomico.

### Metodo di Wakana

Per selezionare il fascicolo arcuato il metodo di Wakana usa 3 ROI in AND, una disposta su una fetta trasversale ( in blu, vedi Fig. 3.1.1.5 ), una disposta su una fetta coronale ( in grigio, vedi Fig. 3.1.1.5 ), una disposta su più fette sagittali ( in marrone, vedi Fig. 3.1.1.5 ). In Fig. 3.1.1.5 è mostrato il fascio ottenuto da trattografia DTI in seguito all'applicazione delle ROI di Wakana, contaminato dalla presenza di fibre spurie collocate inferiormente alla porzione fronto-parietale del fascicolo stesso. Nella medesima figura è visibile anche la ROI NOT ( in giallo ), non ancora applicata al fascio.

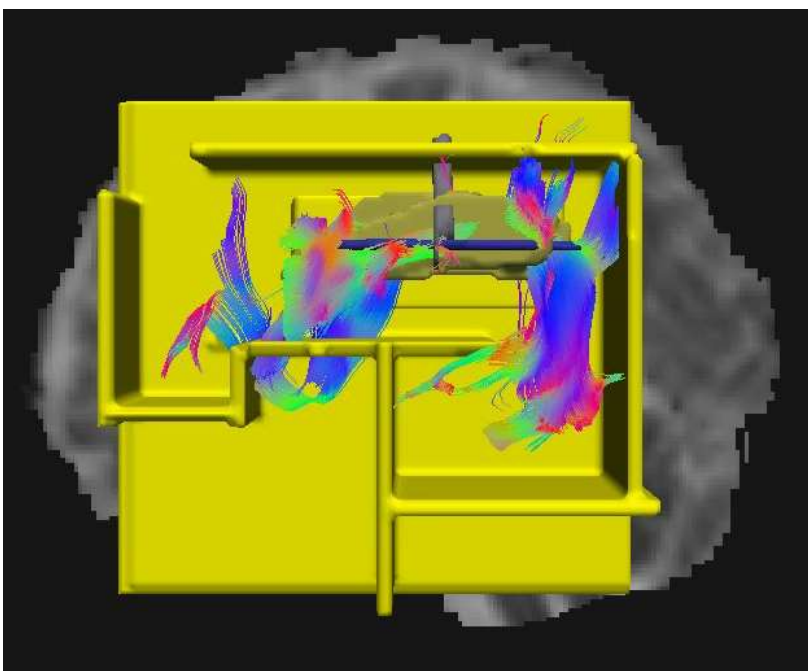


Fig. 3.1.1.5. Fascicolo arcuato sinistro visto da sinistra. Sullo sfondo è rappresentata una sezione medio-sagittale della mappa MD come riferimento anatomico.

In Fig. 3.1.1.6 è invece mostrato il fascio ripulito dalle fibre spurie in seguito all'applicazione della ROI NOT.

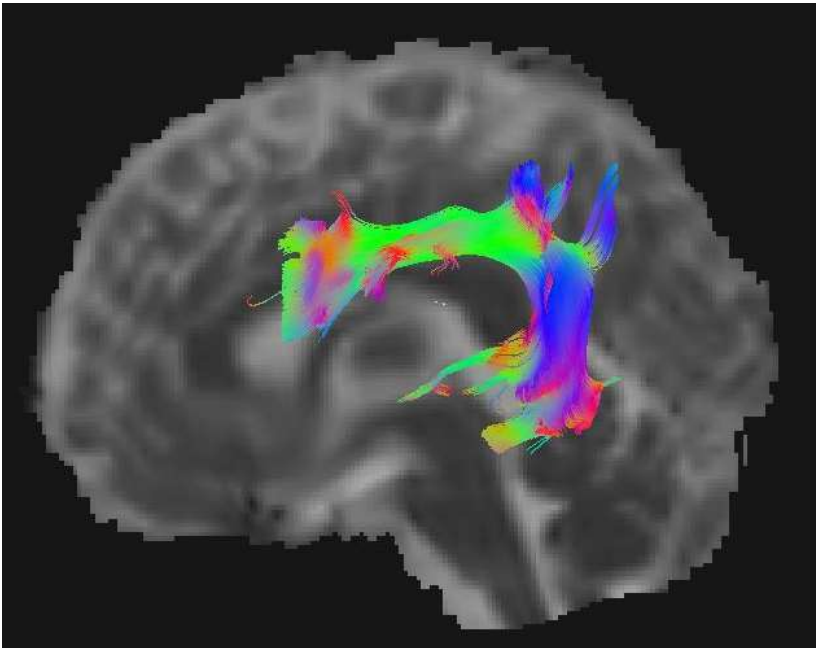


Fig. 3.1.1.6. Fascicolo arcuato sinistro visto da sinistra. Sullo sfondo è rappresentata una sezione medio-sagittale della mappa MD come riferimento anatomico.

### 3.1.2 Corpo calloso ( CC )

Il corpo calloso è ottenuto mediante 2 metodi di selezione delle fibre: quello di Catani e quello di Jellison.

#### Metodo di Catani

Per ricostruire il corpo calloso il metodo di Catani usa una singola ROI disposta su più sezioni trasversali ( in blu, vedi Fig. 3.1.2.1 ). In Fig. 3.1.2.1 è mostrato il corpo calloso ottenuto da trattografia DTI in seguito all'applicazione della ROI di Catani, contaminato dalla presenza di fibre spurie collocate inferiormente al fascio stesso. Nella medesima figura è visibile anche la ROI NOT ( in giallo ), non ancora applicata al fascio.

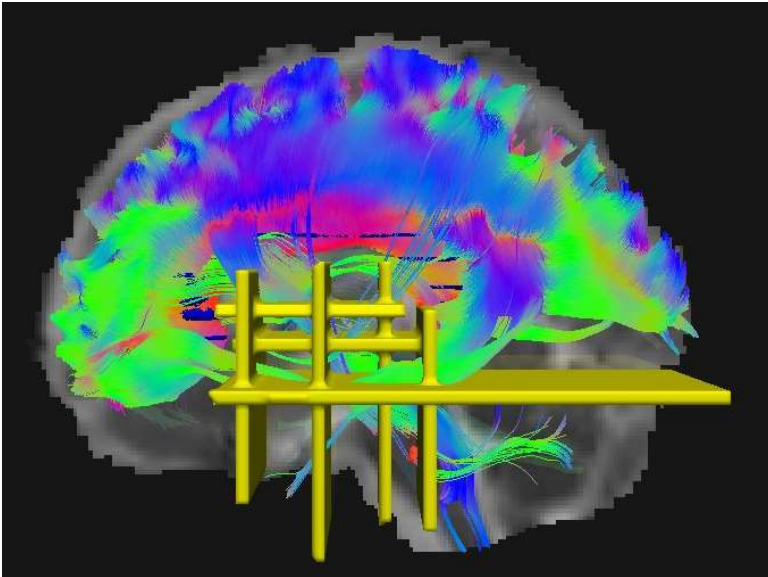


Fig. 3.1.2.1. Corpo calloso visto da sinistra. Sullo sfondo è rappresentata una sezione medio-sagittale della mappa MD come riferimento anatomico.

In Fig. 3.1.2.2 è invece mostrato il corpo calloso ripulito dalle fibre spurie in seguito all'applicazione della ROI NOT.

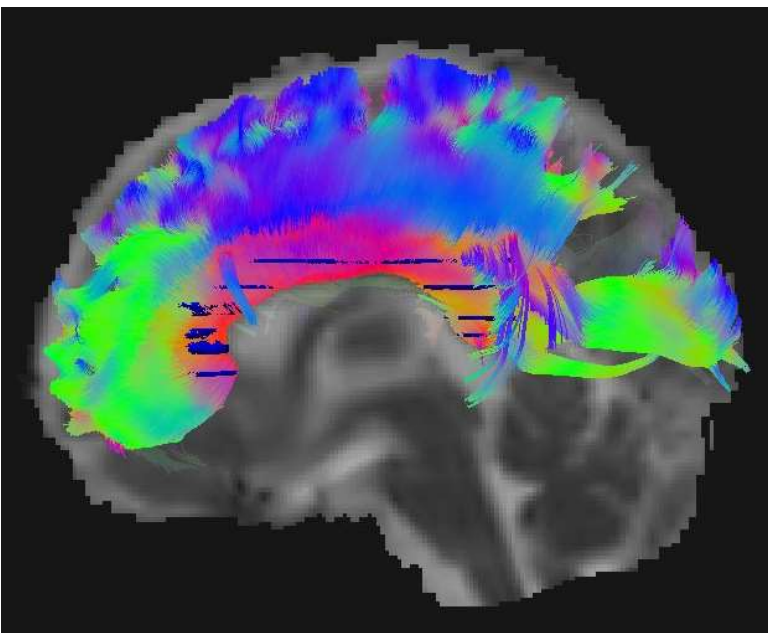


Fig. 3.1.2.2. Corpo calloso visto da sinistra. Sullo sfondo è rappresentata una sezione medio-sagittale della mappa MD come riferimento anatomico.

## Metodo di Jellison

Per ricostruire il corpo calloso il metodo di Jellison usa una singola ROI disposta sulla sezione medio-sagittale ( in blu, vedi Fig. 3.1.2.4 e 3.1.2.6 ). In Fig. 3.1.2.3 e 3.1.2.4 è mostrato il corpo calloso ottenuto da trattografia DTI in seguito all'applicazione della ROI medio-sagittale di Jellison, contaminato dalla presenza di fibre spurie collocate inferiormente al fascio stesso ( vedi in particolare Fig. 3.1.2.3 ) e dalle fibre spurie del cingolo ( vedi in particolare Fig. 3.1.2.4 ). Nelle medesime figure è visibile anche la ROI NOT ( in giallo ), non ancora applicata.

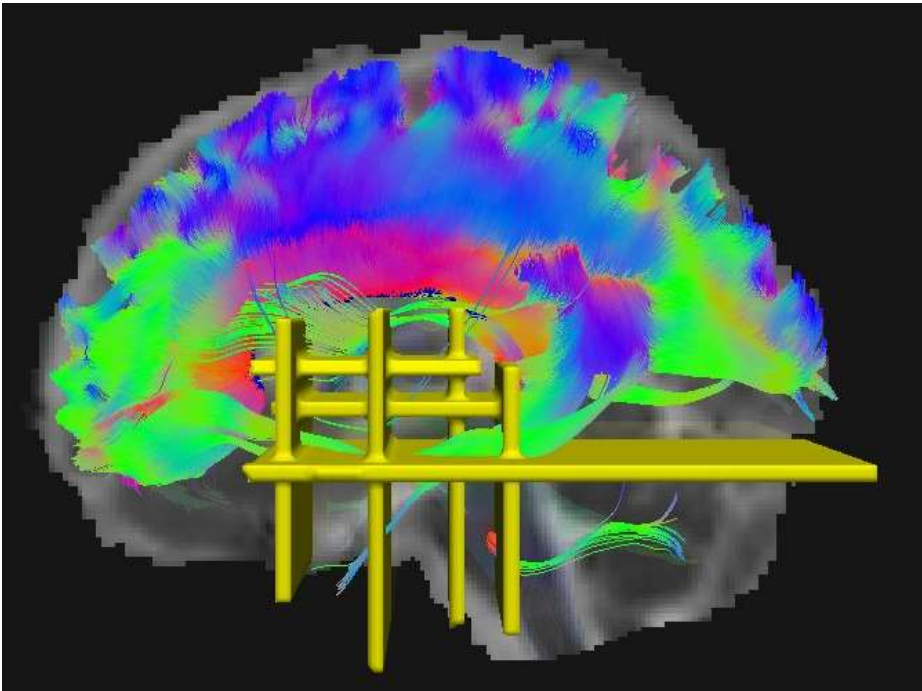


Fig. 3.1.2.3. Corpo calloso visto da sinistra. Sullo sfondo è rappresentata una sezione medio-sagittale della mappa MD come riferimento anatomico.

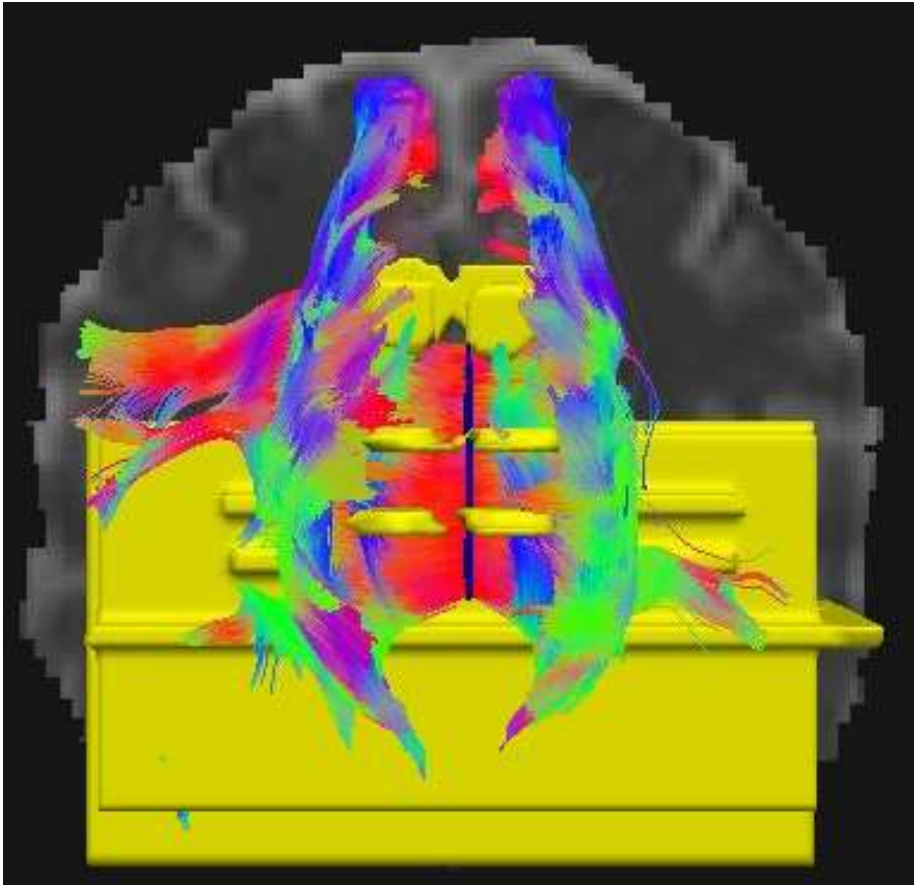


Fig. 3.1.2.4. Corpo calloso visto frontalmente. Sullo sfondo è rappresentata una sezione frontale della mappa MD come riferimento anatomico.

In Fig. 3.1.2.5 e 3.1.2.6 è mostrato il corpo calloso ripulito dalle fibre spurie in seguito all'applicazione della ROI NOT. In Fig. 3.1.2.6 è inoltre raffigurata nuovamente la ROI medio-sagittale di Jellison ( in blu ).

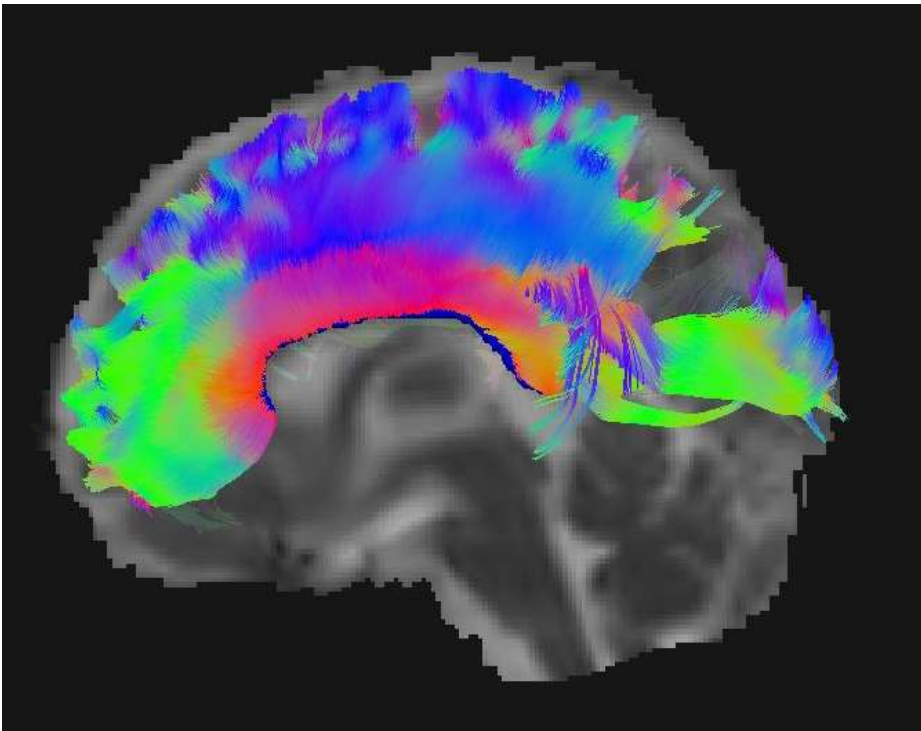


Fig. 3.1.2.5. Corpo calloso visto da sinistra. Sullo sfondo è rappresentata una sezione medio-sagittale della mappa MD come riferimento anatomico.



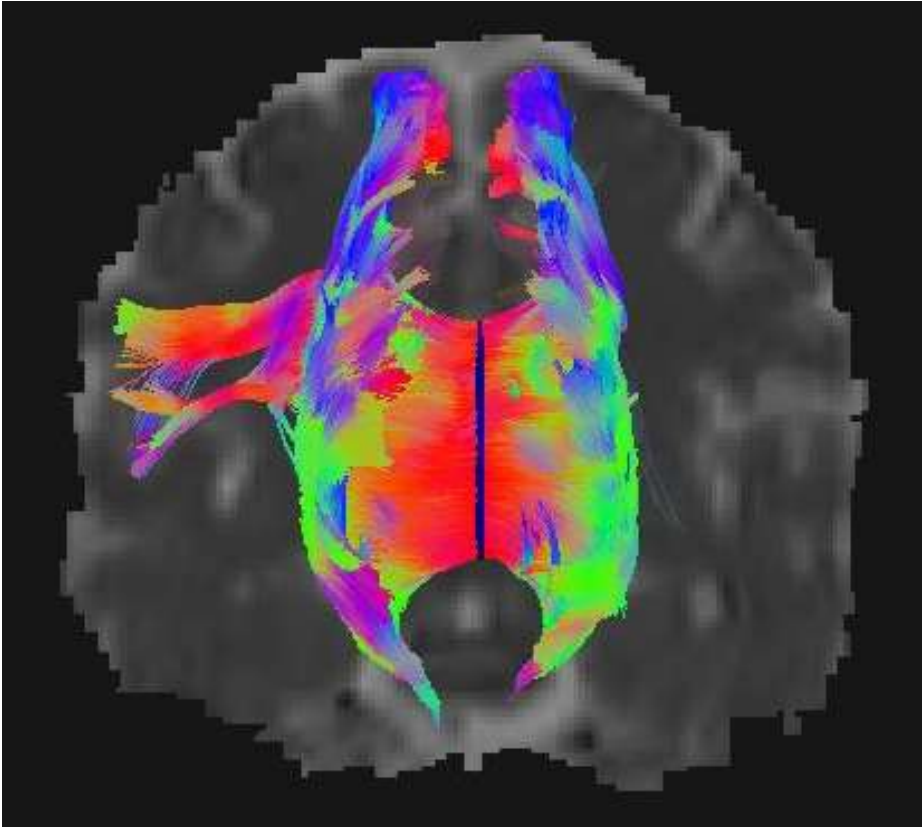


Fig. 3.1.2.6. Corpo calloso visto frontalmente. Sullo sfondo è rappresentata una sezione frontale della mappa MD come riferimento anatomico.

### 3.1.3 Cingolo ( CG )

Il cingolo è ottenuto per mezzo di 3 metodi di selezione: il metodo di Catani, il metodo di Jellison ed il metodo di Wakana.

#### Metodo di Catani

Per ricostruire il cingolo il metodo di Catani utilizza una singola ROI disposta su più sezioni trasversali ( in blu, vedi Fig. 3.1.3.1 e 3.1.3.2 ). In Fig. 3.1.3.1 è mostrato il cingolo ottenuto da trattografia CSD in seguito all'applicazione della ROI trasversale di Catani, contaminato dalla presenza di fibre spurie collocate superiormente e inferiormente alla parte del giro cingolato. Nella medesima figura è visibile anche la ROI NOT ( in giallo ), non ancora applicata.

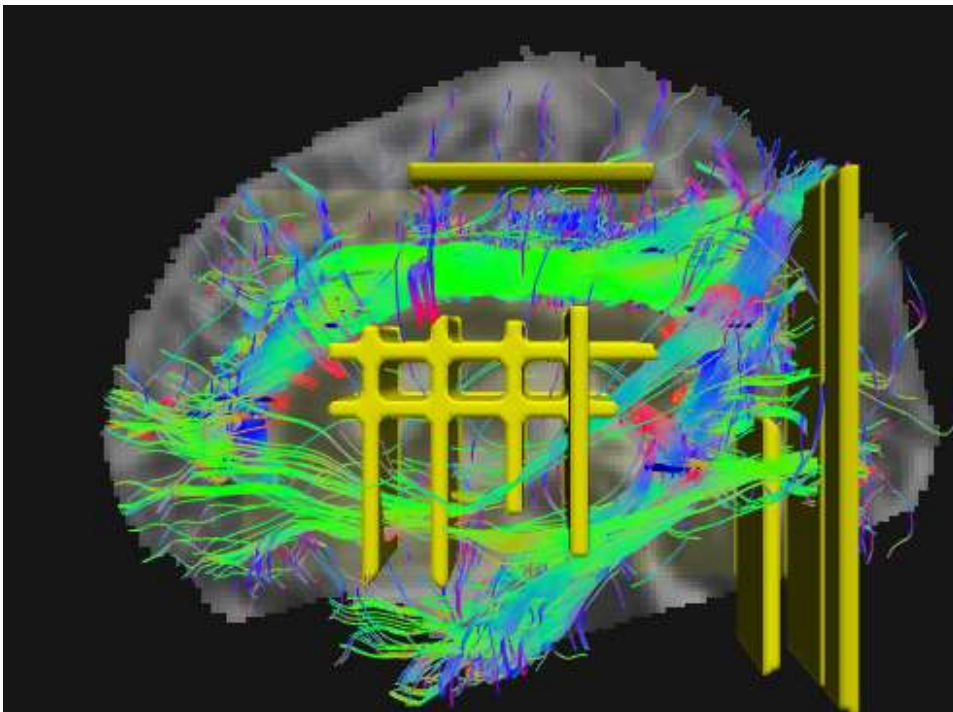


Fig. 3.1.3.1. cingolo sinistro visto da sinistra. Sullo sfondo è rappresentata una sezione medio-sagittale della mappa MD come riferimento anatomico.

In Fig. 3.1.3.2 è mostrato il cingolo ripulito dalle fibre spurie in seguito all'applicazione della ROI NOT. Nella medesima figura è nuovamente raffigurata la ROI trasversale di Catani perché quasi del tutto nascosta dalle fibre spurie in Fig. 3.1.3.1.

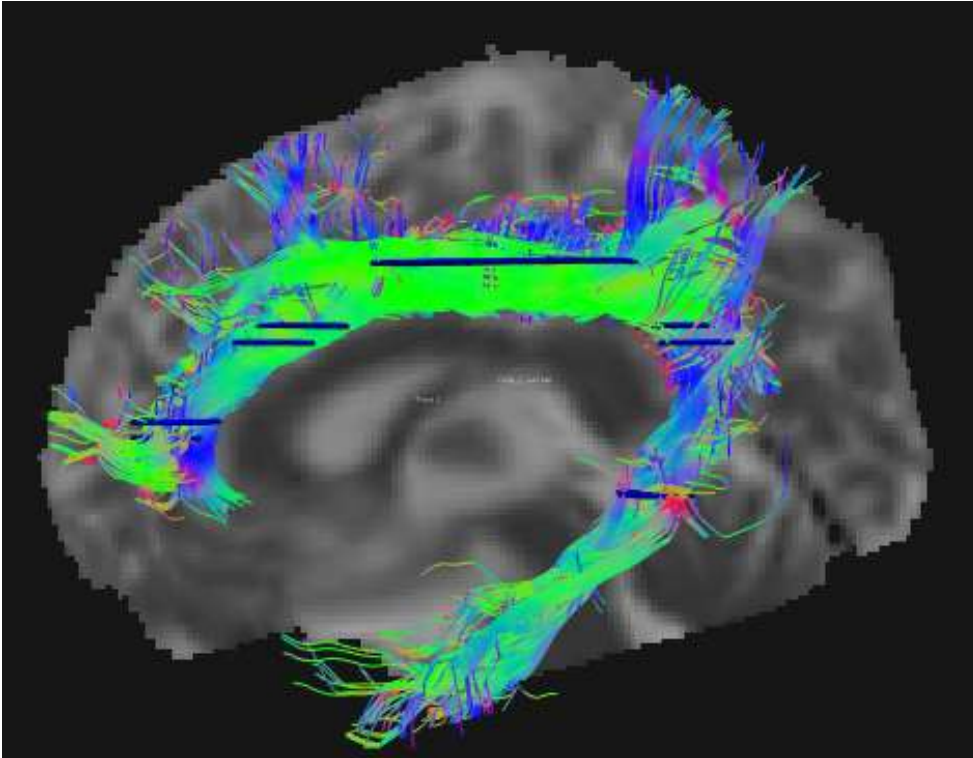


Fig. 3.1.3.2. cingolo sinistro visto da sinistra. Sullo sfondo è rappresentata una sezione medio-sagittale della mappa MD come riferimento anatomico.

### Metodo di Jellison

Per ricostruire il cingolo il metodo di Jellison utilizza una singola ROI disposta su una sezione trasversale, una sezione coronale e 2 sezioni sagittali ( in blu, vedi Fig. 3.1.3.3, 3.1.3.4 e 3.1.3.5 ). In Fig. 3.1.3.3 e 3.1.3.4 è mostrato il cingolo ottenuto da trattografia CSD in seguito all'applicazione della ROI di Jellison, contaminato dalla presenza di fibre spurie posteriormente e superiormente al fascio stesso. Nella medesima figura è visibile anche la ROI NOT ( in giallo ), non ancora applicata.

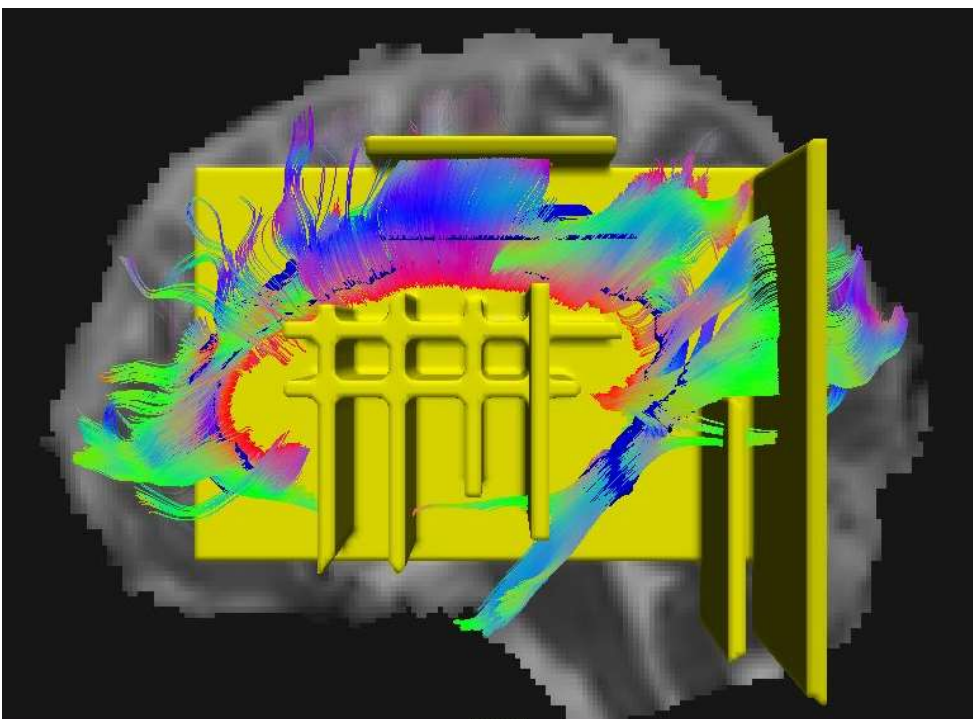


Fig. 3.1.3.3. Cingolo sinistro visto da sinistra. Sullo sfondo è rappresentata una sezione medio-sagittale della mappa MD come riferimento anatomico.

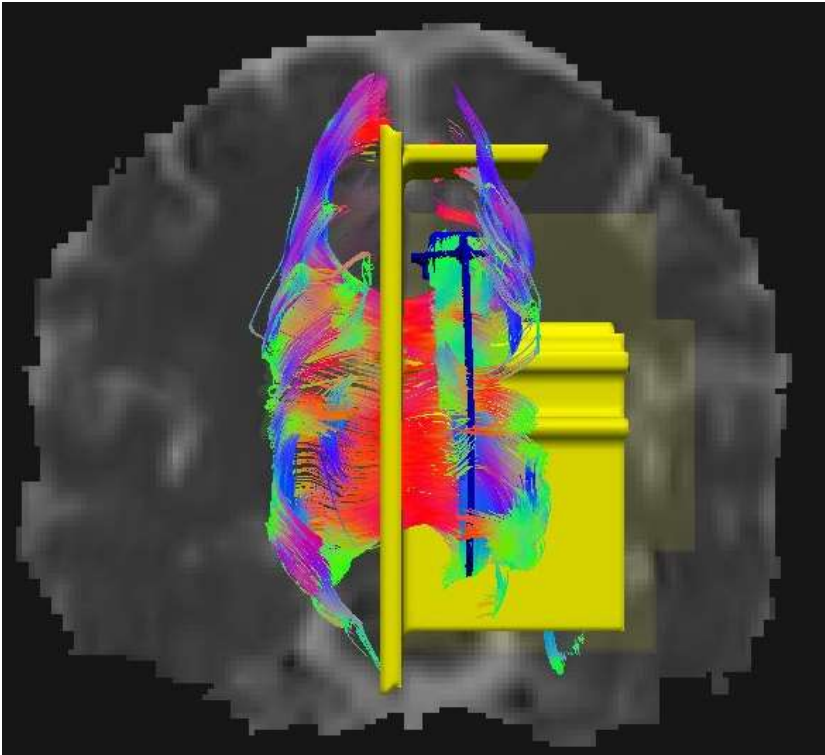


Fig. 3.1.3.4. Cingolo sinistro visto frontalmente. Sullo sfondo è rappresentata una sezione frontale della mappa MD come riferimento anatomico.

In Fig. 3.1.3.5 è mostrato il cingolo ripulito dalle fibre spurie in seguito all'applicazione della ROI NOT. Viene inoltre presentata nuovamente la ROI di Jellison ( in blu ) in quanto parzialmente nascosta dalle fibre spurie nelle precedenti Fig. 3.1.3.3 e 3.1.3.4.

