

Università di Pisa

Facoltà di Scienze Matematiche Fisiche e Naturali

Corso di Laurea Specialistica in Fisica Applicata

Anno Accademico 2008/2009

Tesi di Laurea Specialistica

Misure di diffusione in MRI:
realizzazione di un modello sperimentale
per la validazione di
tecniche di ricostruzione tramite
algoritmi di fiber tracking

Candidato
Danilo Scelfo

Relatore
Dott.ssa Michela Tosetti

Relatore
Prof. Alberto Del Guerra

*a mia madre
e alle mie suore*

Indice

1	Introduzione	1
1.1	Obiettivi del lavoro di tesi	3
I	Stato dell'arte	5
2	Diffusione e segnale NMR	7
2.1	Diffusione e Auto-diffusione	8
2.2	Diffusione <i>isotropa</i> e <i>anisotropa</i>	10
2.3	Dal Coefficiente di diffusione al Tensore di diffusione	13
2.4	Tecniche di rivelazione dei processi diffusivi in NMR	14
2.4.1	Equazione di Bloch-Torrey	17
3	<i>Diffusion Tensor MRI</i>	23
3.1	Il Tensore di diffusione	23
3.1.1	Calcolo del Tensore di diffusione	24
3.1.2	Diagonalizzazione del Tensore: autovalori ed autovettori	26
3.1.3	Ellissoide di diffusione	27
3.2	Indici di anisotropia e Invarianti rotazionali	30
4	<i>Fiber tracking</i>	37
4.1	<i>Diffusion Tensor Tractography</i> , DTT	38

5	<i>Fiber crossing e Q-Ball Imaging</i>	45
5.1	Limitazioni della tecnica DTI	46
5.2	<i>Q-Ball Imaging</i> , QBI	46
5.2.1	Trattografia Q-Ball	51
II	Fase sperimentale	53
6	PIVOH	55
6.1	Modello sperimentale	55
6.1.1	Descrizione strutturale	58
6.2	Acquisizione del segnale di diffusione	62
6.3	Pre-elaborazione	63
6.4	Fasi di acquisizione ed elaborazione	71
6.4.1	I fase - Ottimizzazione dei parametri di acquisizione	72
6.4.2	II fase - Implementazione della tecnica DTI	84
6.4.3	III fase - Applicazione della tecnica Q-Ball	93
III	Appendici	103
A	Risonanza Magnetica Nucleare, NMR	105
B	Imaging di Risonanza Magnetica, MRI	119
C	Diagonalizzazione di una matrice	127
D	Rapporto Segnale Rumore, SNR	131
	Bibliografia	134

Capitolo 1

Introduzione

La tecnica di Risonanza Magnetica basata sulla misura del Tensore di Diffusione (*Diffusion Tensor Magnetic Resonance Imaging*, DT-MRI, o semplicemente *Diffusion Tensor Imaging*, DTI), si è rivelata un valido strumento non invasivo per lo studio *in vivo* della materia bianca cerebrale.

Con il termine *diffusione* si intende il moto casuale di origine termica che interessa le particelle di un fluido. Laddove i meccanismi del processo di diffusione dipendono dalla particolare direzione nello spazio si parla di diffusione *anisotropa*. La materia bianca presente nell'encefalo mostra delle caratteristiche altamente anisotrope, a causa dei fasci di fibre neuronali di cui è costituita. La tecnica DTI permette di associare al segnale di Risonanza Magnetica Nucleare (*Nuclear Magnetic Resonance*, NMR) proveniente dal campione in esame l'informazione relativa al processo di diffusione delle molecole di acqua all'interno della materia bianca per inferire l'organizzazione dei fasci di fibre neuronali attraverso una stima del conseguente grado di anisotropia.

La tecnica che permette di risalire alla struttura e all'orientamento dei fasci di fibre neuronali a partire da misure di diffusione cerebrale è nota come *Trattografia* (*fiber tracking*).

La capacità della tecnica DTI di fornire informazioni sull'anisotropia che interessa la materia bianca cerebrale trova applicazione nello studio di diverse patologie, quali malattie neuro-degenerative (come l'Alzheimer) e lesioni cerebrali di diversa eziologia nell'adulto e nel bambino.

Le attuali limitazioni nella strumentazione MRI pongono dei limiti nella risoluzione spaziale delle acquisizioni DTI dell'ordine del millimetro. Poiché il segnale rivelato media l'informazione all'interno del singolo elemento di volume indagato (*voxel*), la tecnica DTI risulta inadeguata alla risoluzione di fasci di fibre in situazioni di eterogeneità all'interno di uno stesso voxel (*Intra-Voxel Orientational Heterogeneity*, IVOH), ovvero in presenza di fasci con diversi orientamenti. Una situazione di eterogeneità IVOH può essere rappresentata da fasci di fibre che si incrociano (*fiber crossing*), che si avvicinano per poi allontanarsi (*fiber kissing*) o che si diramano (*fiber branching*) all'interno di uno stesso voxel. Queste configurazioni rappresentano un ostacolo alla tecnica della Trattografia.

L'incapacità della tecnica DTI di risolvere la complessità strutturale delle fibre in situazioni di eterogeneità IVOH è dovuta all'adozione del tensore di diffusione come modello di diffusione. Il tensore di diffusione, infatti, modella implicitamente la diffusione all'interno di ciascun voxel con una funzione di diffusione rappresentata da una funzione gaussiana (normale) tridimensionale. D'altra parte, la complessa struttura di fasci di fibre in una situazione di eterogeneità IVOH richiederebbe una funzione di diffusione con diverse direzioni di massimo, corrispondenti alle direzioni di elongazione delle fibre. Poiché la funzione normale tridimensionale presenta una singola direzione di massimo, il modello gaussiano risulta inadeguato alla descrizione di situazioni di eterogeneità IVOH. Il modello tensoriale adottato dalla tecnica DTI, pertanto, rappresenta un modello macroscopico semplificato non in grado di rappresentare strutture microscopiche più complesse interne allo stesso voxel.

Al fine di superare i limiti imposti dal modello tensoriale per la ricostruzione della funzione di diffusione (*Orientation Distribution Function*, ODF) in presenza di configurazioni IVOH, sono state proposte nuove tecniche di ricostruzione che determinano la funzione di diffusione in maniera diretta, senza fare ricorso ad un modello per il processo di diffusione.

Queste tecniche di ricostruzione non tensoriale, note anche come tecniche HARDI (*High Angular Resolution Diffusion Imaging*), determinano la ODF tramite particolari tecniche di elaborazione del segnale di diffusione acquisito. Nelle regioni interessate da eterogeneità IVOH, le funzioni di diffusione

ricostruite tramite tecniche HARDI mostrano diversi massimi locali in corrispondenza delle direzioni di elongazione dei principali fasci di fibre coinvolti. Ciò permette di applicare la tecnica della trattografia anche in situazioni di complessi fasci di fibre all'interno dello stesso voxel.

Tra le tecniche HARDI la tecnica del *Q-Ball Imaging* (QBI o *Q-Ball*) effettua la ricostruzione della ODF tramite una particolare elaborazione del segnale di diffusione chiamata trasformata di Funk Radon. La tecnica Q-Ball rappresenta un metodo di ricostruzione innovativo che permette di semplificare il processo di acquisizione del segnale e di ridurre notevolmente i tempi di acquisizione.

1.1 Obiettivi del lavoro di tesi

L'obiettivo del presente lavoro di tesi consiste nella valutazione delle diverse tecniche di ricostruzione delle ODF in corrispondenza di configurazioni di fiber crossing. Al fine di effettuare tale analisi è stato realizzato un modello sperimentale con zone di eterogeneità intra-voxel, denominato PIVOH (*Phantom with Intra-Voxel Orientation Heterogeneity*) sul quale effettuare le misure di diffusione.

Il lavoro di tesi è stato svolto, pertanto, in due fasi distinte: una prima fase durante la quale è stato realizzato il modello sperimentale PIVOH, e una seconda fase per le acquisizioni e le elaborazioni del segnale di diffusione.

La fase di acquisizione ed elaborazione dati si è articolata in più parti.

L'obiettivo di una prima analisi è stato l'ottimizzazione dei parametri di acquisizione per misure di diffusione. La tecnica di pesatura in diffusione delle immagini (*Diffusion Weighting Imaging*, DWI) prevede l'utilizzo di gradienti di campo magnetico. Le caratteristiche temporali dell'applicazione di tali gradienti determinano il valore di un parametro noto come *sensibilità in diffusione*, o *b-value*. Al fine di determinare il valore di b-value ottimale per la tecnica di pesatura in diffusione sono state condotte due analisi sul PIVOH: una prima analisi è stata effettuata al fine di determinare la bontà del processo di pesatura in diffusione, tramite l'individuazione e la successiva valutazione di particolari indici geometrici legati alla determinazione del tensore

di diffusione; una seconda analisi è stata finalizzata alla valutazione della qualità delle immagini, tramite la stima del loro rapporto segnale-rumore (*Signal to Noise Ratio*, SNR). L'analisi congiunta dei due aspetti esaminati ha portato all'individuazione di un range ottimale di valori per il parametro di acquisizione b-value.

Nella seconda parte delle elaborazioni è stata effettuata un'analisi tensoriale delle acquisizioni del segnale di diffusione, al fine di valutare le prestazioni e le caratteristiche delle differenti strutture di fiber crossing realizzate. A tal fine sono state prodotte le mappe dei principali indici di anisotropia e invarianti rotazionali, definiti a partire dalle caratteristiche di invarianza del tensore di diffusione e comunemente usati in letteratura. Inoltre, è stata realizzata una rappresentazione delle caratteristiche del processo di diffusione tramite la visualizzazione di ellissoidi di diffusione, con particolare attenzione alle zone di fiber crossing.

Una successiva analisi ha visto la valutazione della tecnica di ricostruzione non tensoriale delle funzioni di diffusione. A tal fine è stata realizzata, a partire dalle elaborazioni QBI, una rappresentazione tridimensionale delle ODF corrispondenti a diverse zone delle strutture interne al PIVOH, con particolare attenzione alle zone di fiber crossing.

Infine, è stata effettuata un'analisi comparata delle prestazioni delle tecniche di ricostruzione tramite la valutazione della trattografia eseguita sui fasci di fibre interni al PIVOH. La valutazione delle prestazioni in corrispondenza delle zone di fiber crossing ha permesso di mostrare la maggiore affidabilità della tecnica QBI in situazioni di eterogeneità IVOH, rispetto alla tecnica di ricostruzione tensoriale.

Le acquisizioni per il presente lavoro di tesi sono state effettuate presso il laboratorio di Risonanza Magnetica dell'Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico, IRCCS "Stella Maris" di Calambrone (Pisa) utilizzando un tomografo GE *Signa Horizon* da 1.5 Tesla.

Parte I

Stato dell'arte

Capitolo 2

Diffusione e segnale NMR

Il fenomeno della Risonanza Magnetica Nucleare (*Nuclear Magnetic Resonance*, *NMR*) si basa sull'interazione tra un campione di spin nucleari e il campo magnetico applicato al campione stesso.

L'applicazione di un campo magnetico statico, \mathbf{B}_0 , su un campione di spin nucleari (d'ora in poi "spin") genera una magnetizzazione, \mathbf{M} , che, in condizioni di equilibrio termico, si dispone in maniera parallela al campo magnetico applicato. L'applicazione di un'onda elettromagnetica ad una specifica frequenza pone il sistema in condizione di *risonanza*, inducendo la magnetizzazione ad abbandonare la sua posizione di equilibrio (*tecnica NMR*). Il comportamento del vettore di magnetizzazione in presenza di campi elettromagnetici è descritto da un set di equazioni differenziali che prendono il nome di *equazioni fenomenologiche di Bloch*.

Il fenomeno NMR viene rivelato da un sistema di ricezione tramite la registrazione di un segnale (noto come *segnale NMR* o *Free Induction Decay*, FID) che racchiude in sé le informazioni relative alle caratteristiche intrinseche del campione di spin indagato¹.

¹Per una analisi approfondita dei principi NMR trattati in questo paragrafo si veda l'Appendice A

2.1 Diffusione e Auto-diffusione

All'interno di un campione di un fluido qualsiasi le molecole sono soggette ad un continuo moto casuale di origine termica. Questo fenomeno prende il nome di *moto Browniano*, dal nome del botanico scozzese Robert Brown (1773-1858) che per primo lo osservò e ne descrisse le caratteristiche.

Il moto di ciascuna molecola all'interno del fluido risulta indipendente dal comportamento delle altre molecole. Tuttavia, le collisioni tra le molecole provocano reciproci spostamenti, di natura casuale e senza una direzione preferenziale, che dà luogo al fenomeno della *diffusione*. Il cammino delle molecole, pertanto, risulta in un percorso casuale denominato *random walk*. Sebbene il fenomeno della diffusione sia il risultato di processi casuali, esso è governato da un meccanismo guida che presenta caratteristiche dipendenti dalla natura del campione e dalla sua temperatura [1].

Nel caso di liquidi di diversa natura la diffusione dell'uno all'interno dell'altro è descritta in termini del gradiente di concentrazione della sostanza che diffonde. Tale processo è stato descritto da Fick nel 1855 con la *prima legge di diffusione* secondo la quale il flusso, F , di una sostanza in fase di diffusione lungo una particolare direzione, x , risulta proporzionale al gradiente della concentrazione, C , della stessa sostanza in quella direzione:

$$F = - D \frac{\partial C}{\partial x}. \quad (2.1)$$

Il segno negativo tiene conto del fatto che la diffusione avviene in direzione opposta a quella del gradiente di concentrazione. La quantità D rappresenta il termine di proporzionalità tra le due grandezze e prende il nome di *coefficiente di diffusione*. Facendo uso della legge di conservazione della massa, secondo cui il rateo di crescita della concentrazione eguaglia il gradiente del flusso ($\partial C/\partial t = -\partial F/\partial x$), si deriva la *seconda legge di diffusione* di Fick, che descrive il meccanismo della diffusione unidimensionale esclusivamente in termini delle derivate spaziali e temporali della concentrazione, C :

$$\frac{\partial C}{\partial t} = D \frac{\partial^2 C}{\partial x^2}. \quad (2.2)$$

Nel caso in cui il processo di diffusione presenti le stesse caratteristiche lungo qualsiasi direzione dello spazio, il comportamento globale viene descritto

dall'estensione della (2.2) alle tre direzioni del sistema di riferimento:

$$\frac{\partial C}{\partial t} = D \left(\frac{\partial^2 C}{\partial x^2} + \frac{\partial^2 C}{\partial y^2} + \frac{\partial^2 C}{\partial z^2} \right) = D \nabla^2 C. \quad (2.3)$$

La probabilità che una molecola abbia subito uno spostamento pari ad X nell'intervallo di tempo t presenta una distribuzione normale (gaussiana):

$$P(X, t) = \frac{1}{\sqrt{4Dt}} \exp\left(-\frac{X^2}{4Dt}\right) \quad (2.4)$$

Nei tessuti biologici, invece, il fenomeno di diffusione al quale si è interessati e che viene sfruttato per l'imaging in ambito clinico è rappresentato dal comportamento delle molecole di acqua "in acqua". In questa particolare circostanza il processo di diffusione al quale sono soggette le molecole del fluido prende il nome di *auto-diffusione* (o *self-diffusion*). Il fenomeno dell'auto-diffusione descrive il comportamento di una molecola all'interno di un fluido omogeneo ed è provocato dall'agitazione termica delle molecole piuttosto che da gradienti di concentrazione. L'analisi precedentemente svolta per il processo di diffusione può essere estesa, *mutatis mutandis*, al processo di auto-diffusione. In particolare, anzichè descrivere il processo in termini di concentrazione, si fa uso di una funzione che descrive la probabilità, $P(\mathbf{r}'' - \mathbf{r}', t)$, che la particella abbia effettuato uno spostamento dalla posizione \mathbf{r}' alla posizione \mathbf{r}'' nell'intervallo di tempo t . In assenza di ostacoli al libero movimento delle molecole (*auto-diffusione libera*, o *free self-diffusion*) e in mezzi in cui le caratteristiche di anisotropia non dipendono dalla particolare posizione all'interno del campione tale probabilità è indipendente dalla posizione iniziale della molecola e può essere facilmente applicata a tutte le molecole del campione sotto forma di $P(\mathbf{R}, t)$, dove $\mathbf{R} = \mathbf{r}'' - \mathbf{r}'$ rappresenta il vettore di spostamento relativo.

La (2.3) può essere espressa come:

$$\frac{\partial P}{\partial t} = D \nabla^2 P \quad (2.5)$$

dove, in questo caso, il termine D assume il significato di *coefficiente di auto-diffusione*. Estendendo l'analisi allo spazio tridimensionale, se l'auto-diffusione presenta le stesse caratteristiche in qualsiasi direzione dello spazio

la soluzione della (2.5) prende la forma di una distribuzione normale:

$$P(\mathbf{R}, t) = \frac{1}{\sqrt{4D\pi t}} \exp\left(-\frac{\mathbf{R}^2}{4Dt}\right) \quad (2.6)$$

che risulta l'equivalente tridimensionale della (2.4).

Il *cammino quadratico medio*, ovvero il valor medio del quadrato degli spostamenti effettuati dalle molecole del campione nell'intervallo di tempo t , può essere calcolato tramite la formula:

$$\langle R^2 \rangle = \int_{-\infty}^{+\infty} R^2 P(\mathbf{R}, t) d\mathbf{R} = 6Dt \quad (2.7)$$

Questa relazione, nota anche come *equazione di Einstein*, mostra come il cammino quadratico medio della particella dipenda dal coefficiente di auto-diffusione, D .

Poichè nel presente lavoro verrà trattata esclusivamente l'auto-diffusione dell'acqua, da qui in avanti ci si riferirà ad essa semplicemente con il termine *diffusione*.

2.2 Diffusione *isotropa* e *anisotropa*

La diffusione di una particella all'interno di un fluido dipende dalle caratteristiche del mezzo in cui diffonde. L'eventuale presenza di ostacoli e di barriere, infatti, influenza il processo di diffusione della particella, determinando diverse tipologie di diffusione all'interno di un mezzo.

In generale, si parla di *diffusione isotropa* quando il mezzo in cui avviene il processo di diffusione non presenta alcuna direzione di privilegio per il processo stesso. In questi casi il mezzo viene detto *isotropo*.

In un fluido puro, ovvero in assenza di corpi estranei, la diffusione di una particella viene definita "diffusione libera" (*free diffusion*).

All'interno dei tessuti organici le membrane cellulari, le macromolecole, le catene proteiche e i fasci di fibre muscolari e cerebrali rappresentano ostacoli e barriere al processo di diffusione delle molecole di acqua. La particolare struttura del tessuto e l'eventuale organizzazione degli ostacoli determina caratteristiche diverse per il processo di diffusione. In presenza di ostacoli e barriere con una particolare organizzazione strutturale la diffusione delle

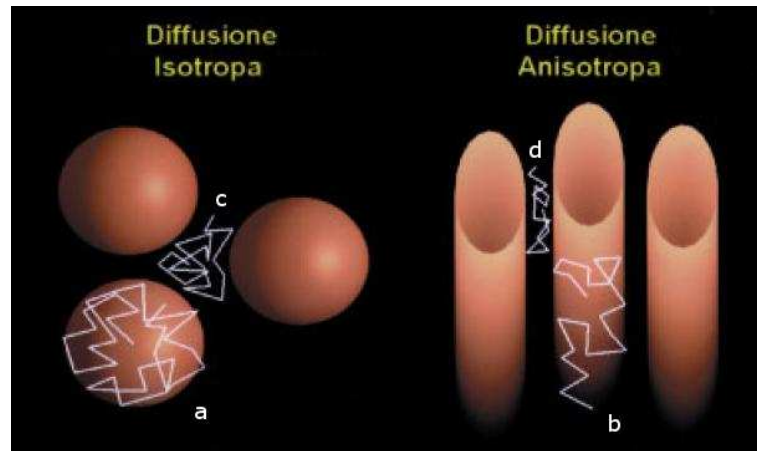


Figura 2.1: **Diffusione isotropa e anisotropa, ristretta ed ostacolata.** A seconda delle caratteristiche direzionali del mezzo si hanno diversi tipi di diffusione: la diffusione di particelle “intrappolate”, come (a) e (b), viene detta *ristretta*; la diffusione in presenza di ostacoli, come il caso delle particelle (c) e (d), viene denominata *ostacolata*; per le particelle (a) e (c), poichè il mezzo non presenta strutture direzionali, la diffusione risulta *isotropa*; la diffusione delle particelle (b) e (d), invece, a causa della direzionalità del fascio di fibre in cui sono immerse, risulta *anisotropa*.

particelle differisce a seconda delle direzioni nello spazio. In questi casi si parla di *diffusione anisotropa*.

In Fig. 2.1 sono riportati diversi tipi di diffusione isotropa e anisotropa in presenza di ostacoli e barriere [2]. Per particelle “intrappolate” all’interno di membrane cellulari (particella *a*) o di fibre cave (particella *b*) la particolare struttura tissutale rappresenta una barriera invalicabile per il processo di diffusione. Per questo motivo in questi casi la diffusione viene definita “ristretta” (*restricted diffusion*). Per le particelle *c* e *d*, invece, la presenza di ostacoli non rappresenta una barriera al processo di diffusione. In questi casi la diffusione è semplicemente definita “ostacolata” (*hindered diffusion*). La diffusione delle particelle *a* e *c*, poichè la presenza degli ostacoli e delle barriere non presenta una particolare organizzazione direzionale, risulta isotropa. Per quanto riguarda le particelle *b* e *d*, invece, la presenza di una struttura organizzata lungo una specifica direzione dello spazio rende anisotropa la diffusione delle particelle. Le membrane cellulari del fascio di fibre, infatti, determinano una minore diffusione delle particelle sul piano perpendicolare

alla direzione di elongazione delle fibre.

Poichè la presenza di ostacoli e barriere influenza il cammino libero medio di una particella (vedi equazione di Einstein in (2.7)), il coefficiente di diffusione, D , appare sensibilmente ridotto rispetto al corrispondente coefficiente nel caso di fluido puro. Per questo motivo, in presenza di ostacoli al processo di diffusione la quantità D prende il nome di “coefficiente di diffusione apparente” (*Apparent Diffusion Coefficient, ADC*) [3].

In ambito neurologico, la presenza di fasci di fibre compatte rappresentate dagli assoni neuronali della materia bianca rende la diffusione delle molecole di acqua fortemente anisotropa (vedi Fig. 2.2) [4]. All’interno della materia bianca, vengono individuati due tipologie principali di diffusione: la diffusione ristretta intra-assonale e la diffusione ostacolata extra-assonale. Non è ancora chiaro in che maniera le due tipologie di diffusione si combinino per determinare la forte anisotropia osservabile al livello della materia bianca cerebrale [5] [6] [7].

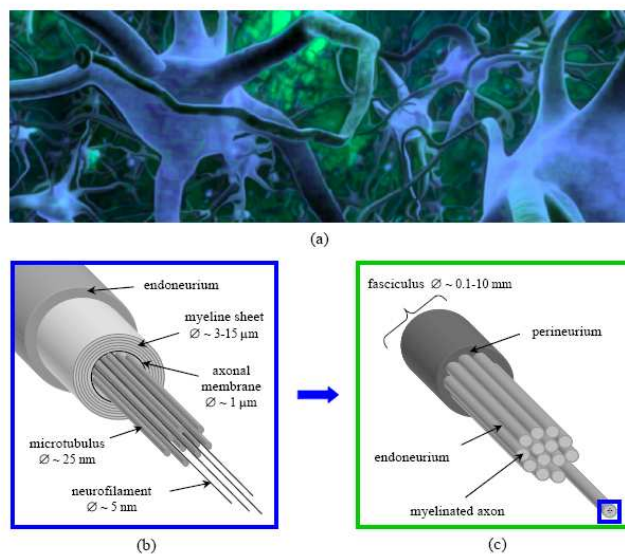


Figura 2.2: **Schematizzazione dei fasci di fibre neuronali.** (a) La materia bianca dell’encefalo è essenzialmente costituita da fibre neuronali, in particolare dagli assoni dei neuroni che connettono diverse aree della corteccia cerebrale tramite un complesso sistema di sinapsi; (b) struttura microscopica dell’assone di un neurone; (c) rappresentazione di un fascio di fibre neuronali.

2.3 Dal Coefficiente di diffusione al Tensore di diffusione

Il fenomeno di diffusione a cui è soggetto un campione di spin per effetto dell'agitazione termica altera il processo di generazione del segnale NMR (vedi § 2.4). Tale influenza venne sperimentata per la prima volta nel 1950 da Hahn [8]. Egli attribuì una eccessiva riduzione nel segnale NMR di una tipica sequenza *spin eco*² allo sfasamento degli spin causato dal processo di diffusione all'interno di un campo magnetico inhomogeneo.

Sfruttando questo fenomeno, nel 1954 Carr e Purcell [9] proposero particolari sequenze NMR, basate sulla sequenza *spin eco* proposta da Hahn, al fine di sensibilizzare il segnale NMR al fenomeno di diffusione (*pesatura in diffusione*). La particolarità di tali sequenze risiedeva nell'applicazione di un gradiente di campo magnetico per tutta la durata della sequenza *spin eco*. In questa maniera, l'effetto delle disomogeneità di campo magnetico osservato da Hahn veniva amplificato dall'applicazione del gradiente di campo.

Nel 1956, Torrey [10] propose l'estensione delle equazioni di Bloch al meccanismo di diffusione al fine di descrivere l'effetto di tale processo sulle componenti della magnetizzazione. Egli introdusse un *coefficiente scalare di diffusione* che descriveva il fenomeno della diffusione in un mezzo isotropo, ovvero la *diffusività* di un sistema di spin (vedi (2.14)).

Nel 1965, Stejskal e Tanner [11] proposero una particolare sequenza di acquisizione, denominata PFGSE (*Pulsed Field Gradient Spin Eco*), basata sull'applicazione di particolari gradienti di campo magnetico. Tale tecnica di rivelazione del segnale di diffusione (vedi § 2.4) rese possibile la determinazione del coefficiente di diffusione introdotto da Torrey.

Stejskal e Tanner [11] proposero, inoltre, l'estensione delle equazioni di Bloch ai meccanismi di diffusione in mezzi anisotropi, introducendo il *tensore di diffusione*. Nel 1994, infine, Basser et al. [12] [13] proposero un formalismo più rigoroso per la definizione e la determinazione del tensore di diffusione, rendendo possibile la completa estrazione e caratterizzazione degli effetti della diffusione in mezzi anisotropi [14].

²Per una descrizione dettagliata della sequenza *spin eco* si veda l'Appendice A.

2.4 Tecniche di rivelazione dei processi diffusivi in NMR

La pesatura in diffusione di un segnale NMR proposta da Stejskal e Tanner [11] si basa sugli effetti dell'applicazione di un set di gradienti di campo magnetico (d'ora in poi "gradienti") su un sistema di spin.

La Fig. 2.3 mostra l'effetto dell'applicazione di due gradienti bipolari, ovvero con verso opposto, sul moto di precessione di una coppia di spin [15] [16]. Questi ultimi sono rappresentati da due dischi di diverso colore, mentre la freccia all'interno di ciascuno di essi indica il corrispondente momento magnetico nucleare. La parte superiore della figura mostra l'azione dei gradienti sull'intensità del campo magnetico totale percepito dagli spin, mentre nella parte inferiore viene schematizzato l'andamento della componente trasversale del momento magnetico (e quindi della fase corrispondente). Nel primo pe-

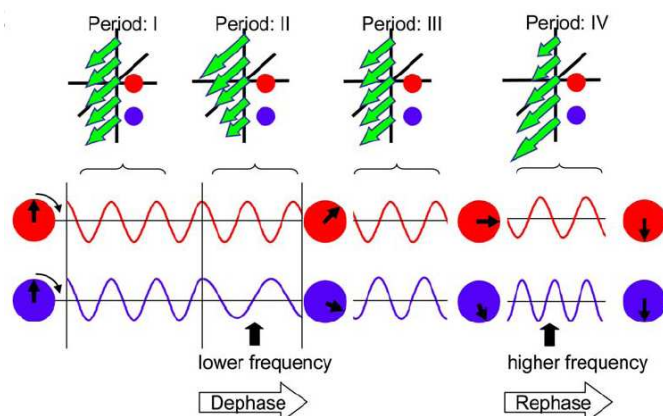


Figura 2.3: **Effetto di una coppia di gradienti di diffusione bipolari sul moto di precessione di due spin.** In assenza di un gradiente di campo magnetico, entrambi gli spin compiono un moto di precessione alla frequenza di Larmor $\omega_0 = \gamma B_0$ (period I); l'applicazione di un gradiente lungo la direzione verticale comporta uno sfasamento nel moto di precessione degli spin (period II); al termine dell'applicazione del primo gradiente gli spin riprendono il moto di precessione alla frequenza ω_0 (period III), conservando, tuttavia, la differenza di fase accumulata nella fase precedente; l'applicazione di un secondo gradiente di pari intensità e per un intervallo di tempo pari al primo gradiente comporta il completo rifasamento degli spin.

riodo (period: I), entrambi gli spin sono soggetti allo stesso campo magnetico statico, \mathbf{B}_0 , lungo l'asse z e, pertanto, effettuano un moto di precessione attorno ad esso ad una frequenza, detta *frequenza di Larmor*, pari a: $\omega_0 = \gamma B_0$ (dove γ è il rapporto giromagnetico). Nel secondo periodo (period: II), l'applicazione del primo gradiente, \mathbf{G} , lungo il verso positivo dell'asse y altera in maniera lineare l'intensità del campo totale, \mathbf{B} , percepito dagli spin, che risulta, pertanto, funzione della corrispondente posizione, y , lungo la direzione di applicazione del gradiente: $B(y) = B_0 + G_y y$. Di conseguenza, gli spin compiono un moto di precessione con frequenze di Larmor differenti, $\omega_y = \gamma B(y)$, generando un sfasamento reciproco nel loro moto di precessione. Al termine dell'applicazione del gradiente (period: III) gli spin riprenderanno il moto di precessione alla frequenza di Larmor, ω_0 , ma presenteranno la differenza di fase accumulata durante il periodo precedente. L'applicazione di un secondo gradiente (period: IV) con polarità opposta, ovvero lungo il verso negativo dell'asse y , agisce sulla coppia di spin in maniera opposta al primo, comportando una riduzione dello sfasamento reciproco tra gli spin. L'applicazione di gradienti di pari intensità, G , per lo stesso intervallo di tempo δ , determina un completo rifasamento degli spin.

Per il ruolo che svolgono nel processo di pesatura in diffusione, i gradienti applicati prendono il nome di *gradienti di diffusione*.

In Fig. 2.4 viene schematizzato l'effetto di una coppia di gradienti bipolari su un campione di spin [16]. Il perfetto rifasamento degli spin ad opera del secondo gradiente di diffusione applicato avviene solamente sotto l'ipotesi che gli spin non subiscano spostamenti tra l'applicazione di un gradiente e il successivo. Questa condizione garantisce che la differenza di fase creata dal primo gradiente possa essere completamente annullata dal secondo gradiente (riga superiore). In presenza di un processo di diffusione l'azione del secondo gradiente non garantisce il completo rifasamento degli spin (riga inferiore). L'applicazione di un set di gradienti bipolari su un sistema di spin, la cui magnetizzazione è stata preventivamente spostata sul piano xy da un impulso a 90° , genera un segnale FID che decade relativamente velocemente con tempo caratteristico T_2^* . Un set di gradienti bipolari, dunque, limita le potenzialità della pesatura in diffusione, riducendo i tempi di acquisizione del segnale.

Stejskal e Tanner [11] proposero una pesatura in diffusione del sistema di

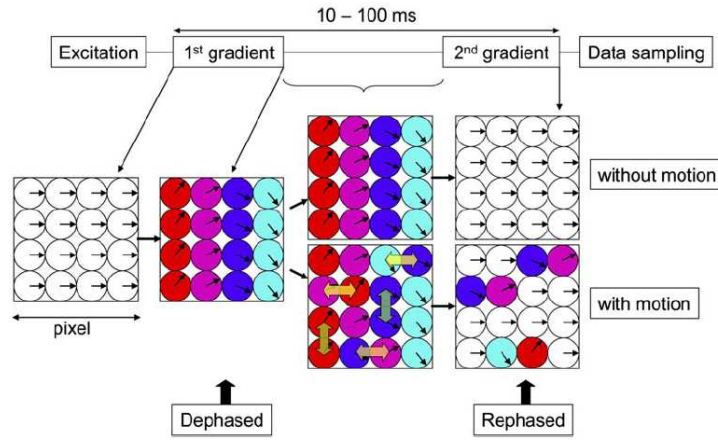


Figura 2.4: **Effetto di una coppia di gradienti di diffusione bipolari su un campione spin.** Lo sfasamento indotto dall'applicazione del primo gradiente di campo dipende dalla posizione di ciascuno spin all'interno del campione; se nell'intervallo di tempo tra l'applicazione dei due gradienti (tempo di diffusione, Δ) alcuni spin cambiano posizione all'interno del campione, l'applicazione del secondo gradiente non è in grado di determinare il completo rifasamento della magnetizzazione, risultante in una diminuzione del segnale NMR rispetto al caso privo di moto degli spin.

spin tramite l'applicazione di un set di gradienti unipolari, ovvero applicati nello stesso verso, durante una sequenza spin eco standard. La sequenza spin eco³ prevede l'applicazione successiva di due impulsi, a 90° e a 180° rispettivamente, separati da un intervallo di tempo pari a $TE/2$ (dove TE è il *tempo di eco*). Ai fini del campionamento del segnale, la sequenza spin eco viene applicata ripetutamente, ad intervalli di tempo TR (*tempo di ripetizione*). Nella tecnica proposta da Stejskal e Tanner, l'inversione del sistema di spin causato dall'impulso a 180° della sequenza spin eco richiede l'applicazione di un secondo gradiente nella stessa direzione affinché lo sfasamento introdotto dal primo gradiente possa essere annullato. Questa sequenza, denominata PFGSE (*Pulsed Field Gradient Spin Eco*), essendo basata sulla sequenza spin eco standard, genera un segnale *FID* la cui intensità, campionata ad istanti di tempo multipli del *tempo di eco* (TE), decade con una costante di tempo, T_2 , sensibilmente più lunga del tempo T_2^* . L'adozione di un set di gradienti

³Per una descrizione dettagliata della sequenza *spin eco* si veda l'Appendice A.

2.4. TECNICHE DI RIVELAZIONE DEI PROCESSI DIFFUSIVI IN NMR 17

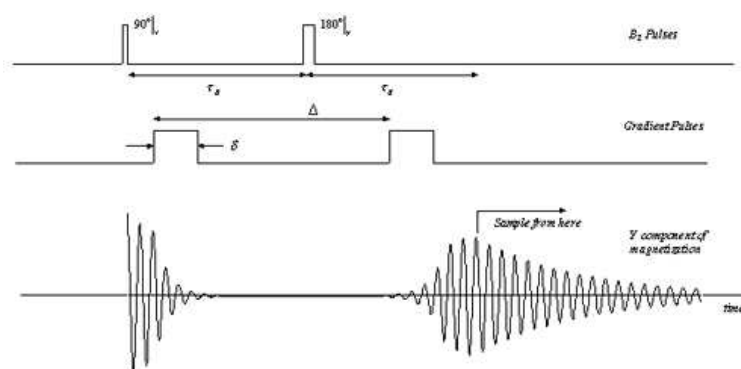


Figura 2.5: **Schema temporale della sequenza di acquisizione PFGSE.** La sequenza PFGSE per la pesatura in diffusione del segnale NMR fa uso di una coppia di gradienti unipolari. L'azione di questi ultimi sul segnale proveniente dal campione di spin risulta identica all'applicazione del set di gradienti bipolari. L'adozione della sequenza spin eco per annullare gli effetti delle inhomogeneità del campo magnetico e, in particolare, l'impulso a 180° per il rifasamento degli spin comporta l'applicazione di un secondo gradiente nella stessa direzione del primo. Le caratteristiche temporali dei gradienti di diffusione sono espresse dai parametri δ e Δ : il primo corrisponde al tempo di applicazione di ciascun gradiente; il secondo rappresenta l'intervallo di tempo tra l'applicazione degli stessi.

unipolari, pertanto, permette di disporre di un tempo di acquisizione del segnale sensibilmente più lungo rispetto ad una pesatura in diffusione con un set di gradienti bipolari.

In Fig. 2.5 viene riportato il diagramma temporale della sequenza PFGSE. I due gradienti, applicati rispettivamente dopo gli impulsi a 90° e a 180° della sequenza spin eco, presentano le stesse caratteristiche: ciascuno dei gradienti ha intensità pari a G e viene applicato per un intervallo di tempo δ . L'applicazione dei due gradienti è separata da un intervallo di tempo Δ .

2.4.1 Equazione di Bloch-Torrey

Come accennato precedentemente, nel 1956 Torrey [10] propose l'estensione delle equazioni di Bloch al meccanismo di diffusione, per descriverne l'effetto sulle componenti della magnetizzazione.

Le equazioni di Bloch in (A.31) esprimono il meccanismo di rilassamento della magnetizzazione, \mathbf{M} , subito dopo l'applicazione di un impulso a ra-

di frequenza (*impulso RF*), in presenza di un campo magnetico statico lungo l'asse z , \mathbf{B}_0 . L'effetto dell'applicazione di un gradiente di campo magnetico, \mathbf{G} , modifica il set di equazioni in (A.31) come segue:

$$\begin{cases} dM_x(t)/dt = & \gamma(\mathbf{G} \cdot \mathbf{r})M_y - M_x/T_2 \\ dM_y(t)/dt = & - \gamma(\mathbf{G} \cdot \mathbf{r})M_x - M_y/T_2 \\ dM_z(t)/dt = & - (M_z - M_0)/T_1 \end{cases} \quad (2.8)$$

dove le componenti della magnetizzazione sono espresse rispetto ad un sistema di riferimento rotante, solidale con il campo magnetico dell'impulso RF. La dipendenza dal tempo della componente trasversale, $M_{xy} = M_x + jM_y$, può essere espressa in forma complessa:

$$\frac{dM_{xy}}{dt} = -j\gamma(\mathbf{G} \cdot \mathbf{r})M_{xy} - \frac{1}{T_2}M_{xy} \quad (2.9)$$

dove T_2 rappresenta la costante di tempo del rilassamento trasversale.

Integrando la (2.9) si ottiene la soluzione per la componente trasversale:

$$M_{xy}(t) = M_{xy}(0) e^{-\frac{t}{T_2}} \exp\left(-j\gamma\mathbf{r} \cdot \int_0^t \mathbf{G}(\tau)d\tau\right). \quad (2.10)$$

Definendo la quantità:

$$\mathbf{k}(t) = \gamma \int_0^t \mathbf{G}(\tau)d\tau \quad (2.11)$$

la (2.10) può essere riscritta nella forma:

$$M_{xy}(t) = M_{xy}(0) e^{-\frac{t}{T_2} - j\mathbf{k}(t) \cdot \mathbf{r}}. \quad (2.12)$$

Scegliendo una particolare applicazione di gradienti per cui $\mathbf{k}(TE) = \mathbf{0}$, la (2.12) al tempo di eco, TE, vale:

$$M_{xy}(TE) = M_{xy}(0) e^{-\frac{TE}{T_2}}. \quad (2.13)$$

Pertanto, se l'applicazione di un gradiente di campo magnetico, \mathbf{G} , verifica la condizione $\mathbf{k}(TE) = \mathbf{0}$, l'effetto totale sul sistema di spin nucleari è nullo e il segnale registrato in una tipica sequenza spin eco mostrerà unicamente il decadimento dovuto al rilassamento trasversale.

La (2.13) rappresenta un riscontro a quanto detto all'inizio del § 2.4 riguardo

la pesatura in diffusione. Infatti, un set di gradienti bipolari di pari durata ed intensità verifica la condizione $\mathbf{k}(TE) = \mathbf{0}$. Per il set di gradienti unipolari impiegati nella sequenza PFGSE la condizione rimane verificata, tenendo conto dell'inversione degli spin causata dall'impulso a 180° della sequenza spin eco.

Il processo di diffusione degli spin durante la fase di rilassamento determina, come visto in precedenza, un ulteriore decadimento della componente trasversale, M_{xy} , dovuto allo sfasamento tra i loro moti di precessione.

L'estensione della (2.9) proposta da Torrey presenta un termine diffusivo:

$$\frac{dM_{xy}}{dt} = -j\gamma(\mathbf{G} \cdot \mathbf{r})M_{xy} - \frac{1}{T_2}M_{xy} + D\nabla^2 M_{xy} \quad (2.14)$$

dove $\nabla = (\frac{\partial}{\partial x'}, \frac{\partial}{\partial y'}, \frac{\partial}{\partial z'})^T$. Il coefficiente scalare D della (2.14) corrisponde al coefficiente di proporzionalità in (2.1) e prende il nome di *coefficiente di diffusione*.

La (2.14), nota come *equazione di Bloch-Torrey*, ha come soluzione:

$$M_{xy}(t) = M_{xy}(0) e^{-\frac{t}{T_2}} e^{-j\mathbf{k}(t) \cdot \mathbf{r}} \exp\left(-D \int_0^t |\mathbf{k}(\tau)|^2 d\tau\right). \quad (2.15)$$

Analogamente a quanto visto prima, se i gradienti di campo verificano la condizione $\mathbf{k}(TE) = \mathbf{0}$, la (2.15) vale:

$$M_{xy}(TE) = M_{xy}(0) e^{-\frac{TE}{T_2}} \exp\left(-D \int_0^{TE} |\mathbf{k}(\tau)|^2 d\tau\right) \quad (2.16)$$

Definendo il valore di sensibilità in diffusione, noto come *b-value*:

$$b = \int_0^{TE} |\mathbf{k}(\tau)|^2 d\tau' = \gamma^2 \int_0^{TE} \left(\int_0^{\tau'} G(\tau) d\tau\right)^2 d\tau' \quad (2.17)$$

la (2.16) può essere riscritta nella forma:

$$M_{xy}(TE) = M_{xy}(0) e^{-\frac{TE}{T_2}} e^{-bD}. \quad (2.18)$$

L'intensità del segnale rivelato dal sistema di ricezione, pertanto, dipende dal valore di sensibilità in diffusione, *b-value*:

$$S(b) = S_0 e^{-bD}. \quad (2.19)$$

dove $S_0 = S(0)$, ovvero il segnale registrato senza l'applicazione del gradiente di campo magnetico (vedi la (A.35)).

Servendosi della dipendenza in (2.19), Stejskal e Tanner [11] effettuarono una stima del coefficiente di diffusione di un campione di spin tramite la conduzione di due acquisizioni a differenti b-value.

Per una coppia di gradienti di diffusione di pari intensità, G , durata⁴, δ , e i cui istanti di applicazione siano separati da un intervallo di tempo Δ , il b-value vale:

$$b = \gamma^2 \delta^2 (\Delta - \delta/3) G^2. \quad (2.21)$$

Mantenendo costanti i parametri di acquisizione TR e TE, il rapporto tra i segnali acquisiti elimina la dipendenza da S_0 e fornisce un metodo di stima diretto per il coefficiente di diffusione:

$$\frac{S_2}{S_1} = e^{-(b_2-b_1)D} \quad \Rightarrow \quad D = -\frac{1}{b_2 - b_1} \ln \left(\frac{S_2}{S_1} \right). \quad (2.22)$$

Effettuando una delle due acquisizioni senza l'applicazione del gradiente di diffusione ($b_1 = 0$), la (2.22) si riduce a:

$$\frac{S}{S_0} = e^{-bD} \quad \Rightarrow \quad D = -\frac{1}{b} \ln \left(\frac{S}{S_0} \right). \quad (2.23)$$

Pertanto, effettuando un'acquisizione con pesatura in diffusione (sequenza PFGSE) e un'acquisizione senza l'applicazione del gradiente di diffusione (spin eco standard), la (2.23), denominata *formula di Stejskal - Tanner*, permette di determinare il coefficiente di diffusione, D , di un sistema di spin lungo la particolare direzione di applicazione del gradiente (*Apparent Diffusion Coefficient*, ADC).

Poichè, per quanto descritto in precedenza, la pesatura in diffusione si basa sulla diffusività del sistema di spin lungo la direzione di applicazione del gradiente, la stima del coefficiente D tramite applicazione della (2.23)

⁴In realtà, l'applicazione dei gradienti assume un profilo trapezoidale, piuttosto che un impulso rettangolare. L'espressione completa per il b-value, pertanto, è data da:

$$b = \gamma^2 G^2 [\delta^2 (\Delta - \delta/3) + \epsilon^3/30 - \delta\epsilon^2/6] \quad (2.20)$$

dove ϵ rappresenta la durata delle rampe di salita e di discesa dei gradienti di diffusione, ipotizzate di pari durata.

2.4. TECNICHE DI RIVELAZIONE DEI PROCESSI DIFFUSIVI IN NMR 21

nel caso di mezzi isotropi risulta indipendente dalla particolare direzione di applicazione del gradiente di diffusione.

In presenza di un mezzo anisotropo, invece, a causa della differente diffusività del sistema di spin lungo direzioni differenti dello spazio, la (2.23) porta alla determinazione di differenti valori di D , a seconda della direzione di applicazione del gradiente.

Stejskal e Tanner [11] riscrissero le equazioni di Bloch per tenere conto della natura tridimensionale dei meccanismi di diffusione di un campione di spin. Nella sua trattazione generale, la dipendenza della magnetizzazione trasversale dal processo di diffusione prende la forma:

$$\frac{dM_{xy}}{dt} = -j\gamma(\mathbf{G} \cdot \mathbf{r})M_{xy} - \frac{1}{T_2}M_{xy} + \nabla^T(\mathcal{D}\nabla M_{xy}) \quad (2.24)$$

dove \mathcal{D} è un tensore del II ordine, denominato *tensore di diffusione*.

Esprimendo il gradiente di campo magnetico in funzione del versore, $\hat{\mathbf{g}}$, che ne identifica la direzione di applicazione:

$$\mathbf{G}(t) = (G_x(t), G_y(t), G_z(t)) = G(t)(g_x, g_y, g_z)^T = G(t)\hat{\mathbf{g}} \quad (2.25)$$

la (2.16) può essere riscritta nella forma:

$$M_{xy}(TE) = M_{xy}(0) e^{-\frac{TE}{T_2}} e^{-b\hat{\mathbf{g}}^T\mathcal{D}\hat{\mathbf{g}}}. \quad (2.26)$$

In presenza di mezzi anisotropi, pertanto, l'intensità del segnale NMR dipende dal valore di sensibilità in diffusione, *b-value*, e dalla direzione di applicazione del gradiente di diffusione, $\hat{\mathbf{g}}$:

$$S(b) = S_0 e^{-b\hat{\mathbf{g}}^T\mathcal{D}\hat{\mathbf{g}}} \quad (2.27)$$

La presenza nei tessuti organici di barriere rappresentate da membrane cellulari, filamenti proteici e fasci di fibre determina una situazione di anisotropia del tessuto. In particolare, un'organizzazione strutturale del tessuto in fasci fibre allineate lungo una determinata direzione condiziona in maniera significativa il processo di diffusione delle molecole di acqua causando una "apparente" riduzione del coefficiente di diffusione, differente a seconda delle diverse direzioni dello spazio. Pertanto, al fine di caratterizzare il processo di diffusione risulta necessario effettuare misurazioni del segnale lungo diverse

direzioni dello spazio. La 2.27 fornisce gli strumenti per caratterizzare il processo tramite la determinazione del tensore di diffusione, \mathcal{D} , alla base della tecnica di ricostruzione denominata DTI.

Capitolo 3

Diffusion Tensor MRI

La tecnica di Risonanza Magnetica basata sulla misura del Tensore di Diffusione (*Diffusion Tensor Magnetic Resonance Imaging*, DT-MRI, o semplicemente *Diffusion Tensor Imaging*, DTI) permette di sensibilizzare l'intensità del segnale NMR al processo di diffusione delle molecole di acqua all'interno dei tessuti. Tale tecnica fornisce gli strumenti per quantificare il grado di anisotropia delle diverse regioni del tessuto indagato e, tramite la stima della principale direzione di diffusione delle molecole di acqua all'interno di ciascun voxel, permette di inferire le caratteristiche spaziali delle principali strutture eventualmente presenti.

La tecnica DTI trova la sua principale applicazione in campo neurologico. Essa permette di inferire l'organizzazione dei fasci di fibre neuronali della materia bianca cerebrale attraverso una stima del corrispondente grado di anisotropia.

3.1 Il Tensore di diffusione

Il *tensore di diffusione*, \mathcal{D} , introdotto nella (2.24), descrive il meccanismo della diffusione del campione di spin all'interno del mezzo in esame.

Il tensore di diffusione viene rappresentato da una matrice di dimensioni 3×3 ,

simmetrica e a valori reali:

$$\mathcal{D} = \begin{pmatrix} D_{xx} & D_{xy} & D_{xz} \\ D_{yx} & D_{yy} & D_{yz} \\ D_{zx} & D_{zy} & D_{zz} \end{pmatrix} \quad (3.1)$$

Gli elementi della diagonale principale rappresentano i coefficienti di diffusione apparente, ADC, lungo i tre assi del sistema di riferimento del laboratorio. Gli elementi fuori dalla diagonale principale, invece, corrispondono alle correlazioni tra gli spostamenti delle molecole lungo gli stessi assi di riferimento.

L'utilizzo del tensore di diffusione per la descrizione del processo di diffusione si deve al fatto che esso riflette le proprietà del processo di diffusione del sistema di spin indipendentemente dal particolare orientamento del campione rispetto alle direzioni di applicazione dei gradienti di diffusione.

3.1.1 Calcolo del Tensore di diffusione

Nel 1994, Basser et al. [12] proposero un formalismo più rigoroso per il tensore di diffusione, \mathcal{D} , dimostrandone la determinazione a partire da un set minimo di immagini pesate in diffusione.

La (2.27) può essere riscritta nella forma:

$$\begin{aligned} \ln \left[\frac{S(b)}{S_0} \right] &= b_{xx}D_{xx} + b_{xy}D_{xy} + b_{xz}D_{xz} + \\ &\quad b_{yx}D_{yx} + b_{yy}D_{yy} + b_{yz}D_{yz} + \\ &\quad b_{zx}D_{zx} + b_{zy}D_{zy} + b_{zz}D_{zz} + \\ &= -\mathbf{b} : \mathcal{D} \end{aligned} \quad (3.2)$$

dove il simbolo “:” rappresenta il prodotto scalare generalizzato tra matrici¹. La matrice \mathbf{b} , denominata *b-matrix* [17], è costituita dagli elementi:

$$b_{ij} = \gamma^2 \delta^2 (\Delta - \delta/3) G_i G_j, \quad (i, j = x, y, z) \quad (3.3)$$

dove G_i ($i = x, y, z$) rappresenta la componente i-esima del gradiente di diffusione applicato lungo la direzione generica $\hat{\mathbf{g}}$ (vedi (2.25)).

¹Per due generiche matrici \mathbf{A} e \mathbf{B} , di elementi a_{ij} e b_{ij} , dove i e j indicano le righe e le colonne delle matrici, il *prodotto generalizzato* è definito come: $\mathbf{A} : \mathbf{B} = \sum_{ij} a_{ij} b_{ij}$.

Dal momento che si tratta di una matrice simmetrica, la (3.2) si riduce a:

$$\ln \left[\frac{S(b)}{S_0} \right] = b_{xx}D_{xx} + b_{yy}D_{yy} + b_{zz}D_{zz} + 2b_{xy}D_{xy} + 2b_{xz}D_{xz} + 2b_{yz}D_{yz} \quad (3.4)$$

Dato che il tensore \mathcal{D} è simmetrico, la sua completa determinazione richiede la stima di sei elementi di matrice indipendenti. Poichè la (3.4) fornisce un'equazione nelle sei incognite rappresentate dagli elementi indipendenti del tensore, la determinazione di \mathbf{D} richiede la risoluzione di un sistema di almeno sei equazioni. Pertanto, saranno necessarie *almeno* sette acquisizioni (numero minimo) del segnale NMR, delle quali sei pesate in diffusione e una senza l'applicazione dei gradienti.

Nella pratica, per una stima più accurata degli elementi del tensore, si usa acquisire un numero di segnali superiore al numero minimo, in maniera da ridurre l'incertezza legata ad ogni singola stima degli elementi del tensore.

Affinchè le equazioni che legano gli elementi del tensore siano, in generale, il più possibile indipendenti e caratterizzino il tensore nelle diverse direzioni dello spazio, le direzioni dei gradienti vengono scelte non co-lineari (ovvero su direzioni di applicazioni differenti) e in maniera tale da distribuirsi uniformemente nelle diverse direzioni dello spazio².

Se si indica con \mathbf{X} il vettore degli elementi del tipo $\ln(S_i/S_0)$, ciascuno relativo all' i -esima acquisizione ($i = 1, \dots, N$), con \mathbf{B} la matrice con sei colonne (pari al numero degli elementi indipendenti della b-matrix) e con un numero

²Le direzioni di applicazione dei gradienti di diffusione sono determinate tramite un criterio di minima energia. Le direzioni, infatti, corrispondono ai raggi-vettore congiungenti il centro degli assi con un insieme di punti disposti su una sfera di raggio unitario, in numero pari alle N direzioni da determinare e per i quali è definita una energia potenziale pari a:

$$\phi = \sum_i^N \sum_j^N \frac{1}{\text{dist}(P_i, P_j)} \quad (3.5)$$

dove la quantità $\text{dist}(P_i, P_j)$ indica la distanza tra due punti dell'insieme non coincidenti. La disposizione dei punti sulla sfera è determinata imponendo la condizione di minimo sulla 3.5.

di righe pari al numero delle acquisizioni, N :

$$\mathbf{B} = \begin{pmatrix} b_{xx}^{(1)} & b_{yy}^{(1)} & b_{zz}^{(1)} & 2b_{xy}^{(1)} & 2b_{xz}^{(1)} & 2b_{yz}^{(1)} \\ b_{xx}^{(2)} & b_{yy}^{(2)} & b_{zz}^{(2)} & 2b_{xy}^{(2)} & 2b_{xz}^{(2)} & 2b_{yz}^{(2)} \\ \vdots & \vdots & \vdots & \vdots & \vdots & \vdots \\ b_{xx}^{(N)} & b_{yy}^{(N)} & b_{zz}^{(N)} & 2b_{xy}^{(N)} & 2b_{xz}^{(N)} & 2b_{yz}^{(N)} \end{pmatrix} \quad (3.6)$$

e con \mathbf{D} il vettore degli elementi indipendenti del tensore, \mathcal{D} :

$$\mathbf{D} = [D_{xx} \ D_{yy} \ D_{zz} \ D_{xy} \ D_{xz} \ D_{yz}]^T, \quad (3.7)$$

la relazione che intercorre tra il set di segnali NMR delle N acquisizioni e gli elementi del tensore di diffusione può essere espresso nella forma:

$$\mathbf{X} = \mathbf{B}\mathbf{D}. \quad (3.8)$$

Nel caso di un numero minimo di segnali acquisiti, la matrice \mathbf{B} risulta simmetrica e gli elementi del tensore possono essere ricavati dalla (3.8), tramite la matrice inversa di \mathbf{B} :

$$\mathbf{D} = \mathbf{B}^{-1}\mathbf{X}. \quad (3.9)$$

Sebbene l'acquisizione di un numero minimo di segnali NMR garantisca la determinazione del tensore di diffusione, poichè si hanno a disposizione un numero di equazioni esattamente pari al numero di incognite, l'applicazione della (3.9) corrisponde ad un'interpolazione "esatta" dei dati a disposizione, includendo le perturbazioni dovute al rumore.

Nel caso in cui si acquisiscano un numero di segnali superiori al numero minimo, la matrice \mathbf{B} non risulterà più simmetrica (avendo N righe e 6 colonne). In questo caso, la (3.8) per la determinazione del tensore viene risolta tramite la matrice pseudo-inversa di \mathbf{B} :

$$\mathbf{D} = (\mathbf{B}^T\mathbf{B})^{-1}\mathbf{B}^T\mathbf{X}. \quad (3.10)$$

3.1.2 Diagonalizzazione del Tensore: autovalori ed autovettori

Una volta determinati gli elementi del tensore, per ottenere l'informazione sui processi di diffusione, a prescindere dalla particolare applicazione dei

gradienti, si procede alla diagonalizzazione del tensore di diffusione, \mathcal{D} . Ciò permette di descrivere le caratteristiche della diffusione tramite la determinazione di quantità indipendenti dal sistema di riferimento adottato³.

Il processo di diagonalizzazione del tensore di diffusione è descritto dalla trasformazione:

$$\mathcal{D} = \Psi^T \Lambda \Psi \quad (3.11)$$

dove i tre elementi $\boldsymbol{\varepsilon}_1$, $\boldsymbol{\varepsilon}_2$ e $\boldsymbol{\varepsilon}_3$ del vettore Ψ corrispondono agli *autovettori* di \mathcal{D} , ortonormali (ortogonali e unitari). I tre autovettori individuano altrettante direzioni dello spazio lungo le quali gli spostamenti degli spin, dovuti al fenomeno della diffusione, risultano scorrelati. A risulta una matrice diagonale i cui elementi della diagonale principale λ_1 , λ_2 e λ_3 , noti come *autovalori* di \mathcal{D} , corrispondono alla diffusività lungo le direzioni individuate dagli autovettori corrispondenti. Per convenzione, gli autovalori sono numerati in ordine decrescente ($\lambda_1 > \lambda_2 > \lambda_3$), determinando anche la nomenclatura degli autovettori ad essi associati.

Per quanto detto prima, l'autovettore $\boldsymbol{\varepsilon}_1$ rappresenta la *direzione di massima diffusione*. Ciò permette di definire un campo vettoriale discreto di direzione principale (*Principal Direction Vector field*, PDV), in cui ciascun elemento $\boldsymbol{\varepsilon}_1(\mathbf{r})$ corrisponde alla direzione di massima diffusione delle molecole di acqua all'interno del voxel in posizione \mathbf{r} (Fig. 3.1).

3.1.3 Ellissoide di diffusione

Per rappresentare l'anisotropia del mezzo in esame è possibile schematizzare la diffusione all'interno di ogni elemento di volume tramite un *ellissoide di diffusione* (vedi (3.12)) le cui dimensioni sono specificate dal processo di diagonalizzazione del tensore stesso [12] [18]. Pertanto, l'ellissoide di diffusione riflette il modello gaussiano tridimensionale adottato dalla tecnica DTI per il processo di diffusione. In particolare, gli autovalori di \mathcal{D} e gli autovettori ad essi associati determinano, rispettivamente, le dimensioni e le direzioni degli assi principali dell'ellissoide (Fig. 3.2(a)). In questa maniera, l'estensione dell'ellissoide rappresenta la diffusività del sistema di spin lungo le diverse

³Per un'analisi dettagliata del processo di diagonalizzazione di una matrice si veda l'Appendice C.

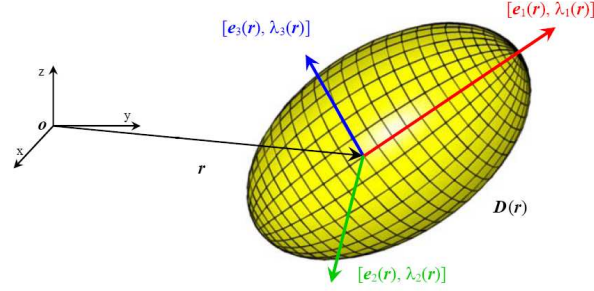


Figura 3.1: **Ellissoide di diffusione e direzione di massima diffusione.** La tecnica DTI schematizza il processo di diffusione con un modello gaussiano tridimensionale. I risultati dell'analisi tensoriale determinano le caratteristiche di un ellissoide, che rappresenta la diffusione all'interno di un singolo voxel. In particolare, dimensione e direzione degli assi dell'ellissoide sono determinati, rispettivamente, dagli autovalori del tensore di diffusione e degli autovettori ad essi associati. L'autovettore, $e_1(r)$, associato all'autovalore principale, $\lambda_1(r)$, individua la direzione di massima diffusione in corrispondenza del voxel in posizione r .

direzioni dello spazio. Pertanto, l'*asse principale* dell'ellissoide, individuato dall'autovettore associato all'autovalore massimo, individua la direzione di massima diffusione del campione di spin, mentre l'*eccentricità*, legata ai restanti due autovalori, fornisce indicazioni riguardo al grado di anisotropia del mezzo indagato.

Facendo uso dell'equazione di Einstein nella (2.7) è possibile esprimere il legame tra la lunghezza degli assi principali dell'ellissoide e il *cammino quadratico medio* compiuto dalle molecole in un dato intervallo di tempo, T_d . L'ellissoide di diffusione, pertanto, espresso in termini degli autovalori e degli autovettori del tensore di diffusione, è descritto dall'equazione:

$$\frac{x'^2}{2\lambda_1 T_d} + \frac{y'^2}{2\lambda_2 T_d} + \frac{z'^2}{2\lambda_3 T_d} = 1 \quad (3.12)$$

dove x' , y' e z' rappresentano le coordinate espresse rispetto al sistema di riferimento costituito dalle direzioni degli autovettori del tensore.

I diversi valori di diffusività permettono la classificazione della diffusione

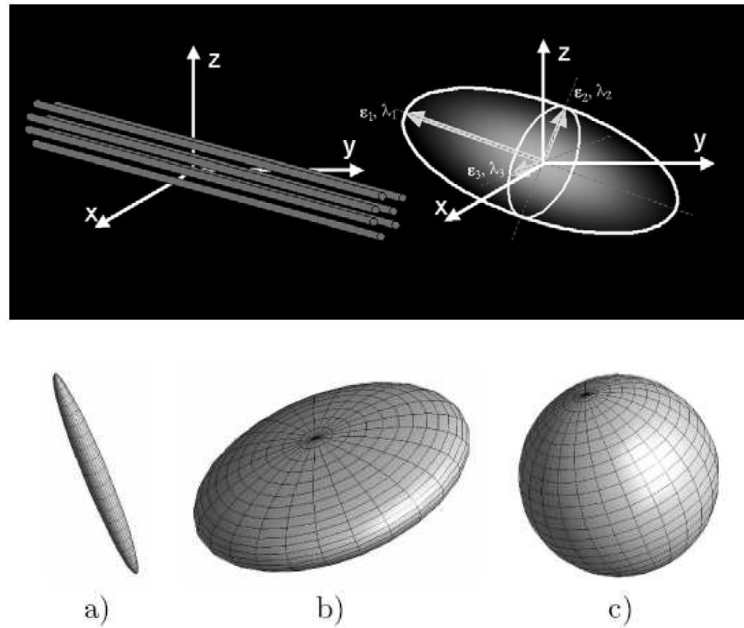


Figura 3.2: **Diffusione lineare, planare e sferica.** In alto in figura viene schematizzata una struttura di fibre ad alta direzionalità e la corrispondente rappresentazione del processo di diffusione tramite l'ellissoide di diffusione associato. A seconda delle relazioni tra gli autovalori del tensore, la diffusione viene detta: (a) *lineare*, se $\lambda_1 \gg \lambda_2 \simeq \lambda_3$; (b) *planare*, se $\lambda_1 \simeq \lambda_2 \gg \lambda_3$ e (c) *sferica*, se $\lambda_1 \simeq \lambda_2 \simeq \lambda_3$.

delle molecole di acqua all'interno di un voxel in tre classi distinte:

1. **diffusione lineare** ($\lambda_1 \gg \lambda_2 \simeq \lambda_3$): la diffusione avviene principalmente lungo la direzione corrispondente all'autovalore massimo, mentre risulta trascurabile lungo le due direzioni perpendicolari (Fig. 3.2a);
2. **diffusione planare** ($\lambda_1 \simeq \lambda_2 \gg \lambda_3$): la diffusione è per lo più confinata al piano individuato dagli autovettori corrispondenti ai due autovalori principali, mentre risulta trascurabile lungo la direzione del terzo autovettore (Fig. 3.2b);
3. **diffusione sferica** ($\lambda_1 \simeq \lambda_2 \simeq \lambda_3$): la diffusione avviene in maniera isotropa, interessando alla stessa maniera le tre direzioni individuate dagli autovettori (Fig. 3.2c).

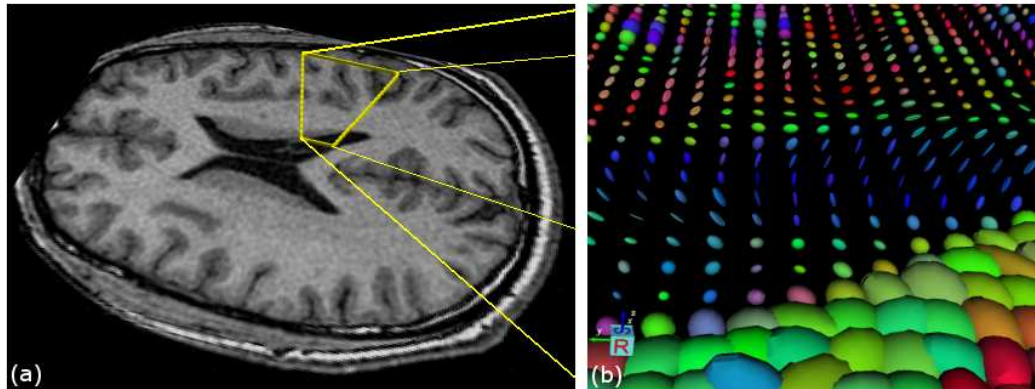


Figura 3.3: **Rappresentazione tramite ellissoidi di diffusione.** (b) Particolare della visualizzazione tramite ellissoidi di diffusione dell'analisi tensoriale effettuata su un soggetto sano. Nella zona centrale dell'immagine è possibile osservare una diffusione di tipo *lineare* dal basso verso l'alto (in blu), indice di un'organizzazione strutturale in fasci di fibre dell'area dell'encefalo corrispondente; (a) la zona indagata corrisponde al tratto centrale dei fasci cortico-spinali che si estendono dalla spina dorsale alla corteccia cerebrale superiore.

La Fig. 3.3 mostra la rappresentazione tramite ellissoidi di diffusione dei risultati di un'analisi tensoriale eseguita sull'encefalo di un soggetto sano. E' possibile osservare aree interessate da una diffusione lineare, corrispondenti a zone dell'encefalo di fasci compatti di fibre neuronali.

3.2 Indici di anisotropia e Invarianti rotazionali

Fin dai primi studi sulla diffusione in mezzi anisotropi la comunità scientifica ha cercato di esprimere tutta l'informazione fornita dal tensore di diffusione attraverso l'adozione di alcuni indici *scalari* per mezzo dei quali si potesse facilmente individuare e caratterizzare il comportamento del campo tensoriale all'interno del volume esaminato [12].

I primi *indici di anisotropia* proposti consistevano in manipolazioni, più o meno semplici, dei valori di ADC corrispondenti alle tre direzioni di acquisizione. Ad esempio, venivano adottati come indici il rapporto tra gli ADC lungo due direzioni (ADC_x/ADC_y), così come il rapporto tra il massimo e il

minimo degli ADC ($max[ADC_x, ADC_y, ADC_z]/min[ADC_x, ADC_y, ADC_z]$). Sfortunatamente, questo tipo di indici mal si prestano ad una oggettiva valutazione delle caratteristiche della diffusione all'interno di un voxel, dipendendo fortemente dalla direzione di applicazione dei gradienti [19].

La principale caratteristica del tensore di diffusione, ovvero l'indipendenza dal sistema di riferimento, permette di definire dei parametri i cui valori non dipendono dalle direzioni di applicazione dei gradienti. Per tale motivo queste quantità prendono il nome di *invarianti rotazionali*, o più semplicemente *invarianti*, e possono essere riprodotti in acquisizioni differenti a parità dei parametri di acquisizione senza che la loro determinazione risenta del particolare orientamento del campione di spin all'interno del magnete [20].

Il primo invariante ad esser stato proposto è la *Bulk Mean Diffusivity*, MD [20], o *Apparent Diffusion Coefficient*, ADC [21], definito tramite la traccia del tensore. Questo indice corrisponde al momento del I ordine del tensore di diffusione, nonchè al valore medio del grado di diffusione lungo le tre direzioni del sistema di riferimento:

$$\begin{aligned} MD = ADC = Trace(\mathcal{D})/3 &= (D_{xx} + D_{yy} + D_{zz})/3 = & (3.13) \\ &= (\lambda_1 + \lambda_2 + \lambda_3)/3 = \langle \lambda \rangle \end{aligned}$$

dove λ_1 , λ_2 e λ_3 sono i tre autovettori del tensore e $\langle \lambda \rangle$ il loro valor medio. Altri indici rivestono un ruolo fondamentale nel caratterizzare il comportamento anisotropico del tensore di diffusione. Tali invarianti si basano sul momento del II ordine della distribuzione degli autovalori di \mathcal{D} :

$$(\lambda_1 - \langle \lambda \rangle)^2 + (\lambda_2 - \langle \lambda \rangle)^2 + (\lambda_3 - \langle \lambda \rangle)^2. \quad (3.14)$$

Tra questi indici il più largamente utilizzato è l'*anisotropia frazionaria* (o *Fractional Anisotropy*, FA), proposta per la prima volta da Basser e Pierpaoli [22] e definita come:

$$FA = \frac{\sqrt{3[(\lambda_1 - \langle \lambda \rangle)^2 + (\lambda_2 - \langle \lambda \rangle)^2 + (\lambda_3 - \langle \lambda \rangle)^2]}}{\sqrt{2(\lambda_1^2 + \lambda_2^2 + \lambda_3^2)}} \quad (3.15)$$

dove

$$\langle \lambda \rangle = (\lambda_1 + \lambda_2 + \lambda_3)/3. \quad (3.16)$$

Questa quantità risulta essere un indice della porzione del tensore ascrivibile ad una diffusione anisotropa delle molecole.

Altri indici basati sul momento del II ordine sono: l'*anisotropia relativa* (o *Relative Anisotropy*, RA), e il rapporto di volume (o *Volume Ratio*, VR), definiti rispettivamente come:

$$RA = \frac{\sqrt{(\lambda_1 - \langle\lambda\rangle)^2 + (\lambda_2 - \langle\lambda\rangle)^2 + (\lambda_3 - \langle\lambda\rangle)^2}}{\sqrt{3\langle\lambda\rangle}} \quad (3.17)$$

$$VR = \lambda_1\lambda_2\lambda_3/\langle\lambda\rangle^3. \quad (3.18)$$

La RA non è altro che una deviazione standard della distribuzione degli autovalori, normalizzata rispetto al loro valore medio, $\langle\lambda\rangle$, mentre, la VR rappresenta il rapporto tra il volume dell'ellissoide di diffusione e il volume di una sfera di raggio pari al valor medio, $\langle\lambda\rangle$.

I valori di FA variano tra 0 e 1, mentre la RA varia tra 0 e $\sqrt{2}$ dove, per entrambi, il valore nullo è indice di diffusione isotropa. I valori di VR , invece, mostrano un comportamento inverso, variando tra 1 e 0, essendo il valore unitario l'indice di diffusione isotropa. Per questo motivo, alle volte, è preferibile usare la quantità $(1 - VR)$, in analogia al comportamento dei valori di FA e di RA . In Fig. 3.4 vengono riportati alcuni esempi delle mappe

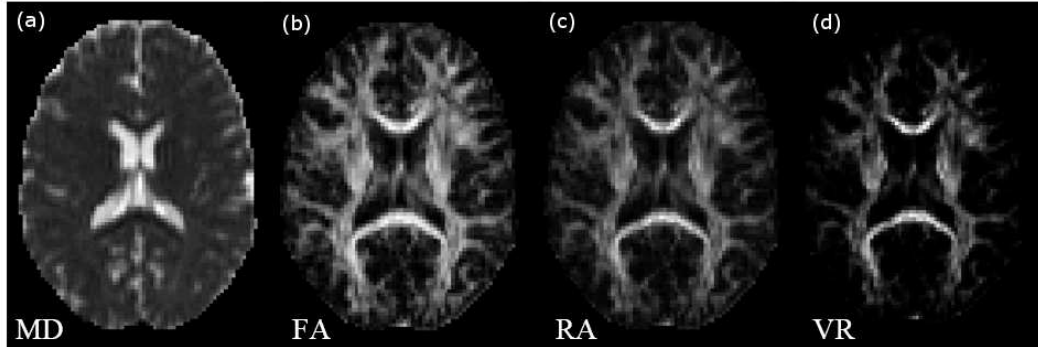


Figura 3.4: **Mappe dei principali invarianti rotazionali.** A partire dai risultati dell'analisi tensoriale, è possibile costruire degli indici di anisotropia, chiamati anche *invarianti* che descrivono il grado di anisotropia del corpo indagato. (a) *Mean Diffusivity*, MD; (b) *Fractional Anisotropy*, FA; (c) *Relative Anisotropy*, RA; (d) *Volume Ratio*, VR.

relative agli invarianti rotazionali fin qui definiti, ottenuti sull'encefalo di un soggetto normale su sezione assiale.

Facendo uso di mappe di colore codificate in direzione" (*Directional-Encoded Color map*, DEC map) è possibile riportate su un'unica mappa le informazioni degli invarianti rotazionali (tipicamente l'indice FA) e le informazioni sulle principali direzioni di diffusione fornite dal campo PDV (vedi § 3.1.2). Questo viene realizzato identificando i coefficienti della codifica di colore RGB (Red Green Blue) con le componenti dell'autovettore associato all'autovalore massimo. Ciò permette di identificare i fasci di fibre con orientamento destra-sinistra, anteriore-posteriore e inferiore-superiore con i colori rosso, verde e blu, rispettivamente (Fig. 3.5).

La Fig. 3.5 riporta un esempio di Color map sull'indice di anisotropia FA. E' possibile riconoscere i principali fasci di fibre neuronali: il tratto cortico-spinale (in blu), il corpo calloso (in rosso) e le radiazioni ottiche (in verde).

Esistono altre categorie di invarianti, basate sui momenti del tensore di ordine superiore al secondo, come la *skewness* (momento del III ordine) e la *kurtosis* (momento del IV ordine) [20].

Westin et al., facendo uso di un set di elementi di base $\{\mathbf{D}_L, \mathbf{D}_P, \mathbf{D}_S\}$ definiti come:

$$\mathbf{D}_L = \boldsymbol{\varepsilon}_1 \cdot \boldsymbol{\varepsilon}_1^T; \quad \mathbf{D}_P = \sum_{i=1}^2 \boldsymbol{\varepsilon}_i \cdot \boldsymbol{\varepsilon}_i^T; \quad \mathbf{D}_S = \sum_{i=1}^3 \boldsymbol{\varepsilon}_i \cdot \boldsymbol{\varepsilon}_i^T \quad (3.19)$$

proposero la seguente decomposizione del tensore di diffusione:

$$\mathcal{D} = \Psi^T \Lambda \Psi = \sum_{i=1}^3 \lambda_i \boldsymbol{\varepsilon}_i \cdot \boldsymbol{\varepsilon}_i^T = C_L \mathbf{D}_L + C_P \mathbf{D}_P + C_S \mathbf{D}_S \quad (3.20)$$

definendo di fatto un nuovo set di invarianti rotazionali, rappresentati dai coefficienti della decomposizione [23]. Questi indici di anisotropia, definiti rispettivamente come:

$$C_L = \frac{\lambda_1 - \lambda_2}{3\langle\lambda\rangle}; \quad C_P = \frac{2(\lambda_2 - \lambda_3)}{3\langle\lambda\rangle}; \quad C_S = \frac{3\lambda_3}{3\langle\lambda\rangle} \quad (3.21)$$

prendono il nome di coefficiente *lineare* (C_L), *planare* (C_P) e *sferica* (C_S). Questa nomenclatura si deve al fatto che i tre elementi di base, $\{\mathbf{D}_L, \mathbf{D}_P, \mathbf{D}_S\}$,

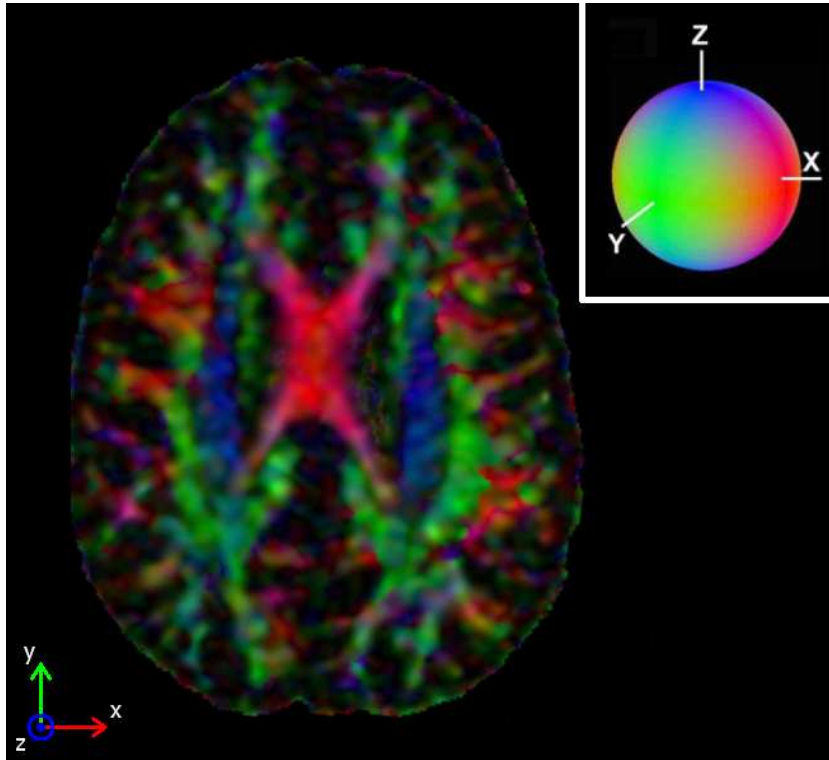


Figura 3.5: **Color map e codifica direzionale RGB.** Per rendere implicita la direzione di massima diffusione associata a ciascun ellissoide si usa codificare la direzione l'autovettore ε_1 con i colori della codifica RGB. In particolare, i coefficienti della codifica RGB corrispondono alle componenti dell'autovettore ε_1 . (a) Codifica RGB delle direzioni di massima diffusione; (b) esempio di Color map sull'encefalo di un soggetto sano. E' possibile riconoscere i principali fasci di fibre neuronali: il tratto cortico-spinale (in blu), il corpo calloso (in rosso) e le radiazioni ottiche (in verde).

adottati per la decomposizione del tensore corrispondono ai tre casi di diffusione anisotropa descritti nel paragrafo precedente. Il set dei tre coefficienti in (3.21), pertanto, permette di classificare il tensore di diffusione in base alla sua geometria, esprimendo quanta dell'informazione di anisotropia conservata nel tensore \mathcal{D} possa essere ascritta ad una diffusione lineare, planare o sferica, rispettivamente. Nella parte superiore di Fig. 3.6 viene riportata una visualizzazione della decomposizione del tensore in termini degli elementi di base e, nella parte inferiore, un esempio delle mappe dei corrispondenti indici di anisotropia.