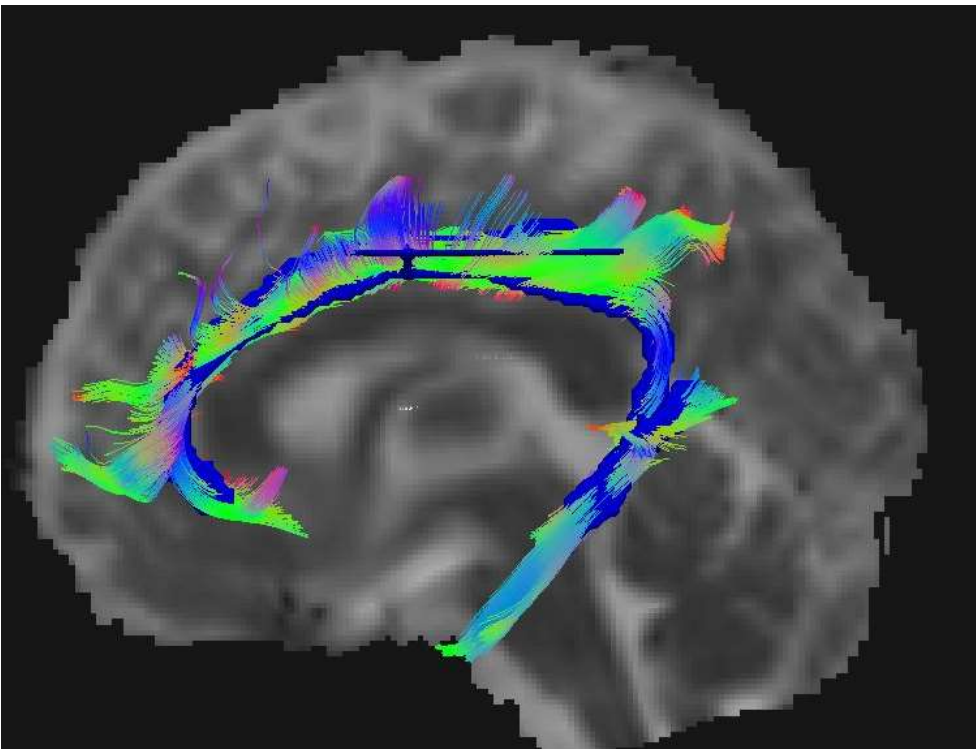


Fig. 3.1.3.5. cingolo sinistro visto da sinistra. Sullo sfondo è rappresentata una sezione medio-sagittale della mappa MD come riferimento anatomico.

## Metodo di Wakana

Per ricostruire il cingolo il metodo di Wakana usa una singola ROI disposta su più sezioni coronali, trasversali e sagittali ( in arancione, vedi Fig. 3.1.3.6 e 3.1.3.7 ). In Fig. 3.1.3.6 è mostrato il cingolo ottenuto da trattografia CSD in seguito all'applicazione della ROI di Wakana, contaminato dalla presenza di fibre spurie posteriormente e superiormente al fascio stesso. Nella medesima figura è visibile anche la ROI NOT ( in giallo ), non ancora applicata.

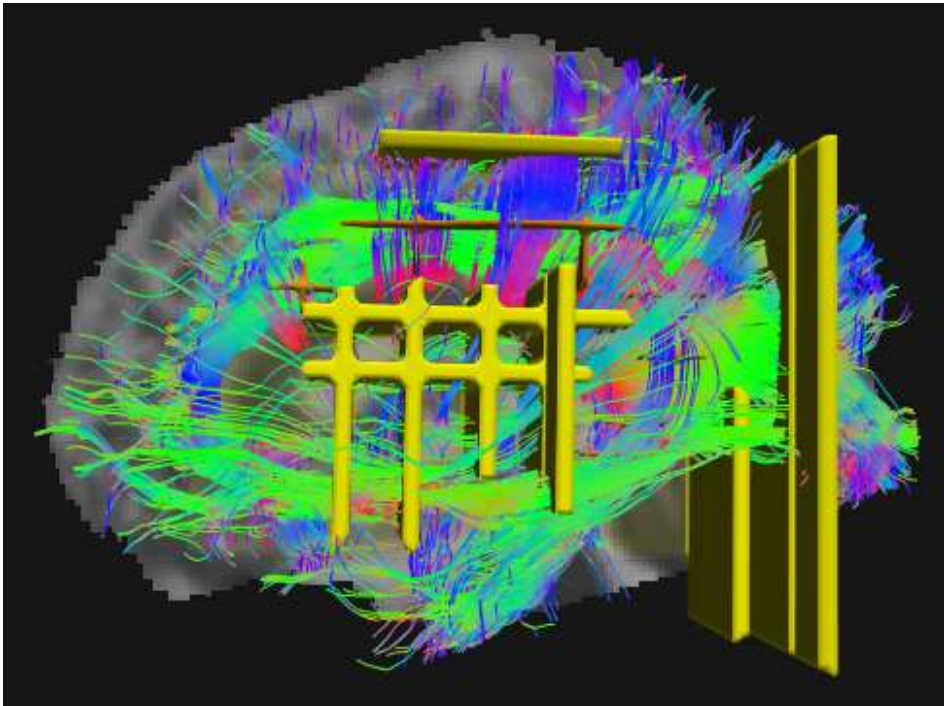


Fig. 3.1.3.6. Cingolo sinistro visto da sinistra. Sullo sfondo è rappresentata una sezione medio-sagittale della mappa MD come riferimento anatomico.

In Fig. 3.1.3.7 è mostrato il cingolo ripulito dalle fibre spurie in seguito all'applicazione della ROI NOT. Viene inoltre presentata nuovamente la ROI di Wakana ( in arancione ) in quanto parzialmente nascosta dalle fibre spurie nella precedenti Fig. 3.1.3.6.

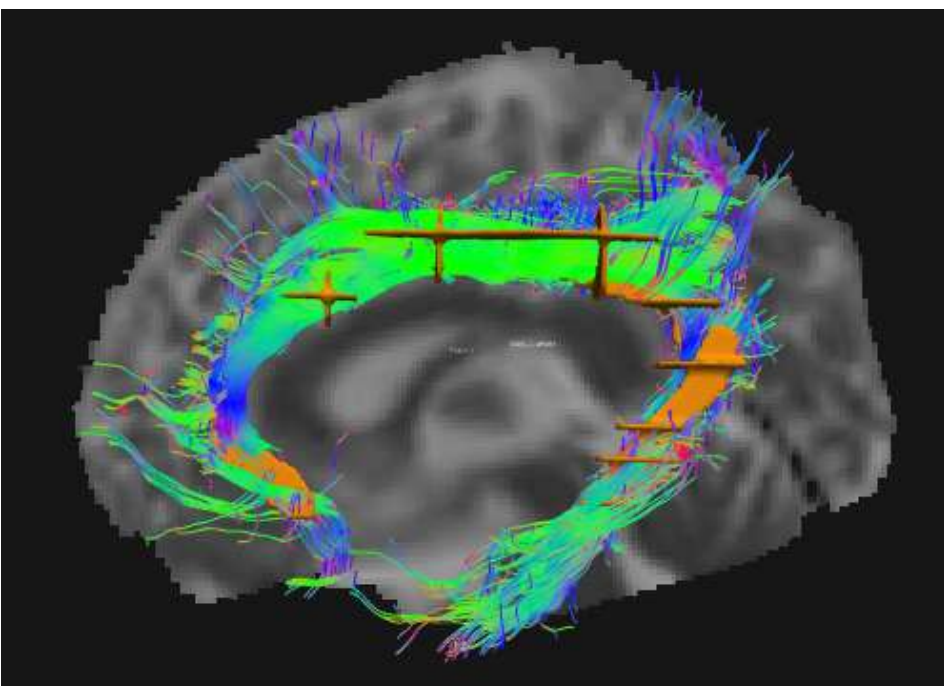


Fig. 3.1.3.7. Cingolo sinistro visto da sinistra ripulito dalle fibre spurie. Sullo sfondo è rappresentata una sezione medio-sagittale della mappa MD come riferimento anatomico.

### 3.1.4 Fascio cortico-spinale ( CST )

Il fascio cortico-spinale è ottenuto per mezzo di 3 metodi di selezione: il metodo di Catani, il metodo di Jellison e il metodo di Wakana.

#### Metodo di Catani

Per ricostruire il fascio cortico-spinale il metodo di Catani usa una singola ROI disposta su una singola sezione trasversale in corrispondenza della capsula interna ( in rosso, vedi Fig. 3.1.4.1 e 3.1.4.2 ). In Fig. 3.1.4.1 è mostrato il fascio cortico-spinale ottenuto da trattografia CSD in seguito all'applicazione della ROI di Catani, contaminato dalla presenza di fibre spurie che proiettano principalmente anteriormente e posteriormente al fascio stesso. Nella medesima figura è visibile anche la ROI NOT ( in giallo ), non ancora applicata.

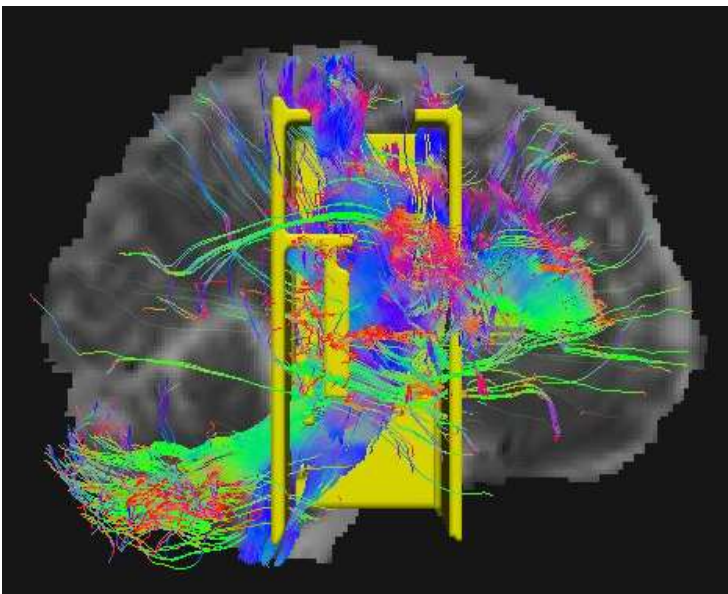


Fig. 3.1.4.1. Fascio cortico-spinale destro visto da destra. Sullo sfondo è rappresentata una sezione medio-sagittale della mappa MD come riferimento anatomico.

In Fig. 3.1.4.2 è mostrato il fascicolo uncinato ripulito dalle fibre spurie in seguito all'applicazione della ROI NOT. Nella medesima figura è nuovamente presentata la ROI di Catani ( in rosso ) in quanto pressochè del tutto nascosta dalle fibre spurie in Fig. 3.1.4.1.

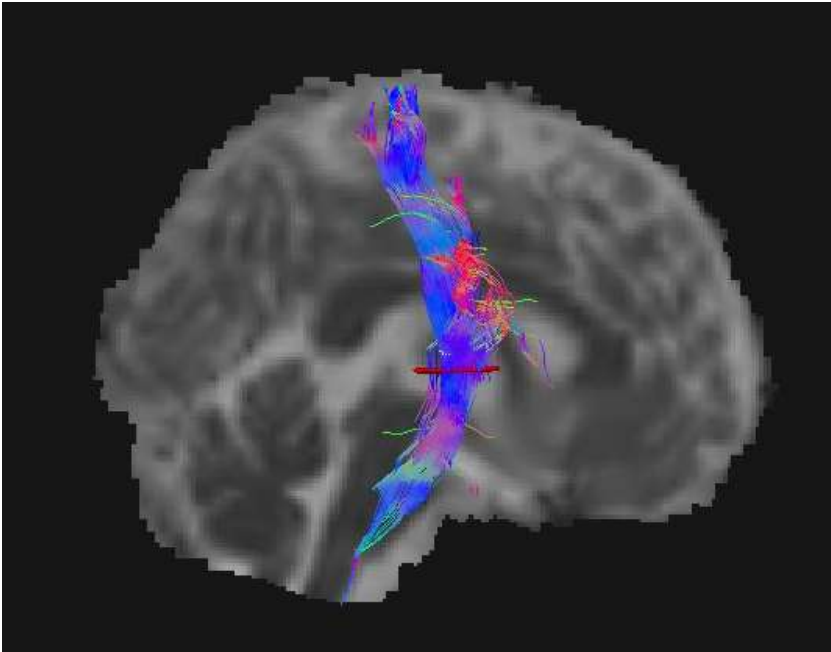


Fig. 3.1.4.2. Fascio cortico-spinale destro visto da destra. Sullo sfondo è rappresentata una sezione medio-sagittale della mappa MD come riferimento anatomico.

### Metodo di Jellison

Per ricostruire il fascio cortico-spinale il metodo di Jellison usa 2 ROI in AND, una disposta su una singola sezione trasversale in corrispondenza del braccio posteriore della capsula interna ( in verde, vedi Fig. 3.1.4.3 e 3.1.4.4 ), l'altra disposta su una singola sezione coronale ( in rosso vedi Fig. 3.1.4.3 e 3.1.4.4 ). In Fig. 3.1.4.3 è mostrato il fascio cortico-spinale ottenuto da trattografia CSD in seguito all'applicazione delle ROI di Jellison, contaminato dalla presenza di fibre spurie che proiettano principalmente anteriormente e posteriormente al fascio stesso. Nella medesima figura è visibile anche la ROI NOT ( in giallo ), non ancora applicata.

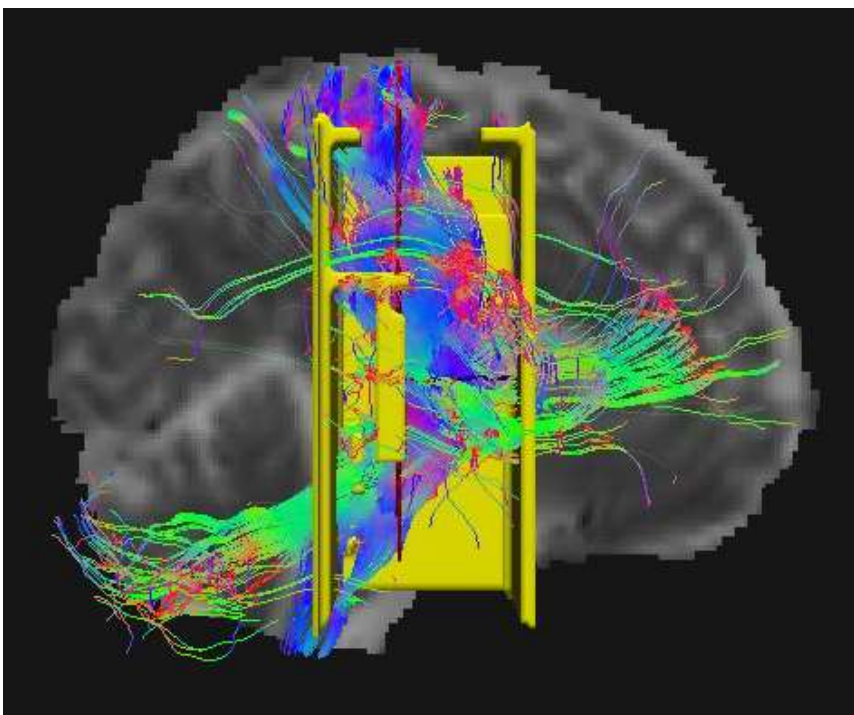


Fig. 3.1.4.3. Fascio cortico-spinale destro visto da destra. Sullo sfondo è rappresentata una sezione medio-sagittale della mappa MD come riferimento anatomico.

In Fig. 3.1.4.4 è mostrato il fascio cortico-spinale ripulito dalle fibre spurie in seguito all'applicazione della ROI NOT. Nella medesima figura sono nuovamente presentate la ROI coronale ( in rosso ) e la ROI trasversale ( in verde ) in corrispondenza del braccio posteriore della capsula interna previste da Jellison in quanto pressocchè del tutto nascosta dalle fibre spurie in Fig. 3.1.4.3.

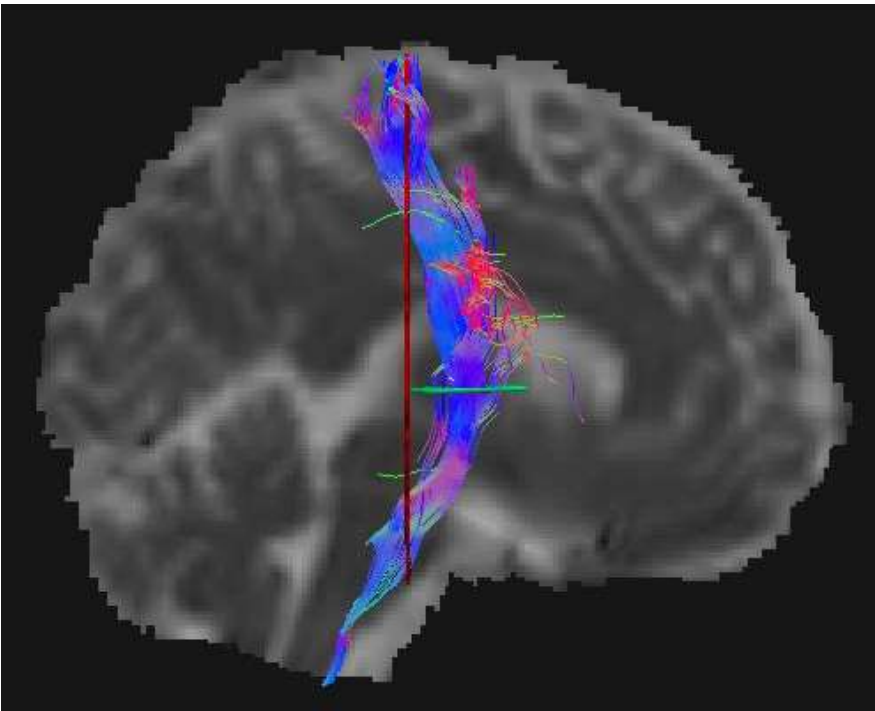


Fig. 3.1.4.4. Fascio cortico-spinale destro visto da destra. Sullo sfondo è rappresentata una sezione medio-sagittale della mappa MD come riferimento anatomico.

### Metodo di Wakana

Per ricostruire il fascio cortico-spinale il metodo di Wakana usa 3 ROI in AND, una disposta su una singola sezione trasversale a livello del ponte ( in rosa, vedi Fig. 3.1.4.5 ), una disposta su una singola sezione trasversale in corrispondenza del braccio posteriore della capsula interna ( in verde, vedi Fig. 3.1.4.5 ), una disposta sia su una sezione coronale che sagittale ( per prendere anche le proiezioni laterali ) a livello sotto-corticale ( in arancione, vedi Fig. 3.1.4.5 ). In Fig. 3.1.4.5 è mostrato il fascio cortico-spinale ottenuto da trattografia CSD in seguito all'applicazione delle ROI di Wakana. La presenza di fibre spurie è pressocchè nulla. Nella medesima figura è visibile anche la ROI NOT ( in giallo ), non ancora applicata.



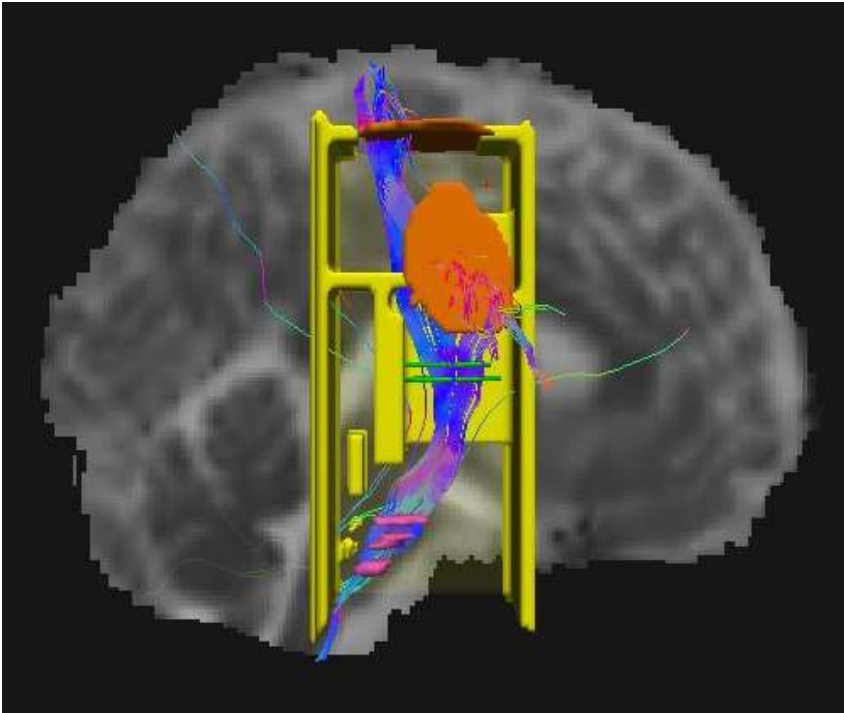


Fig. 3.1.4.5. Fascio cortico-spinale destro visto da destra. Sullo sfondo è rappresentata una sezione medio-sagittale della mappa MD come riferimento anatomico.

In Fig. 3.1.4.6 è mostrato il fascio cortico-spinale ripulito dalle ( pochissime ) fibre spurie presenti in seguito all'applicazione della ROI NOT.

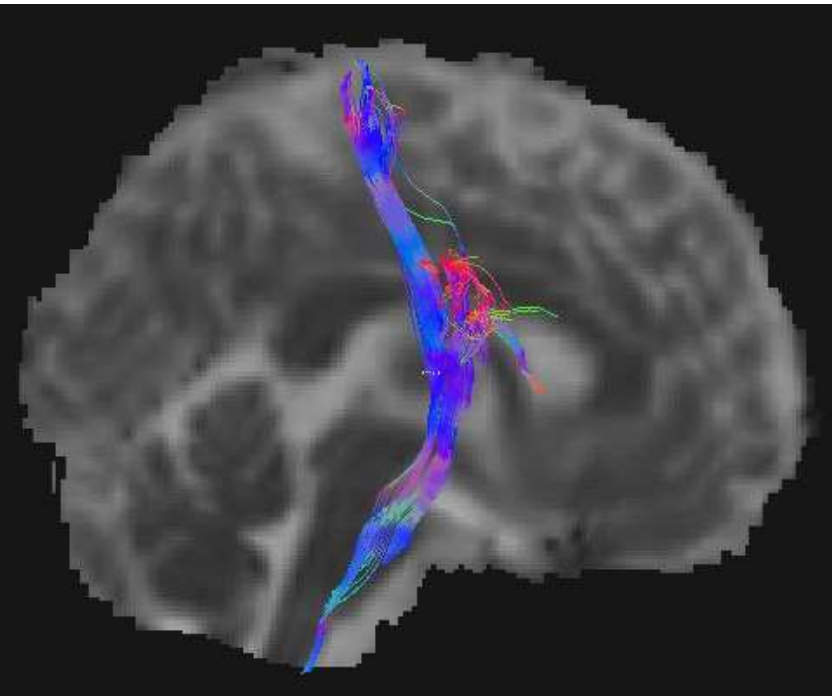


Fig. 3.1.4.6. Fascio cortico-spinale destro visto da destra. Sullo sfondo è rappresentata una sezione medio-sagittale della mappa MD come riferimento anatomico.

### 3.1.5 Fascicolo occipito-frontale inferiore ( IFOF )

Il fascicolo occipito-frontale inferiore è ottenuto mediante 3 metodi di selezione delle fibre: il metodo di Catani, il metodo di Jellison ed il metodo di Wakana.

#### Metodo di Catani

Per ricostruire il fascicolo occipito-frontale inferiore il metodo di Catani utilizza una ROI disposta su più sezioni trasversali in corrispondenza della capsula esterna ( in blu, vedi Fig. 3.1.5.1 ) in AND con una ROI disposta anch'essa su più sezioni trasversali in corrispondenza del lobo occipitale ( in grigio, vedi Fig. 3.1.5.1 ). In Fig. 3.1.5.1 e 3.1.5.2 è mostrato il fascicolo occipito-frontale inferiore ottenuto da trattografia DTI in seguito all'applicazione delle ROI trasversali di Catani, contaminato dalla presenza di fibre spurie superiormente ( vedi in particolare Fig. 3.1.5.1 ) e medialmente ( vedi in particolare Fig. 3.1.5.2 ) al fascicolo stesso. Nelle medesime figure è visibile anche la ROI NOT ( in azzurro ), non ancora applicata.

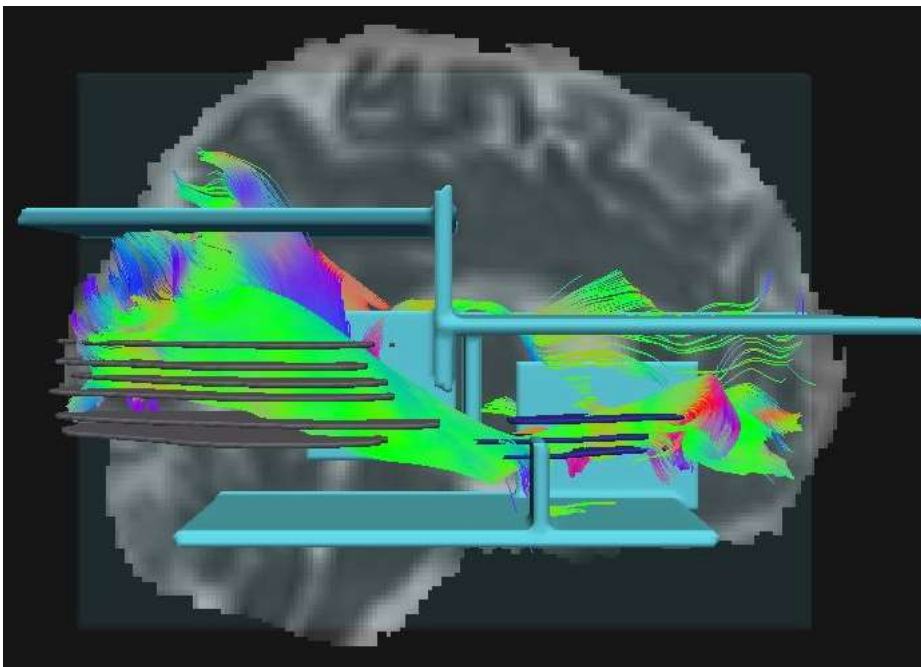


Fig. 3.1.5.1. Fascicolo occipito-frontale inferiore destro visto da destra. Sullo sfondo è rappresentata una sezione medio-sagittale della mappa MD come riferimento anatomico.

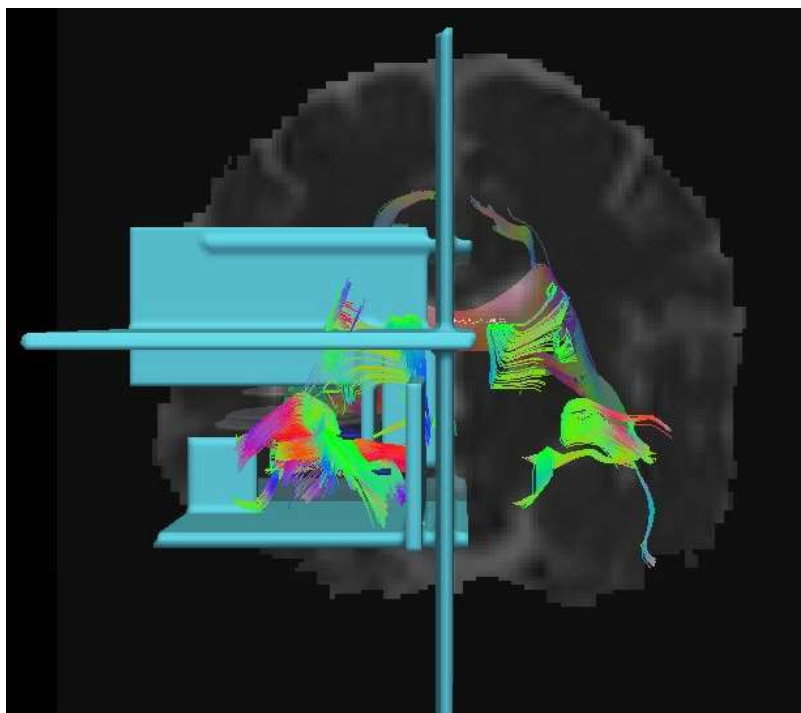


Fig. 3.1.5.2. Fascicolo occipito-frontale inferiore destro visto frontalmente. Sullo sfondo è rappresentata una sezione frontale della mappa MD come riferimento anatomico.

Nelle seguenti Fig. 3.1.5.3 e 3.1.5.4 è mostrato il fascicolo occipito-frontale inferiore ripulito dalle fibre spurie in seguito all'applicazione della ROI NOT.

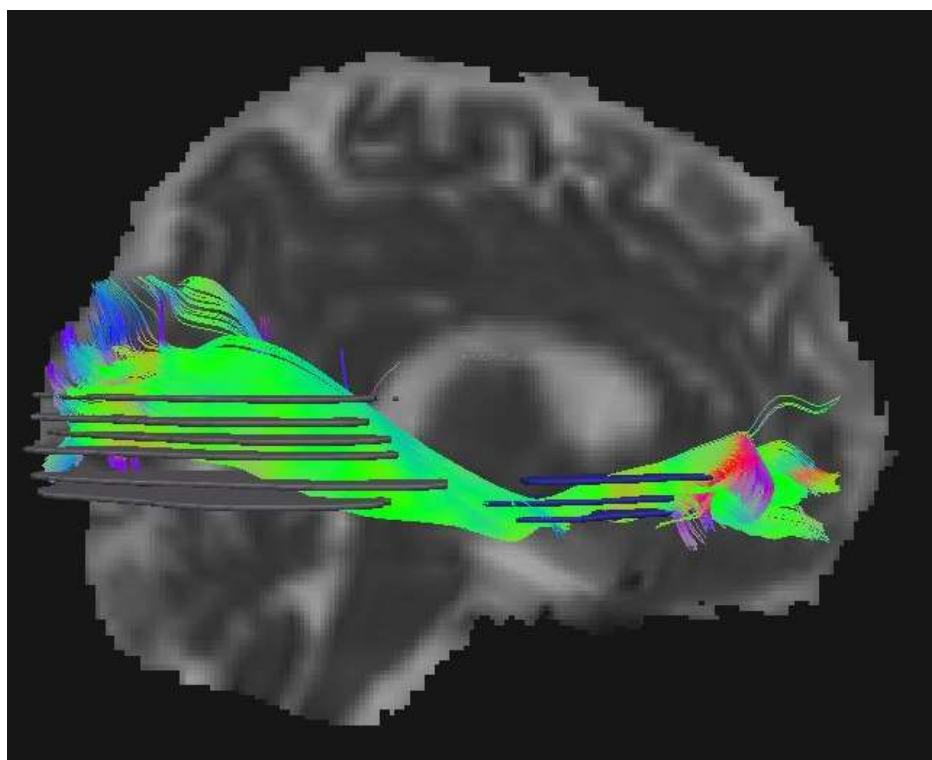


Fig. 3.1.5.3. Fascicolo occipito-frontale inferiore destro visto da destra. Sullo sfondo è rappresentata una sezione medio-sagittale della mappa MD come riferimento anatomico.

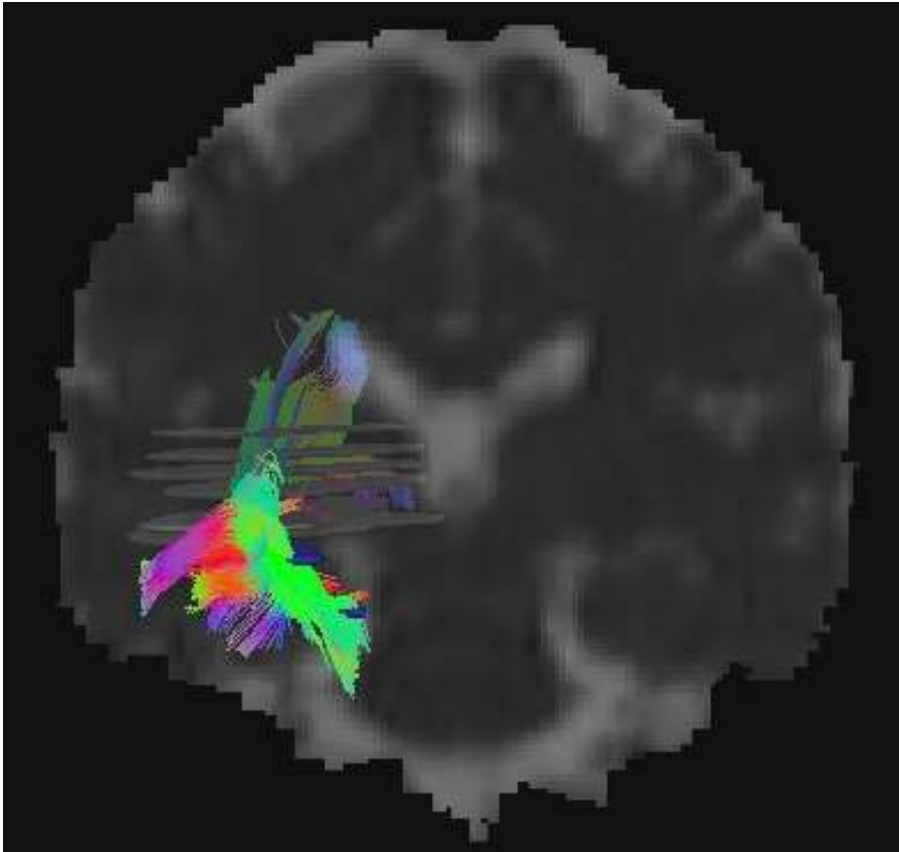


Fig. 3.1.5.4. Fascicolo occipito-frontale inferiore destro visto frontalmente. Sullo sfondo è rappresentata una sezione frontale della mappa MD come riferimento anatomico.

### Metodo di Jellison

Per ricostruire il fascicolo occipito-frontale inferiore il metodo di Jellison utilizza 3 ROI in AND, una disposta su 2 sezioni trasversali ( in arancione, vedi Fig. 3.1.5.5 ), una disposta su una singola sezione coronale ( in rosso, vedi Fig. 3.1.5.5 ). In Fig. 3.1.5.5 è mostrato il fascicolo occipito-frontale inferiore ottenuto da trattografia CSD in seguito all'applicazione delle ROI di Jellison, contaminato dalla presenza di fibre spurie che proiettano superiormente al fascicolo stesso. Nella medesima figura è visibile anche la ROI NOT ( in giallo ), non ancora applicata.

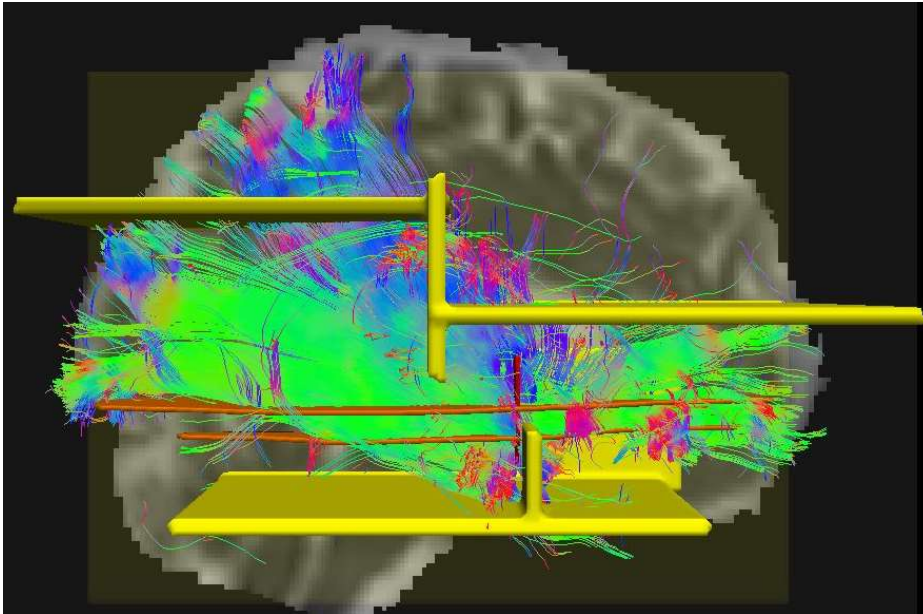


Fig. 3.1.5.5. Fascicolo occipito-frontale inferiore destro visto da destra. Sullo sfondo è rappresentata una sezione medio-sagittale della mappa MD come riferimento anatomico.

In Fig. 3.1.5.6 è mostrato il fascicolo occipito-frontale inferiore ripulito dalle fibre spurie in seguito all'applicazione della ROI NOT.

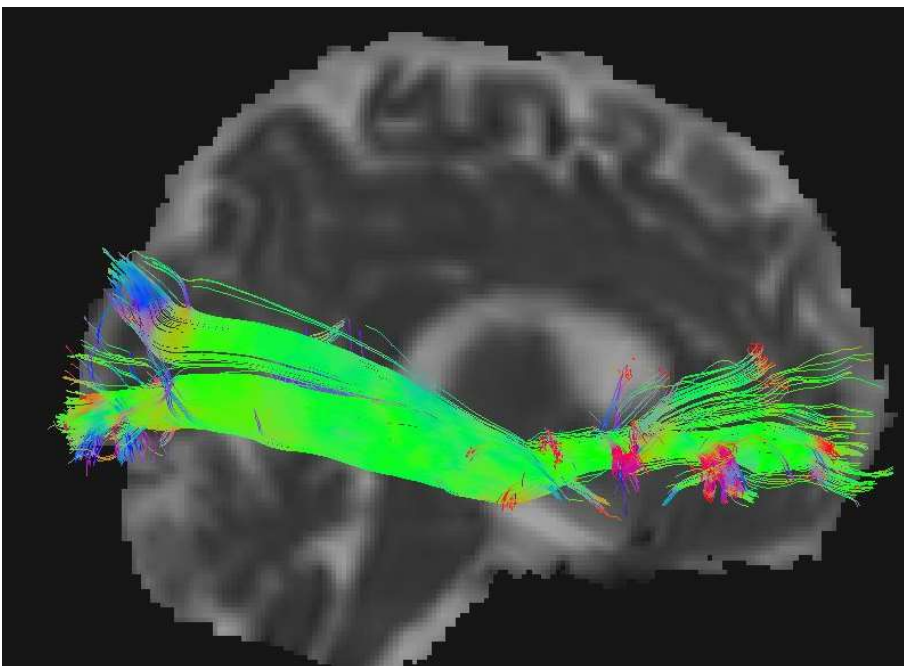


Fig. 3.1.5.6. Fascicolo occipito-frontale inferiore destro visto da destra. Sullo sfondo è rappresentata una sezione medio-sagittale della mappa MD come riferimento anatomico.

### Metodo di Wakana

Per ricostruire il fascicolo occipito-frontale inferiore il metodo di Wakana usa 3 ROI in AND, una disposta su più fette trasversali ( in azzurro, vedi Fig. 3.1.5.7 ), una disposta su più fette coronali ( in rosso, vedi Fig. 3.1.5.7 ), una disposta su più fette sagittali ( in blu, vedi Fig. 3.1.5.7 ). In Fig. 3.1.5.7 è mostrato il fascicolo occipito-frontale inferiore ottenuto da trattografia CSD in seguito all'applicazione delle ROI di Wakana, contaminato dalla presenza di fibre spurie che proiettano superiormente, inferiormente e medialmente al fascicolo stesso. Nella medesima figura è visibile anche la ROI NOT ( in giallo ), non ancora applicata.

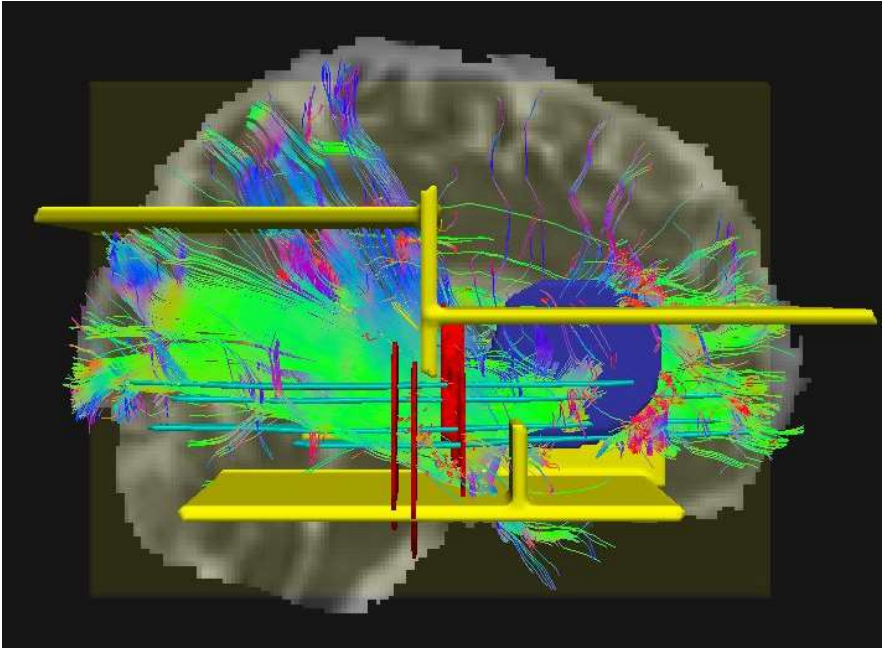


Fig. 3.1.5.7. Fascicolo occipito-frontale destro visto da destra. Sullo sfondo è rappresentata una sezione medio-sagittale della mappa MD come riferimento anatomico.

In Fig. 3.1.5.8 è mostrato il fascicolo occipito-frontale inferiore ripulito dalle fibre spurie in seguito all'applicazione della ROI NOT.

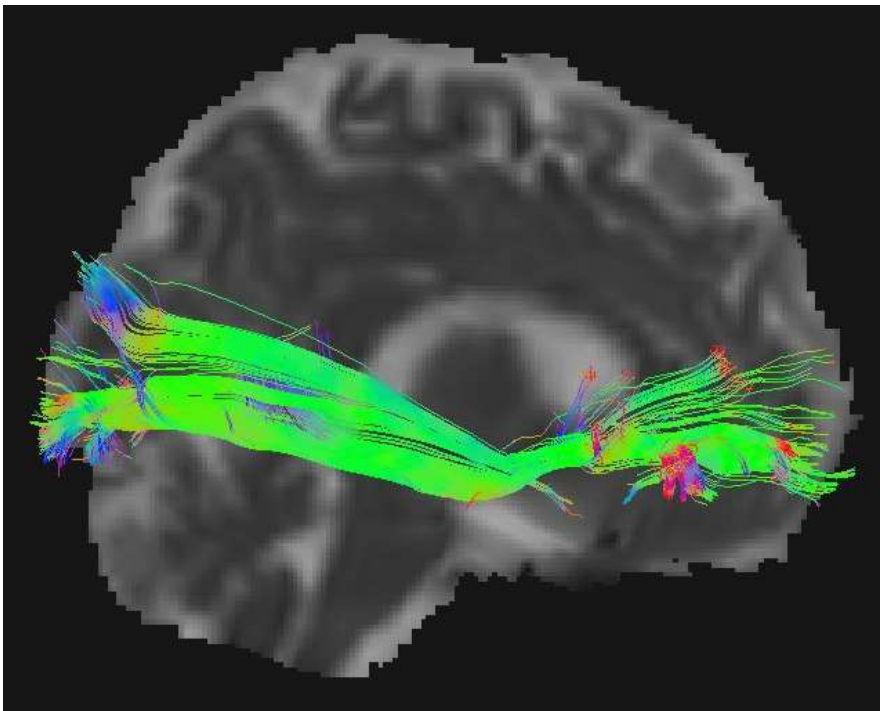


Fig. 3.1.5.8. Fascicolo occipito-frontale destro visto da destra. Sullo sfondo è rappresentata una sezione medio-sagittale della mappa MD come riferimento anatomico.

### 3.1.6 Fascicolo longitudinale inferiore ( ILF )

Il fascicolo longitudinale inferiore è ottenuto mediante 3 metodi di selezione: il metodo di Catani, il metodo di Jellison ed il metodo di Wakana.

#### Metodo di Catani

Per ricostruire il fascicolo longitudinale inferiore il metodo di Catani usa 2 ROI in AND, una disposta su più sezioni trasversali in corrispondenza del lobo temporale ( in blu, vedi Fig. 3.1.6.1 ), una disposta su più sezioni trasversali in corrispondenza del lobo occipitale ( in arancione, vedi Fig. 3.1.6.1 ). In Fig. 3.1.6.1 è mostrato il fascicolo longitudinale inferiore ottenuto da trattografia CSD in seguito all'applicazione delle ROI di Catani, contaminato dalla presenza di fibre spurie che proiettano principalmente anteriormente al fascicolo stesso. Nella medesima figura è visibile anche la ROI NOT ( in rosso ), non ancora applicata.

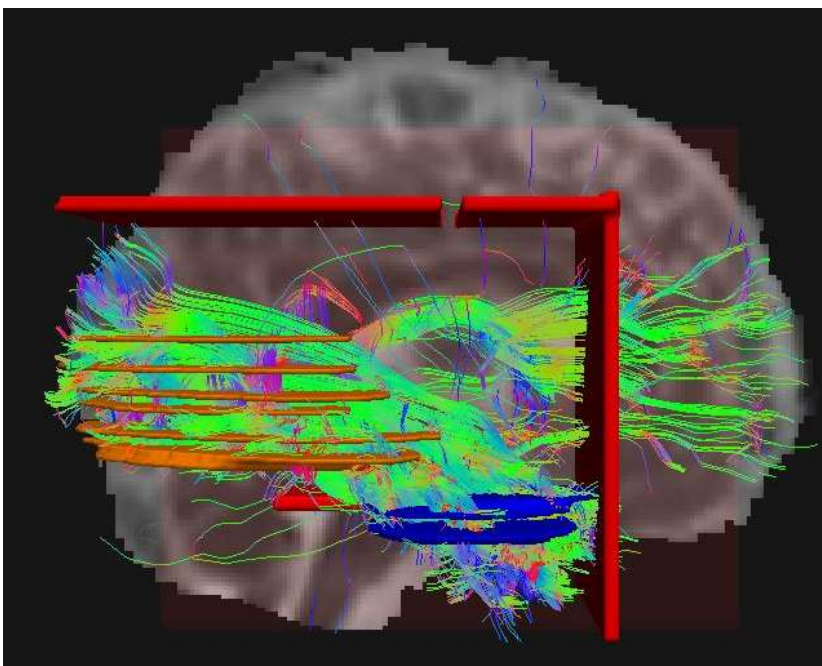


Fig. 3.1.6.1. Fascicolo longitudinale inferiore destro visto da destra. Sullo sfondo è rappresentata una sezione medio-sagittale della mappa MD come riferimento anatomico.

In Fig. 3.1.6.2 è mostrato il fascicolo longitudinale inferiore ripulito dalle fibre spurie in seguito all'applicazione della ROI NOT.

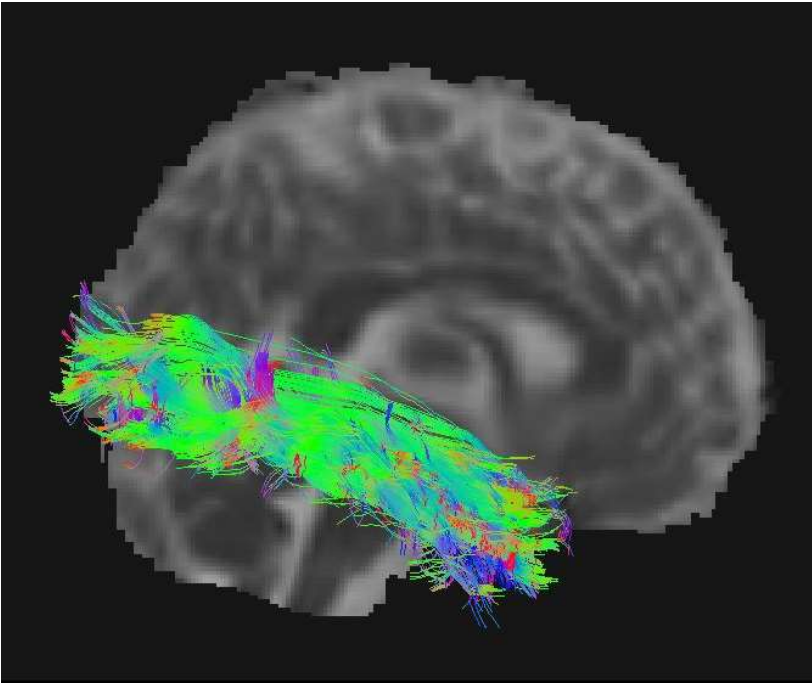


Fig. 3.1.6.2. Fascicolo longitudinale inferiore destro visto da destra. Sullo sfondo è rappresentata una sezione medio-sagittale della mappa MD come riferimento anatomico.

### Metodo di Jellison

Per ricostruire il fascicolo longitudinale inferiore il metodo di Jellison usa una singola ROI disposta su più sezioni trasversali ( in arancione, vedi Fig. 3.1.6.3 e 3.1.6.4 ). In Fig. 3.1.6.3 è mostrato il fascicolo longitudinale inferiore ottenuto da trattografia CSD in seguito all'applicazione della ROI di Jellison, contaminato dalla presenza di fibre spurie che proiettano principalmente anteriormente e in parte infero-posteriormente al fascicolo stesso. Nella medesima figura è visibile anche la ROI NOT ( in rosso ), non ancora applicata.

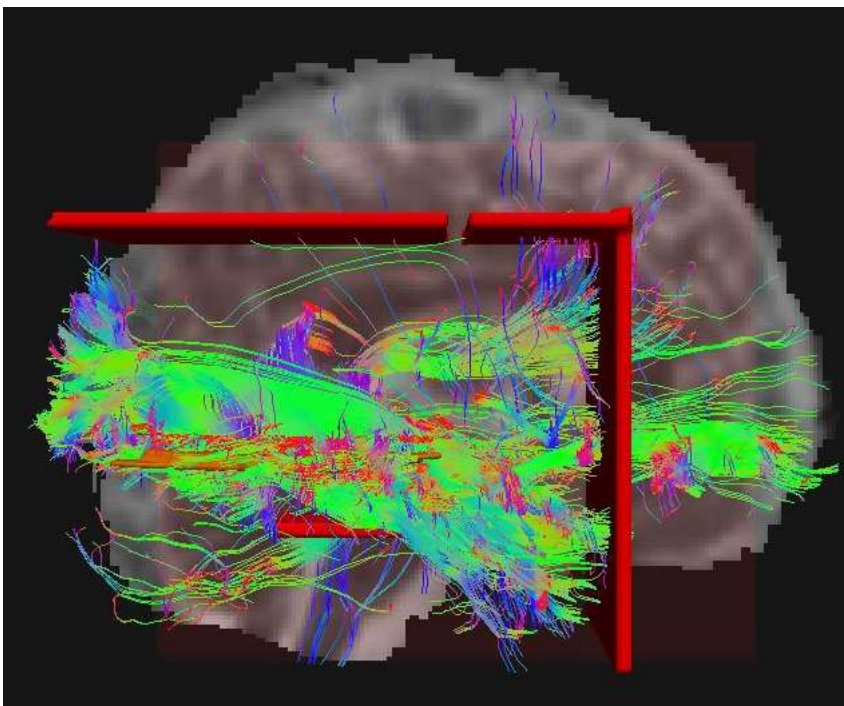


Fig. 3.1.6.3. Fascicolo longitudinale inferiore destro visto da destra. Sullo sfondo è rappresentata una sezione medio-sagittale della mappa MD come riferimento anatomico.



In Fig. 3.1.6.4 è mostrato il fascicolo longitudinale inferiore ripulito dalle fibre spurie in seguito all'applicazione della ROI NOT. Inoltre nella medesima figura è nuovamente presentata la ROI trasversale di Jellison ( in arancione ) in quanto parzialmente nascosta dalle fibre spurie in Fig. 3.1.6.3.

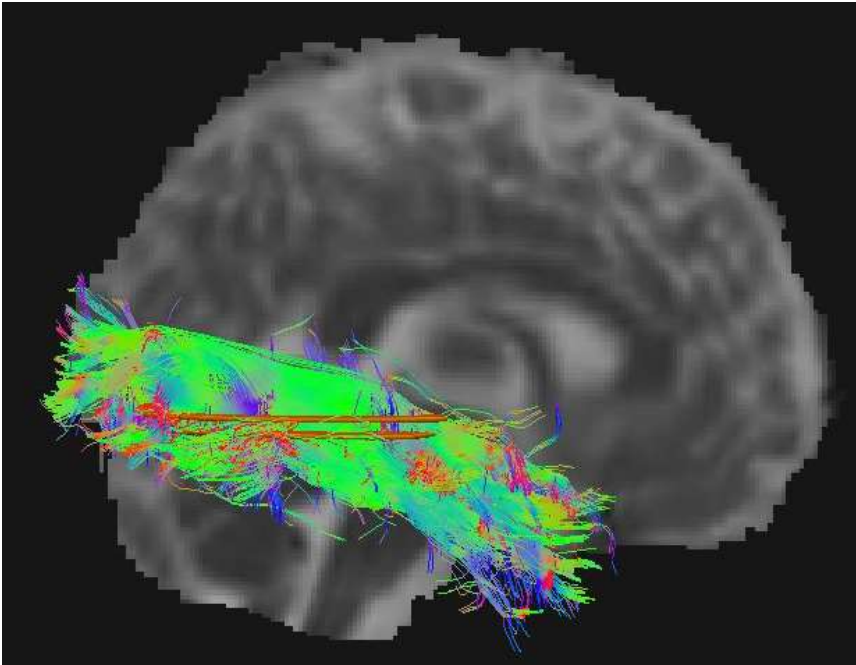


Fig. 3.1.6.4. Fascicolo longitudinale inferiore destro visto da destra. Sullo sfondo è rappresentata una sezione medio-sagittale della mappa MD come riferimento anatomico.

### Metodo di Wakana

Per ricostruire il fascicolo longitudinale inferiore il metodo di Wakana usa 2 ROI in AND, una disposta su più sezioni trasversali ( in blu, vedi Fig. 3.1.6.5 ), l'altra disposta su più sezioni coronali ( in viola, vedi Fig. 3.1.6.5 ). In Fig. 3.1.6.5 è mostrato il fascicolo longitudinale inferiore ottenuto da trattografia CSD in seguito all'applicazione delle ROI di Wakana, contaminato dalla presenza di fibre spurie che proiettano principalmente anteriormente al fascicolo stesso. Nella medesima figura è visibile anche la ROI NOT ( in rosso ), non ancora applicata.

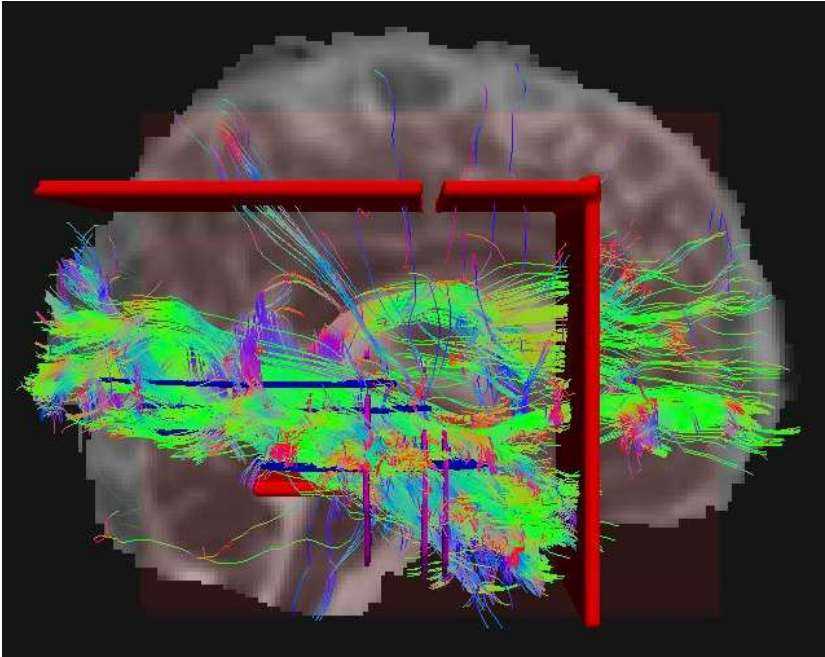


Fig. 3.1.6.5. Fascicolo longitudinale inferiore destro visto da destra. Sullo sfondo è rappresentata una sezione medio-sagittale della mappa MD come riferimento anatomico.

In Fig. 3.1.6.6 è mostrato il fascicolo longitudinale inferiore ripulito dalle fibre spurie in seguito all'applicazione della ROI NOT.

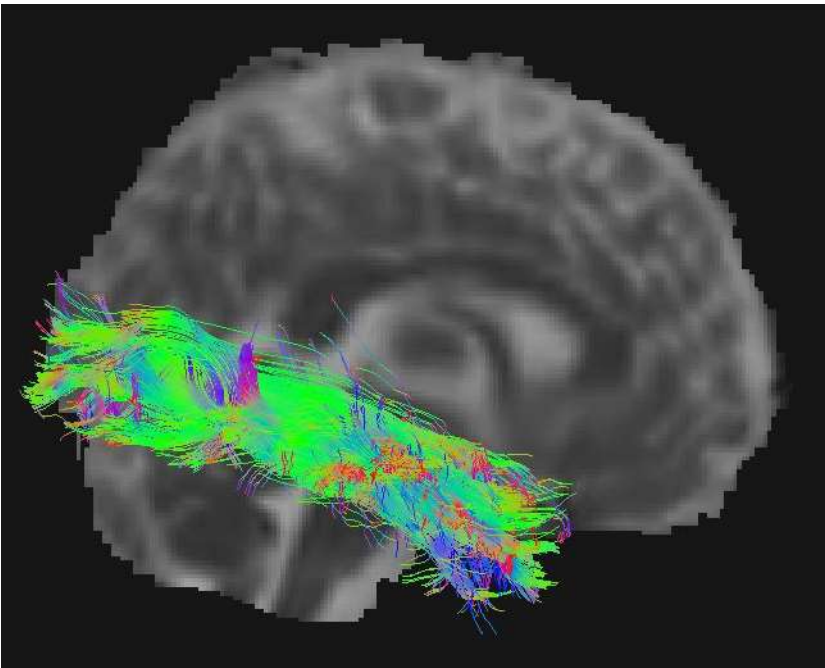


Fig. 3.1.6.6. Fascicolo longitudinale inferiore destro visto da destra. Sullo sfondo è rappresentata una sezione medio-sagittale della mappa MD come riferimento anatomico.

### 3.1.7 Fascicolo uncinato ( UNC )

Il fascicolo uncinato è ottenuto mediante 2 metodi di selezione: il metodo di Catani ed il metodo di Wakana.

#### Metodo di Catani

Per ricostruire il fascicolo uncinato il metodo di Catani usa 2 ROI in AND, una disposta su più sezioni trasversali in corrispondenza del lobo temporale ( in blu, vedi Fig. 3.1.7.1 ), l'altra disposta su più sezioni trasversali in corrispondenza della capsula esterna ( in arancione, vedi Fig. 3.1.7.1 ). In Fig. 3.1.7.1 è mostrato il fascicolo uncinato ottenuto da trattografia CSD in seguito all'applicazione delle ROI di Catani, contaminato dalla presenza di fibre spurie che proiettano principalmente superiormente e posteriormente al fascicolo stesso. Nella medesima figura è visibile anche la ROI NOT ( in giallo ), non ancora applicata.

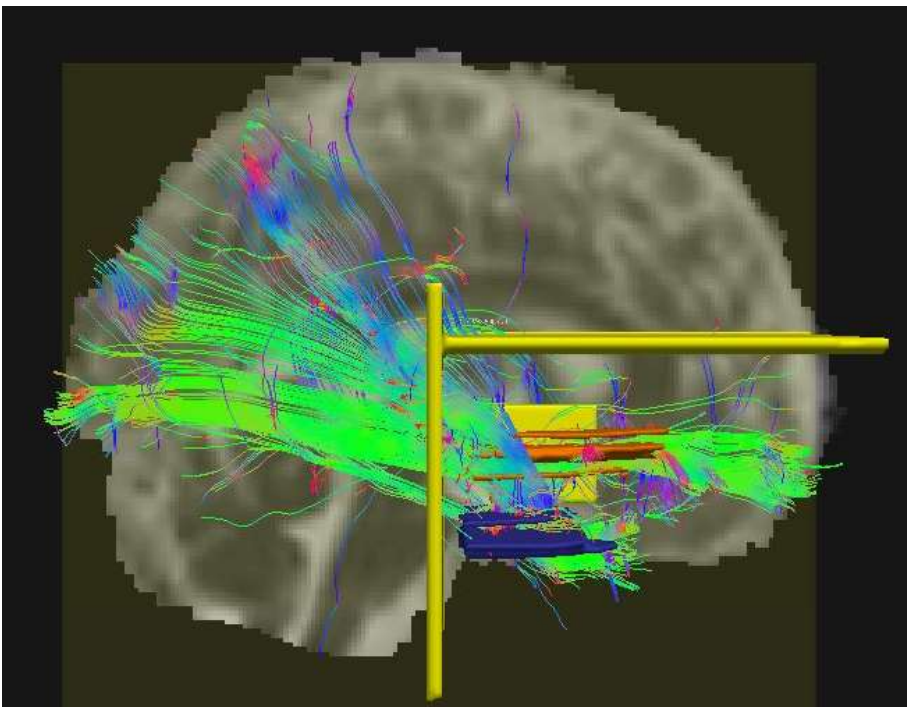


Fig. 3.1.7.1. Fascicolo uncinato destro visto da destra. Sullo sfondo è rappresentata una sezione medio-sagittale della mappa MD come riferimento anatomico.

In Fig. 3.1.7.2 è mostrato il fascicolo uncinato ripulito dalle fibre spurie in seguito all'applicazione della ROI NOT.