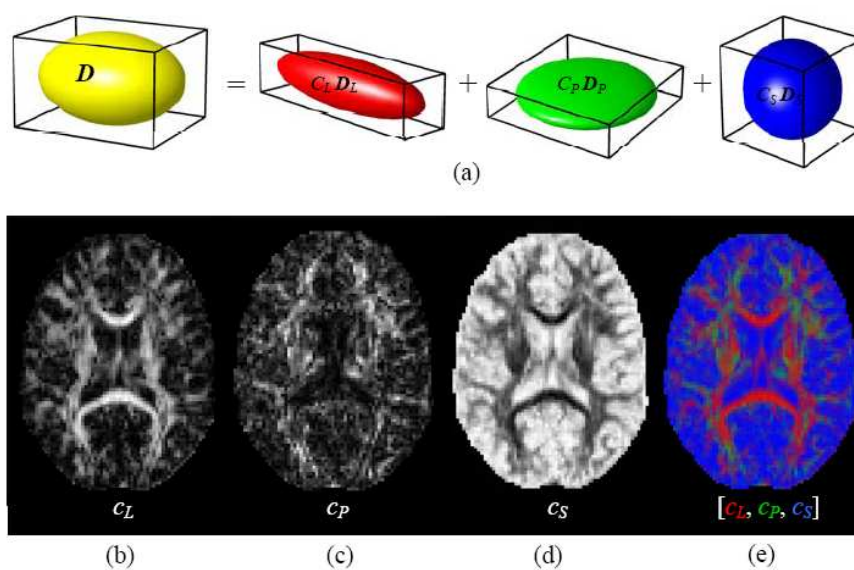


Figura 3.6: **Mappe dei coefficienti lineare, planare e sferico.** (a) Il tensore di diffusione può essere scomposto in una combinazione lineare di tre elementi di base, $\{\mathbf{D}_L, \mathbf{D}_P, \mathbf{D}_S\}$, i cui coefficienti esprimono quanto la diffusione nel voxel in esame abbia le caratteristiche dei tre elementi di base, ovvero di diffusione lineare, planare e sferica. Le mappe dei coefficienti lineare, planare e sferico sono riportate in (b), (c) e (d), rispettivamente. Le informazioni delle tre mappe vengono riassunte in (e), tramite l'adozione della codifica RGB per i tre elementi di base (Red = C_L ; Green = C_P ; Blue = C_S).

Capitolo 4

Fiber tracking

La tecnica della *Trattografia*, anche nota come *fiber tracking*, consiste in una ricostruzione virtuale tridimensionale dell'architettura dei fasci di fibre che costituiscono un tessuto. Questa tecnica è basata sulle informazioni relative alla diffusione delle molecole di acqua all'interno dei tessuti fornite dall'elaborazione delle acquisizioni pesate in diffusione.

La trattografia rappresenta un'innovativa tecnica di imaging che fornisce

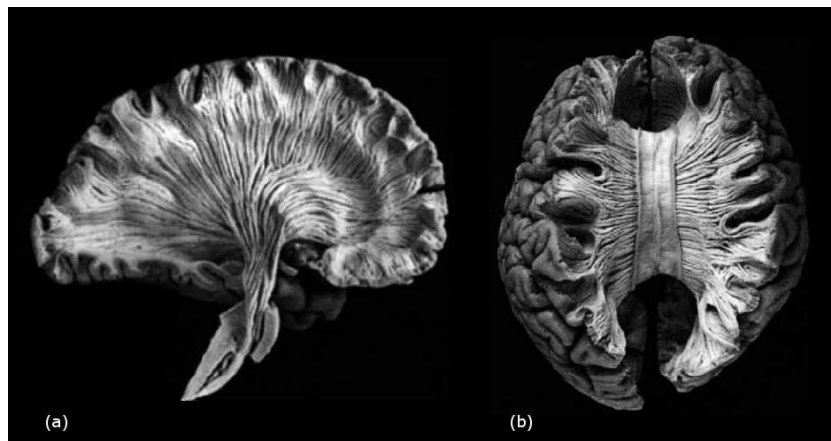


Figura 4.1: **Dissezione dell'encefalo.** Rappresentazione dei fasci di fibre che costituiscono la materia bianca dell'encefalo. (a) Rappresentazione sagittale: si riconoscono i fasci cortico-spinali che vanno dalla base dell'encefalo alle aree della corteccia cerebrale superiore; (b) Rappresentazione coronale: al centro è visibile il corpo calloso, che collega i due emisferi cerebrali.

nuovi elementi di analisi per uno studio non-invasivo e *in vivo* delle caratteristiche strutturali dei tessuti, come i tessuti muscolari o la materia bianca cerebrale [24] [25] [26] [27]. In ambito neurologico, la tecnica della trattografia fornisce un valido contributo alla diagnosi di patologie derivanti da lesioni e traumi cerebrali, risultanti in alterazioni del normale corso dei fasci di fibre neuronali che costituiscono la materia bianca. La Fig. 4.1 mostra una rappresentazione dell'encefalo e dei fasci di fibre neuronali. Le Fig. 4.2 e 4.3 riportano vari esempi di applicazione della tecnica di trattografia in ambito neurologico. In Fig. 4.2(a) si possono osservare i principali fasci di fibre neuronali che interessano l'encefalo. Le restanti tre figure, invece, mostrano l'applicazione della trattografia in soggetti con lesioni cerebrali. In questi casi, la trattografia permette di valutare qualitativamente l'impatto del danno cerebrale sul normale spiegamento delle fibre neuronali.

La tecnica della trattografia si basa sull'assunzione che le direzioni di massima diffusione determinate dalle elaborazioni con tecniche di ricostruzioni quali la DTI (nel § 6.4.3 verrà introdotta una nuova classe di tecniche di ricostruzione) fornisca la direzione di elongazione del fascio di fibre presenti all'interno di ciascun voxel. Pertanto, seguendo il percorso individuato dalla concatenazione, di voxel in voxel, delle direzioni di massima diffusione è possibile risalire alle informazioni riguardanti l'orientamento dei fasci di fibre e ricostruire, quindi, la connettività delle diverse aree dell'encefalo [28] [29] [30] [31].

4.1 *Diffusion Tensor Tractography, DTT*

La tecnica di trattografia che fa uso della tecnica di ricostruzione DTI prende il nome di *Diffusion Tensor Tractography*, DTT.

La tecnica DTT ricostruisce i tratti di fibre, di voxel in voxel, a partire dalle direzioni di massima diffusione determinate dalle tecniche di ricostruzione tensoriale. Il set di misure in diffusione fornito dalla tecnica DTI può essere visto come un campionamento di un campo tensoriale di diffusione $\mathbf{D}(\mathbf{r})$, ovvero l'associazione a ciascun voxel in posizione \mathbf{r} di un tensore di diffusione, \mathbf{D} , che modella il processo di diffusione con una distribuzione normale

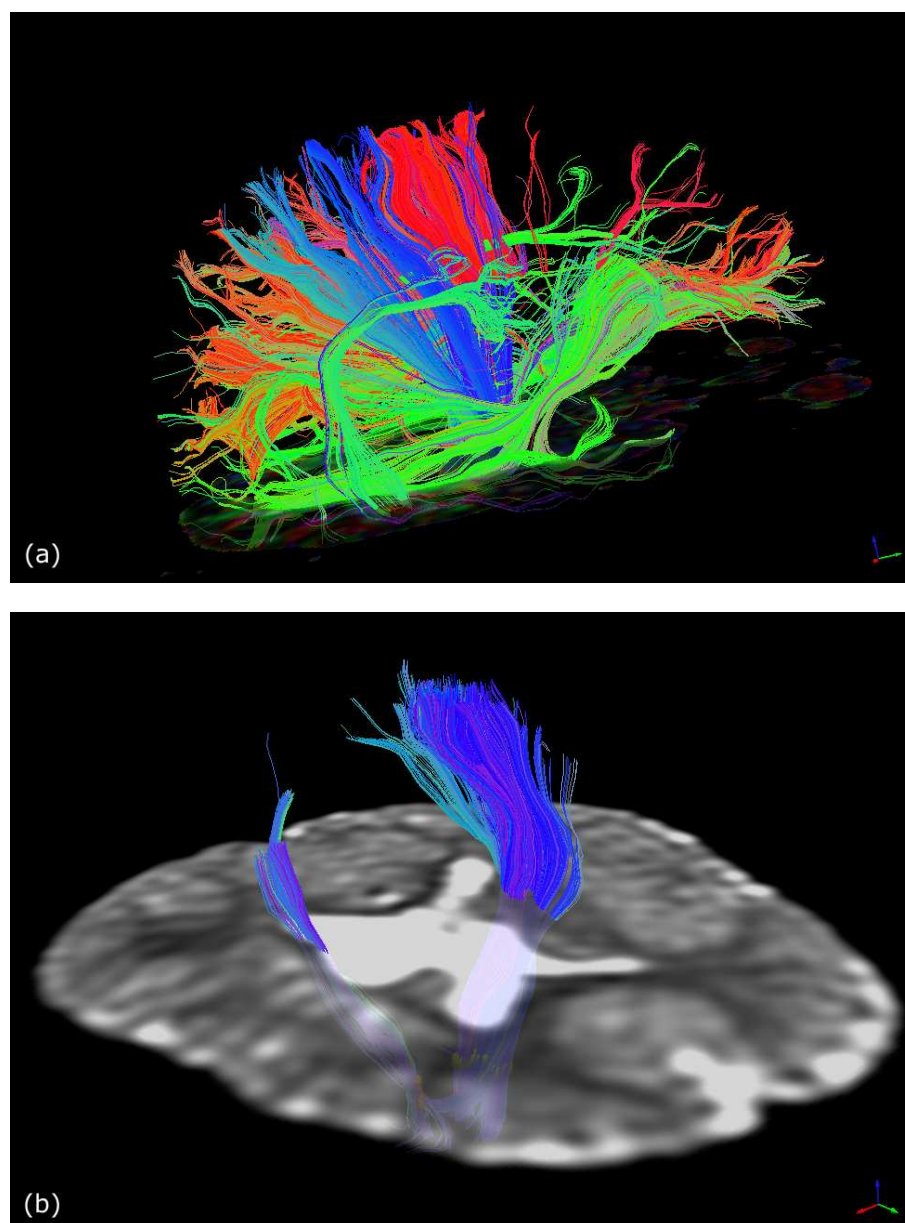


Figura 4.2: **Fiber tracking.** L'importanza della tecnica di trattografia risiede nella possibilità di individuare il comportamento dei principali fasci di fibre neuronali ed evidenziarne, eventualmente, le anomalie dovute a situazioni patologiche. (a) Trattografia su soggetto sano. Si riconoscono i fasci cortico-spinali (in blu) e l'arco arcuato (in verde, a lato); (b) Trattografia su soggetto con lesione cerebrale. In questo particolare caso clinico è stata usata la trattografia per valutare i danni a carico dei fasci cortico-spinali (gli unici evidenziati) in corrispondenza della lesione cerebrale (area iper-intensa dell'immagine). E' possibile vedere come la tecnica permetta di individuare anomalie nel corretto comportamento dei fasci neuronali. In particolare, il fascio di fibre dal lato della lesione risulta ridotto e deviato rispetto alla norma.

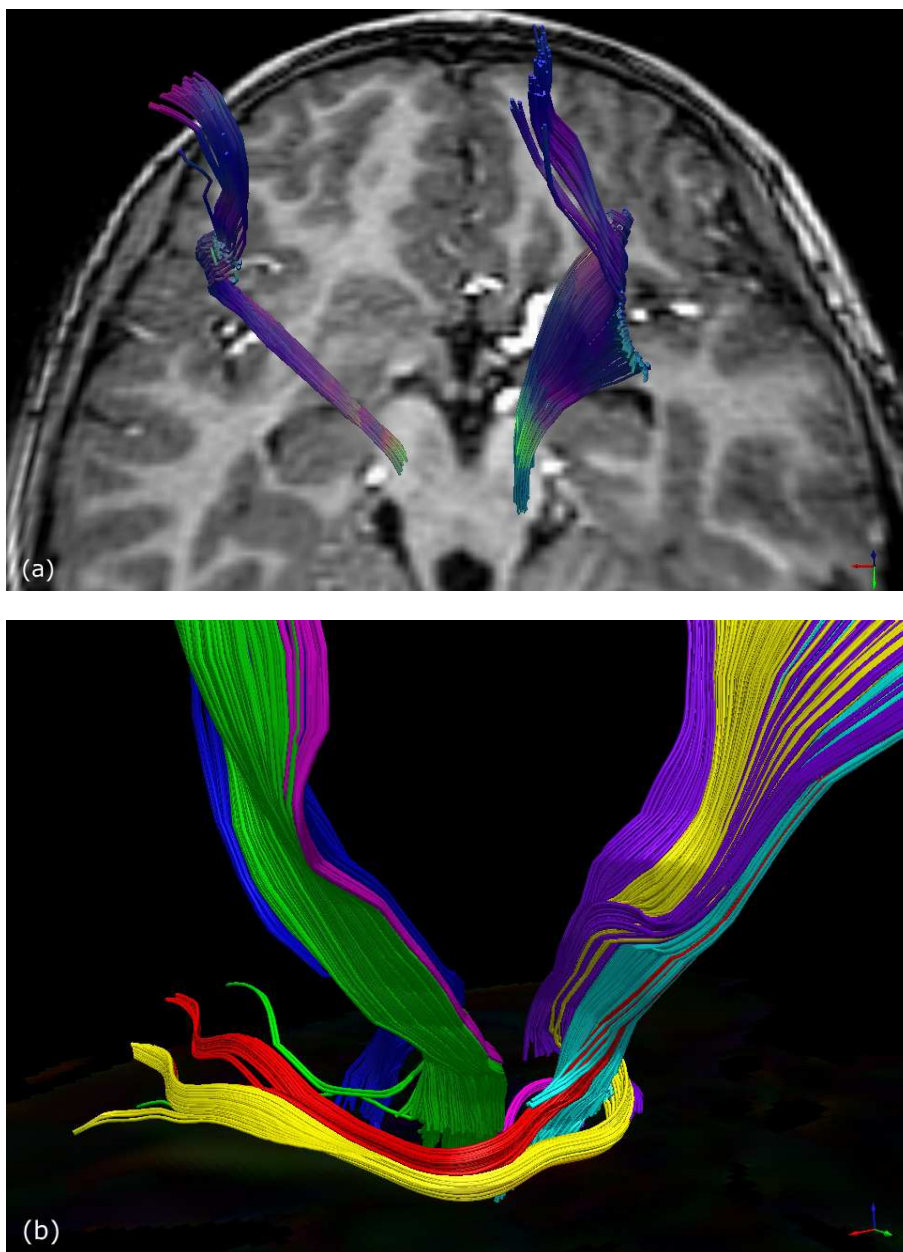


Figura 4.3: **Fiber tracking.** (a) Trattografia su soggetto con lesione cerebrale. Anche in questo caso si può notare la riduzione del fascio cortico-spinale di sinistra, dovuta ad un'alterazione strutturale al livello del mesencefalo; (b) Questa particolare applicazione della tecnica di trattografia permette di selezionare i fasci di fibre di proprio interesse e seguirne gli andamenti in maniera differenziata.

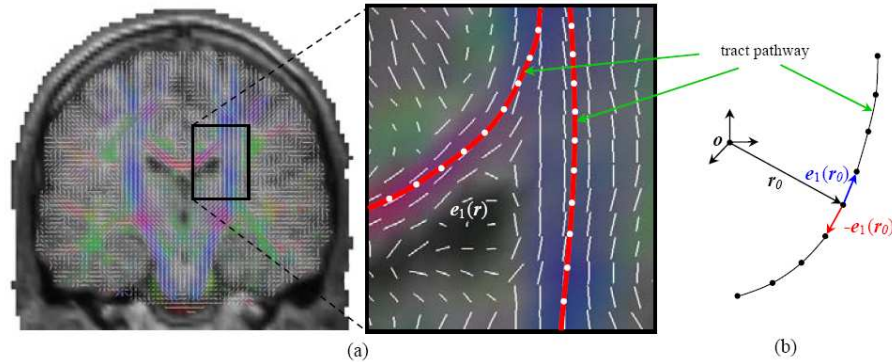


Figura 4.4: **Trattografia: schema esemplificativo.** A partire da un voxel iniziale (*seme*), il metodo di trattografia deterministico ricostruisce un percorso formato dai tratti ricostruiti per ciascun voxel, tenendo conto della direzione di massima diffusione; (a) Particolare del processo di trattografia (i tratti bianchi rappresentano le direzioni di massima diffusione); (b) Particolare del percorso ricostruito.

tridimensionale. La tecnica DTT si basa sulle caratteristiche del processo di diffusione sintetizzate dal campo vettoriale delle direzioni principali, PDV (Fig. 4.4). A partire da un voxel iniziale (*seme*) in posizione \mathbf{r}_0 , infatti, viene tracciato un percorso, di voxel in voxel, individuato dalla direzione di massima diffusione rappresentata dagli elementi del campo PDV. Da notare che, in questo approccio, degli elementi del campo vettoriale viene estratta esclusivamente l'informazione dell'orientamento (tralasciando quindi il verso) dei vettori di cui è costituito. Questo è dovuto al fatto che il processo di diffusione è un fenomeno a simmetria centrale. Ciò comporta che entrambi gli autovettori $\boldsymbol{\varepsilon}_1(\mathbf{r})$ e $-\boldsymbol{\varepsilon}_1(\mathbf{r})$ del campo vettoriale corrispondano ad una direzione di massima diffusione. Pertanto, il percorso di una fibra può essere ricostruito attraverso la propagazione di un tratto tanto in senso anterograde, quanto retrogrado [16].

Il processo di tracciatura di ogni singolo percorso si interrompe non appena non vengono più verificate alcune condizioni, definite *criteri di fermata* (*stopping criteria*). Ad esempio, per evitare che la trattografia proceda erroneamente verso aree di bassa anisotropia come il fluido cerebro-spinale o la materia grigia il processo viene interrotto non appena l'anisotropia corrispondente al voxel in esame risulti inferiore ad un valore *soglia* [29] [31]

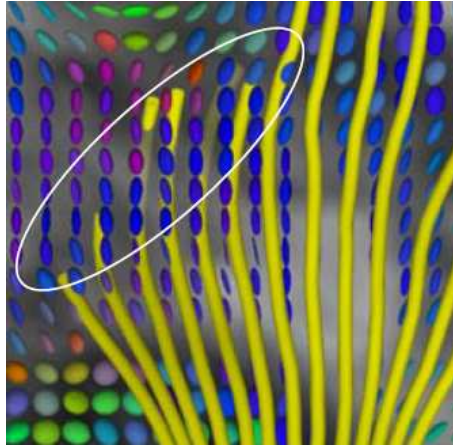


Figura 4.5: **Trattografia: criterio di fermata.** La procedura di concatenazione dei tratti rappresentanti la direzione di massima diffusione termina quando non vengono più verificate alcune condizioni. Il criterio di fermata più comunemente utilizzato si basa sul valore della FA. Il processo di tracciatura prosegue fin tanto che il valore non scende oltre un certo valore prestabilito (*soglia*). In figura è evidenziata una zona in cui la trattografia si è arrestata, a causa della minore anisotropia dei tessuti che seguono.

(Fig. 4.5). Un altro criterio di fermata largamente adoperato consiste nel ridurre la curvatura consentita tra segmenti consecutivi, per evitare che la trattografia effettui un “salto” tra fasci adiacenti [28] [31].

In generale, la procedura MR-FT è realizzata a partire da un insieme di semi $\{\mathbf{r}_0\}$ che definiscono una particolare regione all’interno del volume indagato, definita *regione di interesse* (*Region Of Interest*, ROI).

La tecnica di trattografia appena illustrata, corrispondente alla ricostruzione dei fasci di fibre tramite una trattografia continua, prende il nome di *Fiber Assignment by Continuous Tracking*, FACT¹. Proposta da Mori et al. [29] nel 1999, rappresenta uno dei metodi di trattografia *deterministici* più

¹La tecnica di trattografia FACT prescinde dalla particolare tecnica di ricostruzione adoperata e può essere utilizzata tanto con la tecnica di ricostruzione tensoriale quanto con le tecniche non parametriche (vedi § 6.4.3). A seconda della tecnica, tuttavia, cambia la determinazione della direzione lungo la quale effettuare il concatenamento dei tratti determinati. Nel testo è riportata la procedura nel caso di ricostruzione tensoriale. Nel caso si effettui una ricostruzione con tecniche non parametriche, la direzione di concatenamento è scelta tra le direzioni di massimo locale della funzione di diffusione (vedi § 5.2.1).

ampiamente diffusi. Il termine “deterministici” fa riferimento alla modalità di propagazione del tratto ricostruito, “determinata” dalla direzione di massima diffusione del voxel in esame. I metodi deterministici si contrappongono ad un’altra classe di metodi di trattografia che, a partire dallo stesso seme, propagano un gran numero di traiettorie lungo una direzione “selezionata” tra la distribuzione di orientamenti associata a ciascun voxel. Per questo motivo questa seconda classe di tecniche prende il nome di metodi *probabilistici*, con riferimento al processo casuale con cui vengono selezionate le direzioni dalla distribuzione di orientamenti.

Nel presente lavoro di tesi verrà fatto uso del metodo deterministico FACT per la realizzazione della trattografia sulle diverse strutture di fiber crossing interne al PIVOH.

Capitolo 5

Fiber crossing e Q-Ball Imaging

Le fibre neuronali che costituiscono la materia bianca presentano un raggio medio dell'ordine delle decine di micron. D'altra parte, la pesatura in diffusione del segnale NMR richiede l'applicazione di particolari sequenze che determinano un voxel di acquisizione di alcuni millimetri di lato. Ciò costituisce un limite sostanziale alla risoluzione spaziale delle immagini DWI. Questa circostanza fa sì che si possano avere delle situazioni di eterogeneità dei fasci di fibre all'interno dello stesso voxel (*Intra-Voxel Orientational Heterogeneity*, IVOH).

Una situazione di eterogeneità IVOH può essere rappresentata da fasci di fibre che si incrociano (*fiber crossing*), che si avvicinano per poi allontanarsi (*fiber kissing*) o che si diramano (*fiber branching*) all'interno di uno stesso voxel (Fig. 5.1).

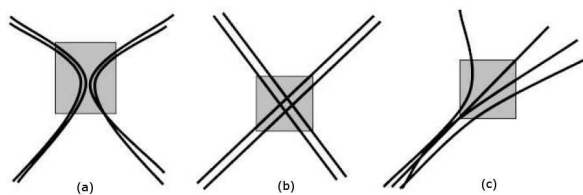


Figura 5.1: **Configurazioni di eterogeneità IVOH.** La tecnica di ricostruzione DTI fallisce in presenza di fasci di fibre con più direzioni principali di orientamento. La figura riporta lo schema delle principali configurazioni di eterogeneità IVOH che si possono avere all'interno di un voxel. (a) *fiber kissing*; (b) *fiber crossing*; (c) *fiber branching*.

5.1 Limitazioni della tecnica DTI

Il principale merito della tecnica DTI è rappresentato dalla capacità di inferire l'orientamento del fascio di fibre all'interno di un voxel, tramite stime dell'anisotropia che presenta il tessuto indagato.

Tuttavia, il principale merito della tecnica DTI rappresenta anche il suo più sostanziale limite. La tecnica DTI, infatti, risulta inadeguata alla risoluzione di più fasci di fibre con differenti orientamenti all'interno di uno stesso voxel. In ambito clinico-diagnostico, l'applicazione della tecnica DTI non permettere di risolvere la complessa struttura organizzativa di diverse aree funzionali molto importanti dell'encefalo.

Questa incapacità della tecnica DTI di risolvere la complessità strutturale delle fibre in situazioni di eterogeneità IVOH è dovuta all'adozione del tensore di diffusione come modello di diffusione. La complessa struttura di fasci di fibre in una situazione di eterogeneità IVOH richiederebbe una funzione di diffusione con diverse direzioni di massimo, corrispondenti alle direzioni di elongazione delle fibre. Il tensore di diffusione, d'altra parte, modella implicitamente la diffusione all'interno di ciascun voxel con una funzione di diffusione rappresentata da una distribuzione normale tridimensionale (vedi § 3.1.3). Poiché quest'ultima presenta una singola direzione di massimo (rappresentata dalla direzione dell'asse principale dell'ellissoide di diffusione), il modello gaussiano risulta inadeguato alla descrizione di funzioni di diffusione con diversi massimi locali.

Il modello tensoriale adottato dalla tecnica DTI, pertanto, rappresenta un modello macroscopico semplificato non in grado di rappresentare strutture microscopiche più complesse interne allo stesso voxel.

5.2 *Q-Ball Imaging*, QBI

Al fine di superare i limiti imposti dal modello tensoriale per la ricostruzione della funzione di diffusione in presenza di configurazioni IVOH sono state proposte nuove tecniche di ricostruzione che determinano la funzione di diffusione in maniera diretta, ovvero senza fare ricorso ad un modello per il processo di diffusione. Per questo motivo queste tecniche vengono anche

chiamate tecniche *non parametriche*.

La tecnica del *Q-Ball Imaging*, QBI, proposta nel 2004 da Tuch [32], appartiene ad una particolare classe di tecniche non parametriche che effettua la ricostruzione della funzione di diffusione ODF tramite una trasformazione (generalmente una trasformata di Fourier) del segnale di diffusione. Quest'ultimo viene acquisito tramite l'applicazione di un gradiente di diffusione, \mathbf{G} , lungo diverse direzioni dello spazio. Le misurazioni effettuate rappresentano un insieme di campionamenti nello spazio dei vettori \mathbf{q} (*Spazio Q* o *q-space*) determinato dalla relazione: $\mathbf{q} = \gamma\delta\mathbf{G}$ [33]. Una volta acquisito un set di campionamenti del segnale di diffusione per diversi valori di \mathbf{q} , l'operazione di trasformazione, propria della particolare tecnica adottata, restituisce la funzione di diffusione ODF.

La tecnica di imaging che si basa sul campionamento nello Spazio Q del segnale di diffusione prende il nome di *q-space Imaging*, QSI. Poichè il risultato dell'operazione di trasformazione risulta tanto più buono quanto più è alto il numero di campionamenti utilizzati, le tecniche QSI impegnano un elevato numero di gradienti di diffusione, diversi in modulo e direzione. Per questo motivo, l'imaging effettuato tramite le tecniche QSI viene anche denominato *High Angular Resolution Diffusion Imaging*, HARDI [34] [35].

Nell'ambito delle tecniche HARDI, la tecnica Q-Ball rappresenta un metodo di ricostruzione innovativo che permette di semplificare il processo di acquisizione del segnale e di ridurre notevolmente i tempi di acquisizione, rispetto alle altre tecniche QSI. Nella tecnica Q-Ball, infatti, viene applicato un gradiente di diffusione, \mathbf{G} , di intensità costante e lungo diverse direzioni nello spazio, in maniera tale da campionare il segnale di diffusione su una sfera di raggio $\mathbf{q} = \gamma\delta\mathbf{G}$ nello Spazio Q. Una volta campionato il segnale, S , nello Spazio Q, la ricostruzione della ODF fa uso della trasformata di Funk Radon (*Funk Radon Transform*, FRT)¹ del segnale di diffusione:

$$\phi(\hat{\mathbf{x}}) = \int_{C(\hat{\mathbf{x}})} S(\mathbf{q}) d\hat{\mathbf{q}} \quad (5.2)$$

¹La trasformata di Funk Radon, (*Funk Radon Transform*, FRT) è una trasformazione di funzioni sferiche, che trasforma una funzione sferica, $f(\hat{\mathbf{r}}')$, definita su una sfera di raggio \hat{r}' , in un'altra funzione sferica, $\phi(\hat{\mathbf{r}}'')$, definita su una sfera di raggio \hat{r}'' . Il valore della trasformata FRT, ϕ , di una funzione sferica $f(\hat{\mathbf{r}}')$ in un punto sulla sfera individuato dal versore $\hat{\mathbf{r}}''$ è dato dall'integrale di f lungo il diametro $C(\hat{r}'')$ individuato dall'intersezione

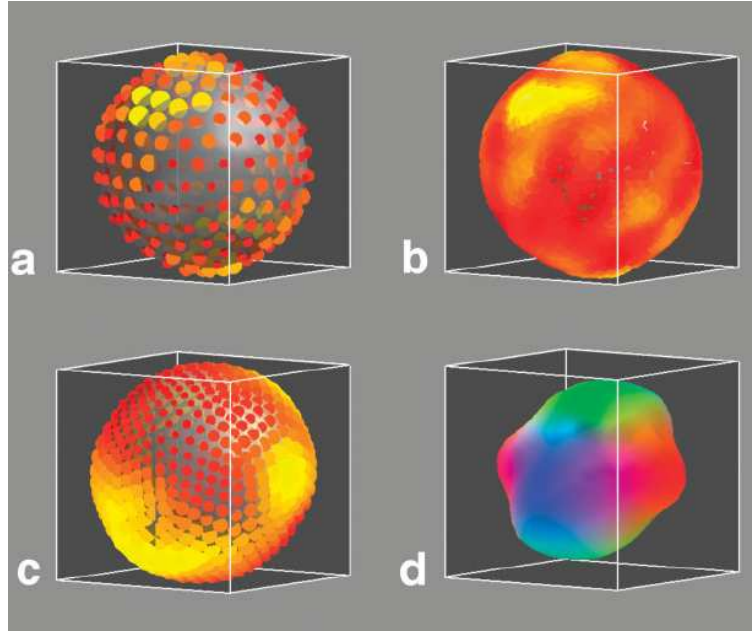


Figura 5.2: **Metodo di ricostruzione Q-Ball.** (a) La tecnica Qball si basa sul campionamento del segnale su una sfera, in maniera tale che le corrispondenti direzioni siano il più indipendenti possibile; (b) il passo successivo consiste in una interpolazione del segnale sulla sfera; (c) a questo punto viene effettuato il calcolo della ODF tramite la trasformata Funk-Radon. In ultimo, i valori campione così ottenuti vengono interpolati da una base di funzioni sferiche.

dove $\hat{\mathbf{q}} = \mathbf{q}/|\mathbf{q}|$ rappresenta la direzione di applicazione del gradiente di diffusione. la (5.2) fornisce un set di valori per la ODF in numero pari ai campionamenti del segnale di diffusione. Per ricostruire la corrispondente ODF continua, ovvero con valori in qualsiasi direzione dello spazio, viene effettuata un'interpolazione del set di campioni della ODF attraverso l'utilizzo di una base lineare di funzioni sferiche (vedi Fig. 5.2) [36].

Alternativamente, una rappresentazione della ODF che fa uso dei campionamenti determinati con la trasformata FRT consiste nella tecnica della *trian-*

tra la sfera di raggio \hat{r}' e il piano perpendicolare alla direzione $\hat{\mathbf{r}}'$ e passante per l'origine:

$$\phi(\hat{\mathbf{r}}'') = \int_{C(\hat{\mathbf{r}}'')} f(\mathbf{r}') d\hat{\mathbf{r}}'. \quad (5.1)$$

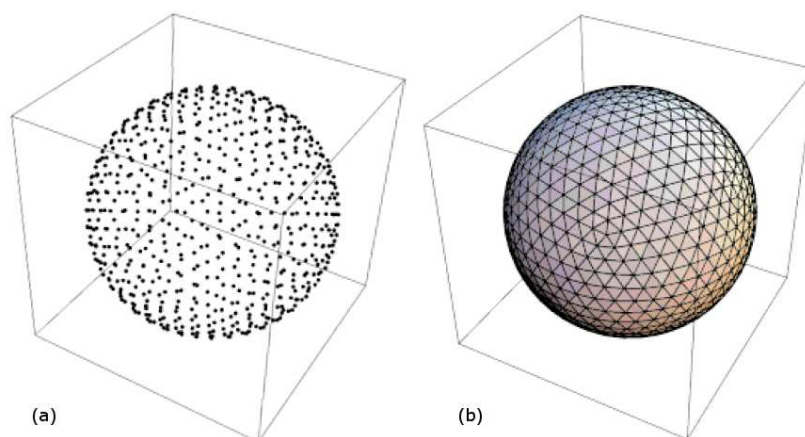


Figura 5.3: **Esempio di triangolazione.** La tecnica di triangolazione viene comunemente adoperata per ricostruire la funzione ODF. Questa tecnica consiste nell'unione di un set di punti per mezzo di singole superfici. Il procedimento dà origine ad una figura simile a quella riportata sopra.

*golazione*². L'applicazione di tale tecnica determina una “multi-superficie” chiusa (denominata *glifo*) che rappresenta un'approssimazione della funzione di diffusione ODF (Fig. 5.3). (Uno studio approfondito della tecnica di triangolazione va oltre gli scopi del presente lavoro di tesi. Si rimanda il lettore all'articolo [37]).

Nelle regioni interessate da eterogeneità IVOH, le funzioni di diffusione ODF ricostruite tramite tecniche HARDI mostrano diverse direzioni di massimo in corrispondenza delle direzioni di elongazione dei principali fasci di fibre all'interno del voxel (vedi Fig. 5.4).

L'informazione particolareggiata del processo di diffusione all'interno di ciascun voxel offerta dalla tecnica Q-Ball fornisce informazioni determinanti per la corretta trattografia di aree interessate da configurazioni di fiber crossing. Ciò permette di ricostruire gli intricati incroci di fibre neuronali che interessano importanti aree funzionali della materia bianca cerebrale, superando i limiti presentati dalla tecnica DTI [38].

²La tecnica di triangolazione consiste nel collegare un punto, P , dello spazio con i suoi “primi vicini” in maniera ricorsiva, ovvero i punti per i quali P rappresenta il punto più vicino dei punti già determinati ricorsivamente.

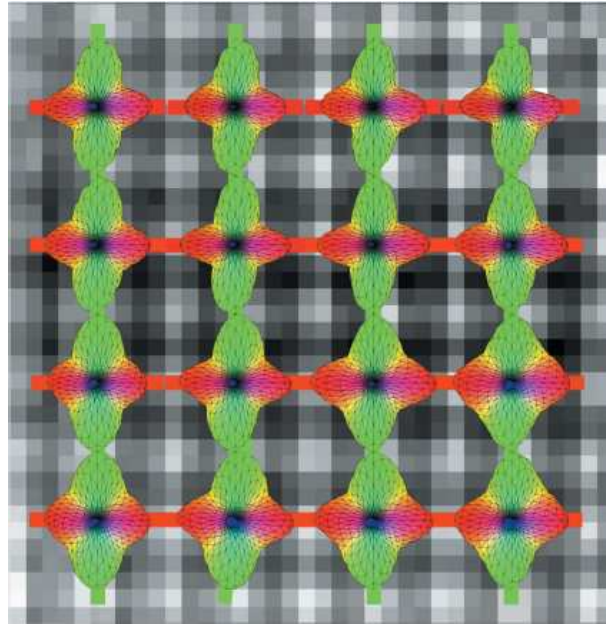


Figura 5.4: **Ricostruzione Q-Ball.** Schema esemplificativo della ricostruzione Q-Ball su una zona di fiber crossing. E' possibile notare le due direzioni principali di diffusione (in verde e in rosso).

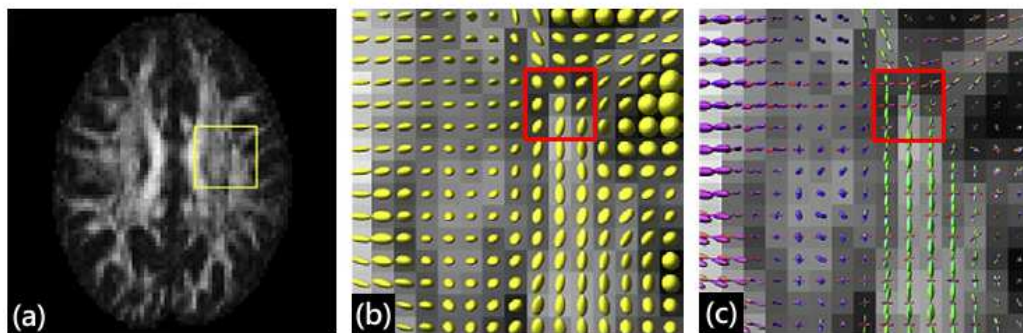


Figura 5.5: **Tecniche di ricostruzione: DTI vs Q-Ball.** (a) Mappa FA di un soggetto sano; (b) ricostruzione tensoriale e rappresentazione tramite ellissoidi di diffusione; (c) ricostruzione non parametrica e rappresentazione tramite “glifi” ODF. Nei riquadri in rosso è possibile osservare le diverse prestazioni delle due tecniche a confronto: mentre la tecnica DTI restituisce una diffusione di tipo planare, la tecnica Q-Ball individua due direzioni di massima diffusione distinte.