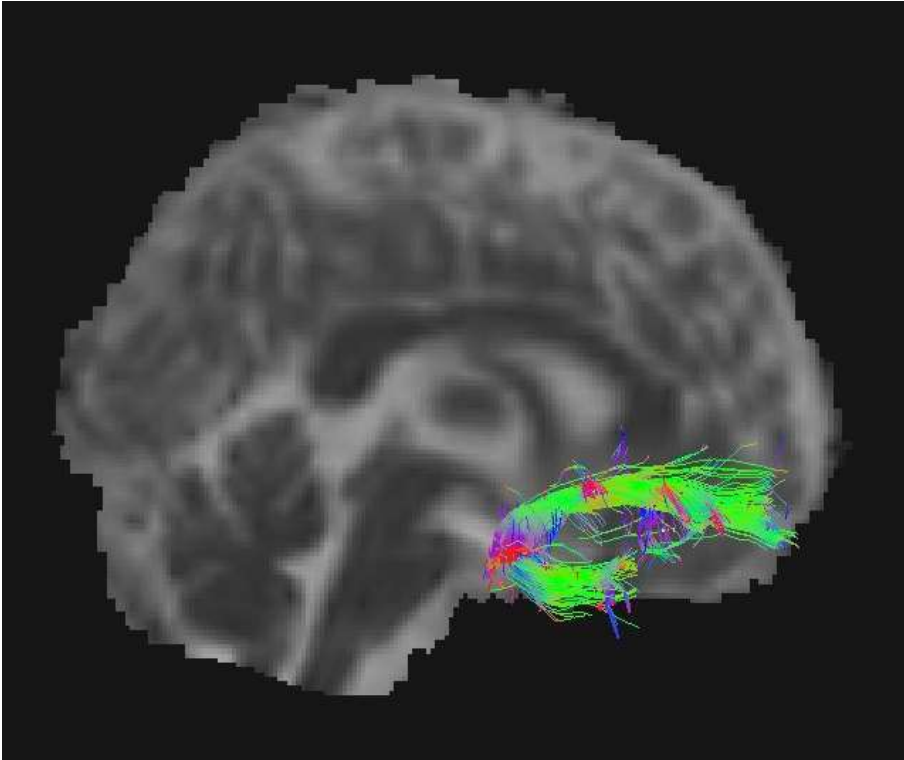


Fig. 3.1.7.2. Fascicolo uncinato destro visto da destra. Sullo sfondo è rappresentata una sezione medio-sagittale della mappa MD come riferimento anatomico.

### Metodo di Wakana

Per ricostruire il fascicolo uncinato il metodo di Wakana usa 3 ROI in AND, tutte in corrispondenza della capsula esterna, una disposta su più sezioni trasversali ( in blu, vedi Fig. 3.1.7.3 ), una disposta su più sezioni coronali ( in arancione, vedi Fig. 3.1.7.3 ), una disposta su più sezioni sagittali ( in viola, vedi Fig. 3.1.7.3 ). In Fig. 3.1.7.3 è mostrato il fascicolo uncinato ottenuto da trattografia CSD in seguito all'applicazione delle ROI di Wakana, contaminato dalla presenza di fibre spurie che proiettano principalmente superiormente e posteriormente al fascicolo stesso. Nella medesima figura è visibile anche la ROI NOT ( in giallo ), non ancora applicata.

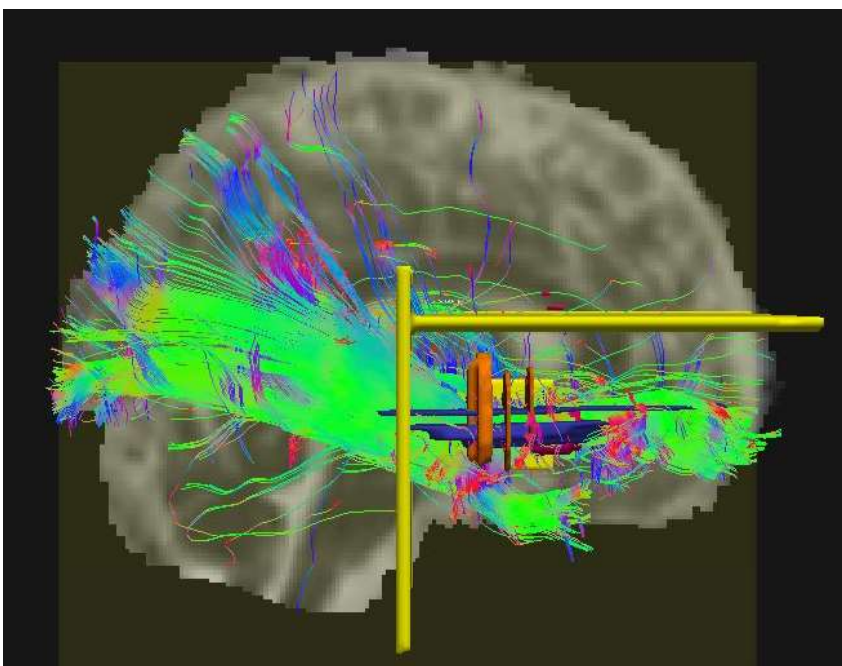


Fig. 3.1.7.3. Fascicolo uncinato destro visto da destra. Sullo sfondo è rappresentata una sezione medio-sagittale della mappa MD come riferimento anatomico.

In Fig. 3.1.7.4 è mostrato il fascicolo uncinato ripulito dalle fibre spurie in seguito all'applicazione della ROI NOT.

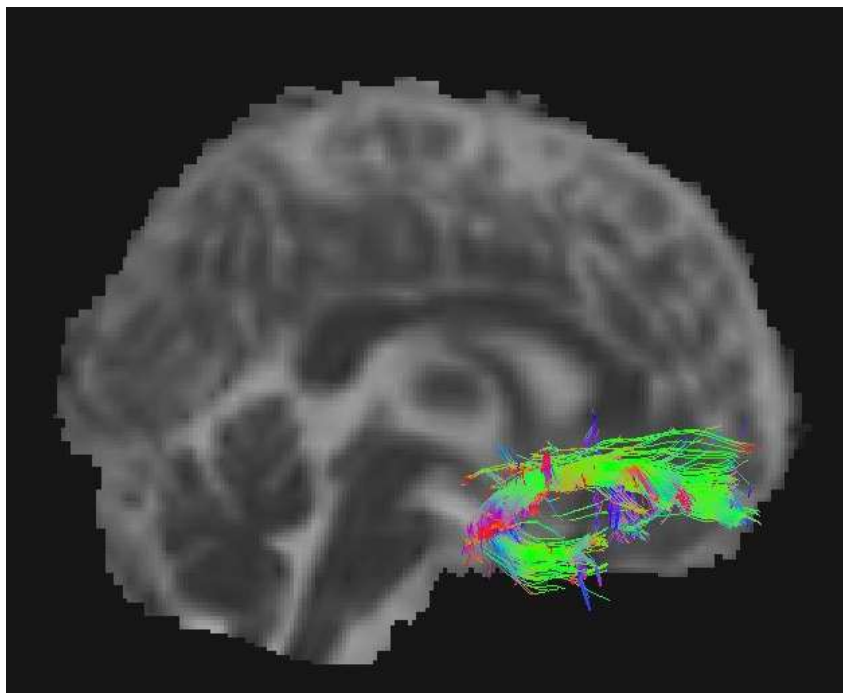


Fig. 3.1.7.4. Fascicolo uncinato destro visto da destra. Sullo sfondo è rappresentata una sezione medio-sagittale della mappa MD come riferimento anatomico.

### 3.2 Atlanti medi CSD e DTI

Di seguito sono messi a confronto gli atlanti medi ottenuti sia dalla trattografia CSD ( in azzurro ) che dalla trattografia DTI ( in verde ) dei soggetti del training set con ciascuno dei metodi di selezione previsti per il fascicolo arcuato ( vedi Fig. 3.2.1.1-3 ), il corpo calloso ( vedi Fig. 3.2.2.1 e Fig. 3.2.2.2 ), il cingolo ( vedi Fig. 3.2.3.1-3 ), il fascio cortico-spinale ( vedi Fig. 3.2.4.1-3 ), il fascicolo occipito-frontale inferiore ( vedi Fig. 3.2.5.1-3 ), il fascicolo longitudinale inferiore ( vedi Fig. 3.2.6.1-3 ), il fascicolo uncinato ( vedi Fig. 3.2.7.1 e Fig. 3.2.7.2 ). Sullo sfondo di ciascun atlante è raffigurata una sezione della mappa MD in modo da dare un riferimento anatomico per il confronto visivo tra CSD e DTI. È applicata una soglia minima di probabilità pari a 0.25 agli atlanti medi CSD e DTI di tutti i fasci, ad eccezione del fascio cortico-spinale per il cui atlante medio è usata una soglia minima nulla. Per il fascicolo arcuato, il corpo calloso ed il fascio cortico-spinale sono visibili differenze morfologiche tra atlante CSD e DTI, come meglio spiegato nei relativi par. 3.2.1, 3.2.2 e 3.2.4 e nella discussione ( vedi par. 4.2 ). Per gli altri fasci invece l'atlante CSD risulta semplicemente più voluminoso dell'atlante DTI.

#### 3.2.1 Fascicolo arcuato ( ARC )

In Fig. 3.2.1.1 sono raffigurati gli atlanti medi CSD ( in azzurro ) e DTI ( in verde ) dei fascicoli arcuati destro e sinistro ottenuti con il metodo di selezione di Catani, a cui è applicata una soglia minima sulla probabilità pari a 0.25. La trattografia CSD riesce a ricostruire le proiezioni più anteriori del fascicolo che sono invece omesse dalla trattografia DTI a causa dell'intersezione con altri fasci, in particolare il fascio cortico-spinale ed il corpo calloso, come è anche spiegato nella discussione ( vedi par. 4.2 ). Questa differenza emerge anche con gli altri 2 metodi di selezione, ovvero Jellison ( vedi Fig. 3.2.1.2 ) e Wakana ( vedi Fig. 3.2.1.3 ).

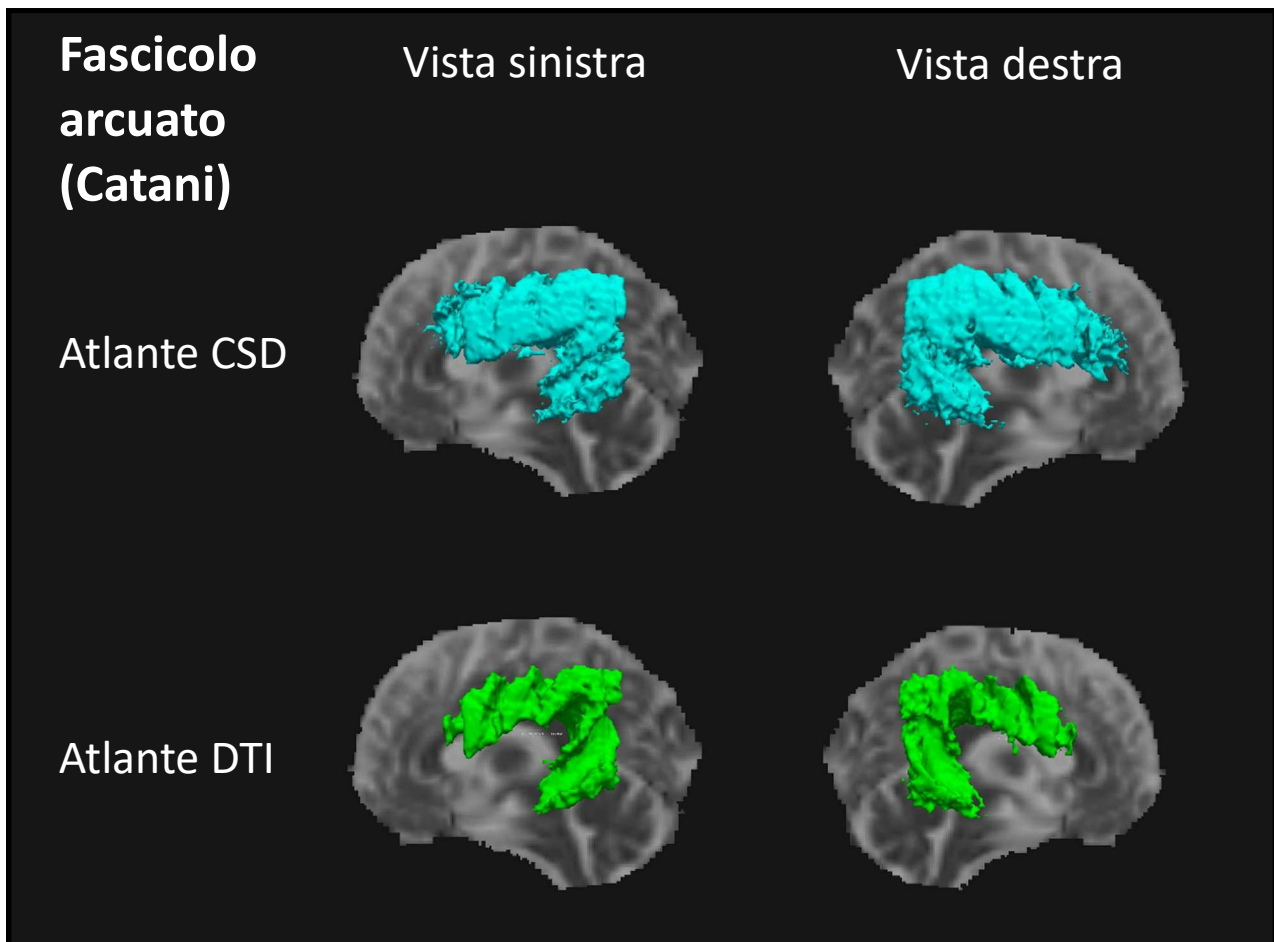


Fig. 3.2.1.1. Atlanti CSD ( in azzurro ) e DTI ( in verde ) del fascicolo arcuato selezionato con il metodo di Catani. In alto a sinistra: atlante CSD del fascicolo arcuato dell'emisfero sinistro visto da sinistra. In alto a destra: atlante CSD del fascicolo arcuato dell'emisfero destro visto da destra. In basso a sinistra: atlante DTI del fascicolo arcuato dell'emisfero sinistro visto da sinistra. In basso a destra: atlante DTI del fascicolo arcuato dell'emisfero destro visto da destra. Sullo sfondo di tutte le immagini è visualizzata la sezione medio-sagittale della mappa MD come riferimento anatomico.

In Fig. 3.2.1.2 sono raffigurati gli atlanti medi CSD ( in azzurro ) e DTI ( in verde ) dei fascicoli arcuati destro e sinistro ottenuti con il metodo di selezione di Jellison, a cui è applicata una soglia minima sulla probabilità pari a 0.25.

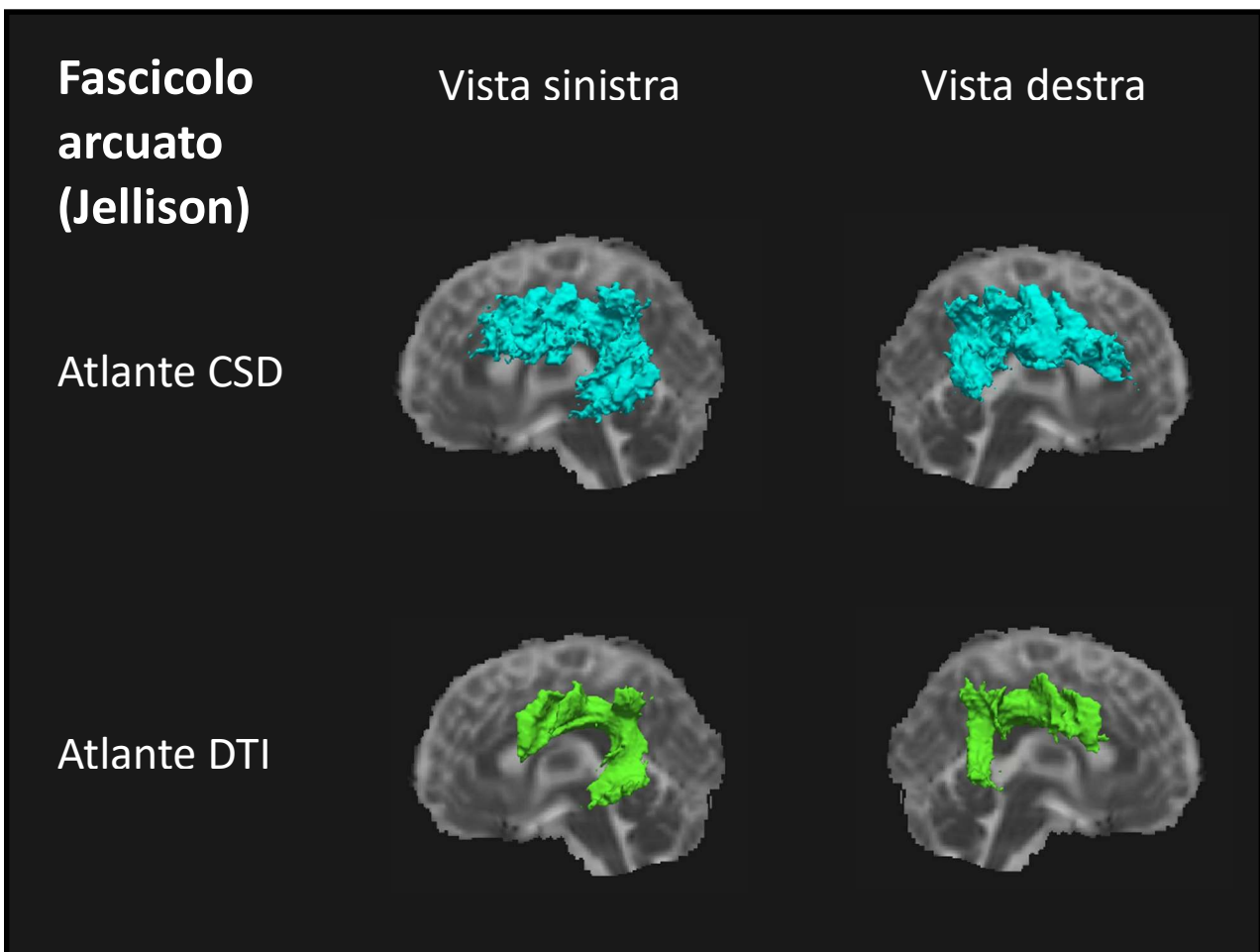


Fig. 3.2.1.2. Atlanti CSD ( in azzurro ) e DTI ( in verde ) del fascicolo arcuato selezionato con il metodo di Jellison. In alto a sinistra: atlante CSD del fascicolo arcuato dell'emisfero sinistro visto da sinistra. In alto a destra: atlante CSD del fascicolo arcuato dell'emisfero destro visto da destra. In basso a sinistra: atlante DTI del fascicolo arcuato dell'emisfero sinistro visto da sinistra. In basso a destra: atlante DTI del fascicolo arcuato dell'emisfero destro visto da destra. Sullo sfondo di tutte le immagini è visualizzata la sezione medio-sagittale della mappa MD come riferimento anatomico.

In Fig. 3.2.1.3 sono raffigurati gli atlanti medi CSD ( in azzurro ) e DTI ( in verde ) dei fascicoli arcuati destro e sinistro ottenuti con il metodo di selezione di Wakana, a cui è applicata una soglia minima sulla probabilità pari a 0.25.

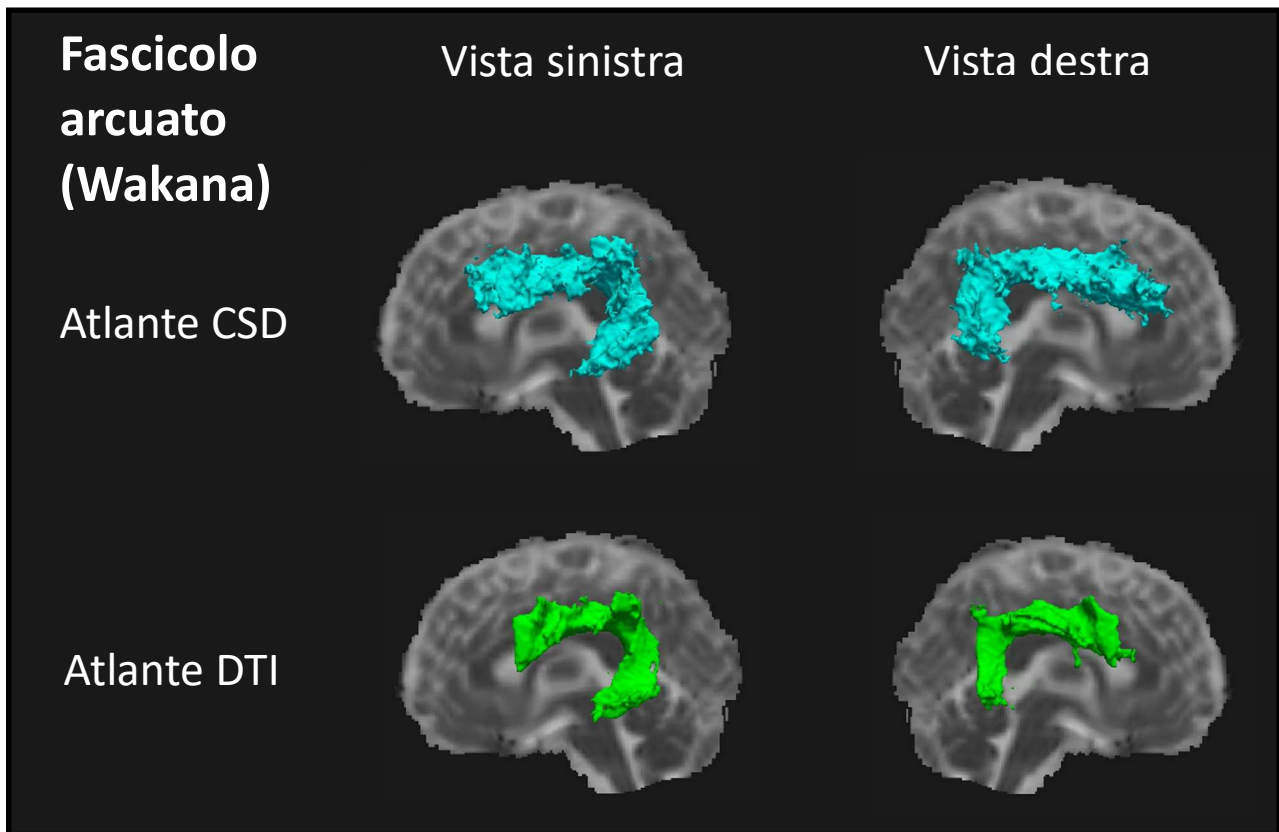


Fig. 3.2.1.3. Atlanti CSD ( in azzurro ) e DTI ( in verde ) del fascicolo arcuato selezionato con il metodo di Wakana. In alto a sinistra: atlante CSD del fascicolo arcuato dell'emisfero sinistro visto da sinistra. In alto a destra: atlante CSD del fascicolo arcuato dell'emisfero destro visto da destra. In basso a sinistra: atlante DTI del fascicolo arcuato dell'emisfero sinistro visto da sinistra. In basso a destra: atlante DTI del fascicolo arcuato dell'emisfero destro visto da destra. Sullo sfondo di tutte le immagini è visualizzata la sezione medio-sagittale della mappa MD come riferimento anatomico.



### 3.2.2 Corpo calloso ( CC )

In Fig. 3.2.2.1 sono raffigurati da più viste ( sinistra, destra, superiore e anteriore ) gli atlanti medi CSD ( in azzurro ) e DTI ( in verde ) del corpo calloso ottenuti con il metodo di selezione di Catani, a cui è applicata una soglia minima sulla probabilità pari a 0.25. Come sarà anche discusso successivamente ( vedi par. 4.2 ), le proiezioni corticali laterali del corpo calloso sono ricostruite fedelmente all'anatomia nota dalla trattografia CSD, mentre sono individuate in minima parte dalla trattografia DTI, in quanto si intersecano con le fibre del fascio cortico-spinale ( vedi in particolare vista anteriore e vista superiore in Fig. 3.2.2.1 ). Anche per il corpo calloso selezionato con il metodo di Jellison si può osservare questa differenza ( vedi vista anteriore e superiore in Fig. 3.2.2.2 ).

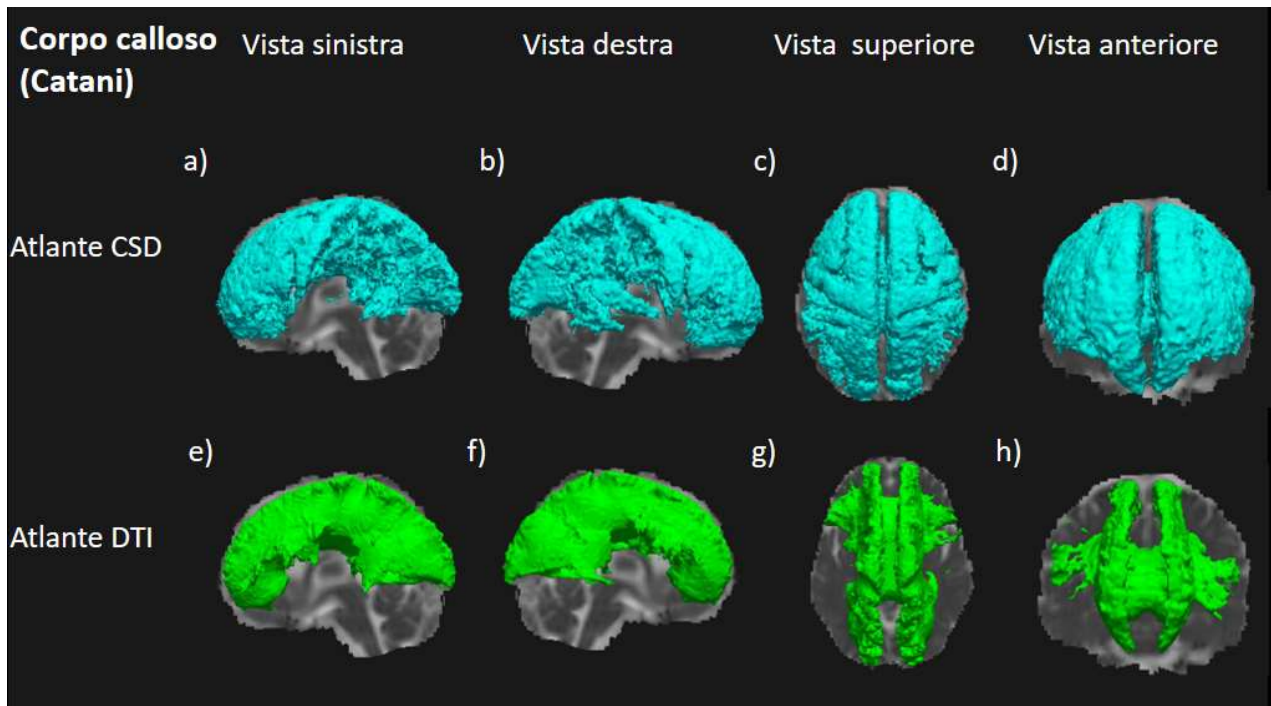


Fig. 3.2.2.1. Atlanti CSD ( in azzurro ) e DTI ( in verde ) del corpo calloso selezionato con il metodo di Catani. (a) atlante CSD del corpo calloso visto da sinistra. (b) atlante CSD del corpo calloso visto da destra. (c) atlante CSD del corpo calloso visto dall'alto. (d) atlante CSD del corpo calloso visto anteriormente. (e) atlante DTI del corpo calloso visto da sinistra. (f) atlante DTI del corpo calloso visto da destra. (g) atlante DTI del corpo calloso visto dall'alto. (h) atlante DTI del corpo calloso visto anteriormente. Sullo sfondo delle immagini (a), (b), (e), (f) è visualizzata la sezione medio-sagittale della mappa MD, sullo sfondo delle immagini (c), (g) è visualizzata una sezione trasversale della mappa MD, sullo sfondo delle immagini (d), (h) è visualizzata una sezione coronale della mappa MD.

In Fig. 3.2.2.2 sono raffigurati da più viste ( sinistra, destra, superiore e anteriore ) gli atlanti medi CSD ( in azzurro ) e DTI ( in verde ) del corpo calloso ottenuti con il metodo di selezione di Jellison, a cui è applicata una soglia minima sulla probabilità pari a 0.25.

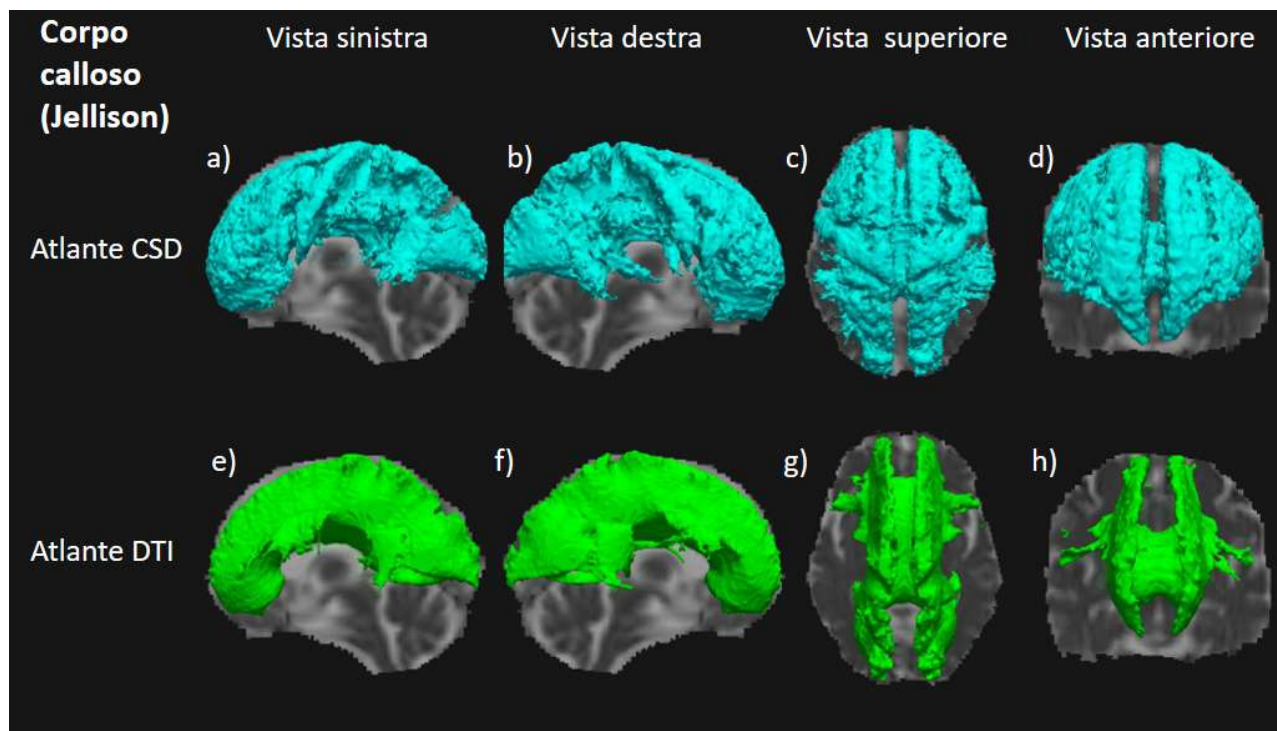


Fig. 3.2.2.2. Atlanti CSD ( in azzurro ) e DTI ( in verde ) del corpo calloso selezionato con il metodo di Jellison. (a) atlante CSD del corpo calloso visto da sinistra. (b) atlante CSD del corpo calloso visto da destra. (c) atlante CSD del corpo calloso visto dall'alto. (d) atlante CSD del corpo calloso visto anteriormente. (e) atlante DTI del corpo calloso visto da sinistra. (f) atlante DTI del corpo calloso visto da destra. (g) atlante DTI del corpo calloso visto dall'alto. (h) atlante DTI del corpo calloso visto anteriormente. Sullo sfondo delle immagini (a), (b), (e), (f) è visualizzata la sezione medio-sagittale della mappa MD, sullo sfondo delle immagini (c), (g) è visualizzata una sezione trasversale della mappa MD, sullo sfondo delle immagini (d), (h) è visualizzata una sezione coronale della mappa MD.