La Fig. 5.5 mostra un'analisi comparata delle due tecniche di ricostruzione esaminate: la DTI e il Q-Ball. Nel riquadro evidenziato è possibile notare come la ricostruzione tramite la tecnica non parametrica individui diverse direzioni principali di diffusione, al contrario della tecnica tensoriale.

La capacità d'individuazione delle direzioni principali di diffusione della tecnica Q-Ball è sensibilmente ridotta dall'intensità del campo magnetico applicato. La Fig. 5.6 riporta, a titolo esemplificativo, la ricostruzione Q-Ball della stessa area dell'encefalo effettuata sui dati acquisiti a campi magnetici differenti. Si può notare come la ricostruzione della ODF migliori sensibilmente all'aumentare dell'intensità del campo magnetico applicato [39].

5.2.1 Trattografia Q-Ball

La trattografia di fasci di fibre con i risultati della ricostruzione Q-Ball viene effettuata in maniera analoga al caso tensoriale.

La trattografia Q-Ball per mezzo del metodo deterministico FACT, descritto al § 4.1, segue la falsariga della trattografia DTT. La differenza sostanziale tra le due applicazioni del metodo FACT riguarda la scelta della direzione lungo la quale proseguire il processo di tracciatura. Nel caso di ricostruzione non parametrica, infatti, il metodo FACT seleziona la direzione di proseguimento tra le direzioni principali di diffusione individuate dalla ricostruzione

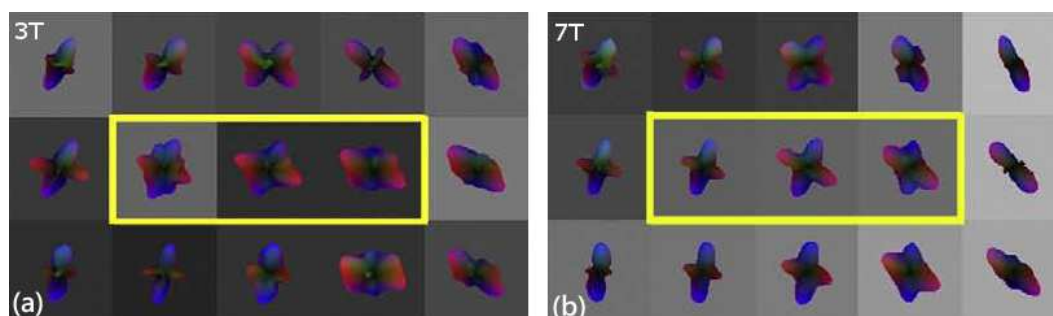


Figura 5.6: **Ricostruzione Q-Ball a diverse intensità di campo magnetico.** Esempi di ricostruzione Q-Ball per due valori di campo magnetico applicato: (a) 3 Tesla e (b) 7 Tesla. Acquisizioni del segnale di diffusione a campi elevati permettono una ricostruzione delle funzioni ODF molto più accurata. Il riquadro evidenzia i voxel in cui si osserva un sensibile miglioramento delle prestazioni della tecnica non parametrica.

Q-Ball, ovvero le direzioni dei massimi locali delle funzioni ODF ricostruite. In particolare, nel passaggio da un voxel a un altro, la direzione del tratto “successivo” viene selezionata tra le direzioni principali di diffusione, in maniera tale che formi l’angolo minore con la direzione del tratto “presente”. Questa procedura garantisce che il processo di tracciatura ricostruisca un fascio in maniera più fluida possibile.

Parte II

Fase sperimentale

Capitolo 6

PIVOH

Come descritto in precedenza, il lavoro di tesi è stato svolto in due fasi distinte: una prima fase durante la quale è stato realizzato un modello sperimentale, e una seconda fase per le acquisizioni e le elaborazioni del segnale di diffusione.

Nel § 6.1 viene descritto in dettaglio la realizzazione del PIVOH, i materiali di costruzione e il procedimento di realizzazione. Il paragrafo § 6.3 riporta le principali procedure di elaborazione dati sviluppate ai fini delle elaborazioni. Infine, nel § 6.4, infine, vengono descritte le differenti fasi di acquisizione ed elaborazione del segnale di diffusione.

6.1 Modello sperimentale

La realizzazione di un modello sperimentale (o *fantoccio*) sul quale effettuare gli esperimenti e le misurazioni nasce dall'esigenza di simulare il comportamento di una particolare grandezza fisica.

La problematica presentata dalla ricostruzione tensoriale in corrispondenza di aree caratterizzate da fasci di fibre con diversi orientamenti (vedi § 5) ha suggerito la realizzazione di un modello sperimentale con zone di eterogeneità intra-voxel, denominato PIVOH (*Phantom with Intra-Voxel Orientation Heterogeneity*) che simulasse la complessità strutturale delle aree dell'encefalo interessate da incroci di fibre neuronali.

La Fig. 6.1 mostra il modello sperimentale sul quale sono state effettuate le



Figura 6.1: PIVOH.

misure di diffusione. Al fine di valutare la ricostruzione dei fasci di fibre per differenti gradi di anisotropia e fiber crossing il PIVOH è stato realizzato in maniera che presentasse più configurazioni (d'ora in poi *strutture*) differenti tra loro per geometrie e materiali di realizzazione. In merito a questi ultimi, l'intero PIVOH è stato realizzato tramite l'utilizzo di materiali amagnetici (plastica, nylon e silicone, in prevalenza). Le strutture di fiber crossing, inoltre, sono state realizzate con fibre di forma e permeabilità tali da realizzare differenti tipologie di anisotropia, quali *ostacolata* e *ristretta*. (vedi § 2.2). Lo scopo di realizzare misure di diffusione ha reso necessaria la completa immersione in acqua delle strutture realizzate.

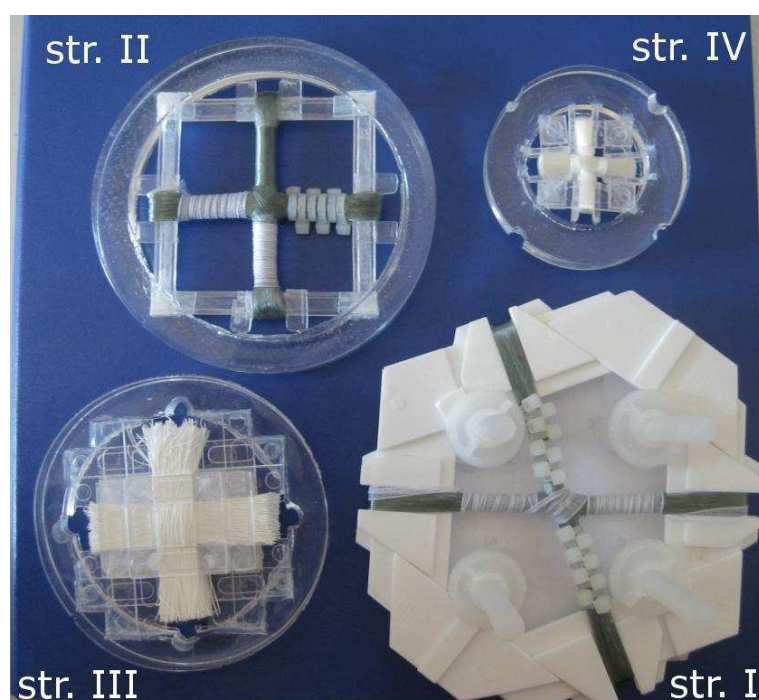


Figura 6.2: Strutture di fiber crossing.

<i>str.</i>	<i>materiale</i>	<i>diametro</i> (μm)	<i>crossing</i> (<i>gradi</i>)	<i>lato zona</i> <i>crossing</i> (<i>mm</i>)	<i>lato</i> <i>interstizio</i> (μm)
I	nylon	200	77	8	$\simeq 35$
II	nylon	200	90	8	$\simeq 35$
III	polisulfone	180 - 230	90	12	-
IV	nylon	60	90	6	$\simeq 10$

Tabella 6.1: **Caratteristiche strutturali delle strutture di fiber crossing.** Le str. I, II e IV sono realizzate con fibre di nylon (impermeabile), mentre per la str. III sono state utilizzate fibre cave in polisulfone (polimero, permeabile) di origine clinica. I valori del diametro riportati per la str. III si riferiscono al diametro interno ed esterno, rispettivamente. Ciascuna struttura presenta una zona di *fiber crossing* di forma pressochè cubica. In tabella viene riportato le dimensioni del lato della zona crossing. L'ultima colonna fa riferimento alle dimensioni degli interstizi realizzati dal compattamento delle fibre (per maggiori dettagli su questo ultimo aspetto si rimanda alla Fig. 6.3).

6.1.1 Descrizione strutturale

Il PIVOH è costituito da quattro differenti *strutture* (abbrev.: *str.*) di fiber crossing, sovrapposte le une sulle altre ed inserite all'interno di un contenitore a tenuta stagna. La Fig. 6.2 mostra le quattro differenti strutture realizzate. In Tab. 6.1 vengono riportate le corrispondenti caratteristiche strutturali.

Le str. I, II e IV, realizzate in fibre di nylon (impermeabile) riproducono una situazione di diffusione *ostacolata*. Tali strutture sfruttano telai rigidi che svolgono il ruolo di supporto per l'avvolgimento delle fibre. Al fine di valutare le prestazioni degli algoritmi di ricostruzione per differenti tipi di fiber crossing, le str. I e II sono state realizzate in maniera tale da presentare due differenti angoli di incidenza tra i rispettivi fasci di fibre. Per riprodurre al meglio le caratteristiche delle fibre neuronali è stata realizzata la str. IV, essenzialmente identica alla str. II, ma con un filo dal diametro sensibilmente inferiore. Al fine di valutare i diversi aspetti strutturali per la realizzazione del PIVOH, si è scelto, infine, di realizzare i supporti con bacchette di plastica di diversa natura, forma e resistenza. L'architettura adottata dà luogo a quattro bracci per ogni configurazione.

Le str. I e II sono state realizzate manualmente, prestando particolare attenzione alla continua adiacenza degli avvolgimenti di fibre. La Fig. 6.3 mostra come il posizionamento delle fibre in maniera adiacente garantisca un interstizio, fra le stesse, di sezione pressoché triangolare il cui lato è all'incirca pari ad $1/3$ del raggio della fibra e assicuri la realizzazione del massimo grado di direzionalità raggiungibile con l'utilizzo di fibre a sezione circolare. L'interstizio realizzato nelle str. I e II con l'adozione di fibre da $200\ \mu m$ risulta avere lato dell'ordine di $30\ \mu m$. Come già accennato, al fine di ridurre ulteriormente le dimensioni dell'interstizio è stata realizzata un'ulteriore struttura di fiber crossing (str. IV) tramite l'uso di una fibra dal diametro di $60\ \mu m$. Ciò ha permesso di raggiungere dimensioni dell'ordine di $10\ \mu m$, paragonabili al *cammino quadratico medio* (vedi § 2.1) delle molecole di acqua durante la fase di acquisizione. Per un'acquisizione con l'applicazione della sequenza PFGSE (vedi § 2.4) con tempi di diffusione, Δ , dell'ordine di alcune decine di millisecondi, l'equazione di Einstein in (2.7) indica, infatti, un cammino

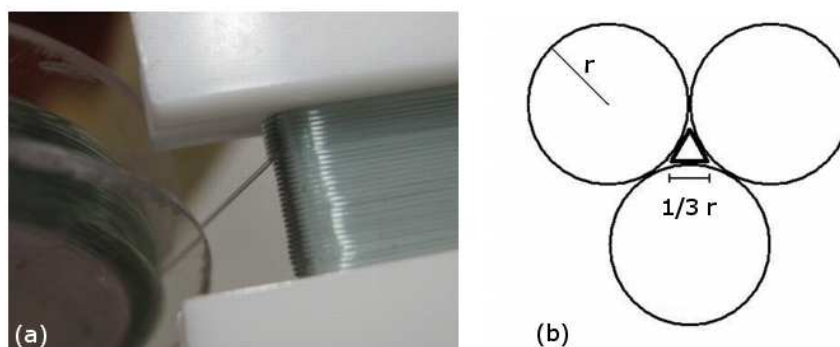


Figura 6.3: **Procedimento di costruzione (str. I e II).** (a) Il procedimento di costruzione delle str. I e II ha richiesto il posizionamento delle fibre in maniera adiacente le une alle altre, in maniera da realizzare il più alto grado di direzionalità; (b) l'adiacenza tra le fibre garantisce un'interstizio tra le stesse di sezione pressochè triangolare, di lato pari ad $1/3$ del raggio delle fibre. Per le str. I e II è stato possibile, pertanto, realizzare interstizi dell'ordine delle decine di micron.

quadratico medio dell'ordine di alcune decine di micron.

L'avvolgimento della str. IV, inoltre, è stato realizzato con una fibra di nylon di lunghezza tale da realizzare una *zona crossing* pressochè cubica di 6 mm di lato al fine di garantire, in fase di acquisizione, la presenza di almeno un voxel (tipicamente cubico, di 3 mm di lato) interamente contenuto in essa. Allo scopo di valutare le tecniche di ricostruzione in situazioni di diffusione ristretta, infine, è stata realizzata una struttura (str. III) tramite l'uso di fibre cave e permeabili. Il compattamento delle fibre, in questo caso, è stato realizzato tramite compressione delle stesse bacchette di plastica che realizzano il telaio portante della struttura. Il procedimento seguito per la realizzazione di questa struttura ha richiesto una particolare attenzione affinché le estremità delle fibre rimanessero aperte, così da permettere il libero transito delle molecole di acqua attraverso di esse (Fig. 6.4).

Le str. I, II e IV sono inserite all'interno di anelli di silicone, realizzati su misura e vincolati alle pareti, che hanno reso possibile la realizzazione modulare del PIVOH. Questa soluzione permette di poter orientare il PIVOH secondo le proprie necessità durante le fasi di acquisizione. La procedura

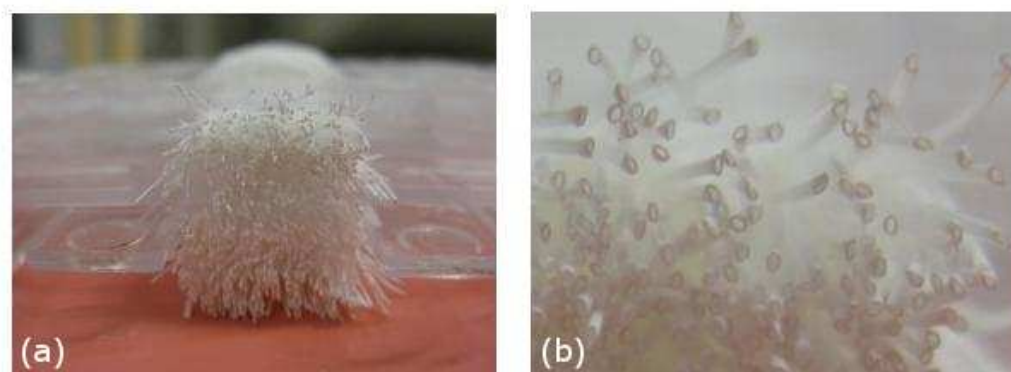


Figura 6.4: **Struttura fibre cave (str. III)**. (a) La costruzione della str. III ha richiesto particolare attenzione affinché non si chiudessero le estremità delle fibre cave così da permettere il transito delle molecole di acqua attraverso le estremità stesse; (b) particolare delle estremità delle fibre cave.

adottata, inoltre, garantisce l'esatta corrispondenza delle *zone crossing* di ciascuna struttura, risultando dislocate lungo l'asse centrale del PIVOH ed equidistanti dalle pareti laterali dello stesso.

Il contenitore all'interno del quale sono assicurate le configurazioni è interamente realizzato in poliver, materiale simile al più noto plexiglass che garantisce diamagnetività e facilità di lavorazione. Le pareti del contenitore sono costituite da pannelli da 6 mm di spessore, realizzati su misura e accuratamente rifiniti per una perfetta adesione a secco reciproca. La motivazione di tale accorgimento risiede nella procedura di allagamento a vuoto del PIVOH (vedi paragrafo successivo). Per garantire ulteriormente la tenuta stagna del contenitore sono state poste alcune bacchette dello stesso materiale delle pareti alle giunzioni dei pannelli così da estendere la superficie di adesione tra gli stessi. Sul pannello superiore del contenitore sono state poste due valvole a tenuta stagna per effettuare le operazioni di allagamento. L'acqua utilizzata, infine, è stata sottoposta ad un processo di distillazione per ridurre al minimo l'eventuale presenza in soluzione di sostanze paramagnetiche che potessero alterare il segnale NMR.

Una semplice strumentazione inserita all'interno del PIVOH fa da corredo all'intero modello sperimentale. La strumentazione è composta da un ter-

mometro per il rilevamento della temperatura dell'acqua al momento dell'acquisizione, un manometro artigianale per il controllo della pressione interna al PIVOH durante la fase di allagamento ed, infine, un paio di livelle a bolla planari per il corretto orientamento del PIVOH sul lettino di acquisizione. Il manometro artigianale è stato realizzato modificando una comune siringa di uso clinico, inserita in una provetta di vetro per poter permettere la lettura dell'indicazione di pressione fino al termine della procedura di allagamento.

Procedura di allagamento a vuoto

La modalità di allagamento del PIVOH tramite una procedura sottovuoto è stata proposta e realizzata come possibile soluzione alla necessità di ridurre al minimo gli artefatti¹ dovuti alla presenza di bolle d'aria.

Volendo adottare un procedimento che inibisse la creazione di bolle d'aria si è scelto di procedere all'esecuzione della fase di allagamento in concomitanza con la realizzazione del vuoto all'interno del PIVOH.

La delicata fase di allagamento è stata eseguita servendosi delle valvole poste sulla parete superiore. In particolare, attraverso una delle due, si è provveduto a decomprimere l'aria all'interno del PIVOH collegando la valvola ad una pompa a vuoto. Il massimo livello di decompressione raggiunto dalla pompa è stato di 500 *mbar* circa (misura effettuata con manometro analogico e ben rivelata dal manometro interno), a fronte di una capacità di decompressione nominale pari a 180 *mbar*. Attraverso la seconda valvola è stata effettuata, durante la fase di decompressione, l'immissione di acqua distillata in maniera controllata mediante un regolatore manuale di origine clinica.

¹Le bolle di aria sono sede di interfacce di suscettività magnetica che condizionano fortemente il segnale NMR. Per ridurre al minimo questo effetto diversi team di ricercatori hanno adottato strategie differenti per la realizzazione di fantocci finalizzati a misure di anisotropia [40] [41] [42] [43] [44] [45] [46]. Alcune di queste sono basate esclusivamente sulla rimozione delle particelle di aria rimaste intrappolate tra le fibre durante la fase di allagamento. L'adozione di un bagnetto ad ultrasuoni, ad esempio, mira a rimuovere le bolle d'aria residue tramite l'applicazione di onde meccaniche ad ultrasuoni; l'effetto provocato sembra ridurre sensibilmente la presenza di aria residua tra le fibre. Altre soluzioni sono mirate all'eliminazione del problema alla sua origine, come la completa realizzazione dei fantocci sott'acqua.

6.2 Acquisizione del segnale di diffusione

I parametri da impostare in una generica acquisizione MRI si possono schematicamente suddividere in due classi: quelli prettamente geometrici, che individuano il volume da indagare e le dimensioni dell'immagine in uscita², e quelli specifici della particolare sequenza di acquisizione adottata³. In particolare, la prima classe prevede: la scelta del numero di slice nelle quali suddividere il volume da indagare, la scelta della distanza tra slice adiacenti (slice thickness), l'individuazione del campo di vista (FOV) ed, infine, l'indicazione del numero di passi con cui campionare il K-spazio lungo le due dimensioni corrispondenti. Quest'ultimo parametro determina implicitamente le dimensioni dell'immagine finale, espresse in pixel (*risoluzione*).

I parametri legati alla particolare sequenza di acquisizione, invece, regolano le caratteristiche degli impulsi RF utilizzati per l'eccitazione del campione, le specifiche dei gradienti di diffusione e la tipologia di ricostruzione dell'immagine. In particolare, è richiesta l'introduzione di parametri quali il *tempo di ripetizione*, TR, il *tempo di eco*, TE, il numero di direzioni di applicazione dei gradienti, il numero di impulsi necessari alla lettura del K-space (EPI, multi-shot, etc...) e il numero di *ripetizioni* dell'acquisizione (*Number Of Excitation*, NEX) finalizzate ad un miglioramento del rapporto S/N dell'immagine (vedi Appendice D).

Per l'applicazione di sequenze di acquisizione per pesature in diffusione del segnale (come la PFGSE) bisogna introdurre, inoltre, le caratteristiche dei gradienti di diffusione (vedi § 2.4). Il tomografo utilizzato per le acquisizioni è in grado di applicare gradienti di campo magnetico di intensità pari a 21 mT/m . Le informazioni temporali dei gradienti di diffusione impiegati (vedi § 2.4) vengono inserite tramite l'impostazione diretta del *b-value*, definito nella (2.21).

²vedi "Localizzazione spaziale" in Appendice B.

³vedi § 2.4 e "Sequenza *Spin Eco*" in Appendice A.

6.3 Pre-elaborazione

L'elaborazione dei dati è stata principalmente svolta tramite la realizzazione di un programma nel linguaggio Matlab (MATrix LABoratory).

Il programma realizzato elabora le misure effettuate dal sistema di acquisizione ed implementa gli algoritmi di ricostruzione tensoriale e altre elaborazioni dati descritte nei paragrafi successivi.

In questo paragrafo verrà illustrata la procedura di pre-elaborazione (o *pre-processing*) dei dati. Questa procedura è stata realizzata al fine di ottimizzare i tempi di esecuzione del programma, riducendo al minimo i costi computazionali.

Solitamente, la determinazione del FOV e del numero di slice in fase di acquisizione di un'immagine MRI viene effettuata in maniera tale da comprendere interamente il corpo in esame⁴. Ciò comporta, tuttavia, l'acquisizione del segnale NMR da regioni del volume indagato che ricadono fuori dall'oggetto di interesse. L'immagine ricostruita, pertanto, contiene delle aree fuori dal segnale⁵ al quale non si è interessati.

Al fine di ridurre i tempi di elaborazione, si è scelto di selezionare, per ciascuna immagine, le aree corrispondenti al segnale e di scartare le restanti aree. Ciò ha comportato una significativa riduzione dei costi computazionali del programma.

Valore *soglia* e immagine *maschera*

Un'immagine rappresentata in *scala di grigi* consiste nella visualizzazione di una matrice di pixel i cui valori di intensità sono definiti da una matrice di numeri, interi positivi. La creazione di un'immagine viene realizzata tramite la definizione di una corrispondenza tra l'intervallo di valori presenti nella matrice e un set di valori di intensità luminosa (*livelli di grigio*) utilizzati per

⁴vedi "Localizzazione spaziale" in Appendice B.

⁵Nell'ambito della elaborazione di immagini, il termine "segnale" indica la zone dell'immagine corrispondente all'oggetto di interesse. Per un'immagine neurologica, pertanto, il segnale è rappresentato dall'encefalo del paziente, mentre per un'immagine di un modello sperimentale il segnale può essere rappresentato da tutte o alcune parti che lo compongono.

la visualizzazione dell'immagine. Tipicamente, questa corrispondenza viene scelta in maniera tale da associare valori di intensità minima (nero) e massima (bianco) ai valori della matrice minimo e massimo, rispettivamente. La corrispondenza sopra descritta, solitamente lineare, associa intensità intermedie ai restanti pixel dell'immagine.

La procedura di discriminazione delle aree di un'immagine corrispondenti al segnale è stata effettuata tramite la creazione di una *maschera*. I valori logici ("0", "1") della maschera sono determinati in maniera tale che corrispondano, rispettivamente, all'assenza o alla presenza del segnale nel pixel corrispondente.

Il processo di creazione di una maschera prevede la preventiva individuazione di un valore limite, detto valore *soglia*, all'interno dell'intervallo dei valori della matrice che costituisce l'immagine originaria, e la successiva definizione di una condizione numerica sul valore soglia e il livello di grigio di ciascun pixel dell'immagine. Ciascun valore logico della maschera corrisponde all'esito negativo o positivo della verifica della condizione definita (tipicamente una condizione di limite inferiore o superiore). Pertanto, effettuando le elaborazioni sui pixel corrispondenti ad uno solo dei valori della maschera (tipicamente il valore unitario) è possibile restringere l'analisi ad aree specifiche dell'immagine.

In un'immagine neurologica, il segnale è rappresentato solitamente da aree *iper-intense*, ovvero corrispondenti ad elevati valori di livelli di grigio. La creazione di una maschera, pertanto, richiede una condizione di limite inferiore sul valore soglia: le elaborazioni vengono eseguite esclusivamente sulle aree dell'immagine corrispondenti a pixel con livelli di grigio superiore al valore soglia.

Nel presente lavoro di tesi, il segnale è rappresentato dai fasci di fibre che costituiscono le strutture del PIVOH. A causa della ridotta presenza di molecole di acqua all'interno dei voxel corrispondenti alle fibre, il segnale NMR rivelato risulta sensibilmente inferiore al segnale proveniente dai voxel corrispondenti all'acqua libera. La restrizione delle elaborazioni al solo segnale, pertanto, richiede una condizione di limite superiore sul valore soglia: l'esecuzione delle elaborazioni avviene, pertanto, sui pixel corrispondenti a livelli di grigio inferiori al valore soglia.

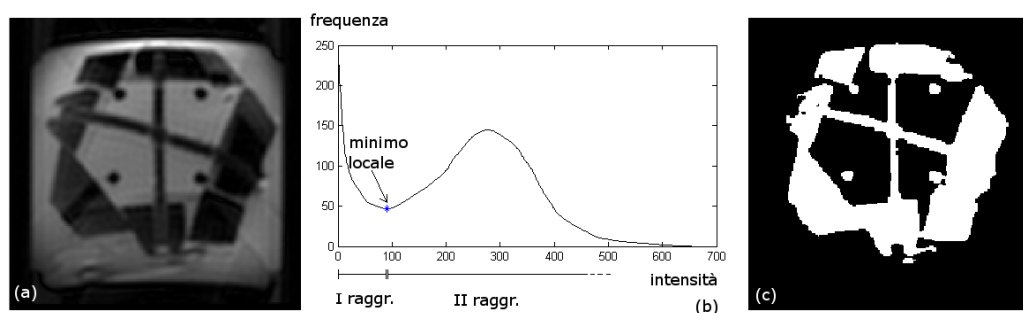


Figura 6.5: **Determinazione del valore soglia e della maschera.** (a) Immagine pesata in diffusione della str. I; (b) andamento delle frequenze dei livelli di grigio e identificazione del valore soglia con il minimo locale; (c) maschera determinata filtrando l'immagine pesata in diffusione con il valore soglia individuato.

Il valore soglia di ciascuna immagine è stato determinato a partire dallo studio delle frequenze dei livelli di grigio corrispondenti. La Fig. 6.5(a) mostra, a titolo esemplificativo, l'immagine corrispondente all'acquisizione del segnale sulla str. I, mentre la Fig. 6.5(b) riporta il corrispondente andamento delle frequenze dei livelli di grigio. Si può notare come l'immagine sia costituita principalmente da zone di intensità differenti: intensità elevata in corrispondenza dell'acqua libera e intensità ridotta in corrispondenza della struttura e delle aree esterne al PIVOH (*sfondo*). Questa situazione comporta una distribuzione delle frequenze dei livelli di grigio attorno a due valori principali: un raggruppamento intorno al valore nullo del livello di grigio, corrispondente alle aree del segnale e dello sfondo, e un raggruppamento attorno ad un valore di livello di grigio intermedio, corrispondente alle aree dell'acqua libera. Questo andamento delle frequenze ha suggerito l'identificazione di un valore soglia con il livello di grigio corrispondente alla posizione del *minimo locale* dell'andamento in Fig. 6.5(b), in maniera tale da separare i due raggruppamenti. La procedura sopra descritta ha portato alla determinazione della maschera mostrata in Fig. 6.5(c).

Al fine di ottimizzare i tempi di elaborazione, il programma realizzato provvede, per ciascuna immagine, ad una iniziale determinazione automatica del valore soglia e ad una successiva richiesta di conferma delle soglie determinate, tramite la visualizzazione delle maschere corrispondenti.

Incremento *relativo* e soglia *mobile*

In Fig. 6.5(c) è possibile notare l'esclusione di aree dell'immagine prossime al segnale (si vedano, in particolare, le aree prossime alla zona di fiber crossing). Questo comportamento rappresenta un effetto indesiderato poichè potrebbe comportare la perdita di informazione. Pertanto, il posizionamento del valore soglia sul minimo locale dell'andamento in Fig. 6.5(b) risulta inadeguato. Il problema appena descritto suggerisce un incremento del valore soglia, in maniera tale che il processo di creazione della maschera non escluda le aree dell'immagine prossime al segnale. L'entità di tale incremento, tuttavia, dipende dal particolare distribuzione dei livelli di grigio di ciascuna immagine. Infatti, gli andamenti delle frequenze dei livelli di grigio corrispondenti ad immagini differenti possono essere molto diversi (vedi Fig. 6.6).

Al fine di determinare il valore soglia di ciascuna immagine in maniera

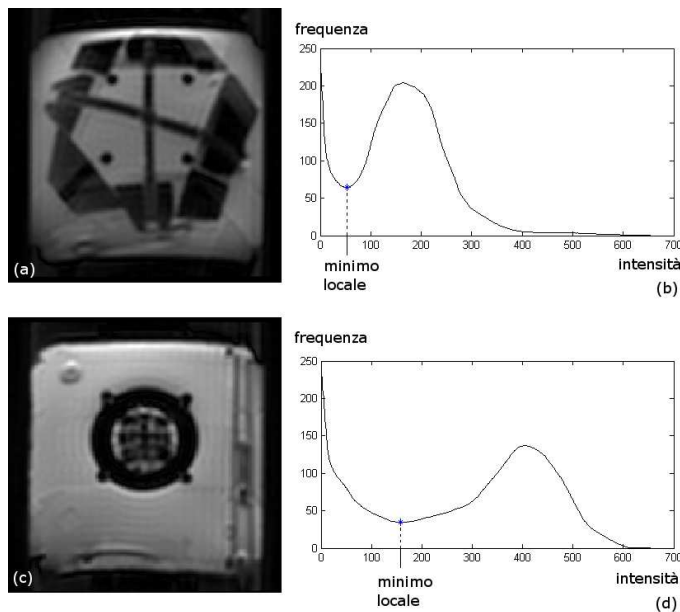


Figura 6.6: **Incremento *relativo* automatico.** La determinazione del valore soglia è strettamente legata alla particolare immagine in esame ((a) e (c)). Ciascuna immagine, infatti, presenta un proprio andamento delle frequenze dei livelli di grigio, ((b) e (d)). Il minimo locale, pertanto, corrisponde ad un livello di grigio molto diverso da immagine ad immagine. L'algoritmo realizzato e illustrato nel testo procede alla determinazione automatica del valore soglia per ciascuna immagine del volume indagato.

automatica, è stata realizzata una procedura che determina l'incremento da dare al minimo locale a seconda della corrispondente distribuzione delle frequenze. Tale procedura prevede, per ciascuna immagine, la determinazione della posizione del massimo locale dell'andamento delle frequenze e la determinazione del nuovo valore soglia tramite un incremento *relativo*, ovvero in termini di una frazione dell'intervallo dei livelli di grigio corrispondenti all'intervallo minimo-massimo.

Per selezionare la posizione ottimale del valore soglia all'interno dell'intervallo minimo-massimo, il programma richiede l'introduzione del valore frazionario, *frac*, (valore reale tra 0 e 1) appena descritto. In seguito alla determinazione dei valori soglia delle diverse immagini, il programma permette di variare il posizionamento della soglia (soglia *mobile*) tramite l'impostazione di un nuovo valore per l'incremento relativo.

In Fig. 6.7(a) viene schematizzata la determinazione di tre differenti valo-

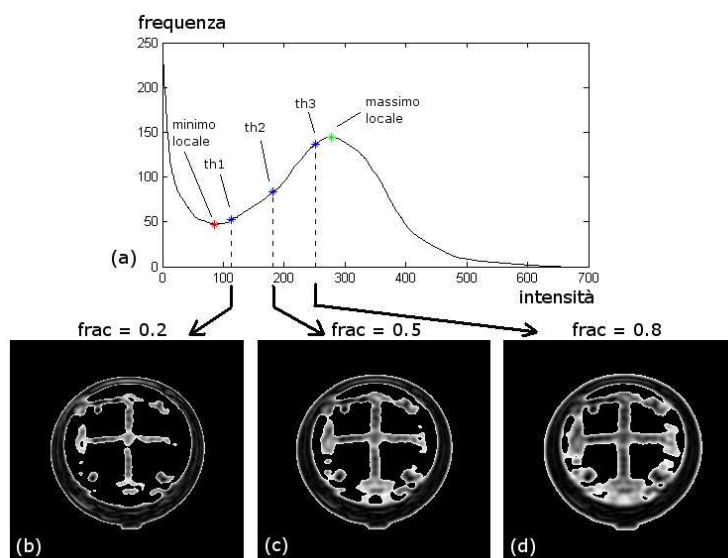


Figura 6.7: **Soglia mobile**. L'identificazione del valore soglia con il minimo locale dell'andamento delle frequenze dei livelli di grigio risulta, a seconda dei casi, inappropriata. Un valore troppo basso per il valore soglia, infatti, implica la perdita di regioni dell'immagine prossime alle fibre. Per ovviare a tale inconveniente, il valore soglia viene posizionato in corrispondenza di un livello di grigio compreso tra il minimo locale e il massimo locale, attraverso la dichiarazione di un valore frazionario, *frac*.

ri soglia ($th1$, $th2$ e $th3$) sull'andamento delle frequenze dei livelli di grigio dell'immagine corrispondente alla str. II. Nella parte inferiore dell'immagine vengono riportati i risultati dell'applicazione sull'immagine originaria delle tre differenti maschere corrispondenti ai tre valori soglia individuati. Risulta evidente che una scelta del valore soglia che riduca sensibilmente il costo computazionale ma che garantisca una buona copertura delle aree di interesse è rappresentata da valori prossimi al valore del picco (Fig. 6.7(d)).

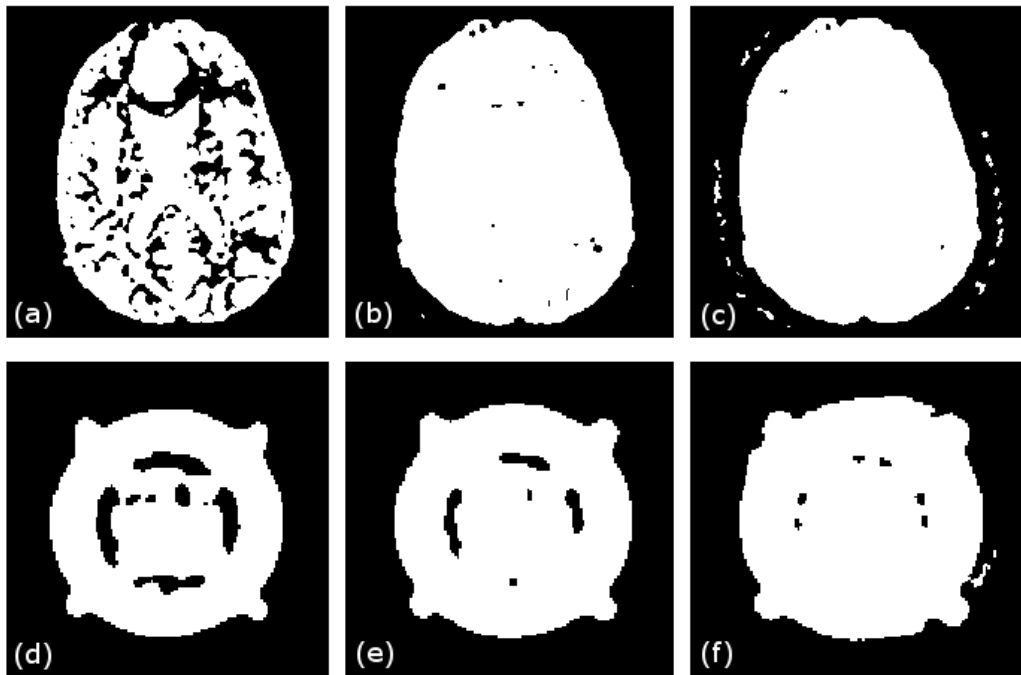


Figura 6.8: **Recupero pixel interni via incremento valore soglia.** Le immagini (a) ed (e) mostrano maschere determinate con l'algoritmo descritto nel testo. Le maschere determinate possono presentare (come in questo caso) pixel interni al corpo da indagare non appartenenti alla maschera. Ciò è dovuto al confronto tra l'intensità del pixel con il valore soglia. Una soluzione al recupero dei pixel interni può essere rappresentata da un incremento del valore soglia. Le immagini (b)-(c) e (f)-(g) mostrano i risultati di questa operazione. L'incremento del valore soglia effettua un recupero parziale dei pixel interni e causa un recupero di pixel anche all'esterno dell'area di interesse.

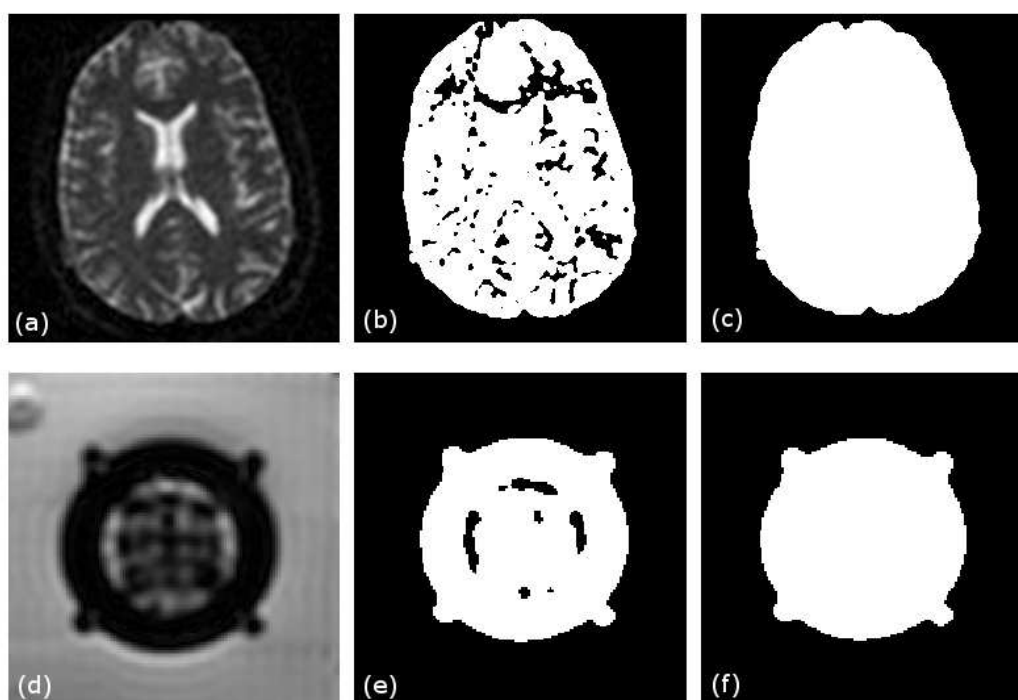


Figura 6.9: **Recupero pixel interni via algoritmo alternativo.** Per superare l'inconveniente presentato dal recupero dei pixel interni via un incremento del valore soglia è stato proposto un algoritmo alternativo. Tale algoritmo, attraverso un'analisi "righe-colonne" delle maschere recupera interamente i pixel interni, senza causare il recupero indesiderato di ulteriori pixel esterni.

Recupero pixel interni

Un'alternativa alla copertura del segnale dell'immagine tramite la determinazione della soglia mobile è stata realizzata tramite il recupero dei pixel interni ad un'area chiusa, risultante dal processo di applicazione del valore soglia. Tale procedura, in realtà, è stata implementata per il recupero di aree interne all'encefalo in immagini clinico-diagnostiche.

La presenza di zone ad elevato contenuto di acqua e ridotta presenza di strutture direzionali fa sì che, seppur all'interno dell'encefalo o del fantoccio, vi siano delle aree che non riescono a verificare la condizione di minimo sul valore soglia scelto. La risoluzione del problema tramite un semplice aumento del valore soglia comporta una sensibile deformazione dell'intera maschera.

La Fig. 6.8 mostra le maschere di due immagini, una neurologica e una corrispondente alla str. IV del PIVOH, per diversi valori soglia. E' possibile nota come la scelta di un valore soglia che recuperi i pixel interni abbia un effetto parziale e, inoltre, recuperi pixel esterni al corpo indagato (vedi Fig. 6.8, (c) e (f)).

Al fine di riempire gli eventuali "vuoti" di una maschera, pertanto, è stato sviluppato un algoritmo in grado di recuperare i pixel interni ad una regione chiusa. La Fig. 6.9 mostra l'applicazione di tale algoritmo su due diverse immagini maschera: il recupero dei pixel interni avviene in maniera totale, senza il recupero di pixel esterni (vedi Fig. 6.9, (c) e (f)).

6.4 Fasi di acquisizione ed elaborazione

Le misure del segnale di diffusione sul PIVOH sono state finalizzate all'approfondimento delle seguenti fasi sperimentali:

I - Ottimizzazione dei parametri della sequenza di acquisizione per pesatura in diffusione tramite lo studio della ricostruzione tensoriale e del rapporto S/N al variare dei parametri;

II - Implementazione della tecnica DTI:

- valutazione delle prestazioni e delle caratteristiche delle differenti strutture di fiber crossing tramite la creazione delle mappe dei principali invarianti rotazionali;
- analisi dei limiti della tecnica di ricostruzione tensoriale tramite l'individuazione delle problematiche della tecnica di trattografia, DTT, in corrispondenza delle zone di fiber crossing;

III - Applicazione della tecnica Q-Ball:

- ricostruzione delle funzioni di diffusione, ODF, tramite l'utilizzo della tecnica di triangolazione per la rappresentazione tridimensionale delle stesse;
- valutazione delle prestazioni delle tecnica non parametrica tramite la tecnica di trattografia per la ricostruzione dei fasci di fibre in corrispondenza delle zone di fiber crossing.

Di seguito vengono riportate le fasi di acquisizione ed elaborazione appena descritte. Le conclusioni tratte al termine della prima fase verranno opportunamente adoperate per l'esecuzione delle fasi successive.

6.4.1 I fase - Ottimizzazione dei parametri di acquisizione

In generale, la scelta dei parametri di una particolare acquisizione determina le principali caratteristiche di un'immagine diagnostica. Per le tecniche di pesatura in diffusione le caratteristiche temporali dei gradienti di diffusione influenzano sensibilmente il segnale NMR acquisito.

L'obiettivo di questa prima fase è stata la determinazione delle caratteristiche ottimali dei gradienti di campo magnetico per acquisizioni del segnale di diffusione. Per quanto descritto al § 6.2, questa indagine si traduce in un'analisi delle acquisizioni al variare del valore del b-value.

La determinazione dell'intervallo ottimale di valori di b-value è stata effettuata, relativamente alla tecnica DTI, tramite l'indagine di due aspetti distinti:

Valutazione della pesatura in diffusione . La maniera in cui i gradienti di diffusione con caratteristiche differenti influenzano l'analisi tensoriale è stata indagata tramite l'individuazione e la successiva valutazione di particolari indici geometrici, legati alla determinazione del tensore di diffusione;

Qualità delle immagini pesate in diffusione . L'attenuazione del segnale acquisito dovuta all'applicazione di un gradiente di campo magnetico influenza la qualità delle immagini DW acquisite (vedi l'espressione (2.23)). Acquisizioni a differenti b-value, quindi, mostreranno diversi livelli di degrado della qualità dell'immagine. Pertanto, ai fini di valutare le caratteristiche delle immagini acquisite è stata svolta una valutazione della qualità delle stesse tramite la stima del loro *rapporto segnale rumore*, *SNR* (vedi Appendice D).

Parametri di acquisizione

Il set di parametri utilizzati per le acquisizioni è mostrato in Tab. 6.2. In particolare, sono riportati i differenti valori di b-value con i quali sono state effettuate le diverse acquisizioni.

parametro di acquisizione	
sequenza di acquisizione:	SE-EPI
numero di gradienti di diffusione:	25
$b - value$ (s/mm^2):	400/800/1000/1200/1600
numero di slice per volume:	28
<i>field of view</i> , FOV:	19 cm
risoluzione immagine:	64×64
<i>slice thickness</i> :	3 mm
dimensioni singolo voxel:	$(2.97 \times 2.97 \times 3) mm^3$
<i>tempo di ripetizione</i> , TR:	11000 ms
<i>tempo di eco</i> , TE:	106 ms
numero di ripetizioni, NEX:	2
temperatura :	22°C

Tabella 6.2: Parametri di acquisizione per la fase di ottimizzazione.

Al fine di poter determinare gli elementi del tensore di diffusione con un buon grado di precisione (vedi § 3.1.1) è stato scelto di effettuare l'acquisizione con un numero di gradienti maggiore di sei.

La scelta dei parametri geometrici dell'acquisizione (*FOV*, *risoluzione* e *slice thickness*), è stata fatta in maniera tale da ottenere un voxel pressochè isotropo, ottimale per elaborazioni e ricostruzioni di fiber tracking.

Ciascuna acquisizione corrispondente ad un determinato valore del b-value è stata effettuata due volte (*NEX*), al fine di ottenere un miglioramento nel rapporto S/N delle immagini.

Valutazione della pesatura in diffusione

La valutazione delle prestazioni della tecnica DTI al variare del b-value è stata effettuata tramite un'analisi volta ad evidenziare l'influenza dell'intensità dei gradienti di diffusione sui risultati della tecnica di ricostruzione tensoriale. A tale scopo è stata effettuata una preventiva analisi sull'andamento dei principali indici di anisotropia al variare del b-value. In seguito, è stata valutata la pesatura in diffusione attraverso l'individuazione e la successiva valutazione di particolari indici geometrici legati agli autovettori del tensore di diffusione.

Come primo aspetto, quindi, è stata svolta un'analisi tensoriale per ciascuna serie di acquisizione corrispondenti ai differenti valori di b-value. Questo ha permesso di indagare sul grado di anisotropia del mezzo in esame al variare dei gradienti di diffusione applicati.

Tramite l'implementazione delle tecniche di analisi tensoriale sono state ricavate, voxel per voxel, le principali direzioni di diffusione dell'acqua, nonché il valore dei principali invarianti rotazionali (MD , RA e FA). Per ciascun invariante rotazionale è stato calcolato il valor medio in corrispondenza dei bracci delle strutture di fibre. In *Fig. 6.10* viene riportato l'andamento degli indici di anisotropia al variare del b-value.

Una prima analisi qualitativa rivela un andamento costante degli invarianti rotazionali per le quattro strutture al variare del b-value, con fluttuazioni non significative. A conferma di ciò, per ciascun invariante è stato effettuato un fit costante dei dati relativi ad ogni struttura. La *Tab. 6.3* riporta il valore del $\tilde{\chi}^2$ ("chi quadro ridotto") relativo ad ogni interpolazione effettuata. I valori del $\tilde{\chi}^2$ per i diversi indici indicano un buon accordo tra i dati e l'ipotesi di andamento costante. Questo andamento rispecchia il comportamento atteso, secondo il quale la stima degli invarianti rotazionali non dipende dalla pesatura in diffusione, se non per l'incertezza associata a ciascuna di essa. Dai grafici, infatti, è possibile notare come gli errori (deviazione standard) associati alle misure subiscano una lieve diminuzione all'aumentare del b-value. La *Tab. 6.3* riporta, inoltre, il valor medio di ciascun invariante per le quattro strutture, ovvero il valore costante restituito da ciascuna interpolazione.

A questo punto dell'analisi è possibile fare le prime osservazioni riguardo le strutture di fibre realizzate.

Le str. I e II (nylon, 200 μm , fiber crossing a 77/90 gradi) mostrano comportamenti simili per ciascuno degli invarianti. I valori degli indici RA e FA, come atteso, risultano molto simili tra loro. Il grado di anisotropia mostrato dalla str. IV (nylon, 60 μm) risulta sensibilmente elevato rispetto alle altre strutture. La str. III (fibre cave, 180 μm di diametro interno), invece, mostra dei valori molto bassi degli indici di anisotropia, RA e FA.

Queste caratteristiche trovano conferma nei valori dell'indice di diffusività. I valori di MD per tutte le strutture mostrano, in generale, una diffusività

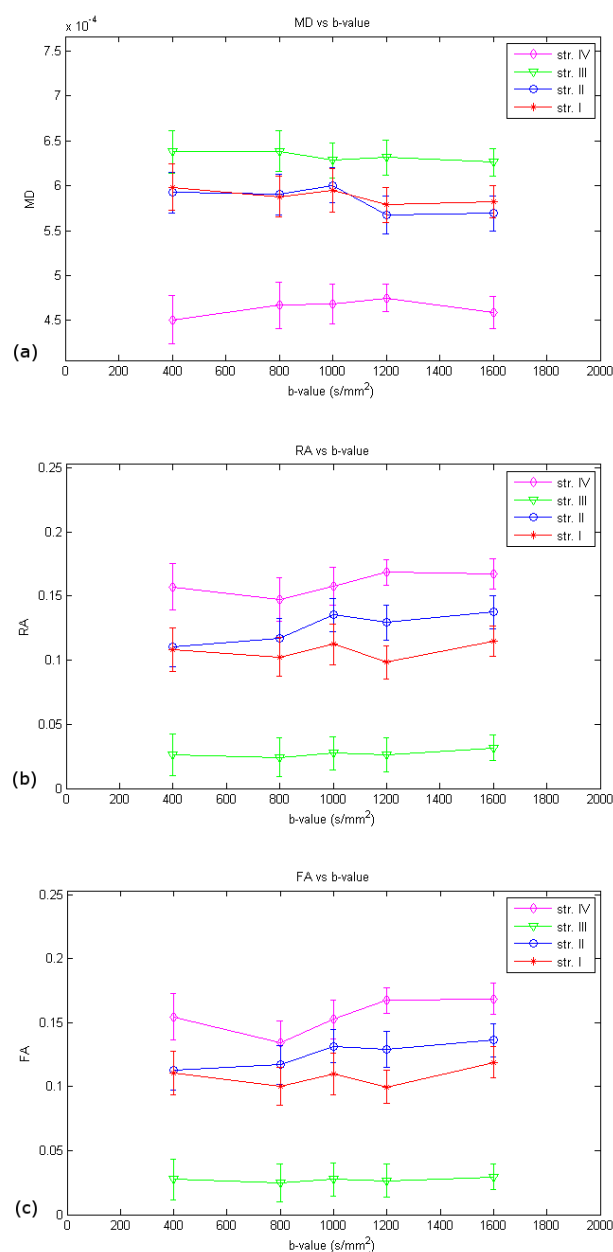


Figura 6.10: **Andamento degli indici di anisotropia al variare del b-value.** (a) *Mean Diffusivity*, MD; (b) *Relative Anisotropy*, RA; (c) *Fractional Anisotropy*, FA. Le str. I e II mostrano comportamenti simili. Gli indici RA e FA risultano molto simili fra loro. La str. IV mostra un valore di FA superiore alle altre strutture, mentre la str. III mostra un basso grado di anisotropia di diffusione.

	str. I		str. II	
	<i>valore medio</i>	$\tilde{\chi}^2$	<i>valore medio</i>	$\tilde{\chi}^2$
MD	$(5.93 \pm 0.08) \times 10^{-4}$	0.2	$(5.77 \pm 0.08) \times 10^{-4}$	0.3
RA	0.114 ± 0.005	0.2	0.126 ± 0.005	0.3
FA	0.116 ± 0.005	0.2	0.128 ± 0.006	0.3
	str. III		str. IV	
	<i>valore medio</i>	$\tilde{\chi}^2$	<i>valore medio</i>	$\tilde{\chi}^2$
MD	$(6.37 \pm 0.07) \times 10^{-4}$	0.17	$(4.62 \pm 0.11) \times 10^{-4}$	0.3
RA	0.027 ± 0.003	0.14	0.159 ± 0.005	0.2
FA	0.025 ± 0.003	0.13	0.156 ± 0.005	0.3

Tabella 6.3: **Valori medi degli indici di anisotropia al variare del b-value.** Per ciascun invariante è stato calcolato il valor medio attraverso un fit costante dell'andamento mostrato in Fig. 6.10. Per ciascun fit viene inoltre riportato il valore del $\tilde{\chi}^2$.

sensibilmente inferiore rispetto al valore di diffusività dell'acqua libera alla stessa temperatura delle acquisizioni effettuate ($D = 2.1 \times 10^{-3} \text{mm/s}^2$, $T = 22^\circ\text{C}$). A causa delle diverse dimensioni delle fibre utilizzate, è possibile, inoltre, osservare una differenza nei valori di MD per le varie strutture e avere una controprova del comportamento degli indici di anisotropia. La str. IV, in particolare, mostra una diffusività inferiore alle altre strutture, mentre la str. III mostra un comportamento opposto.

Come già accennato in precedenza, la valutazione della pesatura in diffusione sui risultati della tecnica tensoriale ha richiesto l'individuazione di un particolare indice geometrico legato all'autovettore principale del tensore di diffusione.

Ipotizzando un modello gaussiano per il processo di diffusione in un mezzo anisotropo la probabilità che una molecola subisca uno spostamento $\mathbf{R}(x, y, z)$ nell'intervallo di tempo t presenta una distribuzione normale tridimensionale:

$$P(x, y, z; t) = \frac{1}{2\pi\sigma_x(t)\sigma_y(t)\sigma_z(t)} e^{\left\{-\frac{1}{2}\left[\left(\frac{x}{\sigma_x(t)}\right)^2 + \left(\frac{y}{\sigma_y(t)}\right)^2 + \left(\frac{z}{\sigma_z(t)}\right)^2\right]\right\}} \quad (6.1)$$

dove le quantità $\sigma_x(t)$, $\sigma_y(t)$ e $\sigma_z(t)$ rappresentano le larghezze della distribu-

zione normale all'istante t lungo gli assi di riferimento. La direzione lungo la quale la larghezza della distribuzione gaussiana di probabilità risulta massima viene denominata "direzione principale di diffusione". Tale direzione può essere considerata come il "valore vero" a cui tende la stima dell'autovettore $\boldsymbol{\varepsilon}_1$, associato all'autovalore principale, λ_1 , del tensore di diffusione. Ipotizzando che le larghezze σ_x , σ_y e σ_z presentino la stessa dipendenza dal tempo (circostanza legata all'invarianza temporale della struttura tissutale), la direzione principale di diffusione rimane la stessa ad ogni istante di tempo.

Il metodo proposto si basa sulla valutazione della precisione con la quale l'analisi tensoriale riesce ad inferire la direzione principale di diffusione dell'acqua tramite la stima dell'autovettore $\boldsymbol{\varepsilon}_1$. In Fig. 6.11(a) viene riportata la rappresentazione tramite ellissoidi dell'analisi tensoriale effettuata su un particolare di una delle strutture del PIVOH, mettendo in evidenza le direzioni degli autovettori principali. A partire dai risultati dell'analisi tensoriale è stato individuato e proposto un parametro geometrico collegato alla stima dell'autovettore $\boldsymbol{\varepsilon}_1$, denominato *alpha* (vedi schema in Fig. 6.11(b)). Il parametro *alpha* rappresenta l'angolo compreso tra la direzione dell'autovettore, $\boldsymbol{\varepsilon}_1$, e la direzione principale di diffusione dell'acqua nella regione considerata. In altre parole, rappresenta l'errore commesso dalla tecnica DTI nella determinazione della direzione principale di diffusione. Pertanto, tanto più il valore di *alpha* risulta piccolo, tanto più la stima della direzione principale di diffusione dell'acqua si avvicina a quella reale.

A questo punto dell'analisi, per proseguire con la determinazione e la valutazione del parametro *alpha* è stato necessario fare un'assunzione sulla direzione principale di diffusione. Tale assunzione consiste nell'identificazione della direzione principale di diffusione con la direzione di elongazione dei fasci di fibre che costituiscono i bracci delle strutture di fiber crossing⁶. Per la

⁶Questo passaggio euristico rappresenta uno dei motivi fondamentali per cui viene realizzato un modello sperimentale sul quale effettuare le acquisizioni. Una volta realizzato il modello sperimentale, infatti, la valutazione di una grandezza fisica (nel caso specifico la direzione principale di diffusione) può essere inferita a partire dai criteri di realizzazione del modello stesso, i quali costituiscono un insieme di conoscenze, necessariamente vere benchè determinate "a priori", che permettono la prosecuzione dell'esperimento.

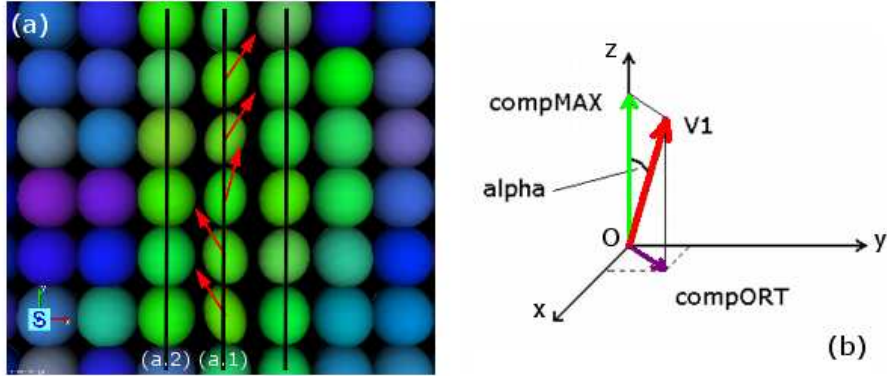


Figura 6.11: **Parametro alpha.** (a) Rappresentazione della determinazione delle direzioni di massima diffusione tramite ricostruzione tensoriale lungo uno dei bracci della str. II. Confrontando la ricostruzione della diffusione per le fibre in (a.1) e (a.2) è possibile osservare l'effetto di "volume parziale" (*partial volume effect* [47] [48]) che interessa le fibre in (a.2). Gli ellissoidi corrispondenti alla diffusione di quest'ultime, infatti, mostrano una minore eccentricità rispetto alle fibre in (a.1). Ciò è dovuto al fatto che, a differenza di quanto accade per i voxel corrispondenti a (a.1), i voxel corrispondenti a (a.2) ricadono in parte sulle fibre del fascio e in parte in acqua libera, risultando in una riduzione nel grado di anisotropia di diffusione corrispondente; (b) schema descrittivo del parametro geometrico *alpha*. Il parametro *alpha* corrisponde all'angolo formato dall'autovettore ϵ_1 del tensore di diffusione e la reale direzione principale di diffusione del mezzo.

definizione del parametro *alpha* è stata determinata la componente, $comp_{\parallel}$, dell'autovettore ϵ_1 parallela alla direzione principale di diffusione (ovvero dei bracci delle strutture). Dal momento che alcuni bracci delle diverse strutture si sviluppano lungo le direzioni degli assi del sistema di riferimento del laboratorio, in questi particolari casi la componente $comp_{\parallel}$ corrisponde alla componente massima dell'autovettore ϵ_1 .

L'angolo *alpha* tra l'autovettore ϵ_1 (di modulo unitario), e la direzione principale di diffusione dell'acqua, pertanto, può essere definito come:

$$alpha = \arccos\left(\frac{comp_{\parallel}}{|\epsilon_1|}\right) = \arccos(comp_{\parallel}) \quad (6.2)$$

In Fig. 6.12 vengono riportate le mappe del parametro *alpha* relative alla str. IV (fibra di nylon da $60 \mu m$) per due valori distinti del b-value. Un esame qualitativo delle mappe mostra come il valore del parametro *alpha*

in corrispondenza dei fasci di fibre sia sensibilmente inferiore rispetto alle zone circostanti, rendendo riconoscibile la sagoma “a croce” dei fasci di fibre della struttura. La Fig. 6.13 riporta l’andamento del parametro α al variare del b-value, valutato effettuando la media su aree dell’immagine (*Region of Interest*, ROI) in corrispondenza dei bracci delle strutture. L’attesa diminuzione del parametro α all’aumentare del b-value, e quindi il miglioramento nella determinazione della direzione principale di diffusione, sembra non trovare riscontro nell’analisi effettuata. Esaminando in dettaglio il procedimento adottato, si è visto che la determinazione del parametro α dipende fortemente dalla particolare scelta della ROI. Considerando una generica ROI che, oltre alla regione corrispondente alle fibre, contiene anche aree relative all’acqua libera circostante, il valore del parametro α corrispondente a queste ultime è sensibilmente più elevato rispetto a quello corrispondente alle fibre. Ciò è dovuto al fatto che, in corrispondenza di fasci di fibre, l’errore con il quale si determina la direzione di massima diffusione è sensibilmente minore rispetto a zone corrispondenti all’acqua libera. Effettuando una semplice media “aritmetica” dei valori di α corrispondenti alla ROI selezionata, pertanto, si rivelerà decisivo e predominante il contri-

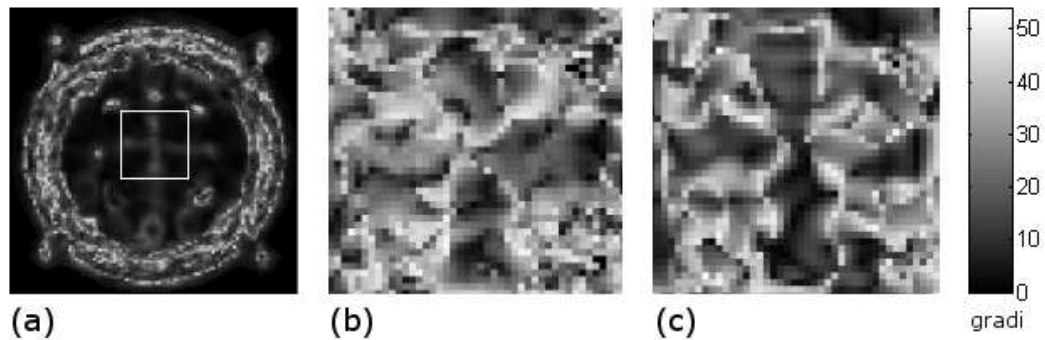


Figura 6.12: Mappe del parametro α per due diversi valori di b-value: (b) 400 s/mm^2 ; (c) 1600 s/mm^2 . L’area indagata è individuata dal riquadro in (a). Il parametro α in corrispondenza dei fasci di fibre risulta sensibilmente inferiore rispetto alle zone circostanti, rendendo riconoscibile la sagoma “a croce” dei fasci di fibre della struttura. Da un’analisi qualitativa, inoltre, la valutazione del parametro α risulta più accurata per il valore di b-value più elevato, mostrando come una maggiore pesatura in diffusione comporti una migliore stima delle direzioni di massima diffusione.

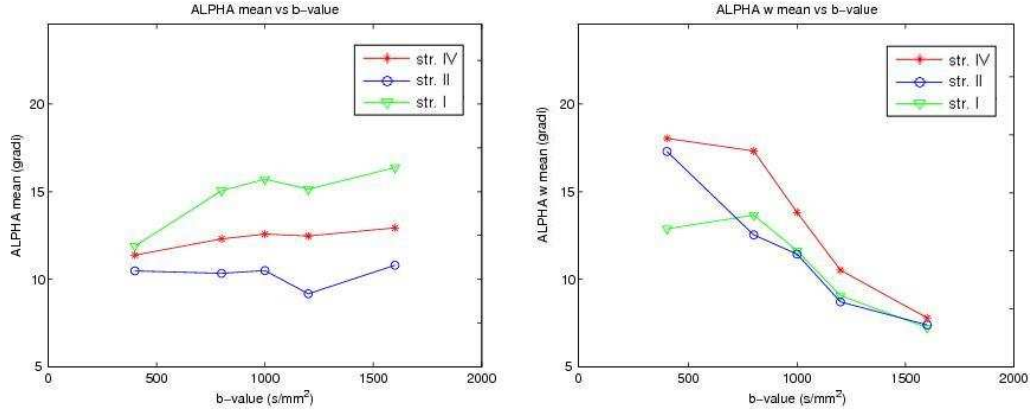


Figura 6.13: Andamento dei parametri α e α_w al variare del b-value. (a) L'andamento del parametro α non mostra un comportamento condiviso tra le strutture in esame; (b) il procedimento di pesatura tramite le mappe di FA (vedi descrizione nel testo) evidenzia una determinazione dell'angolo α più accurata all'aumentare del b-value.

buto proveniente dai voxel in acqua libera, rispetto ai voxel corrispondenti ai fasci di fibre. Poichè è in questi ultimi che è conservata l'informazione sulla precisione di determinazione della direzione principale di diffusione, è stata effettuata un'ulteriore analisi al fine di dare maggior peso ai voxel corrispondenti alle fibre, piuttosto che a quelli in acqua libera. Si è scelto, pertanto, di utilizzare il valore dell'invariante FA di ciascun voxel della ROI come matrice dei pesi per i valori di α . Ciò ha portato alla determinazione, per ciascuna ROI individuata, di un parametro α_w espresso come segue:

$$\alpha_w = \frac{\sum_i FA_i \times \alpha_i}{\sum_i FA_i} \quad (6.3)$$

dove l'indice i indica l' i -esimo voxel appartenente alla ROI individuata. Il parametro α_w , pertanto, permette di valutare l'andamento della precisione di determinazione della direzione principale di diffusione al variare del b-value. Tale andamento è riportato in Fig. 6.13(b).

Qualità delle immagini pesate in diffusione

Il rapporto segnale-rumore (*Signal to Noise Ratio*, SNR) delle immagini pesate in diffusione è stato stimato tramite la formula⁷:

$$SNR = \frac{\langle S \rangle}{\sigma_{noise}} \quad (6.4)$$

dove la quantità $\langle S \rangle$ è stata determinata tramite il valor medio del “segnale” calcolato all’interno di una ROI in corrispondenza delle fibre, mentre la quantità σ_{noise} è stata stimata tramite la deviazione standard dei valori di una ROI selezionata all’esterno delle strutture, in corrispondenza dell’acqua libera.

La stima del rapporto S/N su immagini pesate in diffusione ha richiesto l’adozione di una strategia alternativa alla semplice elaborazione su singola immagine. In particolare, dovendo valutare la qualità delle immagini in corrispondenza di un determinato valore di b-value, ci si è imbattuti sul problema rappresentato dalla particolare scelta delle immagini pesate in diffusione sulle quali effettuare la stima del rapporto S/N. Infatti, l’applicazione di gradienti di diffusione lungo diverse direzioni dello spazio fa sì che le immagini corrispondenti presentino un segnale che dipende dal particolare gradiente applicato. Per tenere conto di questo effetto, la scelta della ROI corrispondente al segnale (vedi § 6.3) è stata effettuata su una particolare coppia di immagini, corrispondente ad applicazioni complementari del gradiente di diffusione: a tal fine è stata scelta una prima immagine in cui la direzione di applicazione del gradiente coincidesse con la direzione di elongazione delle fibre di nylon, ed una seconda immagine in cui la direzione del gradiente risultasse perpendicolare ad essa⁸. Infine, il segnale adoperato per la stima del rapporto S/N di ciascuna struttura di fiber crossing è stato valutato effettuando una media aritmetica tra i segnali corrispondenti alle due immagini pesate in diffusione individuate.

⁷Per la definizione del rapporto S/N e per la sua dipendenza dai parametri di acquisizione nella tecnica MRI si veda l’Appendice D.

⁸L’individuazione della serie di immagini corrispondenti all’applicazione di gradienti lungo particolari direzioni è avvenuta tramite indagine diretta del file, in dotazione ai centri di ricerca, contenente i coefficienti dei gradienti di diffusione adottati dal particolare scanner RM adoperato.

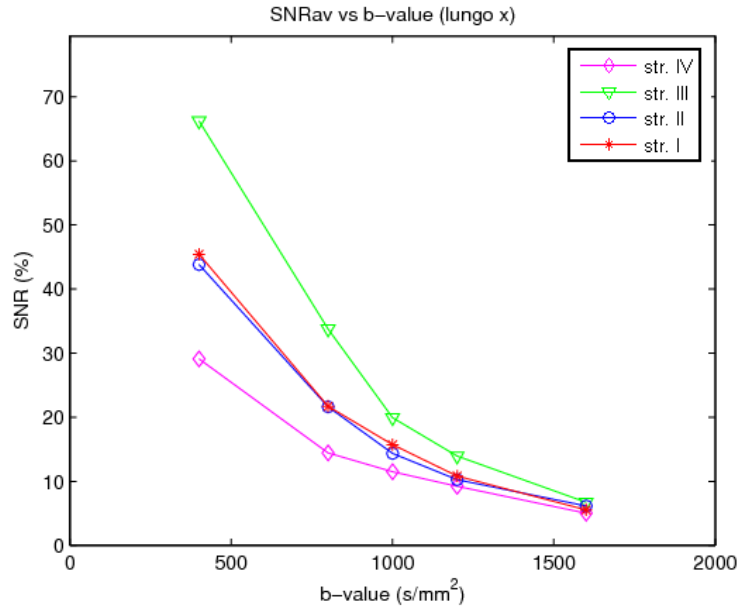


Figura 6.14: **Andamento del rapporto S/N in funzione del b-value.** Il rapporto S/N diminuisce sensibilmente all'aumentare del b-value. Questo comportamento è dovuto alla elevata pesatura in diffusione che si realizza per alti valori di b-value.

L'andamento del rapporto S/N delle diverse strutture di fiber crossing al variare del b-value riportato in *Fig. 6.14* mostra la generale diminuzione del rapporto S/N all'aumentare del b-value, per tutte le strutture interne al PIVOH. Questo comportamento, principalmente dovuto alla generale diminuzione del segnale all'aumentare del b-value, fornisce una controprova della dipendenza del segnale NMR dalla particolare applicazione dei gradienti di diffusione (vedi la (2.27)).

Discussione risultati

Il grafico riportato in *Fig. 6.13* al termine della prima analisi mostra un andamento del parametro α_w inversamente proporzionale al valore del b-value della corrispondente serie di acquisizione. Questo comportamento del parametro α_w indica un crescente miglioramento nella determinazione della direzione principale di diffusione all'aumentare del grado di pesatura in diffusione. Pertanto, la prima analisi effettuata, volta alla valutazione della

bontà della ricostruzione tensoriale al variare del b-value, sembrerebbe suggerire l'impiego di alti valori di b-value per un miglioramento nella precisione della tecnica di ricostruzione tensoriale.

L'analisi successiva, finalizzata alla valutazione della qualità dell'immagine acquisita, mostra una generale diminuzione del rapporto S/N all'aumentare del b-value (vedi *Fig. 6.14*), corrispondente ad un peggioramento della qualità dell'immagine.

Pertanto, le conclusioni derivanti dall'analisi della precisione di determinazione della direzione principale di diffusione, unitamente alle conclusioni tratte dall'analisi sulla qualità delle immagini basata sulla stima del rapporto S/N, portano all'individuazione di un intervallo di valori di b-value intermedio, compresi tra 1000 e 1500 s/mm^2 , che rappresenta un valido compromesso tra i due aspetti esaminati.

6.4.2 II fase - Implementazione della tecnica DTI

In questa seconda fase è stata effettuata dapprima una valutazione delle prestazioni e delle caratteristiche delle differenti strutture di fiber crossing realizzate; in seguito sono state valutate le prestazioni e i limiti della tecnica di ricostruzione tensoriale tramite l'individuazione delle problematiche della tecnica di trattografia, DTT, in corrispondenza delle zone di fiber crossing.

Valutazione delle strutture di *fiber crossing*

L'obiettivo primario della realizzazione delle strutture di fiber crossing è stata la necessità di riprodurre aree ad elevata eterogeneità IVOH. Tuttavia, particolare attenzione è stata prestata anche alla realizzazione dei bracci dei fasci di fibre in maniera tale da realizzare, in questo caso, configurazioni ad elevata direzionalità, caratterizzata da un'unica direzione principale di diffusione.

Al fine di valutare le caratteristiche di anisotropia presentate dalle diverse strutture realizzate, è stata effettuata un'analisi tensoriale delle acquisizioni pesate in diffusione, tramite la valutazione dei principali invarianti rotazionali e delle Color maps.

Una volta individuato l'intervallo di valori ottimale per il b-value, si è scelto di utilizzare le acquisizioni effettuate nella prima fase ad un valore del b-value pari a 1000 s/mm^2 .

La Fig. 6.15 riporta le mappe dell'invariante FA per le quattro strutture realizzate. Questa prima visualizzazione dell'anisotropia che interessa le strutture di fiber crossing permette di fare delle osservazioni di carattere qualitativo. Le strutture realizzate in fibre di nylon (str. I, II e IV) mostrano un grado di anisotropia rivelabile in corrispondenza dei bracci dei fasci di fibre. Ciò conferma l'analisi fatta in precedenza, secondo la quale i bracci delle fibre in nylon presentano un elevato grado di direzionalità. In corrispondenza delle zone di fiber crossing, invece, le mappe di FA mostrano una sensibile riduzione dell'anisotropia di diffusione. Questo comportamento rispecchia la struttura degli incroci di fibre: la presenza di due fasci con orientamenti differenti crea compartimenti tra le fibre con una geometria irregolare senza

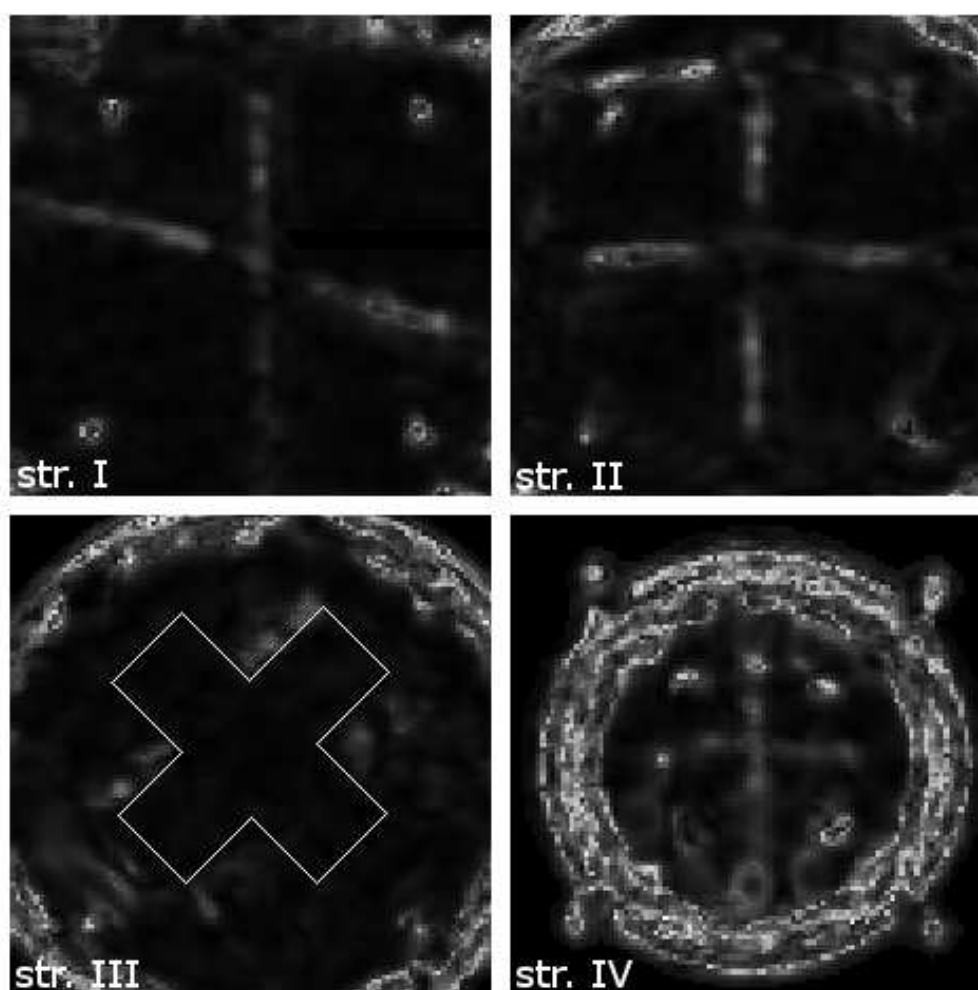


Figura 6.15: **Mappe di FA per le strutture di fiber crossing.** Le mappe di FA mostrano un rivelabile grado di anisotropia per le str. I, II e IV in corrispondenza dei bracci dei fasci di fibre. In corrispondenza della zona di fiber crossing, invece, si osserva una sensibile diminuzione dei valori di FA. Ciò è dovuto alla errata associazione, ad opera della tecnica di ricostruzione DTI, del processo di diffusione ad una diffusione di tipo planare. La str. III, invece, non mostra un grado di anisotropia apprezzabile (il riquadro individua il segnale proveniente dalle fibre cave). Ciò è dovuto alle dimensioni degli interstizi tra le fibre e del diametro interno delle stesse: sebbene si tratti di una struttura ad elevata direzionalità, i compartimenti tra le fibre e interni alle stesse dell'ordine del centinaio di micron rendono, di fatto, isotropa la diffusione delle molecole di acqua, in un tempo di diffusione Δ della sequenza PFGSE.