### 3.2.3 Cingolo ( CG )

In Fig. 3.2.3.1 sono raffigurati gli atlanti medi CSD ( in azzurro ) e DTI ( in verde ) dei cingoli destro e sinistro ottenuti con il metodo di selezione di Catani, a cui è applicata una soglia minima sulla probabilità pari a 0.25. L'atlante CSD non presenta particolari differenze morfologiche rispetto all'atlante DTI, ma occupa semplicemente un volume maggiore. Questo vale anche per gli altri 2 metodi di selezione, ovvero Jellison ( vedi Fig. 3.2.3.2 ) e Wakana ( vedi Fig. 3.2.3.3 ).

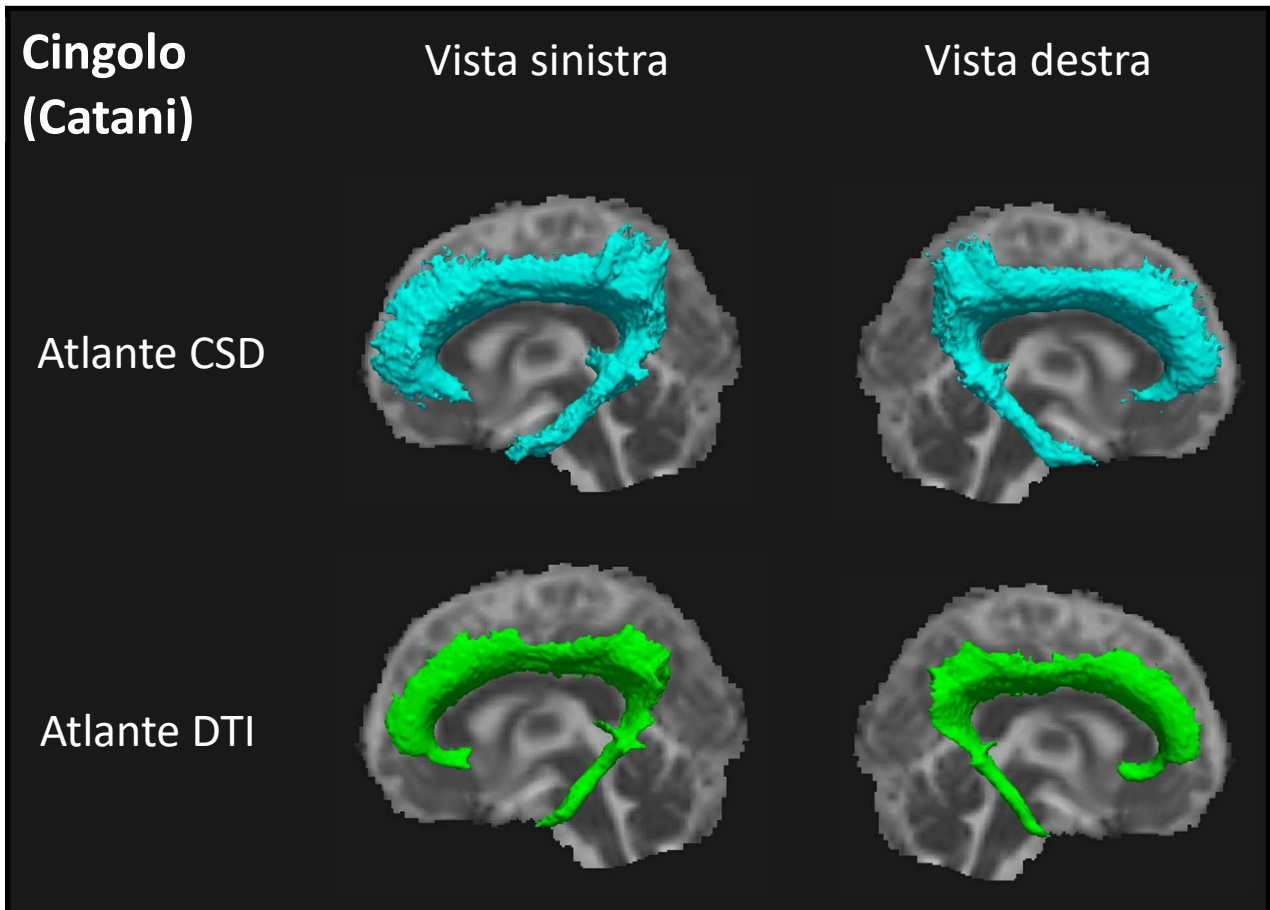


Fig. 3.2.3.1. Atlanti CSD ( in azzurro ) e DTI ( in verde ) del cingolo selezionato con il metodo di Catani. In alto a sinistra: atlante CSD del cingolo dell'emisfero sinistro visto da sinistra. In alto a destra: atlante CSD del cingolo dell'emisfero destro visto da destra. In basso a sinistra: atlante DTI del cingolo dell'emisfero sinistro visto da sinistra. In basso a destra: atlante DTI del cingolo dell'emisfero destro visto da destra. Sullo sfondo di tutte le immagini è visualizzata la sezione medio-sagittale della mappa MD come riferimento anatomico.

In Fig. 3.2.3.2 sono raffigurati gli atlanti medi CSD ( in azzurro ) e DTI ( in verde ) dei cingoli destro e sinistro ottenuti con il metodo di selezione di Jellison, a cui è applicata una soglia minima sulla probabilità pari a 0.25.

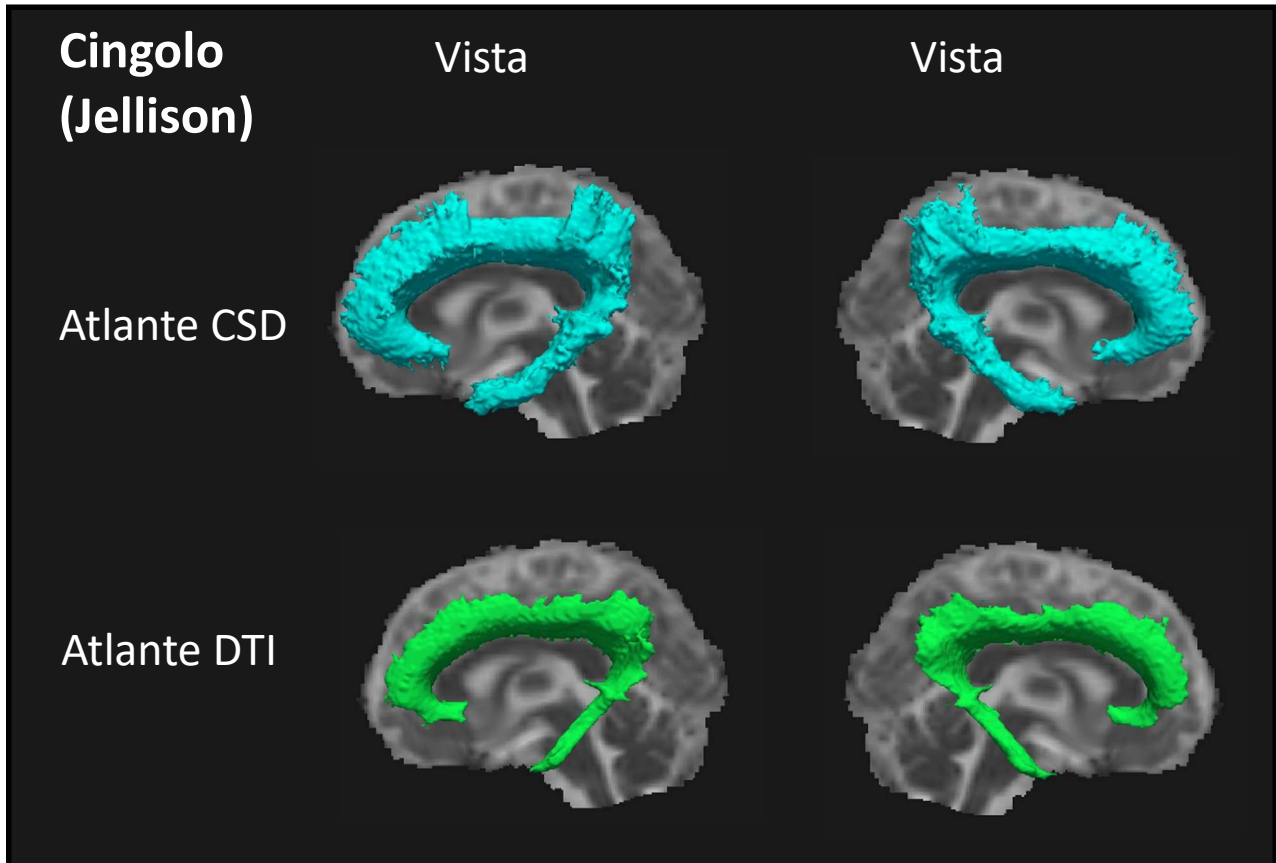


Fig. 3.2.3.2. Atlanti CSD ( in azzurro ) e DTI ( in verde ) del cingolo selezionato con il metodo di Jellison. In alto a sinistra: atlante CSD del cingolo dell'emisfero sinistro visto da sinistra. In alto a destra: atlante CSD del cingolo dell'emisfero destro visto da destra. In basso a sinistra: atlante DTI del cingolo dell'emisfero sinistro visto da sinistra. In basso a destra: atlante DTI del cingolo dell'emisfero destro visto da destra. Sullo sfondo di tutte le immagini è visualizzata la sezione medio-sagittale della mappa MD come riferimento anatomico.

In Fig. 3.2.3.3 sono raffigurati gli atlanti medi CSD ( in azzurro ) e DTI ( in verde ) dei cingoli destro e sinistro ottenuti con il metodo di selezione di Wakana, a cui è applicata una soglia minima sulla probabilità pari a 0.25.

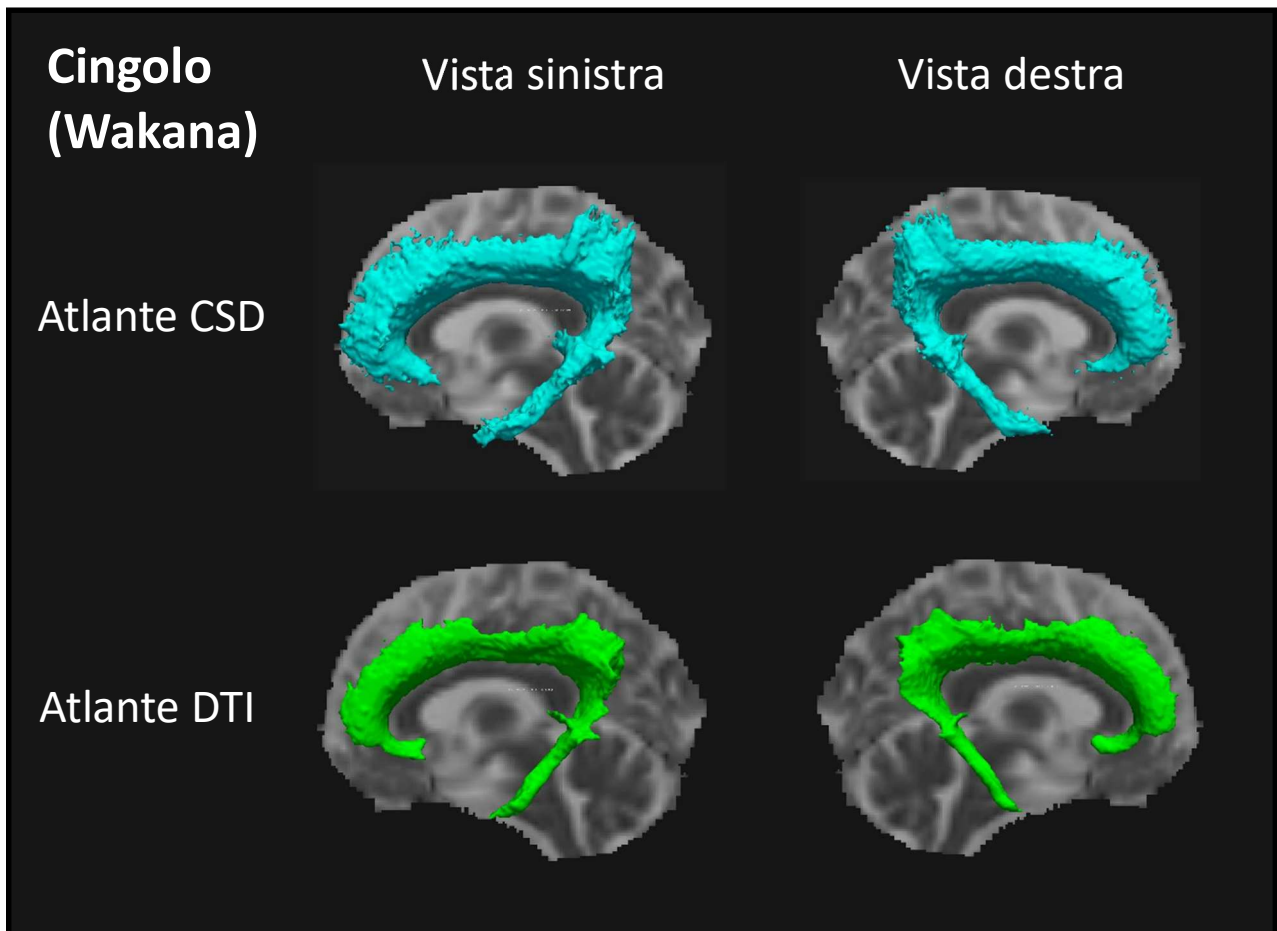


Fig. 3.2.3.3. Atlanti CSD ( in azzurro ) e DTI ( in verde ) del cingolo selezionato con il metodo di Wakana. In alto a sinistra: atlante CSD del cingolo dell'emisfero sinistro visto da sinistra. In alto a destra: atlante CSD del cingolo dell'emisfero destro visto da destra. In basso a sinistra: atlante DTI del cingolo dell'emisfero sinistro visto da sinistra. In basso a destra: atlante DTI del cingolo dell'emisfero destro visto da destra. Sullo sfondo di tutte le immagini è visualizzata la sezione medio-sagittale della mappa MD come riferimento anatomico.

### 3.2.4 Fascio cortico-spinale ( CST )

In Fig. 3.2.4.1 sono raffigurati gli atlanti medi CSD ( in azzurro ) e DTI ( in verde ) dei fasci cortico-spinali destro e sinistro ottenuti con il metodo di selezione di Catani, a cui è applicata una soglia minima nulla sulla probabilità. Come è anche spiegato nella discussione ( vedi par. 4.2 ), le proiezioni corticali laterali del fascio cortico-spinale sono ricostruite in modo fedele all'anatomia nota dalla trattografia CSD, mentre solo in minima parte dalla trattografia DTI a causa dell'intersezione con il fascicolo arcuato ( vedi in particolare vista anteriore in Fig. 3.2.4.1 ). Una differenza analoga tra CSD e DTI può essere apprezzata per il fascio cortico-spinale individuato con il metodo di Jellison ( vedi vista anteriore in Fig. 3.2.4.2 ) ed il metodo di Wakana ( vedi vista anteriore in Fig. 3.2.4.3 ).

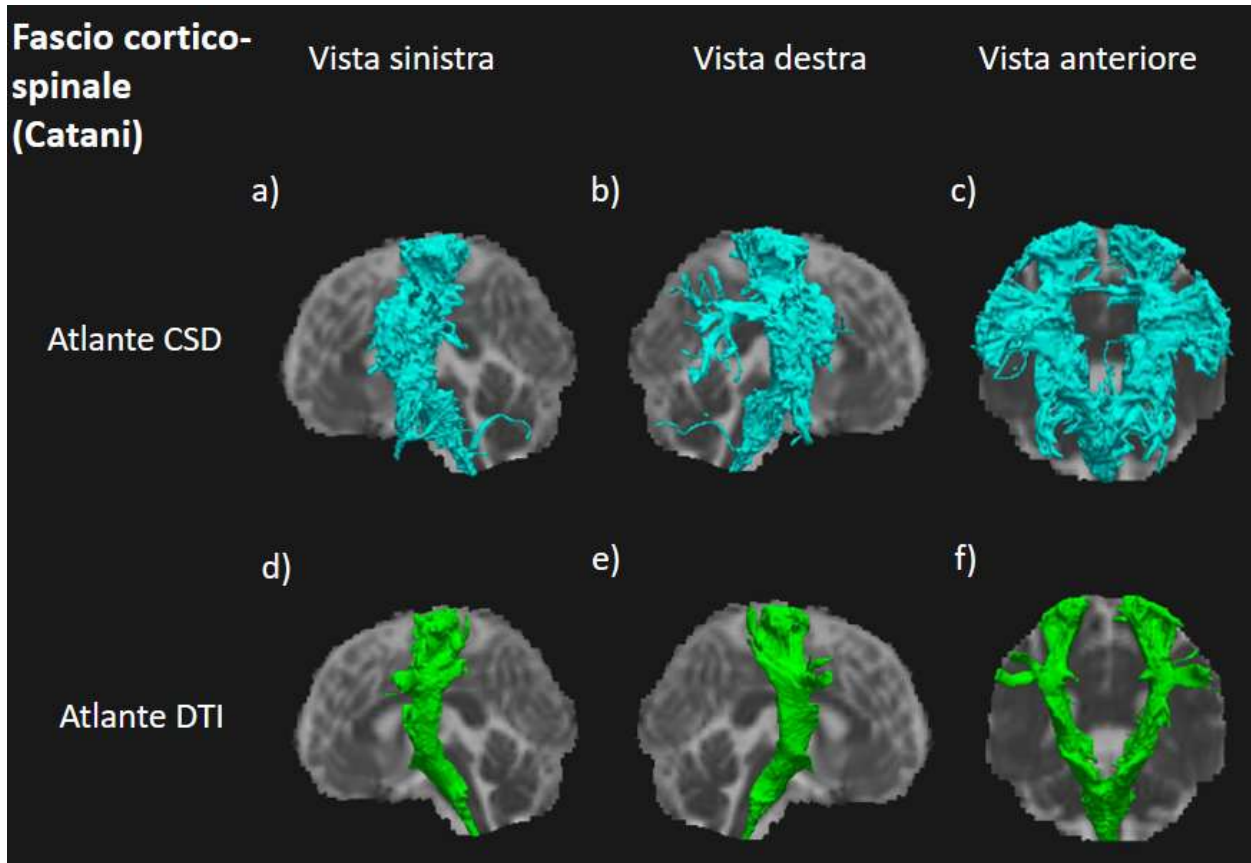


Fig. 3.2.4.1. Atlanti CSD ( in azzurro ) e DTI ( in verde ) del fascio cortico-spinale selezionato con il metodo di Catani. (a) atlante CSD del fascio cortico-spinale sinistro visto da sinistra. (b) atlante CSD del fascio cortico-spinale dell'emisfero destro visto da destra. (c) atlanti CSD dei fasci cortico-spinali degli emisferi destro e sinistro visti anteriormente. (d) atlante DTI del fascio cortico-spinale dell'emisfero sinistro visto da sinistra. (e) atlante DTI del fascio cortico-spinale dell'emisfero destro visto da destra. (f) atlanti DTI dei fasci cortico-spinali degli emisferi destro e sinistro visti anteriormente. Sullo sfondo delle immagini (a), (b), (d), (e) è visualizzata la sezione medio-sagittale della mappa MD, mentre sullo sfondo delle immagini (c), (f) è visualizzata una sezione coronale della mappa MD.

In Fig. 3.2.4.2 sono raffigurati gli atlanti medi CSD ( in azzurro ) e DTI ( in verde ) dei fasci cortico-spinali destro e sinistro ottenuti con il metodo di selezione di Jellison, a cui è applicata una soglia minima nulla sulla probabilità.

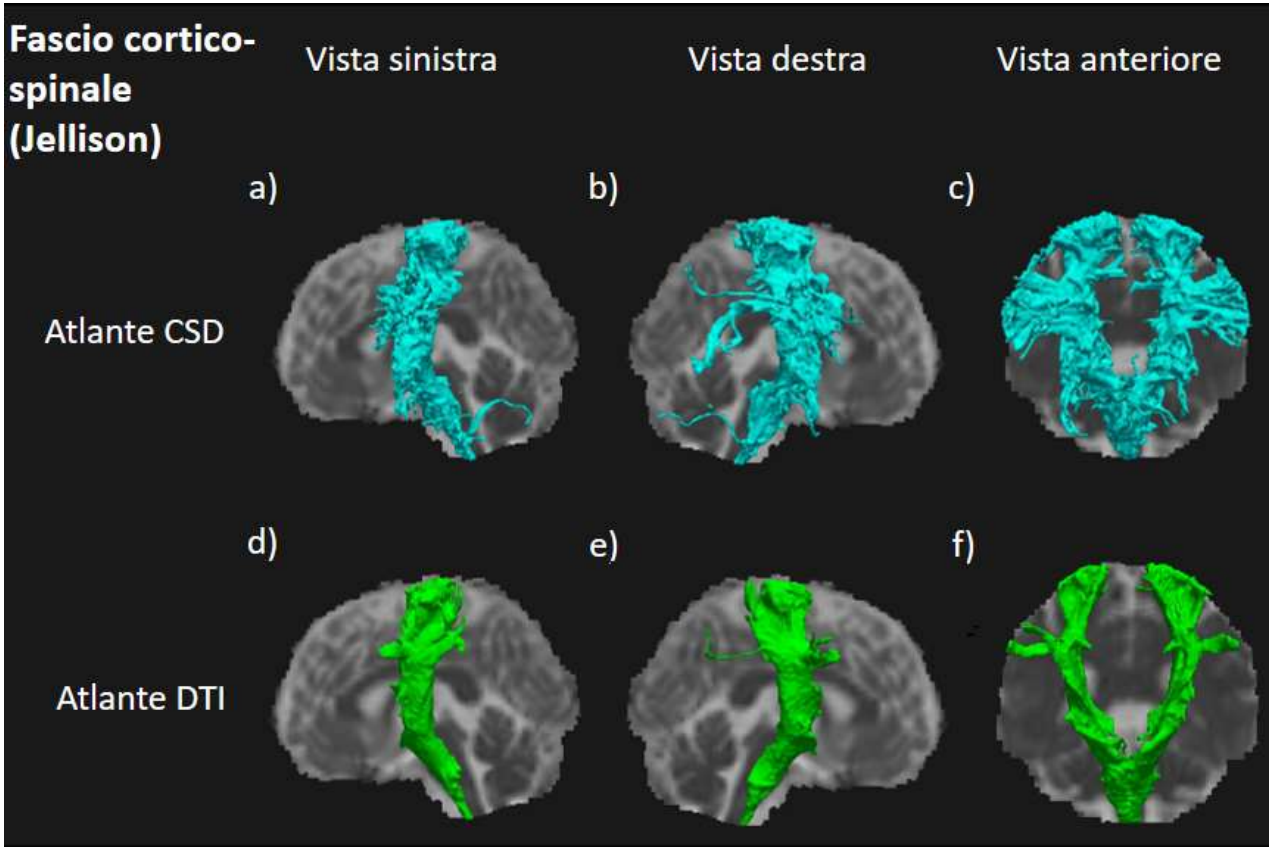


Fig. 3.2.4.2. Atlanti CSD ( in azzurro ) e DTI ( in verde ) del fascio cortico-spinale selezionato con il metodo di Jellison. (a) atlante CSD del fascio cortico-spinale sinistro visto da sinistra. (b) atlante CSD del fascio cortico-spinale dell'emisfero destro visto da destra. (c) atlanti CSD dei fasci cortico-spinali degli emisferi destro e sinistro visti anteriormente. (d) atlante DTI del fascio cortico-spinale dell'emisfero sinistro visto da sinistra. (e) atlante DTI del fascio cortico-spinale dell'emisfero destro visto da destra. (f) atlanti DTI dei fasci cortico-spinali degli emisferi destro e sinistro visti anteriormente. Sullo sfondo delle immagini (a), (b), (d), (e) è visualizzata la sezione medio-sagittale della mappa MD, mentre sullo sfondo delle immagini (c), (f) è visualizzata una sezione coronale della mappa MD.

In Fig. 3.2.4.3 sono raffigurati gli atlanti medi CSD ( in azzurro ) e DTI ( in verde ) dei fasci cortico-spinali destro e sinistro ottenuti con il metodo di selezione di Wakana, a cui è applicata una soglia minima nulla sulla probabilità.

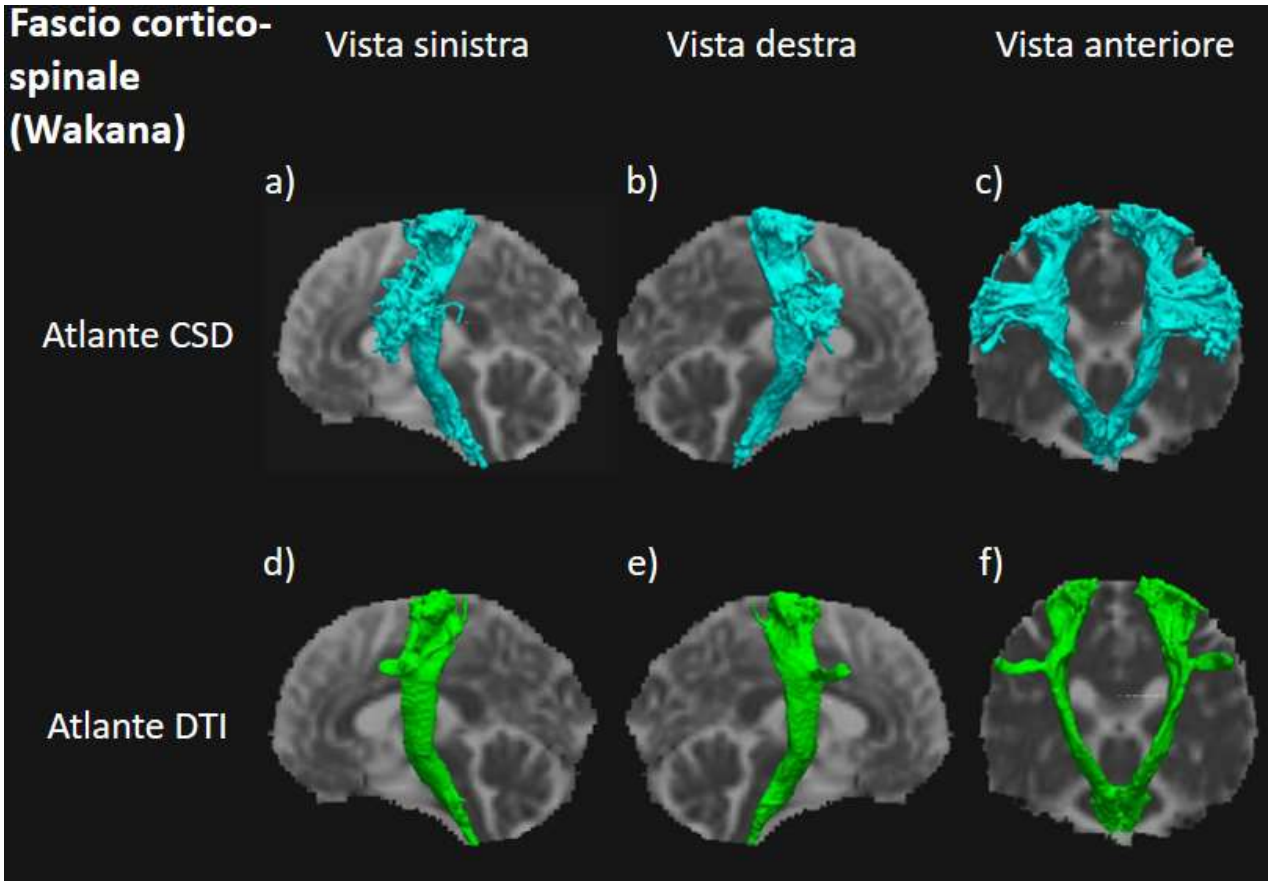


Fig. 3.2.4.3. Atlanti CSD ( in azzurro ) e DTI ( in verde ) del fascio cortico-spinale selezionato con il metodo di Wakana. (a) atlante CSD del fascio cortico-spinale sinistro visto da sinistra. (b) atlante CSD del fascio cortico-spinale dell'emisfero destro visto da destra. (c) atlanti CSD dei fasci cortico-spinali degli emisferi destro e sinistro visti anteriormente. (d) atlante DTI del fascio cortico-spinale dell'emisfero sinistro visto da sinistra. (e) atlante DTI del fascio cortico-spinale dell'emisfero destro visto da destra. (f) atlanti DTI dei fasci cortico-spinali degli emisferi destro e sinistro visti anteriormente. Sullo sfondo delle immagini (a), (b), (d), (e) è visualizzata la sezione medio-sagittale della mappa MD, mentre sullo sfondo delle immagini (c), (f) è visualizzata una sezione coronale della mappa MD.



### 3.2.5 Fascicolo occipito-frontale inferiore ( IFOF )

In Fig. 3.2.5.1 sono raffigurati gli atlanti medi CSD ( in azzurro ) e DTI ( in verde ) dei fascicoli occipito-frontali inferiori destro e sinistro ottenuti con il metodo di selezione di Catani, a cui è applicata una soglia minima sulla probabilità pari a 0.25. L'atlante CSD non presenta particolari differenze morfologiche rispetto all'atlante DTI, ma occupa semplicemente un volume maggiore. Lo stesso vale per gli altri 2 metodi di selezione, ovvero Jellison ( vedi Fig. 3.2.5.2 ) e Wakana ( vedi Fig. 3.2.5.3 ).