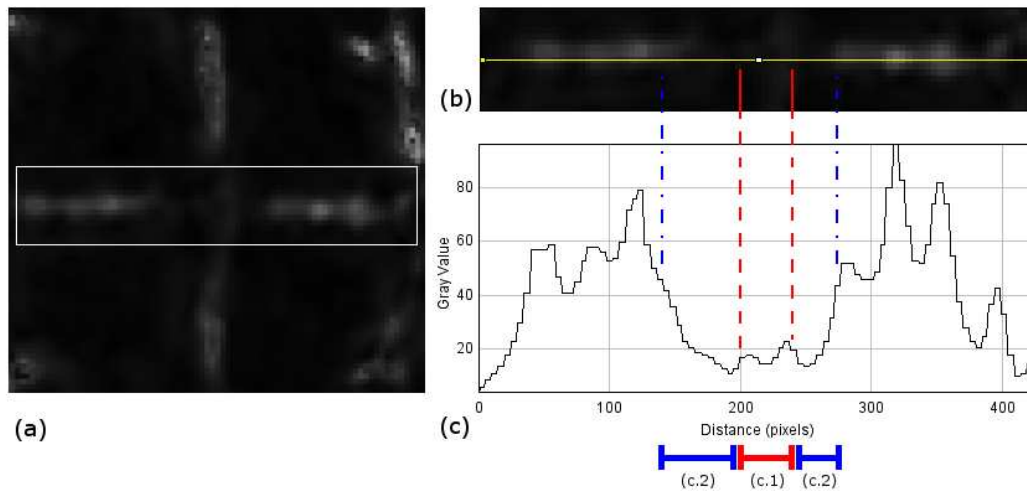


Figura 6.16: **Profilo di intensità attraverso la zona di fiber crossing.** Per valutare l'entità del comportamento osservato in corrispondenza della zona crossing è stato determinato un profilo di intensità dei valori di FA lungo uno dei due fasci di fibre della str. II; (a) mappa di FA della str. II e riquadro su fascio di fibre; (b) ingrandimento del fascio di fibre esaminato; (c) profilo di intensità dell'area individuata. Il grafico determinato mostra una sensibile diminuzione del valore di FA in corrispondenza (c.1, in rosso) e in prossimità (c.2, in blu) della zona di fiber crossing.

una direzione di orientamento preferenziale. Pertanto, le molecole di acqua che diffondono in questa regione non presentano il comportamento di diffusione lineare che caratterizza i bracci dei fasci di fibre. Ciò comporta una diminuzione nel valore dell'indice FA.

Le mappe di FA, inoltre, mostrano una diminuzione nei valori da FA anche in prossimità degli incroci di fibre per le str. I e II. In questo caso, nonostante la presenza di un unico fascio di fibre, la dispersione delle fibre a causa del vicino incrocio determina una diminuzione del grado di anisotropia.

In Fig. 6.16 viene riportata l'analisi effettuata sulla str. II. La riduzione nei valori di FA è valutata tramite lo studio di un profilo di intensità di uno dei due fasci di fibre. In corrispondenza dell'incrocio e in prossimità dello stesso il grafico di intensità mostra una sensibile riduzione del grado di anisotropia.

La struttura realizzata in fibre cave e permeabili (str. III), come già osservato in precedenza, non mostra, invece, alcuna anisotropia nella diffusione delle

molecole di acqua in corrispondenza delle fibre. La mancata realizzazione di una struttura che presenti un grado di anisotropia apprezzabile si deve probabilmente alle caratteristiche delle fibre usate. Il diametro interno delle fibre, pari a $180 \mu m$ circa, e la mancata realizzazione della completa adiacenza tra le fibre durante la fase di costruzione non hanno permesso di realizzare interstizi e ambienti di dimensioni paragonabili a quelle del cammino quadratico medio delle molecole di acqua (pari a qualche decina di micron per tempi di diffusione, Δ , dell'ordine delle decine di millisecondi). Pertanto, sebbene la presenza dei fasci di fibre renda il mezzo intrinsecamente anisotropo, nel caso in cui i tempi di diffusione caratteristici dei gradienti applicati non permettano il raggiungimento delle barriere rappresentate dalle fibre, la diffusione al suo interno avviene in maniera pressochè isotropa. Per tale motivo, le elaborazioni successive sono state effettuate esclusivamente sulle strutture realizzate in nylon.

La Fig. 6.17 riporta le mappe dei principali invarianti rotazionali ottenute per la str. II (a titolo esemplificativo). In particolare, sono riportate le mappe MD, RA e VR. La mappa MD mostra una riduzione nella diffusività totale in corrispondenza delle fibre in nylon. Ciò è dovuto alla presenza degli ostacoli rappresentati dalle fibre stesse. La mappa RA restituisce un'informazione molto simile alla corrispondente mappa FA. Questo comportamento è dovuto alle forti analogie nelle definizioni dei due invarianti rotazionali. La mappa di VR, infine, mostra il carattere iper-intenso già anticipato al § 3.2: poichè l'indice VR rappresenta il rapporto tra il volume dell'ellissoide di diffusione e il volume di una sfera di raggio pari al valor medio degli autovalori, esso risulta massimo in corrispondenza di voxel in acqua libera, mentre si riduce laddove la diffusione presenta un carattere anisotropo, ovvero in corrispondenza dei bracci di fibre, principalmente.

In Fig. 6.18 vengono riportate le mappe degli indici C_L , C_P e C_S per la str. IV, legati alle caratteristiche geometriche degli elementi della base $\{\mathbf{D}_L, \mathbf{D}_P, \mathbf{D}_S\}$ in cui può essere scomposto il tensore di diffusione, \mathcal{D} (vedi § 3.2). E' interessante notare come la mappa dell'indice C_L corrispondente ad una diffusione di tipo lineare (vedi § 3.1.3) presenti dei valori sensibilmente

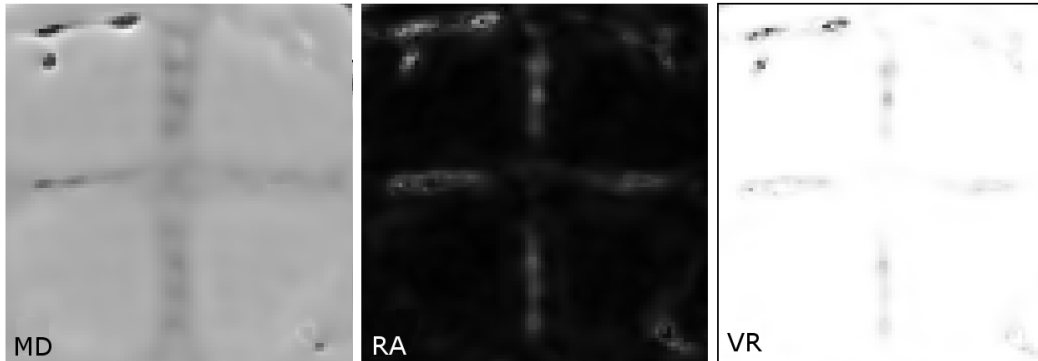


Figura 6.17: **Mappe dei principali invarianti per la str II.** (a) *Mean Diffusivity*, MD; (b) *Relative Anisotropy*, RA; (c) *Volume Ratio*, VR. La mappa di MD mostra una sensibile diminuzione nella diffusività dell'acqua in corrispondenza delle fibre rispetto alla diffusività dell'acqua libera. La mappa di RA risulta molto simile alla mappa di FA per la stessa struttura. In corrispondenza delle fibre, inoltre, la mappa di VR indica un discostamento dalla diffusione isotropa delle molecole di acqua.

elevati in corrispondenza dei bracci di fibre, mostrando una netta diminuzione in corrispondenza della zona di fiber crossing. La mappa dell'indice C_P

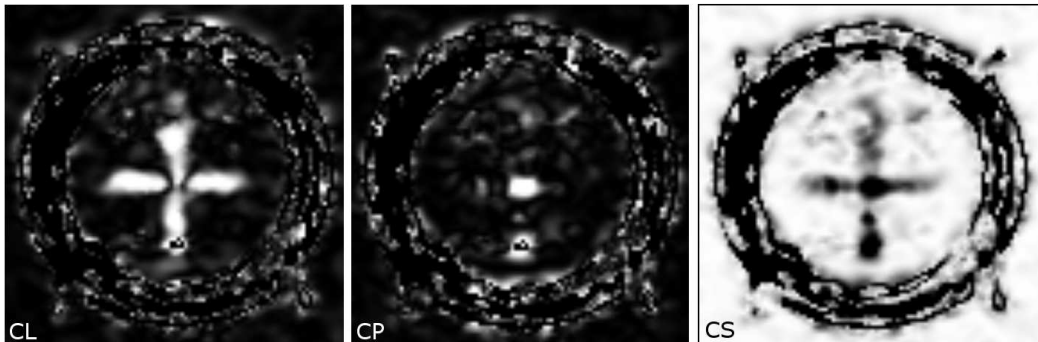


Figura 6.18: **Mappe degli invarianti C_L , C_P e C_S per la str IV.** La mappa di C_L evidenzia una diffusione lineare lungo tutti i quattro bracci della struttura, con una riduzione in corrispondenza dell'incrocio di fibre. La mappa di C_P , invece, mostra un comportamento complementare. E' interessante notare, infatti, come questa presenti unicamente un picco in corrispondenza della zona di fiber crossing, evidenziando erroneamente una diffusione planare. La mappa di C_S , infine, corrispondente alla componente sferica del tensore di diffusione, mostra un segnale iper-intenso in corrispondenza dell'acqua libera.

corrispondente ad una diffusione di tipo planare, invece, mostra un comportamento complementare, presentando un massimo in corrispondenza della zona di fiber crossing e sensibilmente inferiori (paragonabili ai valori in acqua libera) sui bracci delle fibre. Questo comportamento è dovuto alla errata ricostruzione con la tecnica tensoriale della funzione di diffusione in caso di eterogeneità IVOH. Non essendo in grado di risolvere le due direzioni principali di diffusione, il tensore restituisce un'informazione mediata che indica, in generale, il piano di maggiore diffusione individuato dai due autovettori principali. La mappa dell'indice C_S , corrispondente ad una diffusione pressochè isotropa, mostra un segnale intenso diffuso che interessa principalmente le aree in acqua libera e un conseguente riduzione di segnale in corrispondenza delle fibre.

L'informazione sul grado di anisotropia fornita dalle mappe di FA, unitamente alle caratteristiche della diffusione descritte dalla direzione di massima diffusione vengono sintetizzate nelle Color map di ciascuna struttura (vedi § 3.2), riportate in Fig. 6.19(sx).

Infine, è stata realizzata una rappresentazione tramite ellissoidi di diffusione delle tre strutture in nylon (vedi Fig. 6.19(dx)). Nella zona di fiber crossing della str. IV le ridotte dimensioni degli ellissoidi esprimono una diminuzione nella diffusività generale.

La totalità degli invarianti rotazionali esaminati indicano un rivelabile grado di anisotropia delle tre strutture realizzate in nylon. Inoltre, da un'analisi delle mappe di anisotropia e delle Color maps, la str. IV sembra garantire una maggiore direzionalità dei fasci di fibre, soprattutto in zone dei bracci prossime alla zona di fiber crossing. Questo aspetto risulterà di fondamentale importanza per la valutazione delle prestazioni delle differenti tecniche di ricostruzione (DTI e Q-Ball) utilizzate per inferire l'orientamento delle fibre in situazioni di eterogeneità IVOH tramite la tecnica della *trattografia*.

Limiti della tecnica DTI

Per effettuare una valutazione dei risultati della tecnica di ricostruzione tensoriale è stata effettuata, come appena accennato, una *trattografia* (*Diffusion*

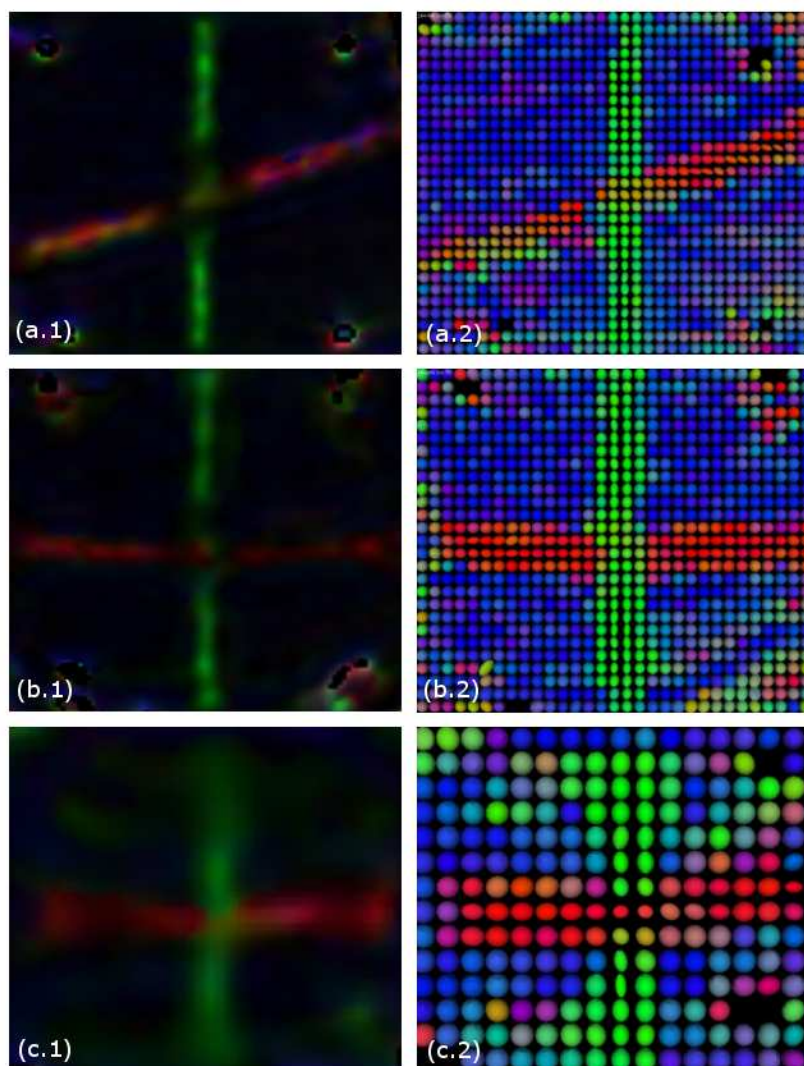


Figura 6.19: **Color maps ed ellissoidi di diffusione.** La parte sinistra della figura riporta le Color map delle str. I, II e IV; sulla destra, invece, viene riportata la rappresentazione tramite ellissoidi di diffusione delle strutture. La Color map codifica l'informazione dell'indice FA con la direzionalità dei fasci di fibre. La codifica di colore RGB, infatti, corrisponde alle direzioni x, y e z del sistema di riferimento. La rappresentazione tramite ellissoidi permette di visualizzare la maggior anisotropia che interessa la parte centrale dei bracci delle strutture, lontano dalla zona di fiber crossing.

Tensor Tractography, DTT) sulle strutture di fiber crossing del PIVOH.

Per eseguire la trattografia è stato adoperato il metodo deterministico FACT,

descritto al § 4.1, sulla struttura di nylon da $60 \mu m$ di diametro (str. IV). La scelta della struttura sulla quale eseguire la tecnica del fiber tracking è stata effettuata a partire dalle conclusioni sull'elevato grado di direzionalità discusse alla fine del paragrafo precedente. La str. IV, in particolare, ha mostrato, più delle altre, caratteristiche di anisotropia in prossimità della zona di fiber crossing.

La tecnica di trattografia è stata eseguita a partire da diverse ROI selezionate in corrispondenza dei bracci della struttura. A partire da un voxel iniziale (*seme*) appartenente alla regione del volume specificata (*Region Of Interest*, ROI), il metodo FACT genera una sequenza di tratti, ciascuno corrispondente a ciascun voxel, il cui orientamento è determinato dalle elaborazioni della particolare tecnica di ricostruzione adoperata. Nel caso di ricostruzione tensoriale, la direzione del singolo tratto coincide con la direzione dell'autovettore ϵ_1 , che individua la direzione di massima diffusione.

La Fig. 6.20 mostra la trattografia effettuata. In corrispondenza della zona di fiber crossing, la ricostruzione dei fasci appare arrestarsi e, in alcuni casi, deviare dalla corretta direzione di elongazione degli stessi. Questo comportamento è ascrivibile all'errore commesso dalla ricostruzione tensoriale in corrispondenza di più fasci di fibre principali. Nella zona di fiber crossing, infatti, la tecnica DTI modella la diffusione con una diffusione planare (vedi § 3.1.3). Questo comporta sia una errata determinazione della principale direzione di diffusione, che una diminuzione nel valore degli indici di anisotropia. La diminuzione di tali indici determina l'arresto del processo di trattografia. Questo comportamento è visibile nella parte centrale della zona crossing. Laddove, invece, i valori degli indici non risultano inferiori un valore soglia prestabilito, la trattografia in zone prossime alla zona crossing mostra un'errata ricostruzione dei fasci, con una curvatura dei tratti ricostruiti non corrispondente al reale comportamento dei fasci di fibre.

Pertanto, l'applicazione della tecnica DTT riproduce bene l'andamento delle fibre in presenza di fasci ad alta direzionalità (bracci delle strutture), mentre fallisce la ricostruzione dei fasci di fibre in corrispondenza delle zone di fiber crossing.

Questo limite della tecnica DTI per la ricostruzione dei fasci è stato superato tramite l'applicazione della tecnica Q-Ball che, grazie alla ricostruzione non

parametrica della funzione di diffusione, riesce ad individuare più direzioni principali di diffusione in corrispondenza delle zone di fiber crossing.

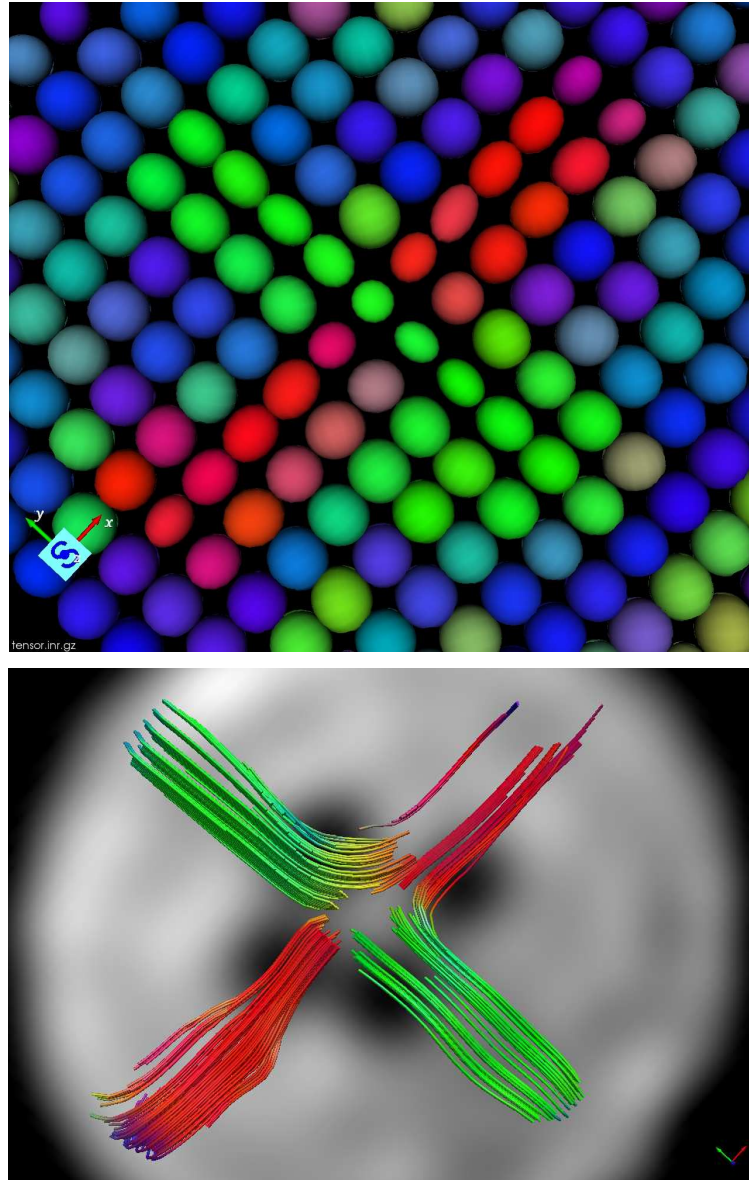


Figura 6.20: **Trattografia DTI.** La figura in alto mostra la rappresentazione tramite ellissoidi della str. IV; la figura in basso, invece, riporta la trattografia DTT eseguita sulla stessa struttura. L'incapacità della tecnica DTI di risolvere situazioni di eterogeneità IVOH non permette alla tecnica di trattografia di ricostruire il corretto percorso dei fasci di fibre in corrispondenza della zona di fiber crossing.

6.4.3 III fase - Applicazione della tecnica Q-Ball

In questa fase è stata esaminata, dapprima, la tecnica di ricostruzione non-parametrica con campionamento dello spazio Q con tecnica radiale, denominata Q-Ball; in seguito sono state valutate le prestazioni delle tecnica Q-Ball tramite la tecnica di trattografia per la ricostruzione dei fasci di fibre in corrispondenza delle zone di fiber crossing.

Ricostruzione delle *Orientation Distribution Functions*, ODFs

Al fine di campionare il segnale nello spazio Q sui punti di una sfera individuati dai vettori $\mathbf{q} = \gamma\delta\mathbf{G}$ sono state effettuate un numero elevato di acquisizioni al variare della direzione dei gradienti di diffusione nello spazio. L'elevato numero di acquisizioni garantisce un miglior risultato per la tecnica di ricostruzione, dal momento che la funzione di diffusione viene ricostruita effettuando la trasformata di Funk Radon del segnale acquisito.

La fase di acquisizione è stata effettuata tramite l'applicazione dei gradienti lungo 55 direzioni nello spazio. Questo valore rappresenta il limite strumentale del particolare tomografo adoperato. La validazione della tecnica Q-Ball per la ricostruzione delle funzioni di diffusione, ODF, è stata effettuata tramite l'utilizzo della tecnica di triangolazione (vedi § 6.4.3) per la rappresentazione tridimensionale delle stesse.

La valutazione della tecnica Q-Ball ha interessato in particolar modo le aree di fiber crossing. L'algoritmo di ricostruzione Q-Ball fornisce in uscita un set di 362 campionamenti della funzione di diffusione ODF distribuiti in maniera isotropa nello spazio. La tecnica di triangolazione, utilizzata per la visualizzazione tridimensionale dei risultati della tecnica Q-Ball, consiste nell'unione di ciascun campionamento, corrispondente alla distanza della superficie della ODF dall'origine degli assi, con i suoi "primi" vicini. Questa procedura crea una multi-superficie chiusa (denominata *glifo*) che approssima la funzione di diffusione ODF (Fig. 6.21(a)). Per rispettare la codifica di colore RGB proposta per la tecnica della trattografia, ad ogni superficie è stato assegnato un colore ottenuto tramite l'assegnazione ai coefficienti della codifica RGB le componenti normalizzate del vettore \mathbf{q} che identifica la posizione della su-

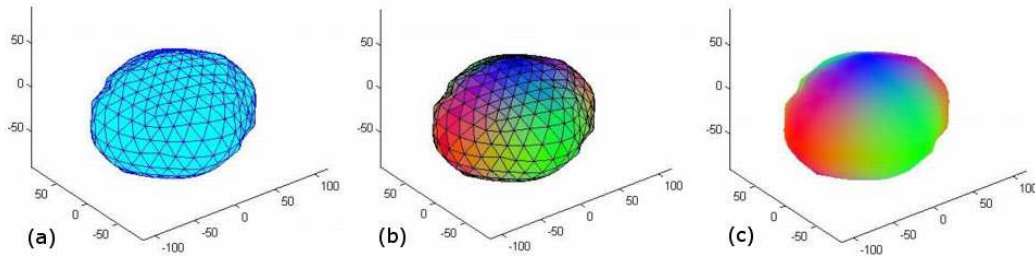


Figura 6.21: **Triangolazione.** Al fine di visualizzare la funzione ODF ricostruita con la tecnica Q-Ball tramite il *glifo*, è stata eseguita, inizialmente, la procedura di triangolazione e, successivamente, la codifica direzionale RGB e un'interpolazione di colore finale. (a) Triangolazione dei campionamenti della ODF; (b) codifica RGB delle superfici; (c) interpolazione di colore.

perficie (Fig. 6.21(b)). Infine è stata effettuata una interpolazione dei livelli di colore RGB, ottenendo il glifo in Fig. 6.21(c).

La Fig. 6.22(b) mostra il glifo dall'alto, ovvero da un punto di vista posto sulla verticale al piano su cui giacciono le fibre del fiber crossing. Queste ultime sono disposte secondo gli assi del sistema di riferimento (Fig. 6.22(a)). E' possibile notare come le due direzioni di elongazione dei fasci di fibre siano individuate dalla tecnica di ricostruzione Q-Ball tramite le direzioni di massimo presentate dalla multi-superficie. Questa informazione "intra-voxel", non disponibile con la tecnica di ricostruzione tensoriale, rappresenta la caratteristica che discrimina la tecnica di ricostruzione non parametrica per la tecnica di trattografia, rispetto alla tecnica DTI.

Trattografia Q-Ball

Una volta ricostruita la funzione ODF in corrispondenza delle zone di fiber crossing, è stata effettuata una valutazione delle prestazioni delle tecnica Q-Ball effettuando una trattografia dei fasci di fibre.

Come per l'analisi tensoriale, la trattografia è stata effettuata sulla str. IV tramite lo stesso metodo deterministico FACT e l'individuazione di ROI in corrispondenza dei bracci della struttura. Analogamente alla DTT, il metodo FACT genera una sequenza di tratti, ciascuno corrispondente a ciascun voxel. A differenza dell'applicazione della trattografia con i risultati della tec-

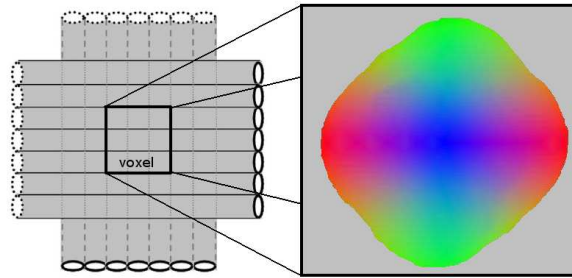


Figura 6.22: **Glifo Q-Ball.** (a) Schematizzazione delle fibre della str. IV nella zona di fiber crossing; (b) *Glifo* rappresentante la ricostruzione Q-Ball della ODF. Si noti come il glifo presenti due direzione di massimo locale in corrispondenza delle direzioni di elongazione delle fibre.

nica DTI, tuttavia, il tratto ricostruito assume l'orientamento della direzione del massimo relativo più vicino. Pertanto, nelle aree corrispondenti ad un singolo fascio di fibre (bracci della struttura), i risultati delle due tecniche permettono una corretta ricostruzione dei fasci; laddove, invece, vi è più di un fascio di fibre, a differenza della tecnica DTI, la trattografia con il metodo Q-Ball esegue la ricostruzione dei fasci di fibre tramite le informazioni sulle diverse direzioni principali di diffusione individuate dal metodo stesso.

La Fig. 6.24 mostra la trattografia eseguita. Al contrario della DTT, la tecnica QBall permette di ricostruire correttamente i fasci della zona di fiber crossing. Infatti, sebbene la diffusione all'interno dalla zona crossing assuma un carattere planare, con le direzioni principali di diffusione lungo i fasci di fibre, la presenza di più di un massimo locale nella funzione di diffusione ODF permette di seguire il corretto orientamento dei fasci.

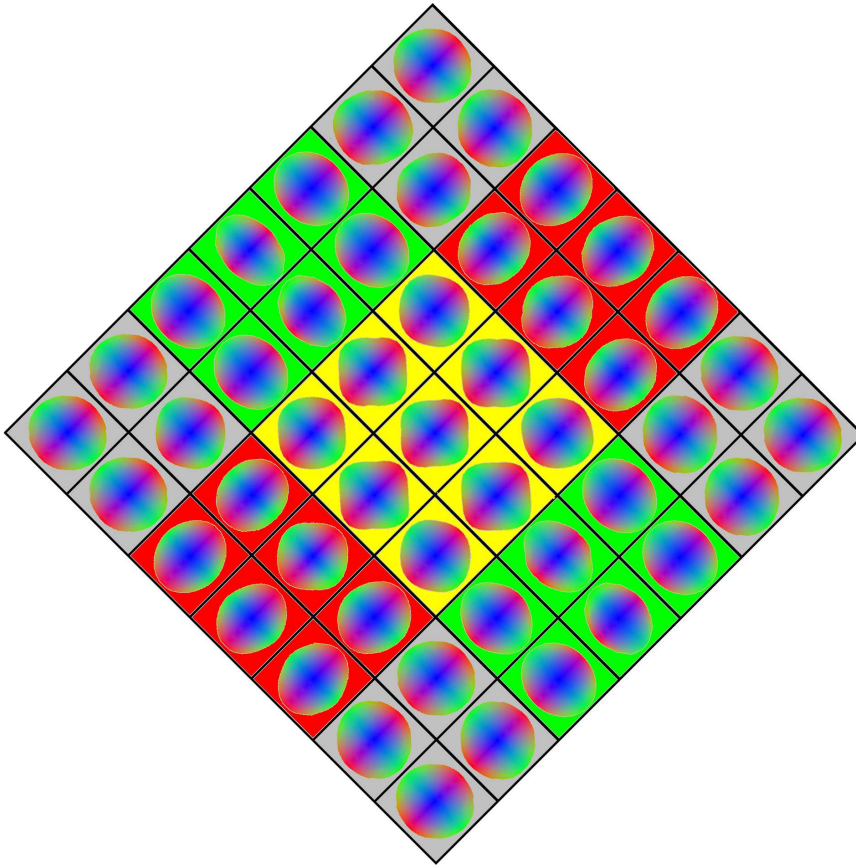


Figura 6.23: **Ricostruzione Q-Ball della zona di fiber crossing.** Rappresentazione tramite glifi della ricostruzione non parametrica delle funzioni di diffusione in corrispondenza della zona di fiber crossing della str. IV. Le sagome delle ODF delle aree esterne ai fasci di fibre (sfondo in grigio) indicano una diffusione sferica, tipica della diffusione isotropa delle molecole di acqua libera. I glifi delle aree corrispondenti ai bracci (in rosso e in verde), invece, presentano un carattere ellissoidale. Questo è in linea con la diffusione di tipo lineare che viene ricostruita correttamente anche dalla tecnica tensoriale. In corrispondenza della zona centrale (in giallo), i glifi presentano due direzioni di massimo locale nella direzione di elongazione dei fasci di fibre. Pertanto, al contrario della tecnica DTI, la tecnica Q-Ball individua le direzioni principali di diffusione in corrispondenza dell'incrocio di fibre. Questo fatto costituisce l'elemento discriminante tra le due tecniche di ricostruzione al fine di effettuare una trattografia in corrispondenza di configurazioni di eterogeneità IVOH.

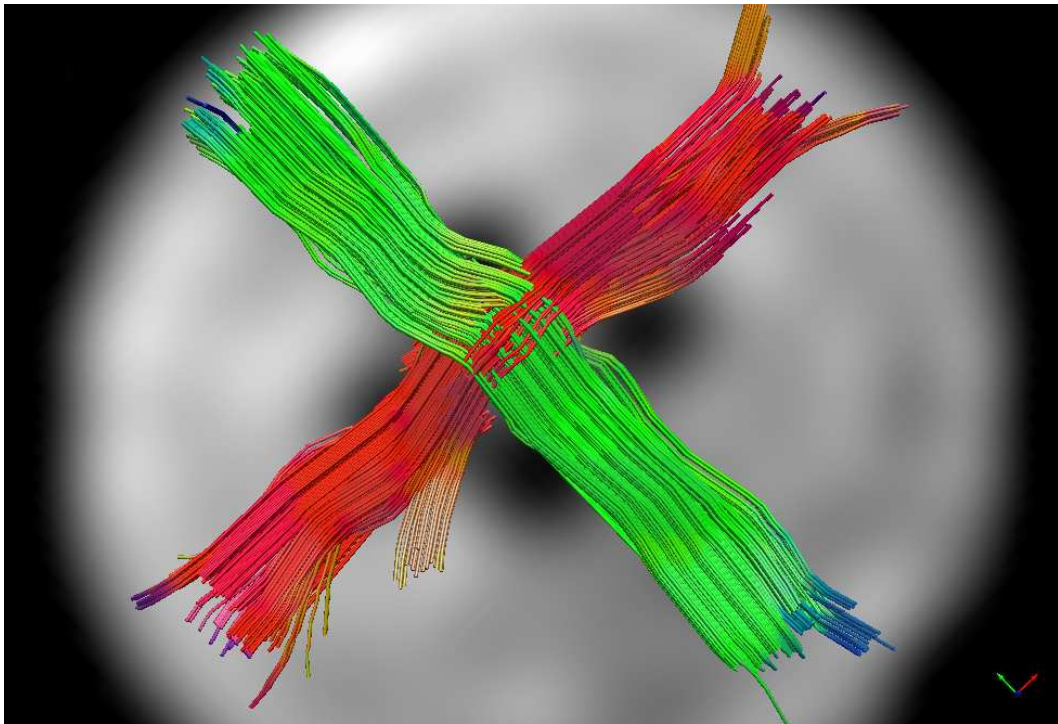


Figura 6.24: **Trattografia Q-Ball.** Trattografia eseguita sulla str. IV tramite i risultati della ricostruzione Q-Ball. Al contrario della tecnica DTT, la trattografia Q-Ball mostra una corretta ricostruzione dei fasci di fibre in corrispondenza della zona di fiber crossing. Questo risultato permette di concludere che l'adozione delle tecniche non parametriche per la risoluzione di situazioni di eterogeneità IVOH è da preferire alla ricostruzione tensoriale della funzione di diffusione.

Conclusioni

L'importanza della riproduzione di configurazioni di fiber crossing finalizzate allo studio della diffusione cerebrale deriva dal ruolo che quest'ultima ricopre nella deduzione della struttura della materia bianca dell'encefalo. Lo studio delle caratteristiche del processo di diffusione fornisce, infatti, un valido supporto alla diagnosi di diverse patologie, quali malattie neuro-degenerative e lesioni cerebrali di diversa natura.

L'obiettivo del presente lavoro di tesi è stato lo studio delle più comuni tecniche di ricostruzione della funzione di diffusione, finalizzata alla descrizione dei meccanismi di diffusione all'interno dei tessuti organici: la tecnica di ricostruzione tensoriale (DTI) e la tecnica di ricostruzione non parametrica (Q-Ball).

La realizzazione di un modello sperimentale per risonanza magnetica che presentasse delle configurazioni di eterogeneità IVOH ha permesso di effettuare le misurazioni del segnale di diffusione sulle quali sono state applicate le tecniche di ricostruzione.

Uno studio preliminare ha permesso di determinare il valore ottimale del parametro b-value per misure di diffusione. Tramite un'analisi congiunta dei risultati della tecnica DTI e della qualità delle immagini è stato individuato un intervallo di valori per il b-value tra 1000 e 1500 s/mm^2 .

L'applicazione della tecnica DTI ha permesso di valutare le prestazioni del modello sperimentale realizzato tramite la determinazione delle mappe dei principali indici di anisotropia ed invarianti rotazionali. La tecnica DTI mostra una soddisfacente capacità di deduzione delle caratteristiche della diffusione in fasci di fibre ad elevata direzionalità. La tecnica DTI, tuttavia, mostra delle difficoltà nella corretta ricostruzione della funzione di diffusione in corrispondenza delle configurazioni di fiber crossing.

La tecnica Q-Ball, al contrario della tecnica DTI, riesce comunque ad individuare le principali direzioni di diffusione ricostruendo correttamente la funzione di diffusione. In corrispondenza delle configurazioni di fiber crossing, infatti, la tecnica Q-Ball individua le due principali direzioni di elongazione dei fasci di fibre.

L'applicazione della tecnica di trattografia, infine, ha permesso di valutare le prestazioni di entrambe le tecniche di ricostruzione. In corrispondenza delle zone di fiber crossing, al contrario della tecnica di ricostruzione tensoriale, la tecnica Q-Ball permette la corretta ricostruzione dei fasci di fibre con le quali sono realizzate le configurazioni IVOH.

Dai risultati ottenuti si evince, quindi, che la tecnica DTI, pur dimostrandosi un valido strumento di indagine per l'individuazione di aree in cui il processo di diffusione risulta alterato, si dimostra inaffidabile per la ricostruzione della funzione di diffusione in situazioni di eterogeneità IVOH.

In questo ambito, la tecnica Q-Ball mostra una maggiore capacità nella determinazione delle principali direzioni di diffusione in configurazioni di fiber crossing, permettendo la corretta ricostruzione dei fasci di fibre.

Questo risultato suggerisce l'approfondimento e l'implementazione delle tecniche di ricostruzione non parametriche, al fine di poter ricostruire gli intricati incroci di fibre neuronali che interessano importanti aree funzionali della materia bianca cerebrale e ampliare, così, lo spettro di applicazioni delle misure del segnale di diffusione in ambito clinico-diagnostico.

Infine, la realizzazione del modello sperimentale PIVOH permetterà, nel prossimo futuro, di effettuare le analisi della tecnica di ricostruzione Q-Ball e dei metodi di fiber tracking su acquisizioni con campi magnetici più elevati (3 T e 7 T). Ciò consentirà di caratterizzare ulteriormente la funzione ODF e di validarne l'impiego in ambito clinico diagnostico in un prossimo futuro.