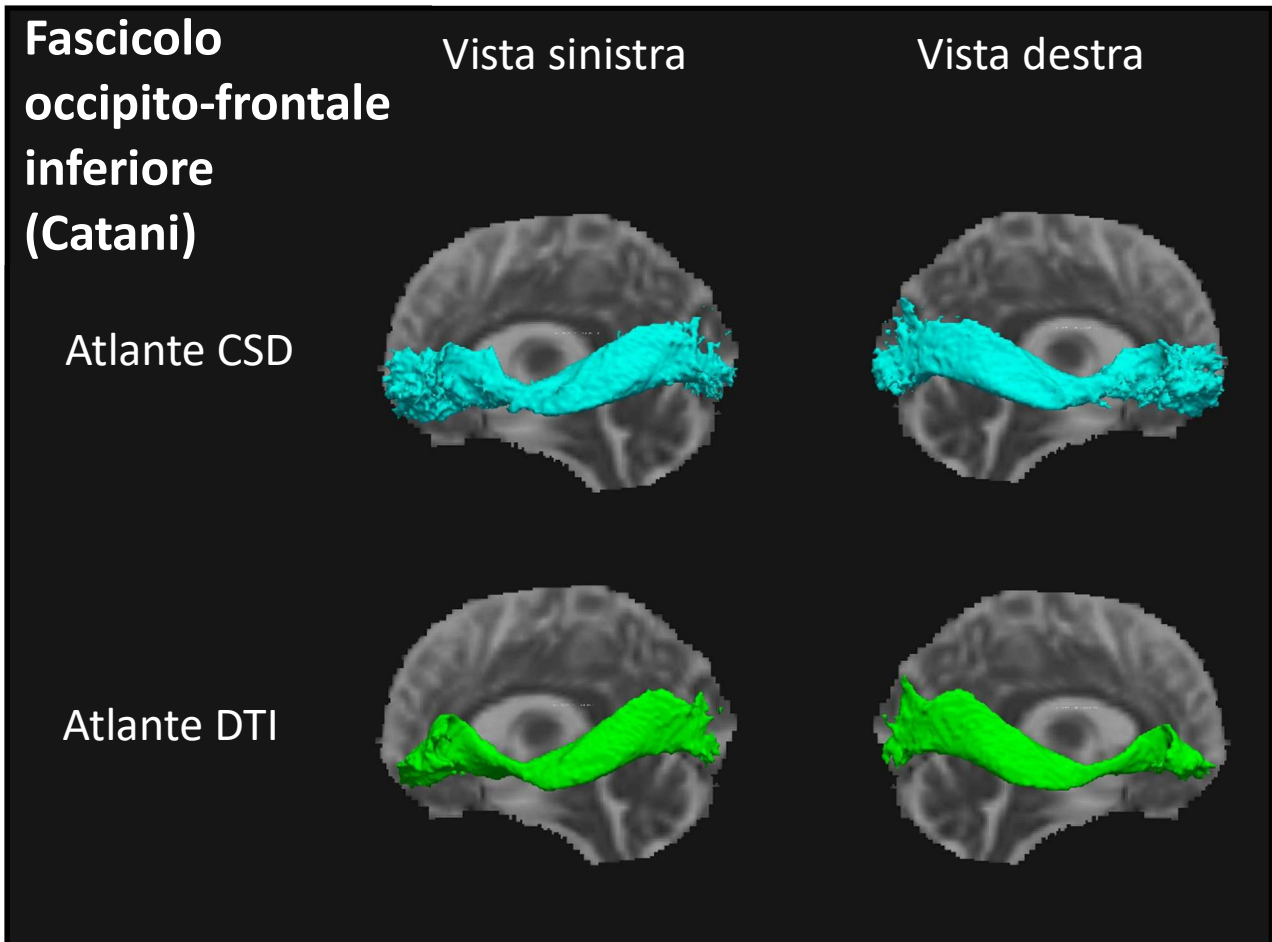


Fig. 3.2.5.1. Atlanti CSD ( in azzurro ) e DTI ( in verde ) del fascicolo occipito-frontale inferiore selezionato con il metodo di Catani. In alto a sinistra: atlante CSD del fascicolo occipito-frontale inferiore dell'emisfero sinistro visto da sinistra. In alto a destra: atlante CSD del fascicolo occipito-frontale inferiore dell'emisfero destro visto da destra. In basso a sinistra: atlante DTI del fascicolo occipito-frontale inferiore dell'emisfero sinistro visto da sinistra. In basso a destra: atlante DTI del fascicolo occipito-frontale inferiore dell'emisfero destro visto da destra. Sullo sfondo di tutte le immagini è visualizzata la sezione medio-sagittale della mappa MD.

In Fig. 3.2.5.2 sono raffigurati gli atlanti medi CSD ( in azzurro ) e DTI ( in verde ) dei fascicoli occipito-frontali inferiori destro e sinistro ottenuti con il metodo di selezione di Jellison, a cui è applicata una soglia minima sulla probabilità pari a 0.25.

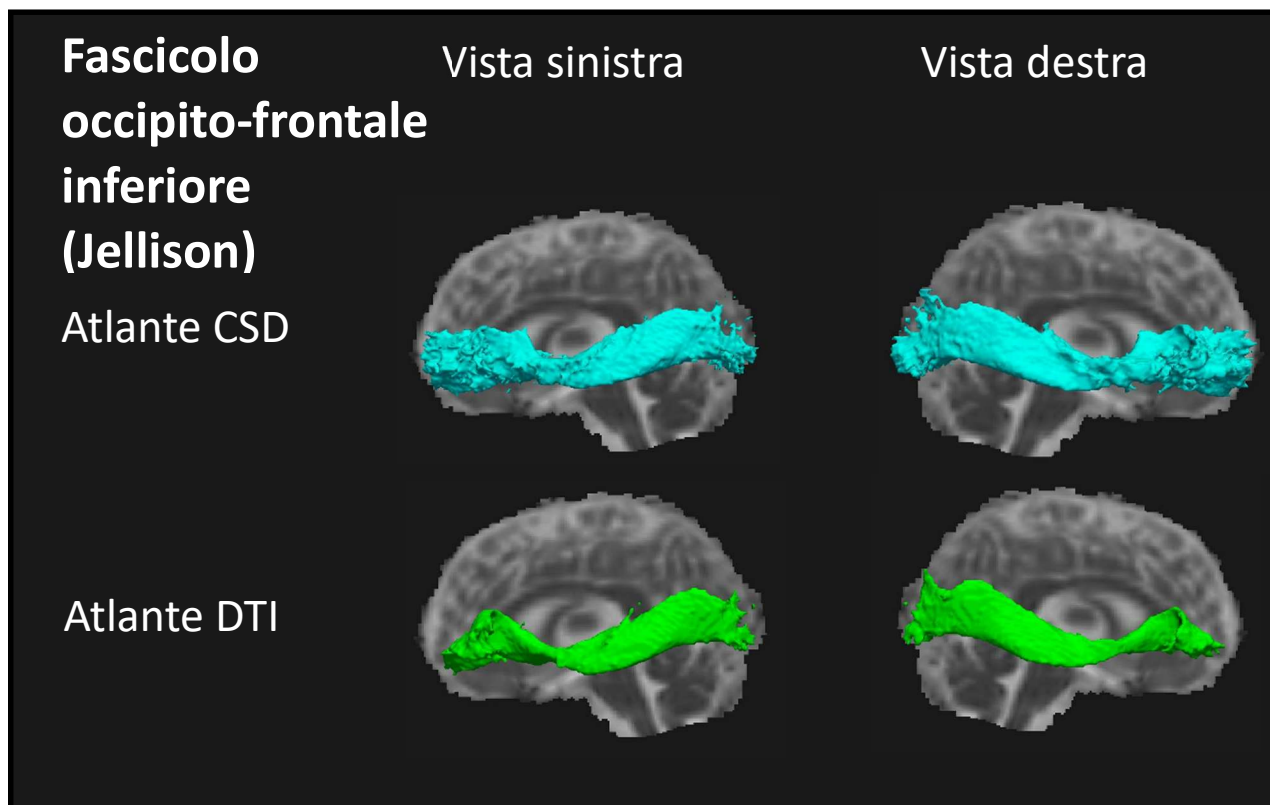


Fig. 3.2.5.2. Atlanti CSD ( in azzurro ) e DTI ( in verde ) del fascicolo occipito-frontale inferiore selezionato con il metodo di Jellison. In alto a sinistra: atlante CSD del fascicolo occipito-frontale inferiore dell'emisfero sinistro visto da sinistra. In alto a destra: atlante CSD del fascicolo occipito-frontale inferiore dell'emisfero destro visto da destra. In basso a sinistra: atlante DTI del fascicolo occipito-frontale inferiore dell'emisfero sinistro visto da sinistra. In basso a destra: atlante DTI del fascicolo occipito-frontale inferiore dell'emisfero destro visto da destra. Sullo sfondo di tutte le immagini è visualizzata la sezione medio-sagittale della mappa MD.

In Fig. 3.2.5.3 sono raffigurati gli atlanti medi CSD ( in azzurro ) e DTI ( in verde ) dei fascicoli occipito-frontali inferiori destro e sinistro ottenuti con il metodo di selezione di Wakana, a cui è applicata una soglia minima sulla probabilità pari a 0.25.

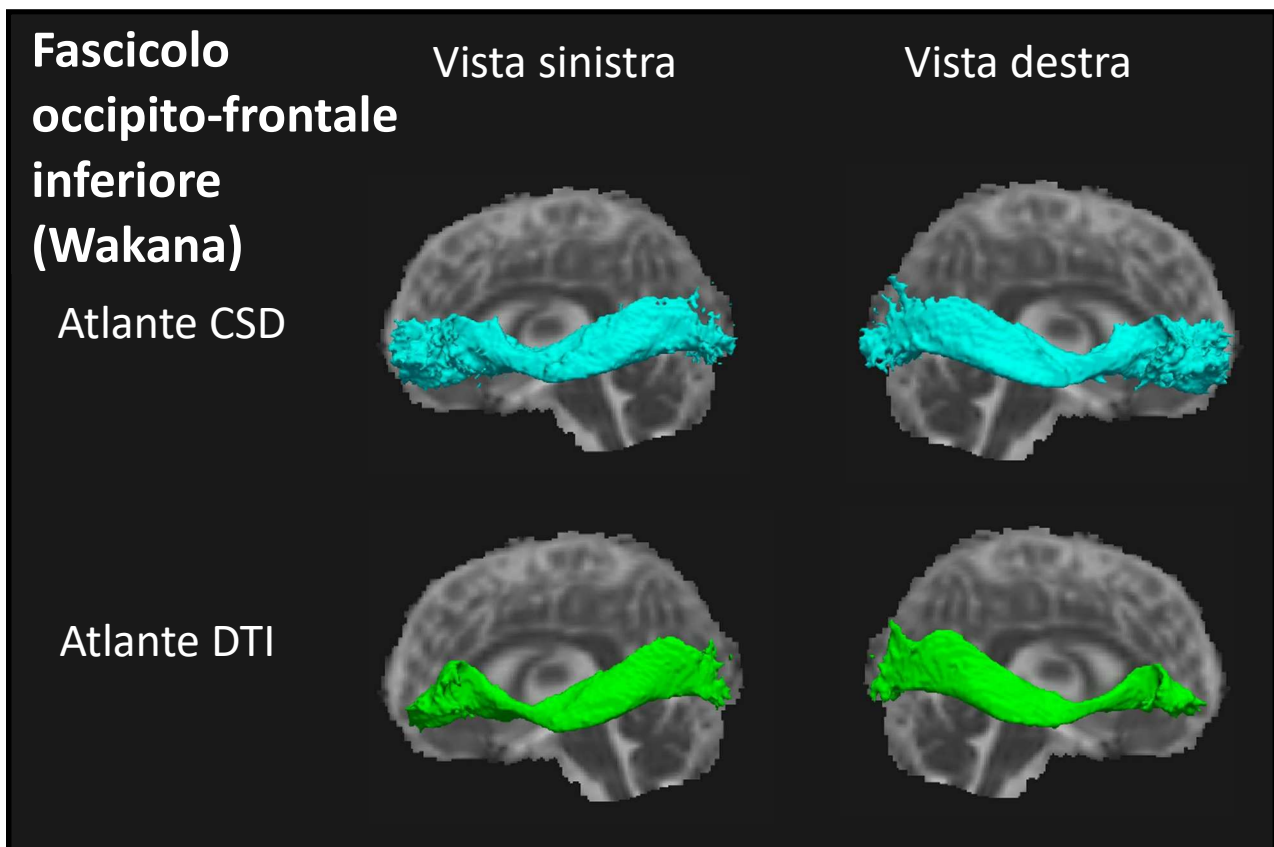


Fig. 3.2.5.3. Atlanti CSD ( in azzurro ) e DTI ( in verde ) del fascicolo occipito-frontale inferiore selezionato con il metodo di Wakana. In alto a sinistra: atlante CSD del fascicolo occipito-frontale inferiore dell'emisfero sinistro visto da sinistra. In alto a destra: atlante CSD del fascicolo occipito-frontale inferiore dell'emisfero destro visto da destra. In basso a sinistra: atlante DTI del fascicolo occipito-frontale inferiore dell'emisfero sinistro visto da sinistra. In basso a destra: atlante DTI del fascicolo occipito-frontale inferiore dell'emisfero destro visto da destra. Sullo sfondo di tutte le immagini è visualizzata la sezione medio-sagittale della mappa MD.

### 3.2.6 Fascicolo longitudinale inferiore ( ILF )

In Fig. 3.2.6.1 sono raffigurati gli atlanti medi CSD ( in azzurro ) e DTI ( in verde ) dei fascicoli longitudinali inferiore destro e sinistro ottenuti con il metodo di selezione di Catani, a cui è applicata una soglia minima sulla probabilità pari a 0.25. L'atlante CSD non presenta particolari differenze morfologiche rispetto all'atlante DTI, ma occupa semplicemente un volume maggiore. Lo stesso vale per gli altri 2 metodi di selezione, ovvero Jellison ( vedi Fig. 3.2.6.2 ) e Wakana ( vedi Fig. 3.2.6.3 ).

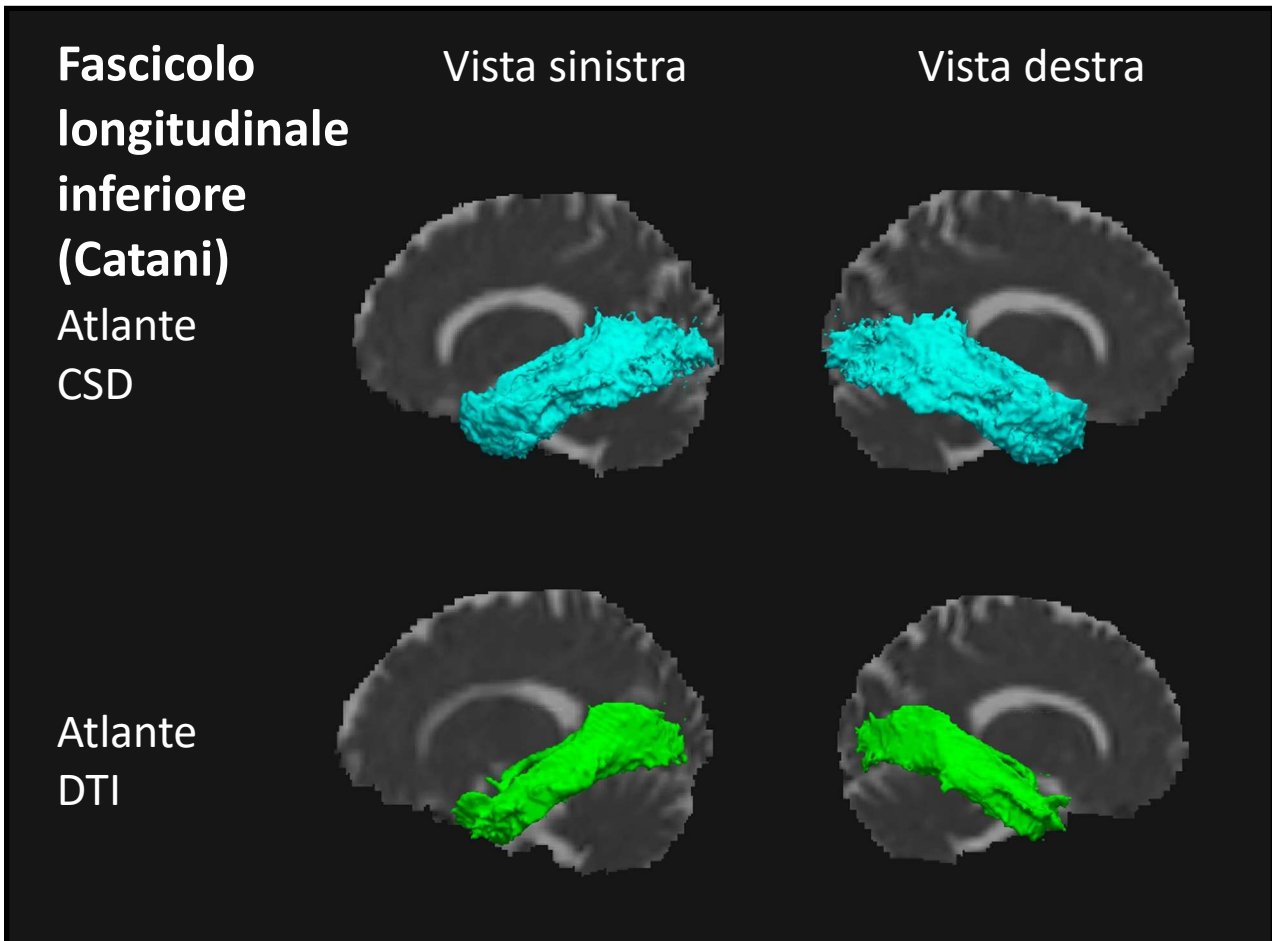


Fig. 3.2.6.1. Atlanti CSD ( in azzurro ) e DTI ( in verde ) del fascicolo longitudinale inferiore selezionato con il metodo di Catani. In alto a sinistra: atlante CSD del fascicolo longitudinale inferiore dell'emisfero sinistro visto da sinistra. In alto a destra: atlante CSD del fascicolo longitudinale inferiore dell'emisfero destro visto da destra. In basso a sinistra: atlante DTI del fascicolo longitudinale inferiore dell'emisfero sinistro visto da sinistra. In basso a destra: atlante DTI del fascicolo longitudinale inferiore dell'emisfero destro visto da destra. Sullo sfondo di tutte le immagini è visualizzata una sezione sagittale della mappa MD.

In Fig. 3.2.6.2 sono raffigurati gli atlanti medi CSD ( in azzurro ) e DTI ( in verde ) dei fascicoli longitudinali inferiori destro e sinistro ottenuti con il metodo di selezione di Jellison, a cui è applicata una soglia minima sulla probabilità pari a 0.25.

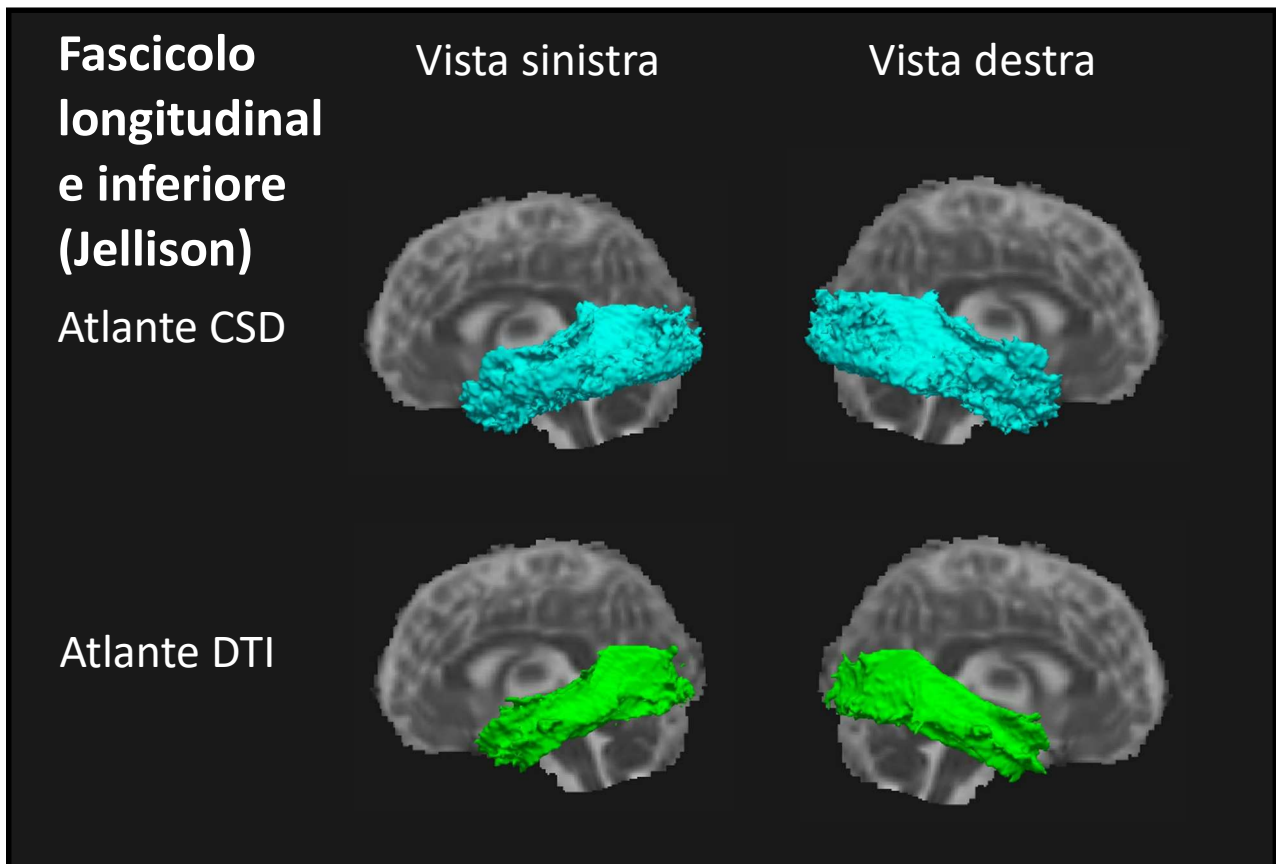


Fig. 3.2.6.2. Atlanti CSD ( in azzurro ) e DTI ( in verde ) del fascicolo longitudinale inferiore selezionato con il metodo di Jellison. In alto a sinistra: atlante CSD del fascicolo longitudinale inferiore dell'emisfero sinistro visto da sinistra. In alto a destra: atlante CSD del fascicolo longitudinale inferiore dell'emisfero destro visto da destra. In basso a sinistra: atlante DTI del fascicolo longitudinale inferiore dell'emisfero sinistro visto da sinistra. In basso a destra: atlante DTI del fascicolo longitudinale inferiore dell'emisfero destro visto da destra. Sullo sfondo di tutte le immagini è visualizzata una sezione sagittale della mappa MD.

In Fig. 3.2.6.3 sono raffigurati gli atlanti medi CSD ( in azzurro ) e DTI ( in verde ) dei fascicoli longitudinali inferiori destro e sinistro ottenuti con il metodo di selezione di Wakana, a cui è applicata una soglia minima sulla probabilità pari a 0.25.

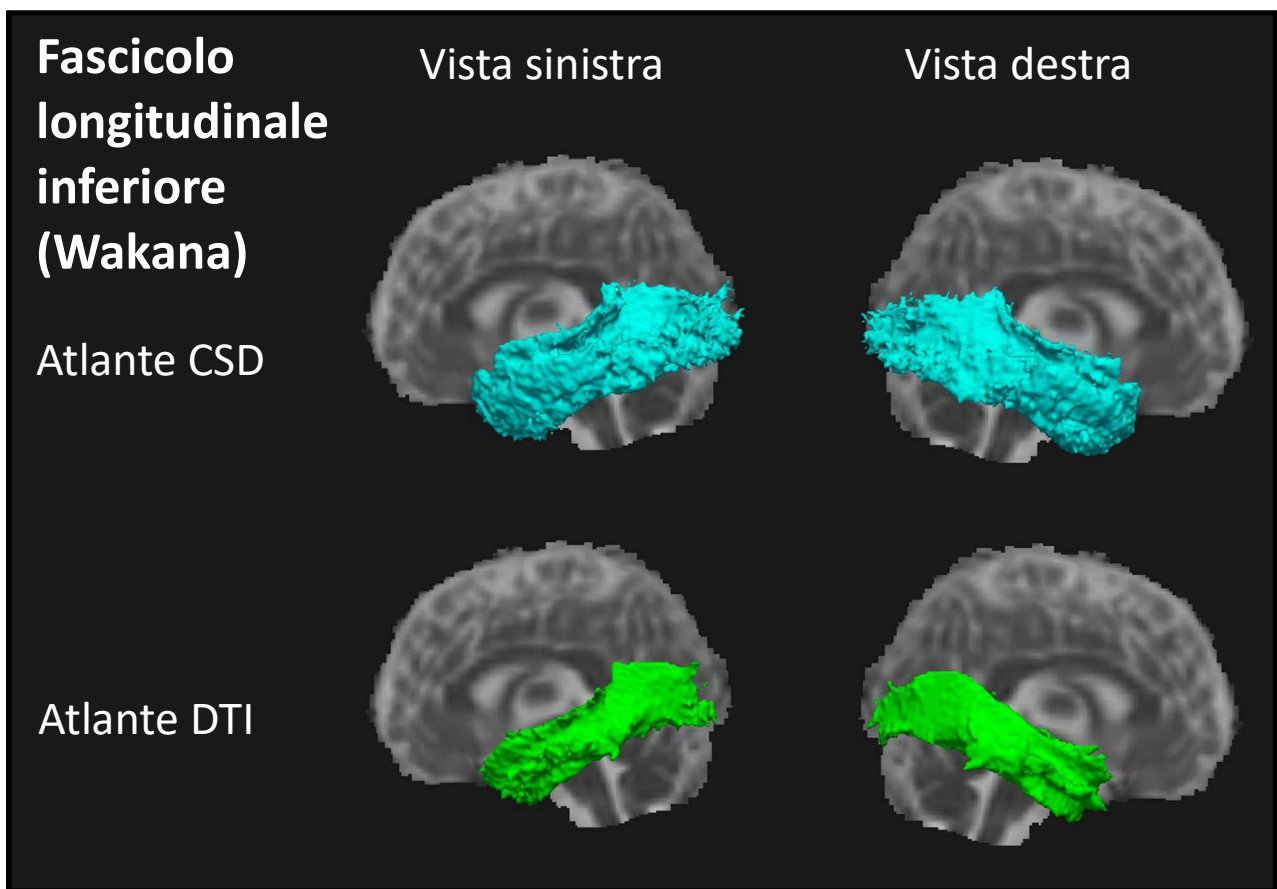


Fig. 3.2.6.3. Atlanti CSD ( in azzurro ) e DTI ( in verde ) del fascicolo longitudinale inferiore selezionato con il metodo di Wakana. In alto a sinistra: atlante CSD del fascicolo longitudinale inferiore dell'emisfero sinistro visto da sinistra. In alto a destra: atlante CSD del fascicolo longitudinale inferiore dell'emisfero destro visto da destra. In basso a sinistra: atlante DTI del fascicolo longitudinale inferiore dell'emisfero sinistro visto da sinistra. In basso a destra: atlante DTI del fascicolo longitudinale inferiore dell'emisfero destro visto da destra. Sullo sfondo di tutte le immagini è visualizzata una sezione sagittale della mappa MD.

### 3.2.7 Fascicolo uncinato ( UNC )

In Fig. 3.2.7.1 sono raffigurati gli atlanti medi CSD ( in azzurro ) e DTI ( in verde ) dei fascicoli uncinati destro e sinistro ottenuti con il metodo di selezione di Catani, a cui è applicata una soglia minima sulla probabilità pari a 0.25. L'atlante CSD non presenta particolari differenze morfologiche rispetto all'atlante DTI, ma occupa semplicemente un volume maggiore. Lo stesso vale per il metodo di Wakana ( vedi Fig. 3.2.7.2 ).

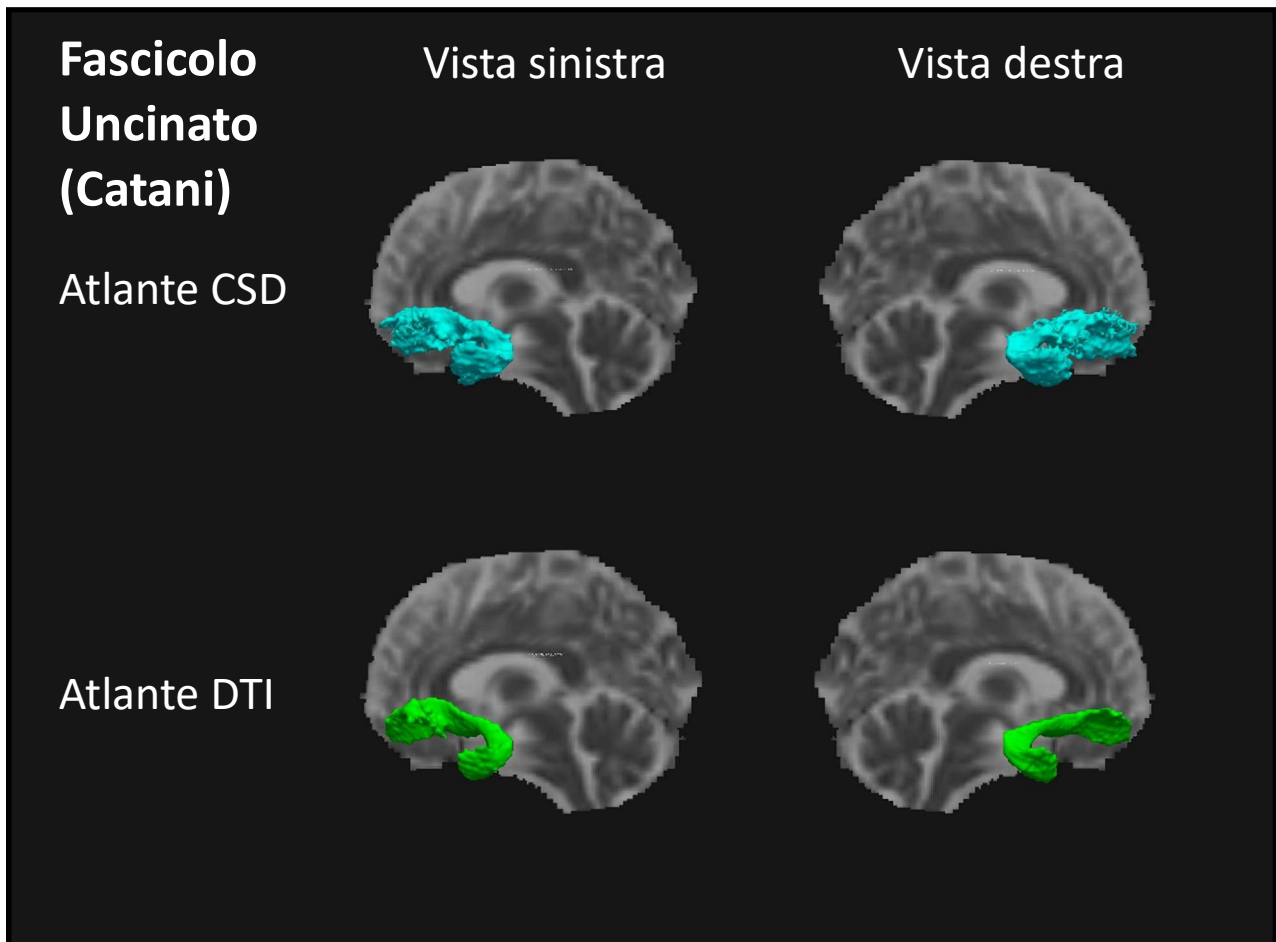


Fig. 3.2.7.1. Atlanti CSD ( in azzurro ) e DTI ( in verde ) del fascicolo uncinato selezionato con il metodo di Catani. In alto a sinistra: atlante CSD del fascicolo uncinato dell'emisfero sinistro visto da sinistra. In alto a destra: atlante CSD del fascicolo uncinato dell'emisfero destro visto da destra. In basso a sinistra: atlante DTI del fascicolo uncinato dell'emisfero sinistro visto da sinistra. In basso a destra: atlante DTI del fascicolo uncinato dell'emisfero destro visto da destra. Sullo sfondo di tutte le immagini è visualizzata la sezione medio-sagittale della mappa MD.

In Fig. 3.2.7.2 sono raffigurati gli atlanti medi CSD ( in azzurro ) e DTI ( in verde ) dei fascicoli uncinati destro e sinistro ottenuti con il metodo di selezione di Wakana, a cui è applicata una soglia minima sulla probabilità pari a 0.25.

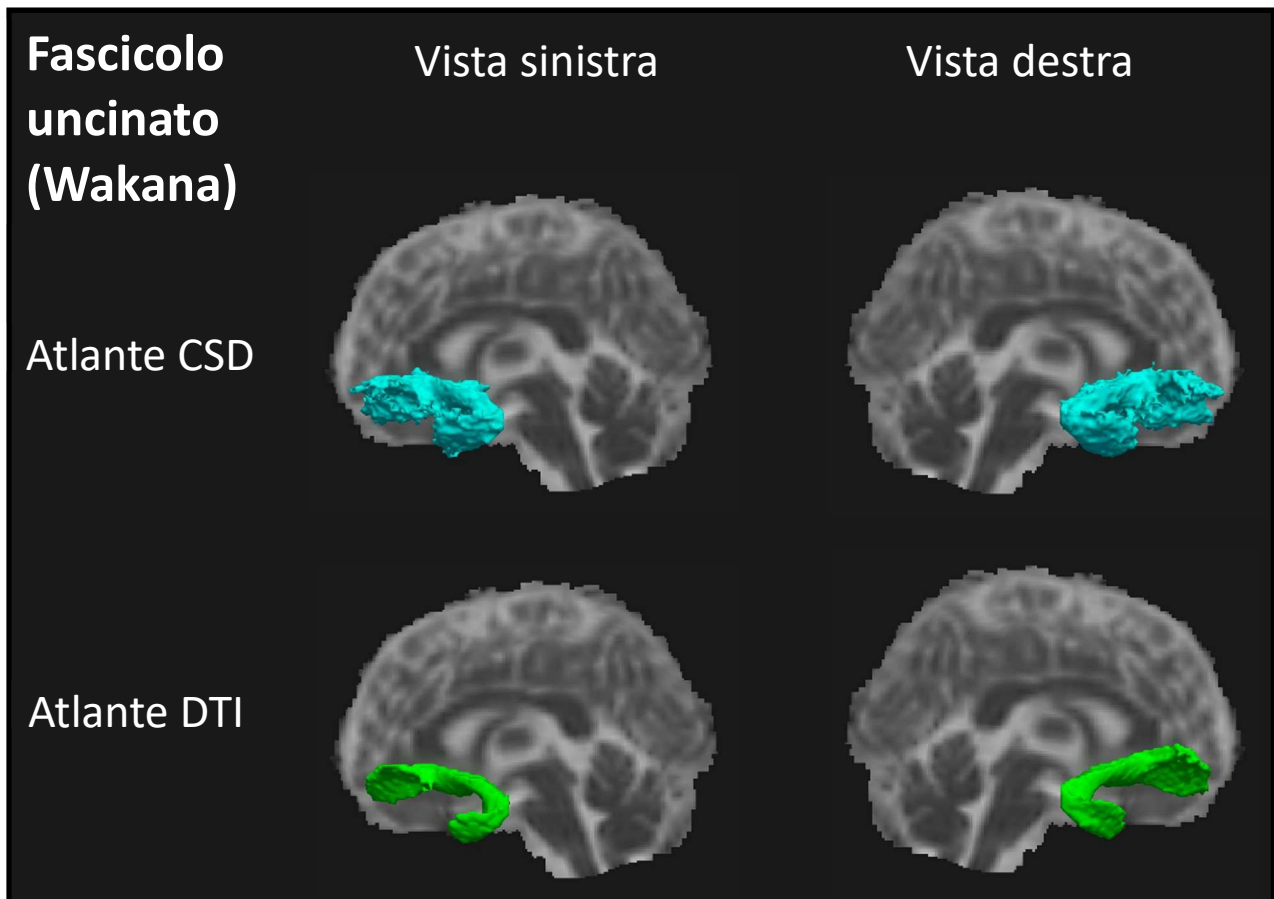


Fig. 3.2.7.2. Atlanti CSD ( in azzurro ) e DTI ( in verde ) del fascicolo uncinato selezionato con il metodo di Wakana. In alto a sinistra: atlante CSD del fascicolo uncinato dell'emisfero sinistro visto da sinistra. In alto a destra: atlante CSD del fascicolo uncinato dell'emisfero destro visto da destra. In basso a sinistra: atlante DTI del fascicolo uncinato dell'emisfero sinistro visto da sinistra. In basso a destra: atlante DTI del fascicolo uncinato dell'emisfero destro visto da destra. Sullo sfondo di tutte le immagini è visualizzata la sezione medio-sagittale della mappa MD.



### 3.3 Coefficienti DICE

#### 3.3.1 Confronto tra atlanti del validation set e del training set

In Tab. 3.3.1.1 vengono confrontati tramite il coefficiente DICE gli atlanti ottenuti dai 20 soggetti del training set con quelli ottenuti dai 20 soggetti del validation set. In questo modo è valutato quantitativamente il grado di sovrapposizione a seguito della variazione randomizzata della popolazione.

Al fine di un compattamento dei risultati e non essendo fra i nostri obiettivi una analisi delle dissimmetrie emisferiche, gli atlanti dei fasci bilaterali sono stati compattati in un singolo atlante unione del fascio destro e sinistro. L'analisi di ripetibilità fra training set e validation set è fatta per tutti i 7 fasci così ottenuti e per un totale di 19 combinazioni fra fascio e i rispettivi 2 o 3 metodi di selezione. Questo moltiplicato per i 2 modelli di analisi DWI (DTI e CSD, rispettivamente).

L'indice di DICE richiede il confronto fra volumi binari e pertanto delle sogliature degli atlanti probabilistici. I confronti fra training set e validation set sono stati fatti ovviamente a pari sogliatura. Le sogliature sono state operate in base ai quartili  $p > 0, 0.25, 0.50, 0.75$ . Pertanto  $p > 0$  implica il massimo volume occupato da almeno un soggetto,  $p > 0.75$  significa il minimo dei volumi considerato che vede la sovrapposizione dei fasci del 75% o più dei soggetti.

| atlanti         | DICE_TRAINvsVALID_thr0 | DICE_TRAINvsVALID_thr0.25 | DICE_TRAINvsVALID_thr0.50 | DICE_TRAINvsVALID_thr0.75 |
|-----------------|------------------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|
| ARC_CATANL_CSD  | 0,84                   | 0,85                      | 0,84                      | 0,84                      |
| ARC_JELLL_CSD   | 0,78                   | 0,77                      | 0,80                      | 0,79                      |
| ARC_WAKA_CSD    | 0,74                   | 0,73                      | 0,80                      | 0,83                      |
| CC_CATANL_CSD   | 0,84                   | 0,83                      | 0,83                      | 0,81                      |
| CC_JELLL_CSD    | 0,85                   | 0,85                      | 0,85                      | 0,82                      |
| CING_CATANL_CSD | 0,78                   | 0,84                      | 0,86                      | 0,86                      |
| CING_JELLL_CSD  | 0,78                   | 0,85                      | 0,85                      | 0,87                      |
| CING_WAKA_CSD   | 0,78                   | 0,86                      | 0,86                      | 0,87                      |
| CST_CATANL_CSD  | 0,72                   | 0,81                      | 0,78                      | 0,59                      |
| CST_JELLL_CSD   | 0,69                   | 0,77                      | 0,69                      | 0,34                      |
| CST_WAKA_CSD    | 0,70                   | 0,65                      | 0,31                      | 0,00                      |
| IFOF_CATANL_CSD | 0,75                   | 0,76                      | 0,76                      | 0,68                      |
| IFOF_JELLL_CSD  | 0,75                   | 0,77                      | 0,78                      | 0,75                      |
| IFOF_WAKA_CSD   | 0,75                   | 0,77                      | 0,75                      | 0,70                      |
| ILF_CATANL_CSD  | 0,81                   | 0,81                      | 0,78                      | 0,73                      |
| ILF_JELLL_CSD   | 0,83                   | 0,81                      | 0,81                      | 0,79                      |
| ILF_WAKA_CSD    | 0,82                   | 0,81                      | 0,83                      | 0,83                      |
| UNC_CATANL_CSD  | 0,72                   | 0,74                      | 0,77                      | 0,77                      |
| UNC_WAKA_CSD    | 0,74                   | 0,77                      | 0,74                      | 0,71                      |
| ARC_CATANL_DTI  | 0,80                   | 0,85                      | 0,87                      | 0,86                      |
| ARC_JELLL_DTI   | 0,73                   | 0,83                      | 0,84                      | 0,82                      |
| ARC_WAKA_DTI    | 0,71                   | 0,80                      | 0,82                      | 0,82                      |
| CC_CATANL_DTI   | 0,82                   | 0,89                      | 0,91                      | 0,89                      |
| CC_JELLL_DTI    | 0,83                   | 0,90                      | 0,91                      | 0,91                      |
| CING_CATANL_DTI | 0,79                   | 0,87                      | 0,88                      | 0,87                      |
| CING_JELLL_DTI  | 0,80                   | 0,87                      | 0,89                      | 0,88                      |
| CING_WAKA_DTI   | 0,81                   | 0,88                      | 0,89                      | 0,88                      |
| CST_CATANL_DTI  | 0,81                   | 0,87                      | 0,84                      | 0,67                      |
| CST_JELLL_DTI   | 0,80                   | 0,85                      | 0,81                      | 0,65                      |
| CST_WAKA_DTI    | 0,80                   | 0,84                      | 0,78                      | 0,57                      |
| IFOF_CATANL_DTI | 0,75                   | 0,85                      | 0,84                      | 0,78                      |
| IFOF_JELLL_DTI  | 0,76                   | 0,85                      | 0,84                      | 0,79                      |
| IFOF_WAKA_DTI   | 0,75                   | 0,85                      | 0,84                      | 0,78                      |
| ILF_CATANL_DTI  | 0,76                   | 0,83                      | 0,82                      | 0,79                      |
| ILF_JELLL_DTI   | 0,78                   | 0,85                      | 0,84                      | 0,77                      |
| ILF_WAKA_DTI    | 0,77                   | 0,85                      | 0,85                      | 0,81                      |
| UNC_CATANL_DTI  | 0,78                   | 0,86                      | 0,86                      | 0,85                      |
| UNC_WAKA_DTI    | 0,79                   | 0,87                      | 0,86                      | 0,83                      |

Tab. 3.3.1.1. Tabella del confronto quantitativo tra atlanti corrispettivi del validation set e del training set. Sulle righe sono riportati i possibili confronti, sulle colonne le differenti soglie minime sulla probabilità. I valori dei coefficienti DICE ( compresi tra 0 e 1 ) sono approssimati alle prime 2 cifre decimali.

I medesimi risultati di Tab. 3.3.1.1 sono mostrati in modo qualitativo, più facilmente leggibile, in Fig. 3.3.1.1. Si nota che per le soglie meno selettive 0 e 0.25 il coefficiente DICE rimane su valori elevati ( tra 0.7 e 0.9 ) per tutti gli atlanti considerati comparando il training set col validation set. Da questo si conclude che, ammettendo le variabilità interindividuali, casuali nei due insiemi di soggetti, si ottiene una buona stabilità del volume toccato da un fascio, anche se nel validation set le ROI e ROI NOT erano prefissate e la procedura totalmente automatica. Si ottengono valori elevati anche per le soglie più selettive di 0.50 e 0.75. Una eccezione evidente è però data dal fascio cortico-spinale (CST) ricostruito con il metodo di Wakana e modello CSD (CST\_WAKA\_CSD). Il motivo di tale comportamento anomalo verrà spiegato nel par. 4.1 della discussione.

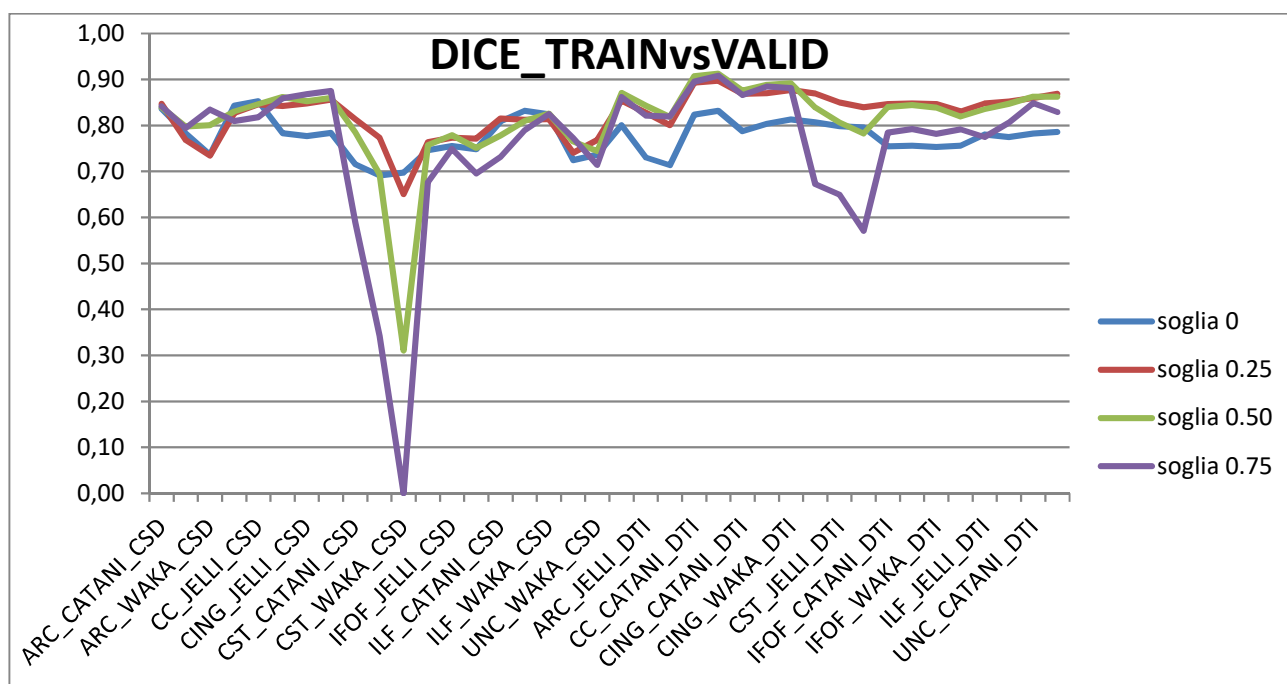


Fig. 3.3.1.1. Grafico di confronto tra atlanti corrispettivi del training set e del validation set. Sulle ordinate è rappresentato il valore del coefficiente DICE, sulle ascisse sono elencati tutti i possibili atlanti. Le differenti curve si riferiscono alle differenti sogliature elencate in legenda e identiche a quelle di Tab. 3.3.1.1.

Nel grafico di Fig. 3.3.1.2 è invece confrontato l'andamento del volume ( ordinata ) tra atlanti del training set e corrispondenti atlanti del validation set in funzione della soglia minima sulla probabilità ( ascissa ). Come si può osservare dal grafico i volumi degli atlanti diminuiscono all'aumentare della soglia, in particolare i volumi di atlanti corrispondenti del training e del validation set diminuiscono con lo stesso andamento ( curve parallele ).

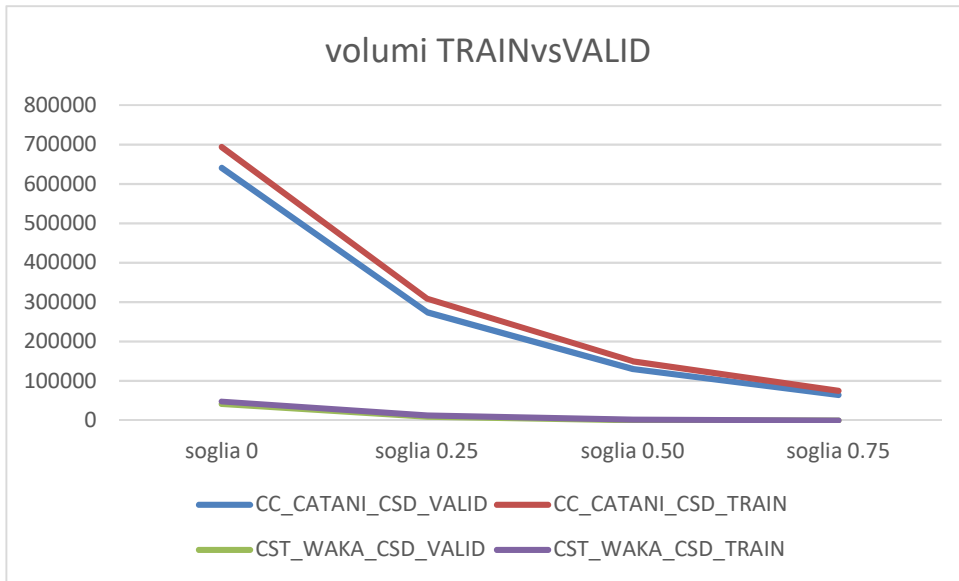


Fig. 3.3.1.2. Grafico di confronto tra volumi di atlanti corrispondenti del training set e del validation set al variare della soglia minima. Sulle ordinate è rappresentato il volume dell'atlante ( in  $\text{mm}^3$  ), sulle ascisse la soglia minima sulla probabilità dell'atlante. Sono riportati solo i volumi degli atlanti del corpo calloso ( modello CSD, metodo di selezione di Catani ) e del fascio cortico-spinale ( modello CSD, metodo di selezione di Wakana ) per motivi di chiarezza visiva.

### 3.3.2 Confronto tra atlanti CSD e DTI

Tramite il coefficiente DICE è valutato quantitativamente il grado di sovrapposizione di ciascun atlante CSD con il corrispettivo atlante DTI. Ci si limita a considerare gli atlanti del training set e, anche in questo caso sono stati fusi gli atlanti dei fasci bilaterali. Per ogni fascio vengono considerati i 2 o 3 metodi implementati per un totale di 19 combinazioni. Anche in questo caso il confronto di sovrapposizione dei volumi con DICE è operato su sogliature di probabilità crescente, 0, 0.25, 0.50, 0.75, che corrispondono a volumi decrescenti.

Come ci si poteva attendere, i valori di DICE sono elevati (in genere sopra 0.50) ma minori rispetto al confronto a pari modello fra training set e validation set, di cui al paragrafo precedente. Questo corrisponde al fatto che le differenze fra i due modelli superano la semplice variabilità soggettiva e, in particolare, è noto come il modello CSD consenta di estendere i fasci a rami collaterali preclusi a DTI per la intrinseca limitazione del secondo a superare zone di incrocio con altri fasci (crossing-fibers), oppure zone di divisione del medesimo fascio (fanning-fibers).

| atlanti     | DICE_CSDvsDTI_thr0 | DICE_CSDvsDTI_thr0.25 | DICE_CSDvsDTI_thr0.50 | DICE_CSDvsDTI_thr0.75 |
|-------------|--------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|
| ARC_CATANI  | 0,65               | 0,63                  | 0,64                  | 0,67                  |
| ARC_JELLI   | 0,54               | 0,53                  | 0,57                  | 0,56                  |
| ARC_WAKA    | 0,55               | 0,57                  | 0,61                  | 0,63                  |
| CC_CATANI   | 0,52               | 0,54                  | 0,60                  | 0,63                  |
| CC_JELLI    | 0,52               | 0,55                  | 0,62                  | 0,69                  |
| CING_CATANI | 0,51               | 0,53                  | 0,58                  | 0,58                  |
| CING_JELLI  | 0,46               | 0,49                  | 0,55                  | 0,59                  |
| CING_WAKA   | 0,47               | 0,50                  | 0,56                  | 0,58                  |
| CST_CATANI  | 0,54               | 0,65                  | 0,62                  | 0,43                  |
| CST_JELLI   | 0,58               | 0,70                  | 0,59                  | 0,31                  |
| CST_WAKA    | 0,61               | 0,63                  | 0,35                  | 0,02                  |
| IFOF_CATANI | 0,54               | 0,63                  | 0,65                  | 0,58                  |
| IFOF_JELLI  | 0,52               | 0,60                  | 0,62                  | 0,56                  |
| IFOF_WAKA   | 0,53               | 0,61                  | 0,62                  | 0,56                  |
| ILF_CATANI  | 0,53               | 0,47                  | 0,48                  | 0,48                  |
| ILF_JELLI   | 0,53               | 0,49                  | 0,55                  | 0,54                  |
| ILF_WAKA    | 0,53               | 0,50                  | 0,55                  | 0,56                  |
| UNC_CATANI  | 0,49               | 0,64                  | 0,66                  | 0,60                  |
| UNC_WAKA    | 0,47               | 0,60                  | 0,63                  | 0,59                  |

Tab. 3.3.2.1. Tabella del confronto quantitativo tra atlanti CSD e DTI corrispettivi. Sulle righe sono riportati i possibili confronti tra atlanti CSD e DTI corrispettivi, sulle colonne le differenti soglie minime sulla probabilità degli atlanti. I valori dei coefficienti DICE ( compresi tra 0 e 1 ) sono approssimati alle prime 2 cifre decimali.

Anche in questo caso l'anomalia riscontrata è data da CST\_WAKA per i valori di probabilità elevata. Evidentemente l'anomalia descritta sopra per CST\_WAKA\_CSD si riflette anche nella differenza fra CSD e DTI.

In Fig. 3.3.2.1 è rappresentato il grafico correlato alla Tab. 3.3.2.1 che mostra l'andamento del coefficiente DICE (ordinata) in funzione dei possibili confronti tra atlanti CSD e DTI corrispondenti (ascissa) per le differenti soglie minime sulla probabilità considerate (0, 0.25, 0.5, 0.75). Anche in questo caso il coefficiente DICE presenta sostanzialmente 2 andamenti differenti: per le soglie 0 e 0.25 esso si mantiene su valori intermedi (tra 0.5 e 0.7) per tutti i confronti. Per le soglie 0.50 e 0.75 invece esso assume un valore di minimo (prossimo a 0 per la soglia 0.75, a 0.35 per la soglia 0.50) in corrispondenza del confronto tra atlante CST\_WAKA\_CSD e atlante CST\_WAKA\_DTI (entrambi ricavati dal training set).

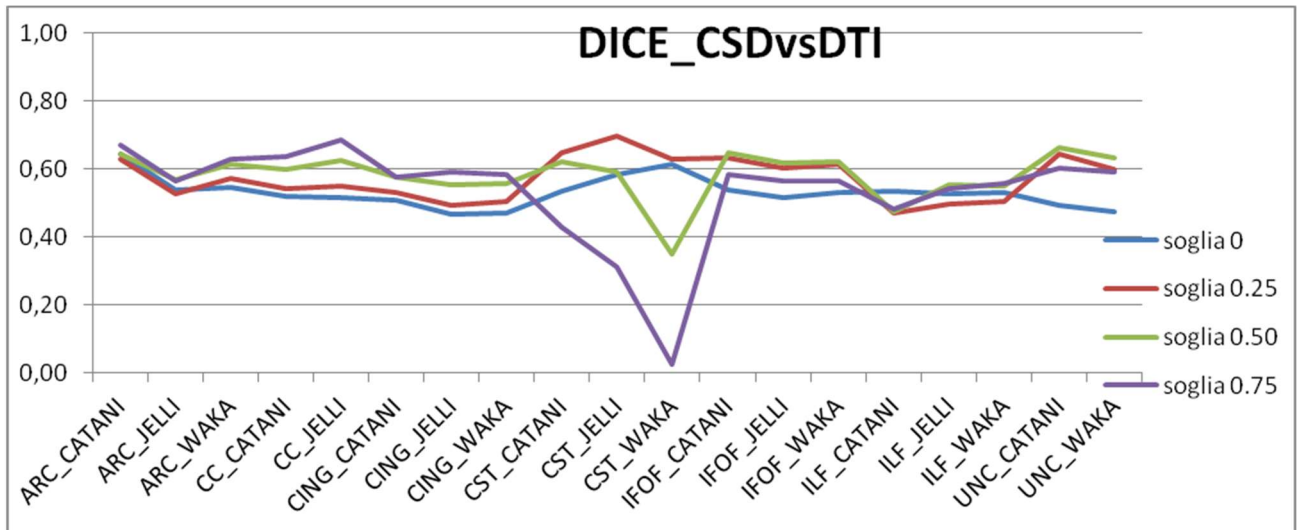


Fig. 3.3.2.1. Grafico del confronto tra atlanti CSD e DTI corrispettivi. Sulle ordinate è rappresentato il valore del coefficiente DICE (compreso tra 0 e 1), sulle ascisse sono rappresentati i possibili confronti tra atlanti CSD e DTI corrispettivi. Ogni curva colorata è associata ad una determinata soglia minima, come si può osservare dalla legenda, e dunque ad una colonna della Tab. 3.3.2.1.

Come conferma della differenza tra modello CSD e modello DTI, nel grafico di Fig. 3.3.2.2 sono confrontati i volumi degli atlanti CSD con i corrispettivi atlanti DTI per una soglia nulla sulla probabilità. Il volume dell'atlante CSD risulta in tutti i casi maggiore rispetto al volume del corrispettivo atlante DTI. Per le altre soglie considerate (0.25, 0.50 e 0.75) gli andamenti dei volumi degli atlanti CSD e DTI (anche se in scala ridotta) sono simili a quelli per la soglia nulla e pertanto non ne sono riportati i grafici corrispondenti.

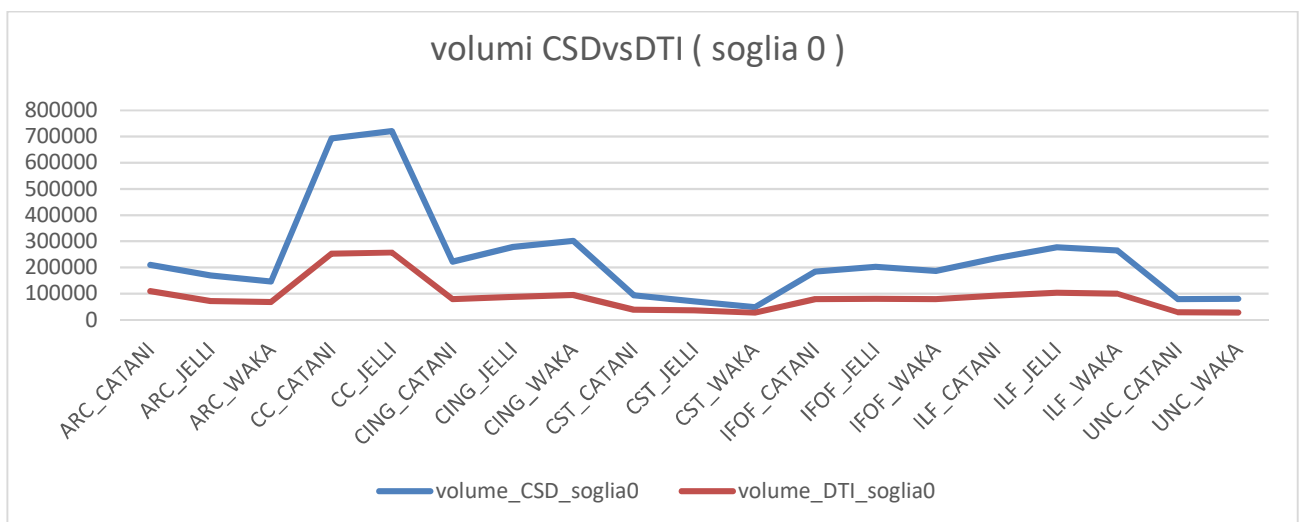


Fig. 3.3.2.2. Grafico del confronto tra volumi di atlanti CSD e DTI corrispettivi per una soglia minima nulla sulla probabilità. In ordinate è rappresentato il volume in  $\text{mm}^3$ , in ascisse sono rappresentati i possibili confronti tra atlanti CSD e DTI corrispettivi.

### 3.3.3 Confronto tra atlanti ottenuti con diversi metodi di selezione di un fascio

Riguardo agli atlanti dei sette fasci considerati vengono fatti tutti i possibili confronti tramite DICE al variare del metodo utilizzato. Ovviamente i confronti sono fatti a coppie: CvsW = Catani vs. Wakana; CvsJ = Catani vs. Jellison; JvsW = Jellison vs. Wakana. Per i 5 fasci nei quali sono stati implementati tutti e 3 i metodi sono quindi rappresentati 3 confronti. Per il corpo calloso, solo Catani vs Jellison (CvsJ) e per il fascicolo uncinato solo Catani vs. Wakana (CvsW). Il confronto fra metodi è fatto sia per il modello CSD che per il modello DTI e ripetuto al crescere della soglia di probabilità.

In Fig. 3.3.3.1 è mostrato l'andamento del coefficiente DICE per la soglia minima nulla. Per tutti i fasci sia CSD che DTI gli atlanti ottenuti con i differenti metodi di selezione presentano tra di loro un grado di sovrapposizione buono in quanto il valore del coefficiente DICE è elevato ( maggiore di 0.70 ). I metodi di selezione dunque ricostruiscono ciascun fascio sia CSD che DTI in modo simile tra loro.

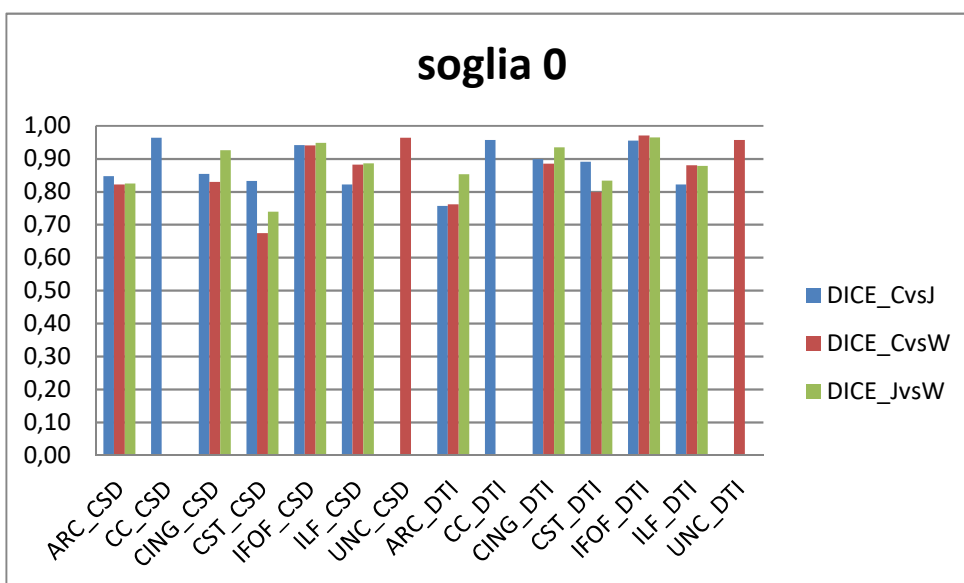


Fig. 3.3.3.1. Grafico del confronto tra atlanti corrispondenti ottenuti con differenti metodi di selezione ( soglia nulla ).

In Fig. 3.3.3.2 è mostrato l'andamento del coefficiente DICE per la soglia minima pari a 0.25. Per il fascicolo arcuato sia CSD che DTI ( ARC\_CSD e ARC\_DTI ) gli atlanti ottenuti con i differenti metodi di selezione presentano un grado di sovrapposizione minore ( DICE < 0.70 ) rispetto agli altri fasci, indicando una maggiore sensibilità del fascicolo arcuato nei confronti della strategia di posizionamento delle varie ROI in AND da posizionare.