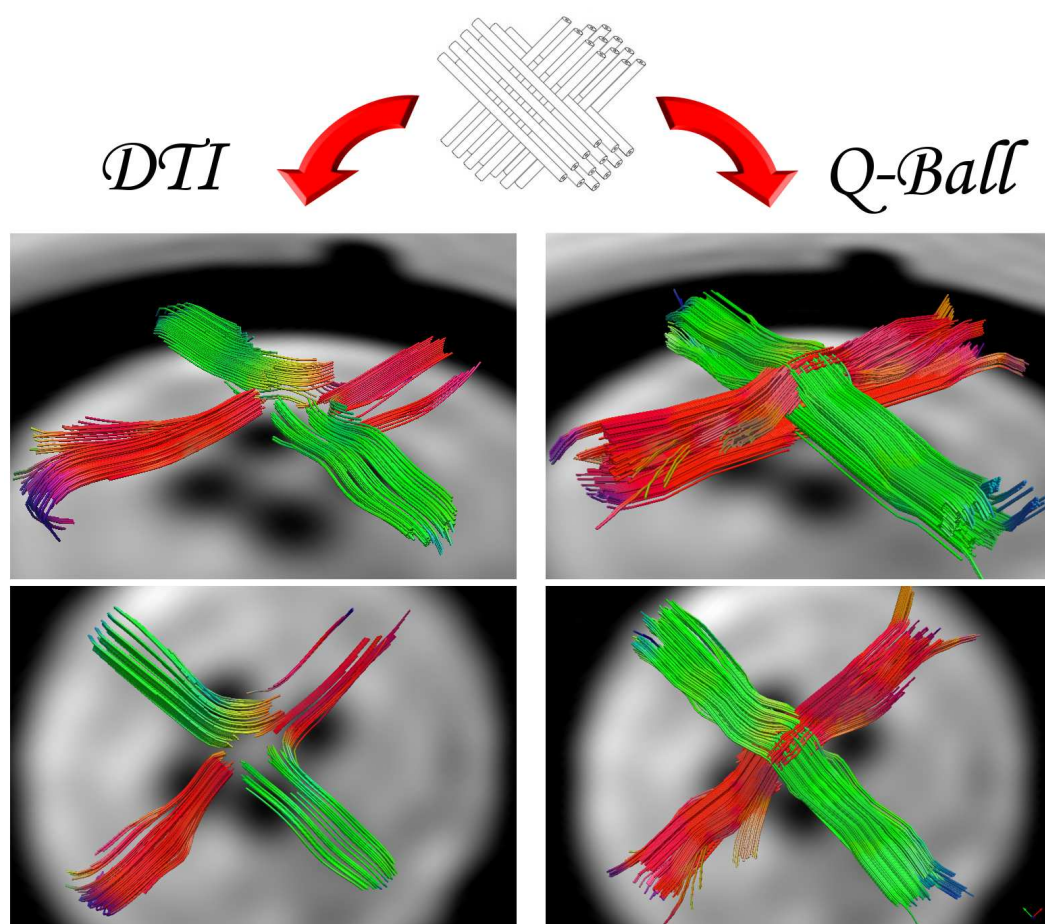


Figura 6.25: **Trattografia DTI e Q-Ball su struttura di *fiber crossing***. La figura riassume i risultati trovati al termine delle trattografie effettuate tramite i risultati della tecnica di ricostruzione tensoriale, DTI, e quelli della tecnica non parametrica del Q-Ball. Come già discusso, in corrispondenza delle zone di *fiber crossing*, la trattografia Q-Ball risulta molto più accurata e affidabile della trattografia DTI. La determinazione di una singola direzione di diffusione non permette alla trattografia DTI di proseguire con la ricostruzione dei tratti in corrispondenza di zone interessate dalla presenza di più di un fascio di fibre. Questo limite è stato superato tramite l'applicazione della trattografia sui risultati della tecnica di ricostruzione Q-Ball. Quest'ultima, infatti, è in grado di determinare le direzioni di diffusione principali all'interno di ciascun voxel.

Parte III
Appendici

Appendice A

Risonanza Magnetica Nucleare, NMR

Il fenomeno della Risonanza Magnetica Nucleare (*Nuclear Magnetic Resonance, NMR*) è dovuto all'effetto dell'interazione tra gli spin nucleari e i campi magnetici.

Nel 1946, Bloch e Purcell descrissero indipendentemente questo fenomeno e dimostrarono che è possibile studiare il moto di precessione degli spin nucleari in un campo magnetico non solo per atomi liberi ma anche per fluidi e liquidi.

In questo capitolo verranno introdotti i principi fisici e le caratteristiche del fenomeno di NMR, prima attraverso una trattazione quantistica e successivamente da un punto di vista classico.

Trattazione quantistica

Momento Magnetico Nucleare

L'analisi quantistica della fisica nucleare prevede l'esistenza di una proprietà fondamentale, ovvero lo *spin*, identificato dal corrispondente numero quantico di spin, I . Ad esso sono associati un momento angolare intrinseco di spin, S , ed un momento di dipolo magnetico, μ :

$$|\mathbf{S}|^2 = \hbar^2 I(I + 1) \tag{A.1}$$

$$\boldsymbol{\mu} = \gamma \mathbf{I} \quad (\text{A.2})$$

dove il rapporto giromagnetico, γ , è dato da:

$$\gamma = g_n \frac{|e|}{2m_p} \quad (\text{A.3})$$

in cui $|e|$ e m_p sono rispettivamente la carica e la massa del protone e g_n è il fattore nucleare di Landè. Fissato una direzione di osservazione, z , i possibili valori della proiezione μ_z di $\boldsymbol{\mu}$ lungo z sono:

$$\mu_z = \gamma I_z = \gamma \hbar m_s \quad (\text{A.4})$$

dove \hbar è la costante di Planck e I_z rappresenta la proiezione lungo z del momento angolare, \mathbf{S} ; questa può assumere $2I + 1$ valori discreti ($-I \leq m_s \leq +I$). Il massimo valore di μ_z (ottenuto per $m_s = +I$) prende il nome di momento magnetico:

$$\mu = (\mu_z)_{max} = \gamma \hbar I = g_n \frac{|e|}{2m_p} \hbar I = g_n \mu_N I \quad (\text{A.5})$$

dove la costante $\mu_N = |e| \hbar / 2m_p$, chiamata magnetone nucleare, è pari a $5.051 \times 10^{-27} \text{JT}^{-1}$.

Effetto Zeeman

In presenza di una campo magnetico esterno, \mathbf{B}_0 , l'Hamiltoniana di interazione tra un momento magnetico, $\boldsymbol{\mu}$, e il campo \mathbf{B}_0 è data da:

$$\mathcal{H} = -\boldsymbol{\mu} \cdot \mathbf{B}_0. \quad (\text{A.6})$$

Assumendo che il campo \mathbf{B}_0 sia lungo l'asse z del sistema di riferimento, l'Hamiltoniana può essere riscritta sotto la forma:

$$\mathcal{H} = -\mu_z B_0 = -\gamma B_0 I_z. \quad (\text{A.7})$$

Quest'ultima relazione dimostra che gli autostati degli operatori "energia", \mathcal{H} , e "proiezione su z del momento angolare", I_z , sono gli stessi, a meno di una costante, $-\gamma B_0$. In particolare, gli autovalori dell'Hamiltoniana,

corrispondenti ai valori di energia associati ai diversi autostati, sono dati da:

$$E_m = -\gamma\hbar m_s B_0. \quad (\text{A.8})$$

Dal momento che m_s può assumere $2I + 1$ valori discreti, l'applicazione di un campo magnetico esterno determina una suddivisione di ciascun livello di energia (corrispondente al numero quantico di spin I) in $2I + 1$ differenti sottolivelli, separati tra loro da una differenza di energia pari a:

$$\Delta E = \gamma\hbar B_0. \quad (\text{A.9})$$

Questo effetto è conosciuto come *effetto Zeeman*, \mathcal{H} è chiamata “Hamiltoniana Zeeman” e i sottolivelli determinati prendono il nome di “livelli di Zeeman”.

Per un nucleo con spin $I = 1/2$, come il nucleo dell'idrogeno, 1H (ovvero il semplice protone), l'effetto Zeeman determina due livelli di energia, corrispondenti ai due possibili valori di I_z ($\pm\hbar/2$): l'autostato “spin up” $|\uparrow\rangle$ per $m_s = +1/2$, allineato in direzione parallela al campo \mathbf{B}_0 , e l'autostato “spin down” $|\downarrow\rangle$ per $m_s = -1/2$, allineato in direzione anti-parallela al campo \mathbf{B}_0 . la (A.8) fornisce i valori di energia dei due autostati:

$$\begin{aligned} E_{|\uparrow\rangle} &= -\frac{1}{2}\gamma\hbar B_0 \\ E_{|\downarrow\rangle} &= +\frac{1}{2}\gamma\hbar B_0. \end{aligned} \quad (\text{A.10})$$

L'assorbimento o l'emissione di una quantità di energia pari alla differenza in energia tra i due autostati induce transizioni tra i due livelli energetici, dando luogo al fenomeno di *risonanza*. Questo scambio di energia può avvenire tramite l'interazione con una radiazione elettromagnetica di energia $h\nu_0$. Dalla (A.9), tale radiazione dovrà avere frequenza pari a:

$$\nu_0 = \frac{\gamma}{2\pi} B_0 \quad (\text{Hz}) \quad (\text{A.11})$$

ovvero, in termini angolari o di pulsazione ($\omega = 2\pi\nu$), la (A.11) diventa:

$$\omega_0 = \gamma B_0 \quad (\text{rad sec}^{-1}) \quad (\text{A.12})$$

dove ω_0 è nota come *frequenza di Larmor*¹. Per un dato tipo di nucleo, la frequenza di Larmor dipende esclusivamente dal campo magnetico applicato.

¹Trattandosi di una pulsazione, il termine “frequenza” per la grandezza ω è usato impropriamente. Tuttavia viene largamente adoperato in letteratura.

la (A.12) determina, pertanto, la *condizione di risonanza*, ovvero la relazione che deve intercorrere tra la frequenza della radiazione elettromagnetica, ω_0 , e l'intensità del campo magnetico, B_0 , affinché si abbia il fenomeno NMR. In un campione di atomi di idrogeno, 1H , ciascuno dei nuclei occupa uno dei due livelli energetici. All'equilibrio, la popolazione, n , di ciascun livello di energia segue la distribuzione di Boltzmann:

$$n_i = \frac{N}{\sum_i e^{-E_i/kT}} e^{-E_i/kT} \quad (\text{A.13})$$

dove N rappresenta il numero di nuclei di idrogeno presenti nel campione, E_i l'energia dell' i -esimo livello energetico, k la costante di Boltzmann ($8.617 \times 10^{-5} \text{ eVK}^{-1}$), e T la temperatura. Il rapporto tra le popolazioni dei due livelli energetici risulta:

$$\frac{n_{|\uparrow\rangle}}{n_{|\downarrow\rangle}} = \exp \frac{\Delta E}{kT}. \quad (\text{A.14})$$

A temperatura ambiente, $kT \simeq 10^{-2} \text{ eV}$, per campi magnetici di qualche *Tesla*, ΔE è dell'ordine di 10^{-8} eV , quindi la quantità $\Delta E/kT \simeq 10^{-6}$. Pertanto, sviluppando l'esponenziale nella (A.14) attorno al valore nullo e tenendo conto del fatto che $n_{|\uparrow\rangle} + n_{|\downarrow\rangle} = N$, per le popolazioni dei due stati si può effettuare l'approssimazione:

$$\begin{aligned} n_{|\uparrow\rangle} &\approx \frac{N}{2} \left[1 + \frac{\Delta E}{kT} \right] \\ n_{|\downarrow\rangle} &\approx \frac{N}{2} \left[1 - \frac{\Delta E}{kT} \right] \end{aligned} \quad (\text{A.15})$$

La differenza tra le popolazioni dei due livelli energetici vale:

$$\Delta n = n_{|\uparrow\rangle} - n_{|\downarrow\rangle} \approx N \frac{\Delta E}{kT} \simeq 10^{-6} N. \quad (\text{A.16})$$

Questa espressione mostra il principale punto debole della tecnica NMR: la differenza relativamente piccola tra le popolazioni dei due livelli energetici determina una bassa sensibilità della tecnica stessa. Tuttavia, per un tessuto biologico, in un tipico volume di acquisizione di un'immagine di risonanza magnetica il numero, N , di atomi di idrogeno è dell'ordine di 10^{21} .

La differenza di popolazione, Δn , tra i due livelli energetici mostra una maggior presenza di nuclei nello stato ad energia inferiore (spin up). Questo

genera una magnetizzazione macroscopica netta nel campione:

$$\mathbf{M} = \sum_i^N \boldsymbol{\mu}_i \quad (\text{A.17})$$

la cui intensità risulta proporzionale alla differenza di popolazione, Δn . Dalle (A.5) e (A.16) si ottiene, infatti:

Utilizzando le si ha:

$$M = (n_{|\uparrow\rangle} - n_{|\downarrow\rangle}) \mu \approx N \left(\frac{\Delta E}{kT} \right) \left(\frac{\gamma \hbar}{2} \right) \approx 10^{-14} N \frac{eV}{T}. \quad (\text{A.18})$$

Da quest'ultima relazione risulta evidente come la magnetizzazione, \mathbf{M} , generata dalla tecnica NMR sia proporzionale al numero di spin presenti nel campione indagato. In altre parole, la magnetizzazione per unità di volume è proporzionale alla densità protonica di spin (*spin proton density*, $\rho = N/V$) del campione.

Trattazione Classica

Fatte le dovute semplificazioni e considerazioni, la descrizione della tecnica NMR può essere espressa tramite la meccanica classica. L'analisi da un punto di vista classico risulta molto utile alla descrizione e alla comprensione del metodo di acquisizione del segnale NMR nella tecnica MRI.

Precessione

Il vettore magnetizzazione \mathbf{M} , definito nella (A.17), posto in un campo magnetico esterno, \mathbf{B}_0 , è soggetto ad un momento torcente $\boldsymbol{\tau} = \mathbf{M} \times \mathbf{B}_0$.

Il comportamento della magnetizzazione in un campo magnetico esterno è descritto da un set di equazioni differenziali che prendono il nome di *equazioni fenomenologiche di Bloch*, dal nome del fisico svizzero F. Bloch (1905 - 1983) che per primo ne descrisse le caratteristiche:

$$\frac{d\mathbf{M}}{dt} = \gamma \mathbf{M} \wedge \mathbf{B}_0 \quad (\text{A.19})$$

Per un campo magnetico statico, \mathbf{B}_0 , ovvero indipendente dal tempo, applicato lungo l'asse z del sistema di riferimento, l'equazione differenziale vettoriale

in (A.19) si traduce nel set di equazioni differenziali scalari:

$$\begin{cases} dM_x/dt = & \gamma M_y B_0 \\ dM_y/dt = & - \gamma M_x B_0 \\ dM_z/dt = & 0 \end{cases} \quad (\text{A.20})$$

che ammette il set di soluzioni:

$$\begin{cases} M_x(t) = & M_x(0) \cos(\omega_0 t) + M_y(0) \sin(\omega_0 t) \\ M_y(t) = & - M_x(0) \sin(\omega_0 t) + M_y(0) \cos(\omega_0 t) \\ M_z(t) = & M_z(0) \end{cases} \quad (\text{A.21})$$

dove

$$\omega_0 = \gamma B_0 \quad (\text{A.22})$$

Queste equazioni descrivono il moto di precessione del vettore di magnetizzazione attorno all'asse z con frequenza di precessione data dalla (A.22). Questa risulta identica alla frequenza di Larmor nella (A.12) derivata nella trattazione quantistica.

Campo Magnetico Rotante

All'equilibrio, ciascun momento magnetico nucleare, $\boldsymbol{\mu}_i$, compie un moto di precessione attorno all'asse z alla propria frequenza di Larmor, ω_0 . A causa dell'orientamento casuale degli spin al momento dell'applicazione del campo magnetico esterno, \mathbf{B}_0 , ad ogni istante la magnetizzazione, \mathbf{M} , risulta allineata al campo \mathbf{B}_0 . Di conseguenza, la componente della magnetizzazione, \mathbf{M}_z , lungo l'asse z (componente longitudinale) risulta massima, mentre la componente trasversale, \mathbf{M}_{xy} , risulta nulla. Per osservare il fenomeno di risonanza magnetica è necessario alterare l'orientamento del vettore di magnetizzazione. Nella tecnica NMR questo è realizzato tramite l'applicazione di una radiazione elettromagnetica, con direzione di propagazione lungo l'asse z (polarizzata sul piano xy) e con frequenza² data dalle (A.12) e (A.22). Una

²Per un nucleo di idrogeno, il cui rapporto giromagnetico γ vale 42.58 MHz/T e nel caso si applichi un campo magnetico statico di qualche Tesla (1.5 T nella maggior parte dei sistemi clinici), la (A.22) per la frequenza del campo magnetico rotante indica l'impiego di radiazioni elettromagnetiche che ricadono nel range delle radiofrequenze ($\omega_0 = 63.87 \text{ MHz}$).

tale radiazione, infatti, che ponga il sistema in condizione di risonanza, è generata da un campo magnetico, \mathbf{B}_1 , oscillante alla frequenza di Larmor, ω_0 , in direzione ortogonale al campo statico, \mathbf{B}_0 .

A questo punto della trattazione risulta conveniente riferire il moto della magnetizzazione rispetto ad un sistema di riferimento (sistema rotante) in rotazione attorno al campo statico, \mathbf{B}_0 , alla frequenza generica ω , anziché rispetto al sistema di coordinate del laboratorio. Nel sistema di riferimento rotante, la derivata totale della magnetizzazione è data da:

$$\begin{aligned} \left(\frac{d\mathbf{M}}{dt}\right)_{rot} &= \gamma \mathbf{M} \times \mathbf{B}_0 - \omega \times \mathbf{M} = \\ &= \gamma \mathbf{M} \times (\mathbf{B}_0 + \omega/\gamma). \end{aligned} \quad (\text{A.23})$$

Il termine ω/γ ha le dimensioni di un campo magnetico e può essere considerato come un campo “fittizio” dovuto all’effetto non inerziale della rotazione. la (A.23) può, quindi, essere riscritta in termini di un campo magnetico effettivo, \mathbf{B}_{eff} , come segue:

$$\left(\frac{d\mathbf{M}}{dt}\right)_{rot} = \gamma \mathbf{M} \times \mathbf{B}_{\text{eff}} \quad (\text{A.24})$$

dove

$$\mathbf{B}_{\text{eff}} = \mathbf{B}_0 + \omega/\gamma \quad (\text{A.25})$$

la (A.24) mostra che le equazioni del moto applicabili nel sistema del laboratorio sono altrettanto valide nel sistema rotante, posto che si consideri un campo magnetico effettivo, \mathbf{B}_{eff} , dato dalla relazione in (A.25), al posto di quello statico, \mathbf{B}_0 . Pertanto, nel sistema rotante la magnetizzazione, \mathbf{M} , compie un moto di precessione attorno al campo magnetico effettivo, \mathbf{B}_{eff} (Fig. A.1).

Lo stesso risultato si raggiunge risolvendo nel sistema di laboratorio l’equazione di Bloch in (A.19), considerando l’applicazione di un campo magnetico, \mathbf{B} , che tenga conto sia del campo statico, \mathbf{B}_0 , che del campo rotante, \mathbf{B}_1 :

$$\mathbf{B} = B_1 \cos(\omega t) \hat{\mathbf{i}} - B_1 \sin(\omega t) \hat{\mathbf{j}} + B_0 \hat{\mathbf{k}} \quad (\text{A.26})$$

Il comportamento della magnetizzazione nel sistema di laboratorio sarà dato dal set di equazioni differenziali:

$$\begin{cases} dM_x(t)/dt = \gamma[M_y B_0 + M_z B_1 \sin(\omega t)] \\ dM_y(t)/dt = \gamma[M_z B_1 \cos(\omega t) - M_x B_0] \\ dM_z(t)/dt = \gamma[M_x B_1 \sin(\omega t) + M_y B_1 \cos(\omega t)] \end{cases} \quad (\text{A.27})$$

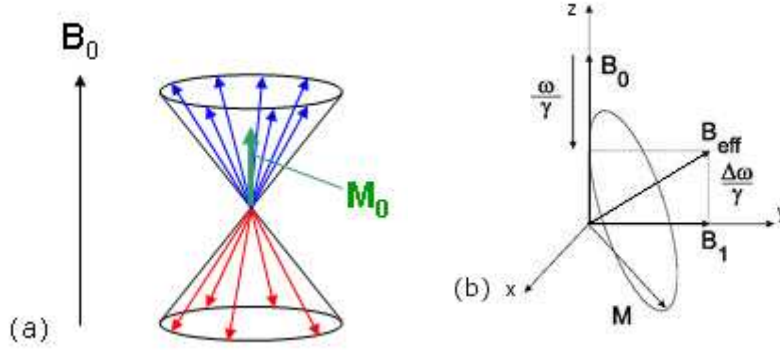


Figura A.1: **Rappresentazione del vettore di magnetizzazione.** (a) Magnetizzazione, M_0 risultante da un campione di spin immersi in un campo magnetico, B_0 , all'equilibrio termico; (b) schematizzazione del moto di precessione della magnetizzazione attorno al campo magnetico effettivo, B_{eff} , nel sistema di riferimento rotante.

Risonanza

In presenza del solo campo magnetico statico, B_0 , la (A.26) si riduce a $B = B_0$. Scegliendo la velocità angolare del sistema rotante esattamente pari a $\omega_0 = -\gamma B_0$, la (A.25) si riduce a $B_{eff} = 0$ e la (A.24) indica un vettore magnetizzazione, M , invariante rispetto al tempo nel sistema rotante. Se, in aggiunta al campo magnetico statico, B_0 , viene applicato un campo magnetico rotante, B_1 , alla frequenza generica ω , la (A.26) per il campo effettivo in un sistema rotante solidale con B_1 sarà:

$$B_{eff} = B_0 + \omega/\gamma + B_1 = (B_0 - \omega/\gamma)\hat{k} + B_1\hat{i} \quad (A.28)$$

Nel caso in cui la frequenza del campo rotante, B_1 , eguagli, in modulo, la frequenza di Larmor del sistema, $\omega_0 = \gamma B_0$, la componente longitudinale del campo effettivo si annulla e la (A.28) restituisce $B_{eff} = B_1$. In questa particolare condizione, nota come *condizione di risonanza*, nel sistema rotante il vettore magnetizzazione, M , comincia un moto di precessione attorno al campo rotante, B_1 (vedi (A.24)), alla velocità angolare:

$$\omega_1 = \gamma B_1 \quad (A.29)$$

Applicando il campo rotante per un intervallo di tempo τ , la magnetizzazione si discosterà dall'asse z di un angolo α pari a:

$$\alpha = \gamma B_1 \tau. \quad (A.30)$$

L'angolo α prende il nome di *flip angle*. Variando l'intensità del campo \mathbf{B}_1 o la sua durata τ è possibile perturbare la magnetizzazione rispetto alla sua posizione di equilibrio le magnetizzazione di un angolo arbitrario α dalla direzione del campo statico.

Nella tecnica NMR il campo magnetico rotante, \mathbf{B}_1 , viene applicato per brevi periodi di tempo, in maniera tale da far ruotare la magnetizzazione di un dato angolo desiderato. Per questo motivo, l'applicazione del campo \mathbf{B}_1 viene indicata con il termine *impulso RF ad α gradi*, per indicare il fatto che si tratta di in una radiazione elettromagnetica a radiofrequenza, limitata nel tempo, con l'obiettivo di ruotare la magnetizzazione dell'angolo α indicato. Gli impulsi maggiormente adoperati nella tecnica NMR corrispondono a 90° (impulso $\pi/2$) e 180° (impulso π), sebbene esistano particolari applicazioni che impiegano impulsi di diversa durata.

Rilassamento e Rivelazione del segnale

In assenza di qualsiasi impulso RF, i momenti magnetici nucleari effettuano un moto di precessione casuale attorno al campo statico, alla propria frequenza di Larmor. La componente trasversale, \mathbf{M}_{xy} , della magnetizzazione risulta nulla e la bobina non rivela alcun segnale. L'applicazione di un impulso RF a 90° porta la magnetizzazione sul piano xy . Al termine dell'impulso RF, gli spin nucleari risentono nuovamente del solo campo statico, \mathbf{B}_0 , e riprendono il moto di precessione attorno ad esso. Tuttavia, la loro precessione non è più casuale: l'impulso RF ha generato una componente trasversale, \mathbf{M}_{xy} , non nulla. La precessione coerente degli spin nucleari fa sì che questa componente ruoti attorno a \mathbf{B}_0 alla frequenza di Larmor. La variazione di flusso del campo magnetico ad essa associato, genera, per effetto di induzione magnetica, una f.e.m. sulla bobina di ricezione.

Al termine dell'applicazione dell'impulso RF, il sistema è interessato da una serie di meccanismi di interazione e di scambi di energia che causano il riallineamento della magnetizzazione al campo magnetico statico, \mathbf{B}_0 . In particolare, il ritorno all'equilibrio della magnetizzazione si deve a due processi distinti, chiamati processi di *rilassamento*, che determinano l'andamento

temporale delle componenti longitudinale e trasversale della magnetizzazione.

Tenendo conto di tali meccanismi e della simmetria cilindrica di cui gode il sistema, il comportamento delle componenti della magnetizzazione è descritto dalle equazioni di Bloch:

$$\begin{cases} dM_x(t)/dt = & \gamma M_y B_0 - M_x/T_2 \\ dM_y(t)/dt = & -\gamma M_x B_0 - M_y/T_2 \\ dM_z(t)/dt = & -(M_z - M_0)/T_1 \end{cases} \quad (\text{A.31})$$

dove T_1 e T_2 hanno le dimensioni di un tempo e prendono il nome, rispettivamente, di *tempo di rilassamento longitudinale* e *tempo di rilassamento trasversale*.

A causa delle reciproche interazioni tra gli spin nucleari, i momenti magnetici effettuano un moto di precessione attorno al campo \mathbf{B}_0 con frequenze di Larmor leggermente differenti tra loro, determinando un decadimento esponenziale di \mathbf{M}_{xy} con costante di tempo T_2 .

A causa di scambi energetici con l'ambiente circostante, d'altra parte, \mathbf{M}_z tende esponenzialmente a tornare al suo valore di equilibrio, con costante di tempo T_1 .

Il processo di rilassamento trasversale avviene in tempi molto più rapidi rispetto ai meccanismi di scambio energetico che determinano il rilassamento longitudinale.

Poichè la rivelazione del segnale dipende dalla componente trasversale della magnetizzazione, la costante di tempo T_2 determina la scala dei tempi per i metodi di acquisizione del segnale NMR.

Il sistema di rivelazione del segnale NMR prevede l'impiego di una bobina di ricezione sulla quale la precessione della componente trasversale, \mathbf{M}_{xy} , e del campo magnetico ad essa associato genera una forza elettromotrice (f.e.m.) indotta che, una volta amplificata, fornisce in uscita il segnale NMR (vedi § "Free Induction Decay", più avanti).

Rilassamento T_1

Il ripristino della componente \mathbf{M}_z al suo valore di equilibrio, M_0 , è dovuto al rilascio dell'energia, assorbita dal campione di spin nucleari durante la fase di risonanza, al reticolo molecolare in cui è immerso il sistema di spin. Per questo motivo tale processo prende anche il nome di *rilassamento spin-reticolo*. La soluzione della (A.31) per la componente longitudinale descrive il comportamento della componente M_z al variare del tempo:

$$M_z(t) = M_0 \left[1 - \left(1 - \frac{M_z(0)}{M_0} \right) e^{-t/T_1} \right] \quad (\text{A.32})$$

Tale comportamento mostra che il ripristino dell'equilibrio termico tra il sistema di spin e il reticolo segue un andamento esponenziale. La costante di tempo T_1 esprime, quindi, il tempo necessario affinché la magnetizzazione longitudinale torni al 63% del suo valore originario, M_0 .

Rilassamento T_2

Il campo magnetico percepito a livello locale dal campione di spin, seppur determinato in gran parte dal campo magnetico esterno, riceve un contributo, di natura casuale, dai campi magnetici associati agli spin nucleari. Questa interazione tra gli spin determina un campo magnetico locale non omogeneo. Pertanto, al termine dell'impulso RF, ciascuno spin risentirà di un campo magnetico locale variabile ed inizierà un moto di precessione attorno ad esso con una propria frequenza di precessione. Poichè la natura di queste interazione è di tipo casuale, la distribuzione di tali frequenze sarà di tipo gaussiano, centrata sulla frequenza di Larmor dovuta al solo campo magnetico esterno, \mathbf{B} . Questo comportamento determina una conseguente *perdita di coerenza di fase* tra gli spin, e del decadimento della componente trasversale della magnetizzazione. La soluzione della (A.31) per la componente M_{xy} descrive il decadimento esponenziale al variare del tempo:

$$M_{xy}(t) = M_{xy}(0) e^{-t/T_2} \quad (\text{A.33})$$

La costante di tempo T_2 , analogamente a quanto accade per il rilassamento spin-reticolo, indica il tempo impiegato dalla magnetizzazione trasversale per

ridursi del 63% rispetto al suo valore iniziale.

In realtà, la principale causa della perdita di coerenza di fase è rappresentata da inomogeneità del campo magnetico esterno. Queste, infatti, contribuiscono sensibilmente al decadimento esponenziale delle magnetizzazione trasversale, che avverrà in tempi molto più rapidi. Il tempo di decadimento che tiene conto di questo ulteriore contributo viene detto *tempo di rilassamento effettivo*, T_2^* , ed è dato dalla relazione:

$$\frac{1}{T_2^*} = \frac{1}{T_2} + \frac{1}{T_2'} \quad (\text{A.34})$$

dove T_2 indica il tempo di decadimento relativo alle interazioni tra spin, e T_2' il tempo di decadimento dovuto alle inomogeneità del campo magnetico esterno. Tuttavia, a differenza delle inomogeneità causate dalle interazioni fra spin (*intrinseca*), l'inomogeneità del campo magnetico esterno (*estrinseca*) non è di natura casuale. Proprio grazie alla sua diversa natura, il contributo al rilassamento trasversale può essere facilmente eliminato tramite l'adozione di una particolare tecnica di acquisizione denominata spin echo (vedi § "Sequenza Spin Eco", più avanti).

Poichè le costanti T_1 , T_2 , insieme alla densità protonica, ρ , sono strettamente legate alla natura di corpo esaminato, l'Imaging tramite Risonanza Magnetica (vedi § B) mira a sfruttarne le differenze tra vari tessuti per ottenere un forte contrasto nelle immagini diagnostiche.

Free Induction Decay

Come anticipato, la tecnica NMR prevede l'impiego di una bobina di ricezione sulla quale, per effetto di induzione magnetica, la variazione di flusso del campo magnetico associato alla componente trasversale della magnetizzazione, M_{xy} , genera una forza elettromotrice (f.e.m.) indotta. Questa viene successivamente amplificata ed elaborata, fornendo in uscita il segnale NMR.

Il modulo della componente M_{xy} determina l'intensità del segnale osservato. A causa del rilassamento trasversale, la componente M_{xy} tende ad annullarsi ed il segnale NMR decade. Per questo motivo, il segnale rivelato prende il nome di *Free Induction Decay*, *FID*, dal momento che gli spin nucleari sono

“liberi” nel loro moto di precessione, in assenza del campo rotante, attorno a B_0 , mentre le reciproche interazioni tra gli spin determinano il decadimento del segnale.

Sequenza *Spin Eco*

La sequenza di acquisizione Spin Eco, proposta da Hahn [8], è un valido metodo per misurare il tempo di rilassamento T_2 . La sequenza spin eco prevede l'applicazione di un impulso a 90° che genera una magnetizzazione trasversale, M_{xy} , massima, ponendo tutti gli spin in coerenza di fase (Fig. A.2a). Terminato l'impulso RF, la presenza di inomogeneità nel campo magnetico statico causa una perdita di coerenza di fase del sistema di spin (Fig. A.2b) e il segnale FID comincia a decadere con costante di tempo T_2^* . Dopo un

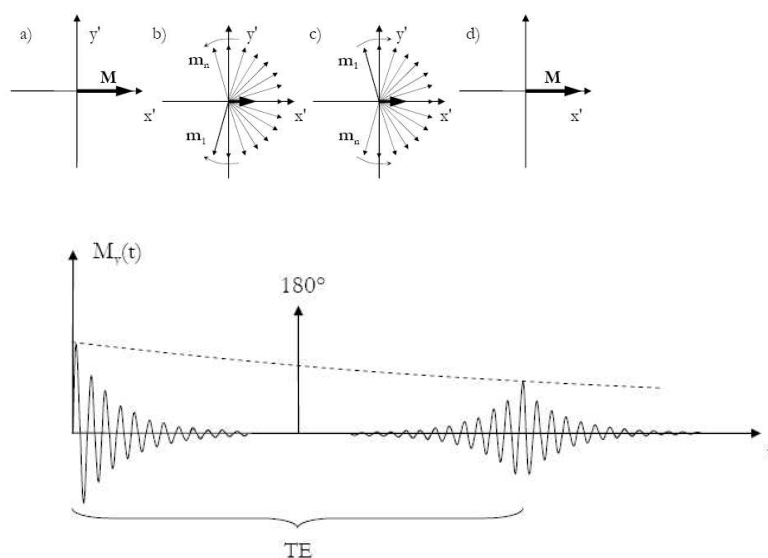


Figura A.2: **Effetto della sequenze spin eco sulla magnetizzazione trasversale e sul segnale FID.** (a) L'applicazione di un impulso a 90° porta la magnetizzazione sul piano xy , generando un massimo nell'intensità del segnale FID registrato; (b) il rilassamento trasversale comporta una perdita di coerenza di fase tra gli spin, risultante in una diminuzione del segnale FID; (c) l'applicazione al tempo di eco, $TE/2$, di un impulso a 180° ribalta il sistema di spin, inducendo un rifasamento della magnetizzazione trasversale; (d) al tempo TE la perdita di coerenza dovuta alle inhomogeneità di campo viene annullata, con conseguente registrazione di un eco del segnale FID.

tempo $TE/2$, dove TE prende il nome di *tempo di eco*, viene applicato un ulteriore impulso a 180° che inverte il sistema di spin (Fig. A.2c) e produce, al tempo TE , un *eco* del segnale, dovuto al rifasamento della componente M_{xy} (Fig. A.2d). Ai fini del campionamento del segnale NMR, questa sequenza di impulsi viene applicata ripetutamente ad intervalli di tempo costante che prende il nome di *tempo di ripetizione* (TR) e rappresenta il tempo di campionamento.

L'intensità del segnale, pertanto, dipende dai parametri dell'acquisizione, TE e TR :

$$S \sim \rho (1 - e^{-TR/T_1}) e^{-TE/T_2} \quad (\text{A.35})$$

Per un dato set di parametri di acquisizione, pertanto, valori differenti di T_1 e T_2 causano una differenza nel segnale acquisito. Per ottenere una stima della costante T_2 è sufficiente ripetere la sequenza spin eco a diversi valori di TE , ricostruendo la curva di decadimento della componente M_{xy} ed estrapolando il valore di T_2 attraverso un fit esponenziale.

Appendice B

Imaging di Risonanza Magnetica, MRI

Localizzazione spaziale

Per produrre un'immagine di un oggetto o di un paziente, è necessario differenziare i segnali provenienti da posizioni spaziali diverse all'interno del corpo in esame.

Durante la fase di acquisizione, la porzione di corpo che si intende indagare (*volume*) viene suddiviso in sezioni (*slice*), parallele fra loro, che possono essere posizionate e orientate in maniera arbitraria. Il set di piani tipicamente adottato per acquisizioni MRI corrisponde al set di piani mutuamente ortogonali, mostrati in Fig. B.1(a). In particolare, il piano perpendicolare alla direzione z del sistema di riferimento prende il nome di piano *assiale*; analogamente, i piani individuati dalle direzioni x e y vengono denominati, rispettivamente, *sagittale* e *coronale*.

I segnali provenienti da una particolare *slice* vengono elaborati ed organizzati in maniera tale da ricomporre l'immagine della sezione in esame. Le dimensioni della regione individuata da ciascuna *slice*, denominata "campo di vista" (*Field Of View*, FOV), determina le dimensioni spaziali dell'immagine finale. Poichè l'immagine si riferisce ad una *slice* di spessore finito, ciascun valore (*pixel*) che compone l'immagine finale (Fig. B.1(b)) corrisponde al segnale proveniente da un campione cubico (*voxel*) del corpo indagato (Fig. B.1(c)). Le dimensioni del voxel determinano la risoluzione spaziale dell'immagine.

L'altezza del voxel, infatti, corrisponde allo spessore della slice (*slice thickness*), mentre le altre due dimensioni determinano le dimensioni del pixel corrispondente.

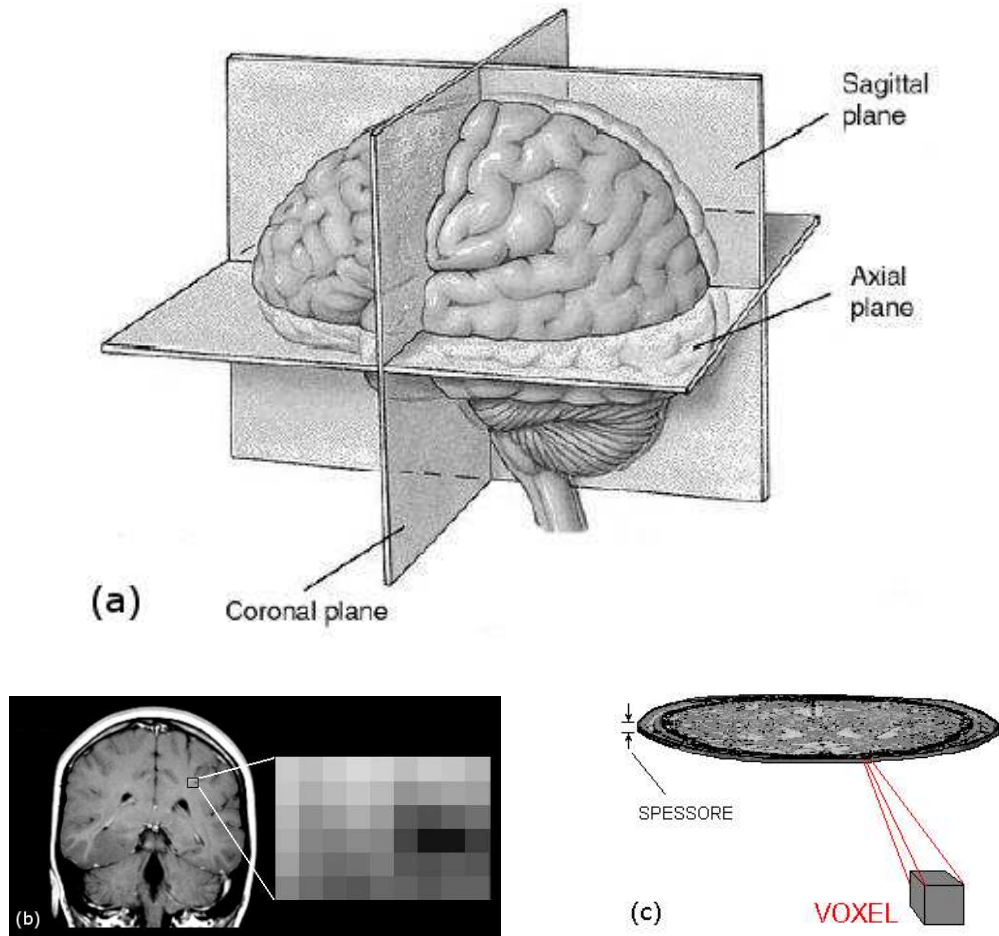


Figura B.1: **Localizzazione spaziale del segnale NMR.** (a) Set di piani mutuamente ortogonali tipicamente adoperato per acquisizioni clinico-diagnostiche dell'encefalo; (b) particolare di un'immagine coronale con visualizzazione dei pixel costituenti; (c) slice assiale di spessore pari a *slice thickness* e schematizzazione di un voxel costituente la slice.