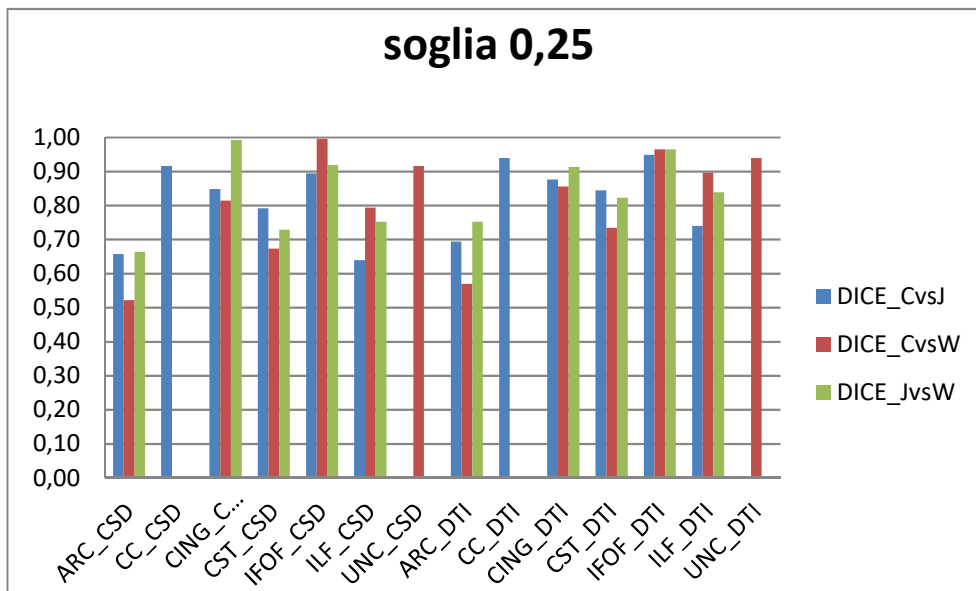


Fig. 3.3.3.2. Grafico del confronto tra atlanti corrispondenti ottenuti con differenti metodi di selezione ( soglia 0.25 ).

Aumentando ulteriormente la soglia minima ( prima a 0.50, vedi Fig. 3.3.3.3, poi a 0.75, vedi Fig. 3.3.3.4 ) la differenza tra valori del coefficiente DICE per il fascicolo arcuato ( sia CSD che DTI ) e valori del coefficiente DICE per gli altri fasci diventa ancor più marcata. Si riscontra però anche in questo caso l'anomalia legata alla sogliature elevate del tratto cortico-spinale individuato mediante modello CSD e ROI di Wakana.

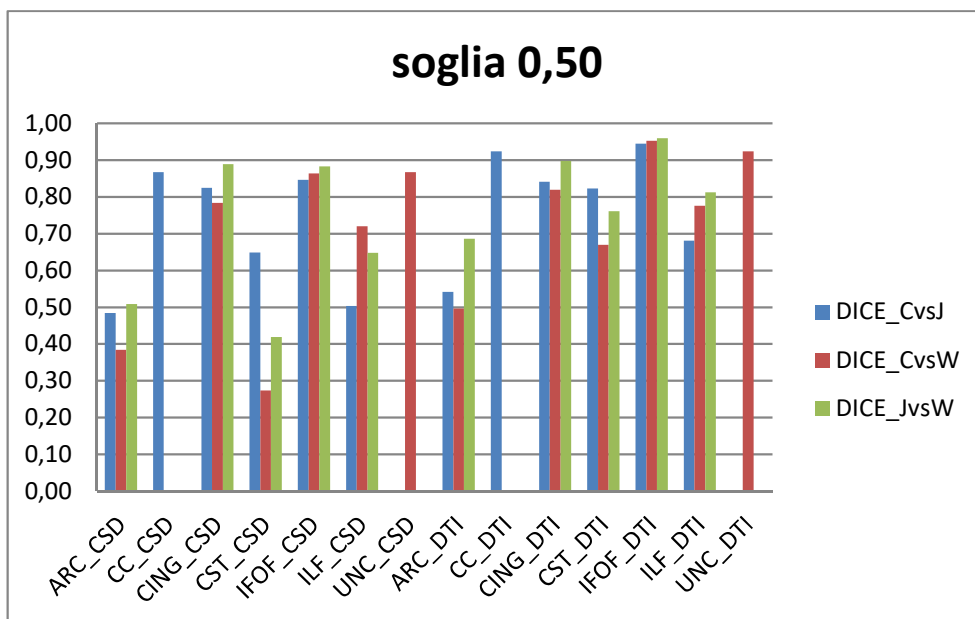


Fig. 3.3.3.3. Grafico del confronto tra atlanti corrispondenti ottenuti con differenti metodi di selezione ( soglia 0.50 ).



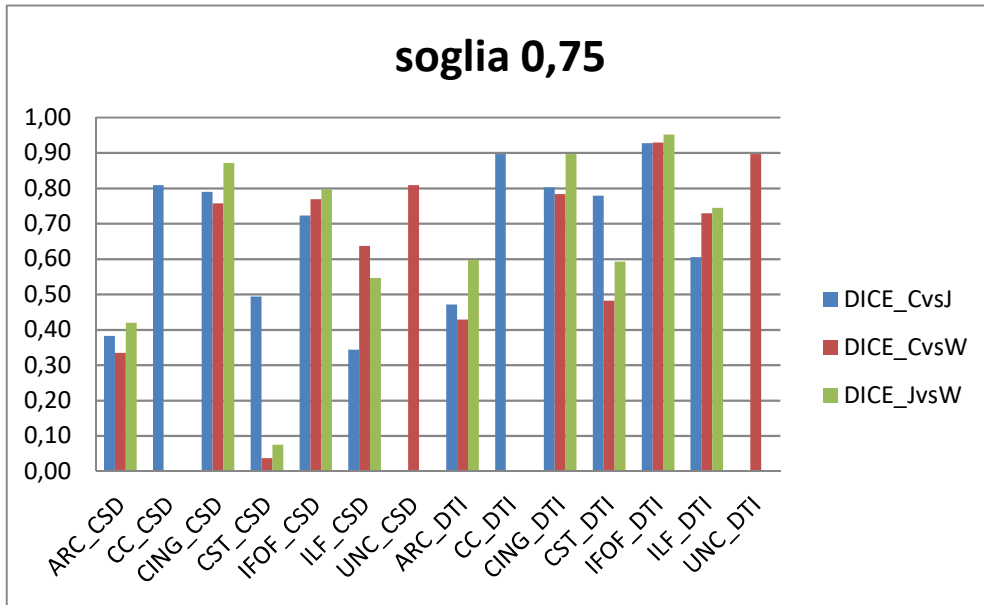


Fig. 3.3.3.4. Grafico del confronto tra atlanti corrispondenti ottenuti con differenti metodi di selezione ( soglia 0.75 ).

### 3.3.4 Confronto del Fascicolo Arcuato con Atlanti pubblicati

A causa della consistente dissimiglianza tra le estrazioni del fascicolo arcuato operate con i 3 diversi metodi, sia in CSD che in DTI, si sono voluti confrontare i nostri atlanti dell'arcuato con atlanti presenti in letteratura. In particolare l'atlante della John Hopkins University ( JHU, Mori et al., 2005; Wakana et al., 2007 ), nel caso della DTI, e l'atlante di De Schotten (DeSch, Roijkova et al., 2016), nel caso della CSD. Per il confronto, è stato utilizzato l'indice di DICE con una soglia di accettazione degli atlanti pari a  $p > 0.25$ .

Nel confronto con l'atlante della JHU, l'atlante del fascicolo arcuato DTI ottenuto con il metodo di Wakana è quello che risulta ad esso più simile in quanto il coefficiente DICE è più elevato rispetto agli altri 2 metodi di selezione, ovvero Catani e Jellison ( vedi grafico Fig. 3.3.4.1 ).

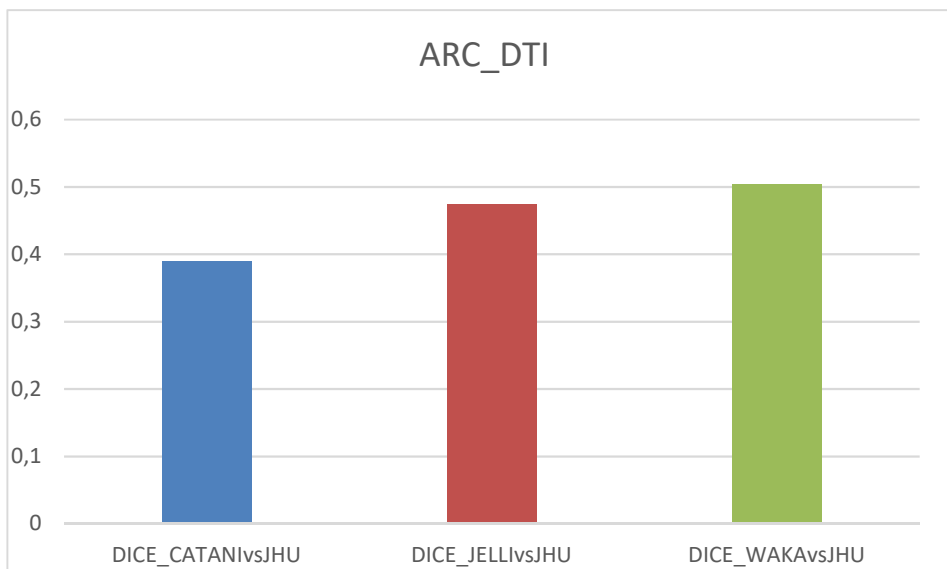


Fig. 3.3.4.1. Grafico del confronto tra l'atlante del fascicolo arcuato della JHU e gli atlanti del fascicolo arcuato DTI ottenuti con i differenti metodi di selezione. Sulle ordinate è riportato il valore del coefficiente DICE, sulle ascisse sono riportati i confronti tra l'atlante JHU e ciascuno degli atlanti ottenuti con i differenti metodi di selezione.

Nel confronto con l'atlante di De Schotten, l'atlante del fascicolo arcuato CSD ottenuto con il metodo di Catani è quello che risulta più simile in quanto il coefficiente DICE è più elevato rispetto agli altri 2 metodi di selezione, ovvero Jellison e Wakana ( vedi grafico Fig. 3.3.4.2 ).

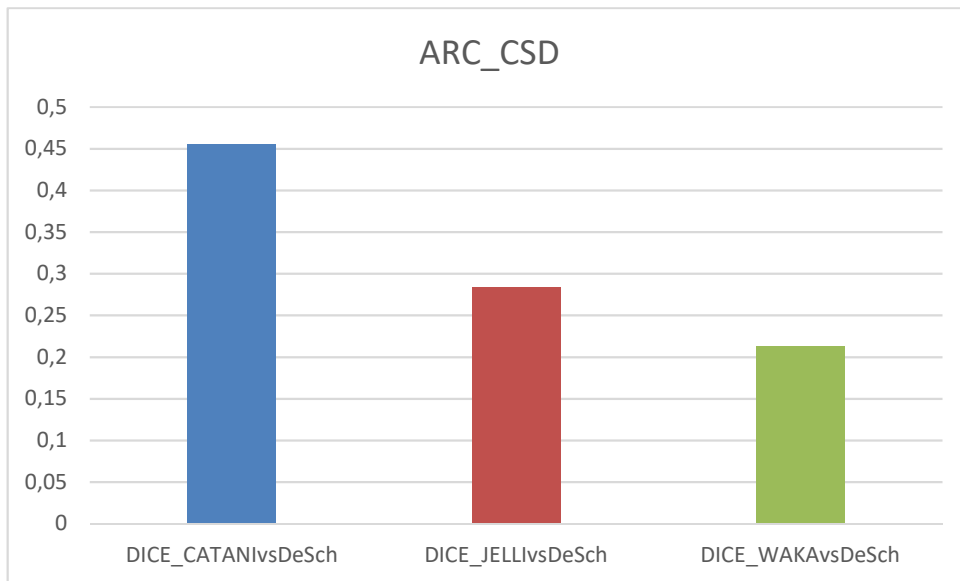


Fig. 3.3.4.2. Grafico del confronto tra l'atlante del fascicolo arcuato di De Schotten e gli atlanti del fascicolo arcuato CSD ottenuti con i differenti metodi di selezione. Sulle ordinate è riportato il valore del coefficiente DICE, sulle ascisse sono riportati i confronti tra l'atlante di De Schotten e ciascuno degli atlanti ottenuti con i differenti metodi di selezione.

## 4 DISCUSSIONE

### 4.1 Confronto tra atlanti medi del training set e del validation set

Nel confronto tra atlanti medi corrispettivi del training set e del validation set è emerso che alle soglie minime sulla probabilità pari a 0 e 0.25 il coefficiente DICE presenta valori elevati ( compresi tra 0.7 e 0.9 ) per tutti i fasci sia CSD che DTI ottenuti con tutti i metodi di selezione ( vedi Fig. 3.3.1.1 nei risultati ). Questo significa che i 3 metodi di selezione sono robusti alla variabilità inter-soggetto e possono essere applicati per ricostruire correttamente i fasci sia CSD che DTI di nuovi soggetti, differenti da quelli del training set ( su cui le ROI e le ROI NOT sono state tarate ). Alle soglie minime più alte invece ( pari a 0.50 e 0.75 ) il valore del coefficiente DICE crolla a 0 in corrispondenza dell'atlante del fascio cortico-spinale selezionato con il metodo di Wakana dalla trattografia CSD ( CST\_WAKA\_CSD ) mentre rimane elevato per tutti gli altri atlanti ( vedi Fig. 3.3.1.1 nei risultati ). Questo è probabilmente dovuto al fatto che il metodo di Wakana per selezionare il fascio cortico-spinale prevede 3 ROI trasversali in AND disposte su 3 livelli differenti ( una inferiore a livello del ponte, una intermedia a livello della capsula interna, una superiore ad un livello sotto-corticale ) che presuppongono che la traiettoria della fibra attraversi l'encefalo in tutta la sua estensione in senso cranio-caudale ( dalla corteccia motoria fino al tronco encefalico ) affinché possa essere accettata dal metodo. In particolar modo nel caso della trattografia CSD però le fibre del fascio cortico-spinale in alcuni soggetti ( sia del training set che del validation set ) non riescono a raggiungere la corteccia motoria, interrompendosi a livello della capsula interna. Questo comporta una maggior variabilità dell'atlante medio del fascio cortico-spinale selezionato con il metodo di Wakana in particolare dalla trattografia CSD. Quando dunque si applica una soglia alta ( pari a 0.75 ) sulla probabilità di tale atlante medio il volume del corrispondente atlante soglia risulta pressochè nullo ( sia per il training set che per il validation set ) e quindi anche il coefficiente DICE tra atlante del training set e del validation set diventa prossimo a 0. Un fenomeno simile può essere osservato per il fascio cortico-spinale ricostruito con gli altri 2 metodi dalla trattografia CSD, anche se in misura minore: i metodi di Jellison e di Catani infatti non impongono alle fibre selezionate un vincolo stringente come quello del metodo di Wakana e quindi sono selezionate anche le fibre che non riescono a raggiungere la corteccia motoria. La variabilità dell'atlante medio ( sia del training set che del validation set ) ottenuto con ciascuno dei 2 metodi risulta di conseguenza minore e all'aumentare della soglia minima sulla probabilità la riduzione del volume ( e quindi del coefficiente DICE ) è meno drastica.

Inoltre all'aumentare della soglia minima il volume diminuisce con lo stesso andamento sia per l'atlante del validation set che per il corrispondente atlante del training set ( vedi Fig. 3.3.1.2 nei risultati ). Questo significa che la variabilità del validation set e del training set colta dai metodi di selezione dei fasci è simile. È quindi rafforzato quanto già messo in evidenza dal precedente risultato, ovvero che le ROI e le ROI NOT hanno validità generale e possono essere usate per ricostruire con successo i fasci di nuovi soggetti diversi da quelli del training set.

## 4.2 Confronto tra atlanti medi CSD e DTI

Nel confronto tra atlanti medi corrispondenti CSD e DTI per le soglie minime pari a 0 e 0.25 il coefficiente DICE rimane su valori intermedi ( tra 0.50 e 0.70 ) per tutti i fasci selezionati con tutti i metodi ( vedi Fig. 3.3.2.1 nei risultati ). Questo è dovuto al fatto che i fasci ricostruiti da trattografia CSD sono in genere più voluminosi rispetto ai corrispondenti fasci ricostruiti da trattografia DTI. Ciò è vero in particolare per il corpo calloso: la trattografia DTI riesce a ricostruirne generalmente solo le proiezioni nelle regioni mediali della corteccia ( al più una minima parte delle proiezioni laterali ). La trattografia CSD riesce invece a ricostruirne oltre alle proiezioni mediali anche quelle laterali ( vedi Fig. 3.2.2.1 o Fig. 3.2.2.2 nei risultati ). Questa differenza tra le 2 trattografie è dovuta al fatto che le proiezioni laterali del corpo calloso si intersecano con altri fasci ( in particolare il fascio cortico-spinale, vedi Fig. 4.2.1 ). Infatti come è ben noto dalla letteratura, la CSD è in grado di risolvere l'intersezione tra popolazioni di fibre con orientazioni differenti a livello del singolo voxel e quindi la trattografia da essa derivata è in grado di ricostruire i fasci in modo più fedele all'anatomia nota in particolare nelle regioni di intersezione.

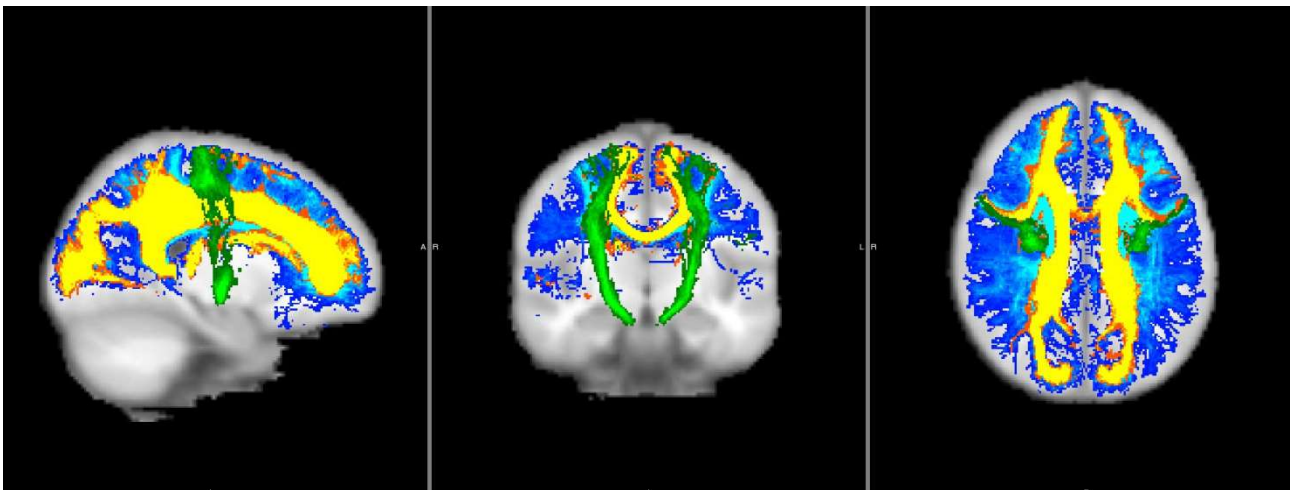


Fig. 4.2.1. Atlanti medi sovrapposti del fascio cortico-spinale DTI ( verde ), del corpo calloso CSD ( blu ), del corpo calloso DTI ( giallo ) visti da destra ( immagine a sinistra ), frontalmente ( immagine al centro ), dall'alto ( immagine a destra ). Sullo sfondo di ciascuna immagine è raffigurata una sezione di una mappa di riferimento anatomico. L'intersezione tra il fascio cortico-spinale e le proiezioni del corpo calloso può essere osservata in particolare nella vista frontale ( immagine al centro ).

Un discorso analogo vale per il fascio cortico-spinale. La trattografia DTI riesce ad individuarne unicamente le proiezioni nelle regioni mediali della corteccia motoria. La trattografia CSD invece è in grado di ricostruirne anche le proiezioni verso le aree più laterali della corteccia motoria, producendo in modo più fedele la configurazione a ventaglio attesa delle proiezioni corticali del fascio ( vedi Fig. 3.2.4.3 nei risultati ). In questo caso la differenza tra CSD e DTI è dovuta all'intersezione delle proiezioni laterali del fascio cortico-spinale con la porzione fronto-parietale del fascicolo arcuato.

Per quanto riguarda invece il fascicolo arcuato la trattografia CSD riesce a ricostruirne, a differenza della trattografia DTI, anche le proiezioni più anteriori della porzione fronto-parietale ( vedi Fig. 3.2.1.1, 3.2.1.2 e 3.2.1.3 nei risultati ) che, come detto prima, si intersecano con le proiezioni laterali del fascio cortico-spinale e del corpo calloso e, pertanto, risultano troncate nella ricostruzione da DTI.

Relativamente a tutti gli altri fasci considerati la versione CSD non presenta particolari differenze morfologiche rispetto alla versione DTI, ma è semplicemente più voluminosa ( nei risultati vedi ad esempio

Fig. 3.2.3.1 per il cingolo, Fig. 3.2.5.3 per il fascicolo occipito-frontale inferiore, Fig. 3.2.6.1 per il fascicolo longitudinale inferiore, Fig. 3.2.7.1 per il fascicolo uncinato per una valutazione qualitativa; vedi Fig. 3.3.2.2 per una valutazione quantitativa ).

Per soglie più elevate ( 0.50 e 0.75 ) invece il coefficiente DICE tra atlanti CSD e DTI presenta un minimo in corrispondenza del fascio cortico-spinale selezionato con il metodo di Wakana ( CST\_WAKA ) e in particolar modo per la soglia 0.75, una riduzione comunque degna di nota, anche se meno drastica, per il medesimo fascio selezionato con gli altri 2 metodi ( CST\_JELLI e CST\_CATANI ) per ragioni simili a quelle spiegate nel precedente paragrafo, mentre rimane compreso tra 0.50 e 0.70 per tutti gli altri fasci ( vedi Fig. 3.3.2.1 nei risultati ).

### 4.3 Confronto tra atlanti medi ottenuti con diversi metodi di selezione del fascio

Nel confronto tra atlanti fatti al variare del metodo di selezione, a soglia nulla (i.e., massimo volume) il coefficiente di DICE risulta elevato per tutti i fasci, sia con CSD che con DTI ( vedi Fig. 3.3.3.1 nei risultati ). Questo significa che i metodi di selezione ricostruiscono uno stesso fascio in modo simile sia per la CSD che per la DTI, pur operando, come si è detto, con logiche di inclusione sostanzialmente diverse. Aumentando la soglia minima a 0.25, però, il valore del coefficiente DICE diminuisce per il fascicolo arcuato sia CSD che DTI, mentre rimane stabile per gli altri fasci ( vedi Fig. 3.3.3.2 nei risultati ). E' infatti noto che la logica di selezione dell'arcuato è particolarmente critica essendo basata su varie ROI in AND lungo la traiettoria curva del fascio. Aumentando ulteriormente la soglia a 0.50 e 0.75 il valore del coefficiente DICE del fascicolo arcuato diminuisce ulteriormente rendendo ancor più marcata la differenza rispetto agli altri fasci i cui coefficienti DICE tra metodi di selezione continuano a rimanere stabili ( vedi Fig. 3.3.3.3 e 3.3.3.4 nei risultati ). A partire dalla soglia 0.50 inoltre anche i coefficienti DICE ( in particolare tra il metodo di Wakana ed il metodo di Catani e tra il metodo di Wakana ed il metodo di Jellison ) del fascio cortico-spinale CSD si abbassano drasticamente probabilmente a causa del fatto che l'atlante ottenuto con il metodo di selezione di Wakana riduce drasticamente il suo volume a zero per le ragioni spiegate prima ( vedi Fig. 3.3.3.3 e 3.3.3.4 nei risultati ).

### 4.4 Confronto del Fascicolo Arcuato con Atlanti pubblicati

Dal momento che i metodi di selezione ricostruiscono il fascicolo arcuato in modo differente, gli atlanti ottenuti con i 3 metodi di selezione del medesimo fascio dalla trattografia DTI sono stati confrontati quantitativamente ( calcolando il coefficiente DICE ) con l'atlante del fascicolo arcuato della John Hopkins University ( JHU ), anch'esso ricavato dalla trattografia DTI e normalizzato nello spazio standard MNI, in modo da comprendere quale dei 3 metodi di selezione aderisca meglio ad un riferimento. Come atteso, il coefficiente DICE più elevato risulta essere proprio quello dell'atlante ottenuto con il metodo di Wakana, in quanto anche l'atlante della John Hopkins University è stato ricavato con il medesimo metodo di selezione ( vedi Fig. 3.3.4.1 nei risultati ).

Gli atlanti medi del fascicolo arcuato ottenuti dalla trattografia CSD sono invece stati confrontati con l'atlante di De Schotten del fascicolo arcuato ( anch'esso ricavato dalla trattografia DTI e normalizzato nello spazio standard MNI ). Dal momento che l'atlante di De Schotten è stato ricavato con il metodo di selezione di Catani il coefficiente DICE più elevato è quello dell'atlante medio del fascicolo arcuato ottenuto con il metodo di Catani ( vedi Fig. 3.3.4.2 nei risultati ). Il confronto tramite coefficiente DICE con atlanti presenti in letteratura è dunque anch'esso polarizzato dal metodo di selezione con cui questi ultimi sono stati ottenuti. Questo dato rafforza l'idea che una definizione esatta del volume occupato da alcuni fasci, e in

particolare l'arcuato, è ancora un problema aperto. La definizione di una norma comune si scontra con la grande difficoltà della definizione di un gold-standard nelle ricostruzioni trattografiche, ben riconosciuta in letteratura [REF.]. Questo è legato al fatto, che, pur con tutti i limiti evidenziati anche da questo studio, legate alle sensibilità riguardo ai vari passaggi metodologici, la trattografia in-vivo permette una esplorazione unica della microstruttura della materia bianca, alla quale non corrisponde con facilità un riscontro anatomico.

Concludendo, la DTI sembra essere meno sensibile della CSD alle differenze tra metodi di selezione dei fasci nel senso che i coefficienti DICE tra metodi di selezione diversi per ciascun fascio assumono valori differenti ( comunque alti ) nel caso della CSD, mentre assumono valori simili nel caso della DTI. Con la CSD dunque la scelta delle ROI ha un peso maggiore e diventa perciò necessario rivedere i metodi di selezione alla luce di questa nuova tecnica di imaging.

## BIBLIOGRAFIA

- Abhinav K, Yehb FC, Pathak S, Suski V, Lacomis D, Friedlander RM, Fernandez-Miranda JC 2014. Advanced diffusion MRI fiber tracking in neurosurgical and neurodegenerative disorders and neuroanatomical studies: A review. *Biochimica et Biophysica Acta* 1842:2286-2297.
- Andersson JLR, Jenkinson M and Smith S 2007. Non-linear registration aka Spatial normalisation.
- Auriat AM, Borich MR, Snow NJ, Waddena KP, Boyd LA 2015. Comparing a diffusion tensor and non-tensor approach to white matter fiber tractography in chronic stroke. *Neuroimage: Clinical* 7:771–781.
- Basser PJ, Mattiello J, LeBihan D 1994. MR Diffusion Tensor Spectroscopy and Imaging. *Biophysical Journal* 66:259-267.
- Basser PJ, Pajevic S, Pierpaoli C, Duda J, and Aldroubi A 2000. In Vivo Fiber Tractography Using DT-MRI Data. *Magnetic Resonance in Medicine* 44:625–632.
- Brett M, Johnsrude IS, Owen AM 2002. The problem of functional localization in the human brain. *Nature Reviews Neuroscience* 3:243–249.
- Catani M, and Thiebaut de Schotten M 2008. A diffusion tensor imaging tractography atlas for virtual in vivo dissections. *Cortex* 44:1105-1132.
- Ciccarelli O, Catani M, Johansen-Berg H, Clark C, Thompson A 2008. Diffusion-based tractography in neurological disorders: concepts, applications and future developments. *Lancet Neurol* 7: 715–27.
- Dell’Acqua F, Simmons A, Williams S, and Catani M 2013. Can Spherical Deconvolution Provide More Information Than Fiber Orientations? Hindrance Modulated Orientational Anisotropy, a True-Tract Specific Index to Characterize White Matter Diffusion. *Human Brain Mapping* 34:2464–2483.
- Farquharson S, Tournier JD, Calamante F, Fabbinyi G, Schneider-Kolsk M, Jacks M, and Connelly A 2013. White matter fiber tractography: why we need to move beyond DTI Clinical article. *J Neurosurg* 118:1367-1377.
- Hill DLG, Batchelor PG, Holden M and Hawkes DJ 2001. Medical image registration. *Phys. Med. Biol.* 46:R1–R45.
- Horn, Andreas (2016): MNI T<sub>1</sub> 6thGen NLIN to MNI 2009b NLIN ANTs transform.
- Huang H, Zhang J, van Zijl PCM, and Mori S 2004. Analysis of Noise Effects on DTI-Based Tractography Using the Brute-Force and Multi-ROI Approach. *Magnetic Resonance in Medicine* 52:559–565.
- Jellison BJ, Field AS, Medow J, Lazar M, Salamat, and Alexander AL 2004. Diffusion Tensor Imaging of Cerebral White Matter: A Pictorial Review of Physics, Fiber Tract Anatomy, and Tumor Imaging Patterns. *AJNR Am J Neuroradiol* 25:356–369.
- Jenkinson M, Stephen S 2001. A global optimisation method for robust affine registration of brain images. *Medical Image Analysis* 5:143–156.
- Le Bihan D, Mangin JF, Poupon C, Clark C, Pappata S, Molko N, Chabriat H 2001. Diffusion tensor imaging: Concepts and applications. *JMRI* 13:534-546.



- Mori S, Crain BJ, Chacko VP, and van Zijl PCM 1999. Three-Dimensional Tracking of Axonal Projections in the Brain by Magnetic Resonance Imaging. *Annals of Neurology* 45:265-269.
- Mori S, Van Zijl P, 2002. Fiber tracking: principles and strategies – a technical review. *NMR Biomed.* 15:468–480.
- Mukherjee P, Chung SW, Berman JI, Hess CP and Henry RG 2008. Diffusion Tensor MR Imaging and Fiber Tractography: Technical Considerations. *American Journal of Neuroradiology* May, 29:843-852.
- Rueckert D, Sonoda LI, Hayes C, Hill DLG, Leach O, and Hawkes DJ 1999. Non Rigid Registration Using Free-Form Deformations: Application to Breast MR Images. *IEEE Transactions On Medical Imaging* 18:712-721
- Sotiras A, Davatzikos C, Paragios N 2013. Deformable Medical Image Registration: A Survey. *IEEE Transactions On Medical Imaging* 32: 1153–1190.
- Tournier JD, Calamante F, Gadian, Connelly A 2004. Direct estimation of the fiber orientation density function from diffusion-weighted MRI data using spherical deconvolution. *Neuroimage* 23:1176-1185.
- Tournier JD, Calamante F, Connelly A 2012. MRtrix: Diffusion Tractography in Crossing Fiber Regions. *International Journal of Imaging Systems and Technology* 22:53-66.
- Tournier JD, Calamante F, and Connelly A 2007. Robust determination of the fibre orientation distribution in diffusion MRI: Non-negativity constrained super-resolved spherical deconvolution. *Neuroimage* 35:1459–1472.
- Wakana S, Jiang H, Nagae-Poetscher L, van Zijl P, Mori S 2003. Fiber Tract-based Atlas of Human White Matter Anatomy. *RSNA* 230:77-87.
- Wakana S, Caprihan A, Panzenboeck MM, Fallon JH, Perry M, Gollub RL, Hua K, Zhang J, Jiang H, Dubey P, Blitz A, van Zijl P, and Mori S 2007. Reproducibility of Quantitative Tractography Methods Applied to Cerebral White Matter. *Neuroimage* 36: 630–644.
- Yamada K, Sakai K, Akazawa K, Yuen S, Nishimura T 2009. MR Tractography: A Review of Its Clinical Applications. *Magn Reson Med Sci* 8:165-174.