Codifica del segnale

La tecnica MRI prevede due fasi distinte: una prima fase in cui avviene l'eccitazione del corpo in esame e una successiva fase di rivelazione del segnale NMR (*Nuclear Magnetic Resonance*) e ricostruzione dell'immagine. Questa tecnica di imaging si basa sull'applicazione di gradienti di campo magnetico, \mathbf{G} , che modificano le frequenze di Larmor di un campione di spin immersi in un campo magnetico statico. Questi gradienti sono impiegati, inizialmente, per eccitare una determinata slice del corpo (*selezione della fetta*, o *slice*) e, successivamente, per codificare l'informazione spaziale dei segnali NMR corrispondenti alla slice selezionata (*codifica di fase e codifica in frequenza*). In particolare, per restringere l'eccitazione ad un piano ben determinato, durante l'impulso RF viene applicato un gradiente di campo, G_r , lungo la direzione r . Questo prende il nome di gradiente di *selezione della slice* e viene applicato, per acquisizioni di immagini assiali, lungo la direzione z del sistema di riferimento. L'intensità del campo magnetico all'interno del volume dipende, quindi, dalla posizione lungo la direzione del gradiente applicato: $B(z) = B_0 + G_z \cdot z$. L'eccitazione causata dall'applicazione di un impulso RF ad una data frequenza, pertanto, interessa esclusivamente una particolare slice del volume. Per realizzare ciò, l'intensità dell'impulso RF deve essere

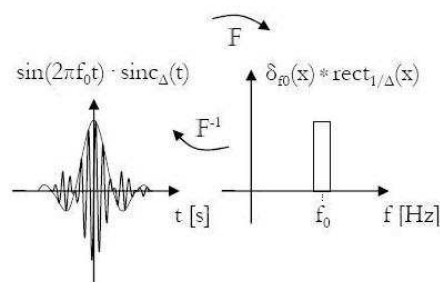


Figura B.2: **Modulazione del gradiente di selezione della slice.** Individuazione di un ben determinato intervallo di valori di frequenze tramite l'applicazione di un gradiente la cui intensità è modulata con una funzione *sinc*. La trasformata di quest'ultima garantisce la selezione di una selezione accurata della slice del volume indagato.

modulata da una funzione sinc¹ (Fig. B.2). In questa maniera, il contenuto in frequenza dell'impulso RF corrisponde ad un ben determinato intervallo di frequenze (*bandwidth*, $BW = \Delta\omega_{RF}$), che pone in condizione di risonanza solamente gli spin con frequenza corrispondente. Ciò determina la selezione di una particolare slice del volume indagato.

Lo spessore della slice è determinato, di conseguenza, da due fattori principali: l'intensità del gradiente, G_z , e la larghezza di banda dell'impulso RF, BW :

$$\Delta z = \frac{BW}{\gamma G_z}. \quad (\text{B.2})$$

Dopo la selezione della slice, viene applicato un secondo gradiente di campo magnetico, noto come gradiente di *codifica di fase*, in una direzione perpendicolare a quella di selezione della slice (generalmente la direzione y del sistema di riferimento). In questo modo, le frequenze di precessione degli spin nucleari diventano funzione della loro coordinata y : $\omega(y) = \gamma(B_0 + G_y y)$. Gli spin nucleari, pertanto, inizialmente in coerenza di fase, cominciano ad avere differenti relazioni di fase, funzioni della loro coordinata y .

Infine, un terzo gradiente di campo, G_x , denominato gradiente di *codifica in frequenza*, viene applicato lungo la terza direzione (asse x), durante la fase di registrazione del segnale. Analogamente a quanto accade per gli altri gradienti, G_x modifica le frequenze di precessione degli spin nucleari con differente coordinata x : $\omega(x) = \gamma(B_0 + G_x x)$.

La rimozione della frequenza di Larmor dal segnale registrato (processo di *demodulazione*) restituisce un set di variazioni di frequenze simmetricamente distribuito tra $\mp\omega_{max}$, dove $\omega_{max} = \gamma(B_0 + G_x x_{max})$.

L'applicazione simultanea di più gradienti durante ciascuna delle tre fasi appena descritte permette di determinare arbitrariamente l'orientamento del set di slice. Questa caratteristica rappresenta uno dei maggiori vantaggi for-

¹La funzione $\text{sinc}(x)$ è definita come:

$$\text{sinc}(x) = \frac{\sin(ax)}{ax} \quad (\text{B.1})$$

Essa presenta un lobo principale centrato su $x = 0$ e oscillazioni che decrescono in ampiezza prima e dopo il picco centrale. Il parametro a determina la larghezza e la frequenza dei lobi.

niti dalla tecnica MRI, potendo ottenere immagini lungo differenti direzioni, senza la necessità di muovere il corpo indagato.

Segnale NMR

Per un gradiente di campo magnetico, G_r , applicato lungo la direzione r , tenendo conto del rilassamento trasversale, l'equazione di Bloch per la componente M_{xy} della magnetizzazione relativa ad un voxel ad altezza z^* è data da:

$$\left(\frac{dM_{xy}}{dt} \right)_{z^*} = \left[i\Omega_0 - \frac{1}{T_2} - i\gamma(G_x(t)x + G_y(t)y) \right] M_{xy} \quad (\text{B.3})$$

dove $\Omega_0 = \omega_0 + \gamma G_z z^*$. la (B.3) ha soluzione:

$$M_{x,y,t;z^*} \propto \rho(x, y; z^*) e^{i\Omega_0 t} \exp \left(-i\gamma(x\mathbf{i} + y\mathbf{j}) \cdot \int_0^t [G_x(t')\mathbf{i} + G_y(t')\mathbf{j}] dt' \right) \quad (\text{B.4})$$

dove $\rho(x, y; z^*)$ rappresenta la densità spaziale di spin sul piano z^* .

Il segnale NMR acquisito per una data applicazione dei gradienti è proporzionale all'integrale della componente M_{xy} sull'intero volume. Nel caso di imaging bidimensionale di slice ad altezza z^* si ha:

$$S(t) \propto \int \int \rho(x, y; z^*) \exp \left(-i\gamma(x\mathbf{i} + y\mathbf{j}) \cdot \int_0^t [G_x(t')\mathbf{i} + G_y(t')\mathbf{j}] dt' \right) dx dy \quad (\text{B.5})$$

Per quanto detto in precedenza, l'applicazione dei gradienti G_y e G_x dopo il gradiente di selezione della slice causa delle relazioni di fase tra gli spin in funzione della loro posizione (x;y):

$$\begin{aligned} \Phi_x &= x \left[\gamma \int_0^{\tau_x} G_x(t') dt' \right] = x k_x \\ \Phi_y &= y \left[\gamma \int_0^{\tau_y} G_y(t') dt' \right] = y k_y \end{aligned} \quad (\text{B.6})$$

dove k_x e k_y sono proporzionali all'integrale nel tempo dei corrispondenti gradienti di campo. la (B.5) può essere riscritta come:

$$\bar{S}(k_x k_y) \propto \int \int \rho(x, y; z^*) e^{-i(k_x x + k_y y)} dx dy \quad (\text{B.7})$$

dove $\bar{S}(k_x k_y)$ rappresenta la versione discretizzata di S(t). La grandezza \mathbf{k} , la cui dimensione è l'inverso di una distanza, rappresenta una frequenza spaziale

e definisce il cosiddetto *spazio reciproco*.

Secondo la (B.7), il segnale FID registrato è la trasformata di Fourier della funzione densità di spin, $\rho(x, y; z^*)$. L'anti-trasformata di Fourier del segnale, pertanto, restituisce la funzione densità di spin:

$$\rho(x, y; z^*) \propto \int \int \bar{S}(k_x k_y) e^{i(k_x x + k_y y)} dk_x dk_y \quad (\text{B.8})$$

L'analisi svolta nel caso bidimensionale può essere estesa al caso tridimensionale, trattando la terza coordinata al pari della altre due. In questo caso, le (B.7) e (B.8) diventano:

$$\bar{S}(\mathbf{k}) \propto \int \rho(\mathbf{r}) e^{-i(\mathbf{k} \cdot \mathbf{r})} d^3 \mathbf{r} \quad (\text{B.9})$$

$$\rho(\mathbf{r}) \propto \int \bar{S}(\mathbf{k}) e^{i(\mathbf{k} \cdot \mathbf{r})} d^3 \mathbf{k} \quad (\text{B.10})$$

K-spazio

Il K-spazio, o *spazio reciproco*, consiste in una matrice bidimensionale i cui elementi complessi rappresentano valori di frequenze spaziali, negati e positivi. La matrice è composta da quattro quadranti ed è centrata sul valore di frequenza spaziale nulla. Gli elementi della matrice vengono memorizzati lungo la direzione k_y dal gradiente di codifica di fase, e lungo la direzione k_x dal gradiente di codifica in frequenza. Il valore corrispondente alla frequenza spaziale nulla non dà alcuna informazione sull'immagine, se non il valore costante del segnale su tutta l'immagine. I valori in frequenza vicini all'origine, corrispondenti a frequenze spaziali basse, ricostruiscono una mappa del segnale a bassa risoluzione; invece, i valori vicino ai bordi del K-spazio, corrispondenti a frequenze spaziali più elevate, danno informazioni sui dettagli dell'immagine.

Campionamento del K-spazio

Tutti i metodi di ricostruzione di un'immagine MRI, basati sull'applicazione di gradienti di campo per la codifica del segnale, si differenziano tra loro per il modo in cui effettuano l'acquisizione del segnale FID. Le diverse modalità

in cui possono essere applicati i gradienti, infatti, determinano diverse traiettorie di campionamento del K-spazio.

L'applicazione dei gradienti di codifica prima del campionamento fa sì che il segnale sia una funzione di una specifica combinazione lineare delle quantità k_x e k_y , corrispondendo, quindi, ad un punto del K-spazio. Per riempire tutto il K-spazio, i valori di k_x e k_y devono essere variati di volta in volta. Se l'immagine richiede l'acquisizione di una matrice $n_x \times n_y$, la fase di eccitazione e registrazione, della durata di tempo TR , dovrà essere ripetuta $n_x \times n_y$ volte. Poiché ciascuna sequenza di acquisizione avrà una durata di tempo TR , il tempo totale per il campionamento dell'intero K-spazio sarà $(n_x \times n_y)TR$.

Lasciando attivo il gradiente di codifica in frequenza durante la fase di campionamento (per questo motivo chiamato anche *gradiente di lettura*), la quantità k_x varierà linearmente nel tempo secondo la relazione: $k_x = \gamma G_x(t - TE)$. In questa maniera è possibile ridurre il tempo di campionamento del K-spazio di un fattore n_x . In particolare, l'iniziale applicazione dei gradienti di codifica posiziona l'inizio dal campionamento a partire dal punto del K-spazio individuato dal vettore $k_x \mathbf{i} + k_y \mathbf{j}$. Da questa posizione, l'applicazione del gradiente di lettura fa sì che il campionamento proceda lungo la direzione k_x , riempiendo un'intera linea del K-spazio. In questa maniera, per riempire l'intero K-spazio, la sequenza di eccitazione, della durata di tempo TR , dovrà essere ripetuta n_y volte, portando ad una sensibile riduzione del tempo di acquisizione per una singola immagine a $n_y TR$.

Echo Planar Imaging, EPI

Alla fine degli anni '70, Mansfield [49] sviluppò una nuova sequenza di campionamento, denominata *Echo Planar Imaging, EPI*, in grado di campionare l'intero K-spazio facendo uso di un singolo impulso di eccitazione. La tecnica EPI, infatti, prevede un'oscillazione nell'applicazione dei gradienti di codifica, in maniera tale da campionare il K-spazio seguendo una traiettoria a "zig-zag" (Fig. B.3). Questo stratagemma evita il posizionamento all'inizio del campionamento di ogni riga. L'intero K-spazio viene, pertanto, riempito in un tempo pari a TR , portando ad un'ulteriore riduzione nei tempi totali di acquisizione.

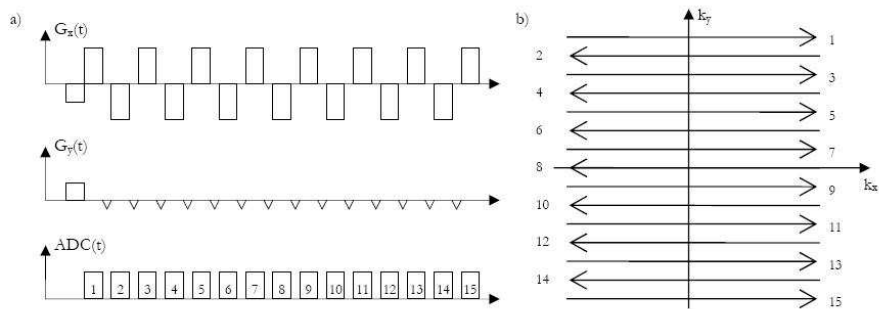


Figura B.3: **Sequenza EPI per il campionamento del k-spazio.** (a) sequenza temporale dei impulsi dei gradienti di campo delle codifiche in fase ed in frequenza del segnale NMR per il campionamento in un tempo TR del K spazio; (b) schematizzazione del percorso a “zig-zag” di campionamento del K spazio.

Le principali difficoltà presentate dalla tecnica EPI sono rappresentate dalle limitazioni nell'apparato hardware. Infatti, per realizzare questo tipo di campionamento sono necessari gradienti di campo molto intensi e che presentino tempi di salita (*slew rate*) molto brevi, così da non introdurre errori sistematici nel campionamento [50].

Appendice C

Diagonalizzazione di una matrice

Algebra del tensore

I tensori sono solitamente classificati in base al loro ordine. Un tensore di ordine 0 è un semplice scalare; un tensore del I ordine è un vettore; un tensore del II ordine può essere rappresentato da una matrice $n \times n$.

Di seguito vengono descritte alcune proprietà del tensore, utili alla comprensione del suo utilizzo per la descrizione della diffusione in mezzi anisotropi.

Prodotto interno

Il concetto di prodotto interno tra matrici, anche noto come prodotto scalare, può essere facilmente esteso al campo dei tensori. Il prodotto interno si può definire in diverse maniere. Una semplice definizione di *prodotto interno* tra tensori del secondo ordine prevede il calcolo della somma dei prodotti tra le rispettive componenti omonime, t_{ij} e u_{ij} :

$$\mathcal{T} \cdot \mathcal{U} = \sum t_{ij} u_{ij} \tag{C.1}$$

Norma

Analogamente a quanto accade per i vettori, la norma di un tensore può essere definita per mezzo del prodotto interno. Nel caso in cui si faccia riferimento alla (C.1) per la definizione di prodotto interno, la *norma* è data da:

$$\|\mathcal{T}\| = \mathcal{T} \cdot \mathcal{T} = \sum_{ij} t_{ij}^2 = \sum_n \lambda_n^2 \quad (\text{C.2})$$

dove i termini λ_n rappresentano gli autovalori del tensore \mathcal{T} .

Definizioni su matrici quadrate

Vengono di seguito riportate alcune definizioni di base sulle matrici, essenziali per la comprensione della diagonalizzazione del tensore di diffusione. A tale scopo, le definizioni introdotte si intendono per matrici a valori reali, quale è il caso del tensore di diffusione.

Una matrice si dice **quadrata** se il numero delle righe è pari al numero delle colonne. In questo caso, detto n tale numero, la matrice si dice di tipo $n \times n$ e si indica con il simbolo $A_{n \times n}$. Una matrice quadrata A si dice:

diagonale se gli elementi fuori dalla diagonale principale risultano essere tutti nulli, ovvero:

$$A_{ij} = 0, \quad \forall i \forall j : i \neq j.$$

La matrice **identità**, I , è una matrice diagonale con gli elementi sulla diagonali tutti unitari. Essa rappresenta l'elemento neutro rispetto all'operazione di prodotto interno. Per qualunque matrice quadrata C , pertanto, vale la relazione:

$$CI = IC = C;$$

simmetrica se coincide con la sua *trasposta*, ovvero se:

$$A^T = A \Leftrightarrow A_{ji} = A_{ij}, \quad \forall i \forall j;$$

invertibile se esiste una matrice quadrata B per cui vale la relazione:

$$A \times B = B \times A = I$$

dove I rappresenta la matrice identità. La matrice B prende il nome di matrice *inversa* di A e si indica con il simbolo A^{-1} ;

ortogonale se la sua matrice inversa coincide con la sua trasposta, per le quali vale la relazione:

$$A^{-1} = A^T \Leftrightarrow A \times A^T = A^T \times A = I;$$

singolare se il suo determinante è nullo: $\det(A) = 0$.

Due matrici quadrate A e B si dicono *simili* se esiste una matrice invertibile P per cui vale la relazione:

$$A = P^{-1}BP \tag{C.3}$$

Una matrice quadrata A si dice *diagonalizzabile* se è simile ad una matrice diagonale, ovvero se la relazione nella (C.3) è verificata per una matrice diagonale B .

Processo di diagonalizzazione

Il procedimento che porta alla determinazione delle matrici B e P per una matrice diagonalizzabile A prende il nome di *diagonalizzazione*.

Il *teorema spettrale* asserisce che una matrice simmetrica è sempre diagonalizzabile. In particolare, qualsiasi matrice simmetrica \mathcal{T} risulta simile ad una matrice diagonale Λ tramite una matrice ortogonale \mathbf{V} :

$$\mathcal{T} = \mathbf{V}^T \Lambda \mathbf{V} \tag{C.4}$$

Gli elementi sulla diagonale principale della matrice Λ prendono il nome di *autovalori* della matrice \mathcal{T} e vengono generalmente rappresentati con il simbolo λ . Gli elementi di ciascuna colonna della matrice \mathbf{V} rappresentano le coordinate di particolari vettori ν , denominati *autovettori*, ciascuno associato all'autovalore presente nella corrispondente colonna della matrice Λ . Un autovalore λ e l'autovettore ν ad esso associato godono della proprietà per la quale il prodotto interno fra la matrice \mathcal{T} e l'autovettore ν restituisce un vettore che risulta essere multiplo scalare dell'autovettore originario. Questa relazione viene espressa dalla cosiddetta *equazione secolare*:

$$\mathcal{T}\nu = \lambda\nu, \quad \nu \neq 0 \quad (\text{C.5})$$

Poichè il vettore nullo è escluso, la (C.5) può essere riscritta nella forma:

$$(\mathcal{T} - \lambda\mathbf{I})\nu = 0 \quad (\text{C.6})$$

dove \mathbf{I} rappresenta la matrice identità.

La (C.6) implica che la matrice $\mathcal{T} - \lambda\mathbf{I}$ debba risultare singolare. Ponendo a zero il determinante della matrice singolare si ottiene un polinomio, denominato *polinomio caratteristico*:

$$p(\lambda) = \det(\mathcal{T} - \lambda\mathbf{I}) = 0 \quad (\text{C.7})$$

Risolvendo tale polinomio è possibile determinare gli autovalori della matrice \mathcal{T} . Per ciascun autovalore λ_i , infine, il corrispondente autovettore ν può essere determinato risolvendo il sistema descritto dalla (C.6).

In generale, le radici del polinomio caratteristico, e quindi gli autovalori, possono essere sia reali che complesse. Gli autovalori di una matrice simmetrica, tuttavia, risultano essere sempre reali e i corrispondenti autovettori risultano a due a due ortogonali.

Appendice D

Rapporto Segnale Rumore, SNR

Il *rapporto segnale-rumore*, S/N, (noto anche come *Signal to Noise Ratio*, SNR) è una grandezza numerica che mette in relazione la potenza del segnale utile rispetto a quella del rumore in un qualsiasi sistema di acquisizione, elaborazione o trasmissione dell'informazione. Si tratta di una grandezza fondamentale nell'ambito del trattamento dei segnali e può essere applicato indifferentemente a sistemi di natura ottica, elettronica e di imaging. In generale, qualsiasi sistema che debba trasportare o trattare informazioni, infatti, è affetto da rumore. In particolare, dato un segnale rivelato sperimentalmente, si definisce *rumore* il segnale di natura casuale che disturba la rivelazione del segnale al quale si è interessati.

Definizione del rapporto S/N

Nella elaborazione di immagini la definizione più diffusa per il rapporto S/N¹ è espressa in termini dell'intensità del segnale, S , e della deviazione standard del rumore, σ_{noise} :

$$SNR = \frac{\langle S \rangle}{\sigma_{noise}} \quad (D.1)$$

dove $\langle S \rangle$ rappresenta il valore medio del segnale, e σ_{noise} la deviazione standard del rumore, entrambi valutati all'interno di opportune aree dell'immagine.

¹In letteratura esistono diverse definizioni del rapporto S/N, a seconda della particolare applicazione e del tipo di immagine da analizzare. Una tra le più diffuse è basata sul concetto di *contrasto* e fa uso della differenza tra i valori medi dei segnali corrispondenti a due diverse regioni di interesse di un corpo indagato.

gine (*Region Of Interest*, ROI). Solitamente, infatti, la misura del rapporto S/N richiede l'individuazione di due ROI: una prima ROI posizionata sulla zona di interesse (nel caso del PIVOH sulle strutture di fibre) sulla quale valutare il valore medio del *segnale* rivelato, $\langle S \rangle$, e una seconda ROI posizionata fuori dalla zona di interesse (generalmente un'area dell'immagine dove ci si aspetta un'intensità nulla) sulla quale valutare la deviazione standard, σ_{noise} , delle intensità dei pixel corrispondenti. L'intera immagine, infatti, è affetta da fluttuazioni casuali delle intensità dei pixel. Questa componente casuale del segnale rivelato rappresenta il *rumore* dell'immagine. Posizionando la seconda ROI su un'area dell'immagine dove il segnale atteso è nullo, le fluttuazioni osservate nelle intensità dei pixel corrispondono al rumore. La grandezza σ_{noise} usata nella D.1 corrisponde alla deviazione standard di tali fluttuazioni.

Nell'ambito dell'elaborazione dei segnali, il rapporto S/N è definito su base logaritmica come segue:

$$SNR = 10 \log_{10} \frac{P_{signal}}{P_{noise}} \quad (dB) \quad (D.2)$$

dove P_{signal} e P_{noise} corrispondono, rispettivamente, alla potenza del segnale e del rumore, e $dB(decibel)$ rappresenta l'unità di misura del rapporto S/N. Poichè la potenza di un segnale è proporzionale al quadrato della sua ampiezza ($P \propto A^2$) la (D.2) può essere riscritta come segue:

$$SNR = 20 \log_{10} \frac{A_{signal}}{A_{noise}} \quad (dB). \quad (D.3)$$

Nell'analisi di immagini, l'ampiezza di un segnale è rappresentata dall'intensità di quest'ultimo. Per la particolare definizione adottata, pertanto, il rapporto S/N è valutato come segue:

$$SNR = 20 \log_{10} \frac{\langle S \rangle}{\sigma_{noise}} \quad (dB) \quad (D.4)$$

Il rapporto S/N in MRI

Il rapporto S/N di un'immagine MRI dipende fortemente della particolare modalità di acquisizione del segnale MRI. Nell'imaging tramite risonanza magnetica, infatti, l'immagine viene ricostruita attraverso un processo di

trasformata di Fourier del segnale in frequenza acquisito². L'intensità del campo magnetico utilizzato, la scelta del campionamento in fase ed in frequenza dello Spazio K e delle dimensioni del FOV determinano la risoluzione spaziale dell'immagine MRI. Nella tecnica MRI, pertanto, il rapporto S/N presenta una dipendenza molto complessa dalla particolare acquisizione effettuata.

Una buona approssimazione per il rapporto S/N in MRI è la seguente:

$$SNR \propto \frac{\textit{slice thickness} \times FOV^2 \times \sqrt{NEX}}{\# \textit{ frequency sampling} \times \sqrt{\# \textit{ phase sampling}}}. \quad (D.5)$$

La formulazione della (D.5) deriva dalle considerazioni sul segnale e sul rumore in una tipica acquisizione MRI.

Ciascun voxel rappresenta un pixel dell'immagine MRI. Poichè il segnale NMR proveniente da ciascun voxel è proporzionale al numero di protoni presenti, l'intensità del segnale risulta proporzionale alle dimensioni del voxel stesso:

$$SNR \propto \textit{dimensioni voxel} \quad (D.6)$$

dove:

$$\textit{dimensioni voxel} = \frac{\textit{slice thickness} \times FOV^2}{\# \textit{ frequency sampling} \times \# \textit{ phase sampling}}. \quad (D.7)$$

Il segnale NMR, inoltre, è proporzionale al numero di ripetizioni della misurazione, NEX, e al numero dei campionamenti lungo la direzione di codifica di fase, *phase sampling*. Per ogni ripetizione della misurazione e ad ogni campionamento in fase, infatti, il segnale viene acquisito in maniera additiva:

$$S_{NMR} \propto NEX \quad S_{NMR} \propto \# \textit{ phase sampling} \quad (D.8)$$

Alla stessa maniera, il rumore acquisito è proporzionale agli ultimi due parametri presi in esame. Tuttavia, poichè si tratta di rumore *bianco* (scorrelato), l'incremento del rumore all'aumentare delle misurazioni non è additivo, ma risulta proporzionale alla radice quadrata dei NEX e del *phase sampling*:

$$\textit{noise}_{NMR} \propto \sqrt{NEX} \quad \textit{noise}_{NMR} \propto \sqrt{\# \textit{ phase sampling}}. \quad (D.9)$$

²Per la descrizione dei parametri di acquisizione di un'immagine MRI si veda "Localizzazione spaziale" e "Campionamento del K spazio" in Appendice B

L'insieme delle relazioni in (D.6), (D.8) e (D.9) restituisce la dipendenza del rapporto S/N espressa nella (D.5) [51] [52] [53].

Bibliografia

- [1] Crank J. *The Mathematics of Diffusion*. Oxford Science Clarendon Press, Oxford, 1998.
- [2] Beaulieu C. The basis of anisotropic water diffusion in the nervous system - a technical review. *NMR in Medicine*, 15:435–455, 2002.
- [3] Le Bihan D. et al. Mri imaging of intravoxel incoherent motions: application to diffusion and perfusion in neurologic disorders. *Radiology*, 161:401–407, 1986.
- [4] Le Bihan D. The 'wet mind': water and functional neuroimaging. *Physics in Medicine and Biology*, 52:R57–R90, 2007.
- [5] Assaf Y. Freidlin R.Z. Rohde G.K. Basser P.J. New modeling and experimental framework to characterize hindered and restricted water diffusion in brain white matter. *Magnetic Resonance in Medicine*, 52:965–978, 2004.
- [6] Frank L.R. Anisotropy in high angular resolution. *Magnetic Resonance in Medicine*, 45:935–939, 2001.
- [7] Pfeuffer J. et al. Restricted diffusion and exchange of intracellular water: theoretical modelling and diffusion time dependence of h nmr measurements on perfused glias cells. *NMR in Biomedicine*, 11:19–31, 1998.
- [8] Hahn E.L. Spin echoes. *Physical Review*, 80(4):580–594, 1950.
- [9] Carr H.Y. Purcell E.M. Effects of diffusion on free precession in nuclear magnetic resonance experiments. *Physical Review*, 94:630–638, 1954.

- [10] Torrey H.C. Bloch equations with diffusion terms. *Physical Review*, pages 563–565, 1956.
- [11] Stejskal E.O. Tanner J.E. Spin diffusion measurements: spin echoes in the presence of a time-dependent field gradient. *Journal of Chemical Physics*, 42(1):288–292, 1965.
- [12] Basser P.J. Mattiello J. Le Bihan D. Mr diffusion tensor spectroscopy and imaging. *Biophysical Journal*, 66:259–267, 1994.
- [13] Basser P.J. Mattiello J. Le Bihan D. Estimation of the effective self-diffusion tensor from the nmr spin echo. *Journal of Magnetic Resonance in Biomedicine*, 103:247–254, 1994.
- [14] Le Bihan D. Van Zijl P. From the diffusion coefficient to the diffusion tensor. *NMR in Biomedicine*, 15:431–434, 2002.
- [15] Mori S. Barker P.B. Diffusion magnetic resonance imaging: Its principle and applications. *Anatomical Record*, 257:102–109, 1999.
- [16] Mori S. Zhang J. Principles of diffusion tensor imaging and its applications to basic neuroscience research. *Neuron*, 51:527–539, 2006.
- [17] Mattiello J. Basser P.J. Le Bihan D. The b matrix in diffusion tensor echo planar imaging. *Magnetic Resonance in Medicine*, 37:292–300, 1997.
- [18] Pierpaoli et al. Diffusion tensor mr imaging of the human brain. *Radiology*, 201:637–648, 1996.
- [19] Le Bihan D. Mangin J.F. Poupon C. Clark C.A. Pappata S. Molko N. Chabriat H. Diffusion tensor imaging: Concepts and applications. *Journal of the Magnetic Resonance Imaging*, 13:534–546, 2001.
- [20] Basser P.J. Jones D.K. Diffusion-tensor mri: theory, experimental design and data analysis - a technical review. *NMR in Medicine*, 15:456–467, 2002.

- [21] Alexander A. L. Lee J. E. Lazar M. Field A. S. Diffusion tensor imaging of the brain. *The Journal of the American Society of Experimental NeuroTherapeutics*, 4:316–329, 2007.
- [22] Basser P.J. Pierpaoli C. Toward a quantitative assessment of diffusion anisotropy. *Magnetic Resonance in Medicine*, 36:893–906, 1996.
- [23] Westin C.F. et al. Image processing for diffusion tensor magnetic resonance imaging. *MICCAI*, pages 441–452, 1999.
- [24] Conturo T.E. et al. Tracking neuronal fiber pathways in the living human brain. *PNAS USA*, 96:10422–10427, 1999.
- [25] Melhem E.R. et al. Diffusion tensor mr imaging of the brain and white matter tractography. *American Journal of Roentgenology*, 178:3–16, 2002.
- [26] Bammer R. Acar B. Moseley M.E. In vivo mr tractography using diffusion imaging. *European Journal of Radiology*, 45:223–234, 2003.
- [27] Catani M. et al. Virtual *in Vivo* interactive dissection of white matter fasciculi in the human brain. *NeuroImage*, 17:77–94, 2002.
- [28] Basser P.J. et al. In vivo fiber tractography using dt-mri data. *Magnetic Resonance in Medicine*, 44(4):625–632, 2000.
- [29] Mori S. et al. Three-dimensional tracking of axonal projections in the brain by magnetic resonance imaging. *Annual Neurology*, 45(2):265–269, 1999.
- [30] Mori S. et al. In vivo visualization of human neural pathway by magnetic resonance imaging. *Annual Neurology*, 47:412–414, 2000.
- [31] Jones D.K. et al. Non-invasive assessment of axonal fiber connectivity in the human brain via diffusion tensor mri. *Magnetic Resonance in Medicine*, 42(1):37–41, 1999.
- [32] Tuch D.S. Q-ball imaging. *Magnetic Resonance in Medicine*, 52:1358–1372, 2004.

- [33] Callaghan P.T. Eccles C.D. Xia Y. Nmr microscopy of dynamic displacements: k-space and q-space imaging. *Physical Review*, 94:630–638, 1954.
- [34] Tuch D.S. et al. High angular resolution diffusion imaging reveals intravoxel white matter fiber heterogeneity. *Magnetic Resonance in Medicine*, 48:577–582, 2002.
- [35] Hirsch te al. Deviation from the diffusion tensor model as revealed by contour plot visualization using high angular resolution diffusion-weighted imaging (hardi). *MAGMA*, 16:93–102, 2003.
- [36] Hess C.P. et al. Q-ball reconstruction of multimodal fiber orientations using the spherical harmonic basis. *Magnetic Resonance in Medicine*, 56:104–117, 2006.
- [37] Bobach T. Constantiniu A. Steinmann P. Umlauf. Geometric proprieties of the adaptive delaunay tessellation. web: <http://www-umlaufl.informatik.uni-kl.de/umlaufl/Papers/ADTProperties.pdf>. Università di Kaiserslautern.
- [38] Tuch D.S. et al. Diffusion mri of complex neural architecture. *Neuron*, 40:885–895, 2003.
- [39] Mukherjee P. et al. Development and initial evaluation of 7-t q-ball imaging of the human brain. *Magnetic Resonance Imaging*, 26:171–180, 2008.
- [40] Lin C.P. et al. Validation of diffusion spectrum magnetic resonance imaging with manganese-enhanced rat optic tracts and ex vivo phantoms. *NeuroImage*, 19:482–495, 2003.
- [41] Perrin M. et al. Validation of q-ball imaging with a diffusion fibre-crossing phantom on a clinical scanner. *Phil. Trans. of Royal Society B*, 360:881–891, 2005.
- [42] Yanasak N. Allison J. Use od capillaries in the construction of an mri phantom for the assessment of diffusion tensor imaging: demonstration of performance. *Magnetic Resonance Imaging*, 24:1349–1361, 2006.

- [43] Fieremans E. et al. Simulation and experimental verification of the diffusion in an anisotropic fiber phantom. *Journal of Magnetic Resonance*, 190:189–199, 2008.
- [44] Fieremans E. et al. The design of anisotropic phantoms for the validation of diffusion weighted magnetic resonance imaging. *Phys. Med. Biol.*, 53:5405–5419, 2008.
- [45] Lorenza R. et al. Anisotropic phantom for quantitative diffusion tensor imaging and fiber-tracking validation. *Applied Magnetic Resonance*, 33:419–429, 2008.
- [46] Tournier J.D. Resolving crossing fibres using constrained spherical deconvolution: Validation using diffusion-weighted imaging phantom data. *NeuroImage*, 42:617–625, 2008.
- [47] Anderson A.W. Measurement of fiber orientation distributions using high angular resolution diffusion imaging. *Magnetic Resonance in Medicine*, 54:1194–1206, 2005.
- [48] Tournier J.D. et al. Direct estimation of the fiber orientation density function from diffusion-weighted mri data using spherical deconvolution. *NeuroImage*, 23:1176–1185, 2004.
- [49] Mansfield M. Multiplanar image formation using nmr spin echoes. *Journal of Physical Chemistry*, 10:L55–L58, 1977.
- [50] Turner R. et al. Echo-planar imaging of intravoxel incoherent motion. *Radiology*, 177:407–414, 1990.
- [51] Zimmerman R.A. Gibby W.A. Carmody R.F. *Neuroimaging: Clinical and Physical Principles*. Springer, 2000.
- [52] Maravilla K.R. Cohen W.A. *MRI Atlas of the Spine*. Dunitz, 1991.
- [53] Redpath T.W. Signal-to-noise ratio in mri. *The British Journal of Radiology*, 71:704–707, 1998.

Ringraziamenti

Al termine di questo percorso, sento il desiderio di esprimere la mia gratitudine a tutti coloro che mi hanno dato la possibilità di condurre questo lavoro di tesi.

Desidero, innanzitutto, ringraziare la dott.ssa Michela Tosetti per aver messo a mia disposizione la sua esperienza e le sue conoscenze, nonché per la pazienza mostrata nei miei confronti, soprattutto nell'ultimo periodo della stesura del presente lavoro.

Un grazie speciale va alla dott.ssa Laura Biagi che con i suoi consigli e il suo sostegno mi ha incoraggiato, alle volte probabilmente anche a sua insaputa, in alcuni momenti difficili di questi ultimi mesi.

Intendo, poi, ringraziare tutto il laboratorio di Risonanza Magnetica dell'Istituto Scientifico "Stella Maris", per avermi fornito gli ambienti e le strutture necessarie allo svolgimento del presente lavoro. Un ringraziamento va anche al Centro di Ricerca "E. Piaggio" per avermi fornito la strumentazione necessaria alla realizzazione del fantoccio, nonché alla dott.ssa Lucia Billeci per avermi guidato all'utilizzo della stessa.

Sento, inoltre, il desiderio di ringraziare il dott. Andrea Guzzetta per aver creduto in me fin dal primo momento e per aver saputo valorizzare le conoscenze che ho acquisito durante questi mesi di approccio all'ambito medico.

Un grazie di vero cuore va a mia madre per il suo encomiabile spirito di sacrificio e, soprattutto, per il suo amore.

Il mio più sentito affetto e ringraziamento va alle mie suore, persone che mi hanno sostenuto, ciascuna con il proprio ruolo, durante tutto questo percorso di studi universitari.

Desidero ringraziare, inoltre, mio padre, persona che comincio a conoscere

sempre più a fondo e che mi ha dato preziosi consigli sulla gestione dei rapporti interpersonali.

Vorrei, inoltre, esprimere la mia sincera gratitudine ai miei amici e compagni di corso, in particolare Marco per le sue tecniche sferiche di esposizione, la sua sostitutiva memoria e la immancabile quotidiana presenza. Un grazie sentito e dovuto va a Mattia, il collega che tutti vorrebbero...

Un grazie di cuore va a tutti i miei amici, in particolare ad Arianna, Lorenzo, Alessia, e Claudia per la loro impeccabile erudizione e critica della “conoscenza a priori”, l'affettuosa “pillopresenza” e le succulenti pietanze al termine di lunghe giornate di lavoro.

Desidero, infine, ringraziare MAUBY, artista e artigiano che del moto di precessione ne ha fatto un'arte, per avermi dato la possibilità di esprimere con uno splendido e simbolico manufatto il mio riconoscimento.

Ouchh!!! Quasi dimenticavo... un ultimo dovuto ringraziamento va al pertinace dott. Surci e alla sua pervicace assistente, la sig.na Drupa, per il loro dialettico e perseverante sostegno al raggiungimento degli obiettivi prefissati.

(Che se solo avessi avuto un giorno in più...)

