

CONVEGNO NAZIONALE
di RADIOPROTEZIONE

Il nuovo sistema radiologico:

situazioni di esposizione
programmate, esistenti e di
emergenza

IV sessione
ATTI DEL CONVEGNO



SVILUPPO DI UN SOFTWARE PER L'ANALISI DI IMMAGINI DI DIFFUSION KURTOSIS IMAGING

Collura Giorgio^a, Maurizio Marrale^a, Nicola Toschi^b, Cesare Gagliardo^c, Massimo Midiri^c,
Maria Brai^a

^aDipartimento di Fisica e Chimica, Università di Palermo, Viale delle Scienze, Edificio 18, 90128
Palermo, Italy and Gruppo V, Sezione INFN di Catania, Via Santa Sofia, 64, 95123 Catania

^bDipartimento di Biopatologia e Biotecnologie Mediche e Forensi – Sezione di Scienze Radiologiche,
Università di Palermo, Via del Vespro, 129 - 90127 Palermo

^cDipartimento di Biopatologia e Diagnostica per Immagini, Università degli Studi di Roma “Tor
Vergata”, Via Montpellier, 1 – 00133 Roma

Corresponding author e-mail address: collura.giorgio@libero.it

INTRODUZIONE

L'analisi mediante RM del tensore di diffusione (Diffusion Tensor Imaging, DTI) consente di valutare anche in vivo e con modalità non invasive il processo di diffusione delle molecole d'acqua nei tessuti biologici. La peculiare organizzazione di alcuni tessuti biologici (es: muscoli, sostanza bianca del sistema nervoso centrale e tessuti ad alta cellularità) influenza tale fenomeno rendendolo anisotropo e quindi ben valutabile con tali tecniche di studio. Nonostante i grandi vantaggi di tale tecnica, il DTI è basato su un modello molto semplificato che assume che lo spostamento per diffusione segua un profilo gaussiano il che è molto raro in un ambiente variegato come i tessuti biologici. Per caratterizzare la natura non gaussiana della diffusione dell'acqua nei tessuti è stata sviluppata negli ultimi anni la Diffusion Kurtosis Imaging (DKI) che permette di ottenere ulteriori e più accurate informazioni sulle caratteristiche ultrastrutturali tissutali.

Nel presente lavoro si è posto come obiettivo lo sviluppo di un software in grado di ricostruire le mappe tipiche della DKI. In particolare, il software è stato sviluppato in linguaggio di programmazione “Python” e permette di estrarre i parametri DTI e DKI da una serie di dati acquisiti per vari valori di b e per un vario numero di direzioni di gradienti.

MODELLO TEORICO

Il modello Diffusion Kurtosis è stato introdotto da Jensen nel (2005). Il modello Diffusion Kurtosis considera un eccesso di curtosi nel modello di diffusione per descrivere la deviazione del profilo degli spostamenti dalla distribuzione gaussiana.

Rispetto al modello di diffusione gaussiana, il modello Diffusion Kurtosis comprende un termine in b^2 (b è un coefficiente di pesatura in diffusione) nell'espansione in serie del logaritmo dell'attenuazione del segnale pesato in diffusione, $\ln(S(b)/S_0)$:

$$\ln\left(\frac{S(b)}{S_0}\right) = -bD + \frac{1}{6}b^2D^2K + O(b^3) \quad (1)$$

dove $S(b)$ è il segnale pesato in diffusione e S_0 è il segnale non pesato in diffusione, D è il coefficiente di diffusione e K è la curtosi (Kurtosis).

La direzionalità della diffusione può essere espressa da un tensore simmetrico \mathbf{D} del secondo ordine 3×3 , con 6 componenti indipendenti. La direzionalità della Kurtosis può essere espressa da un tensore simmetrico \mathbf{W} del quarto ordine $3 \times 3 \times 3 \times 3$.

Essendo \mathbf{W} simmetrico, tra suoi 81 elementi, solo 15 sono indipendenti. Si può dimostrare che, al fine di stimare \mathbf{D} e \mathbf{W} contemporaneamente, occorrono un minimo di due valori del parametro b (b -values) e un minimo di 21 direzioni non co-lineari dei gradienti di diffusione più l'acquisizione a $b=0$. Il coefficiente di Diffusione apparente e il coefficiente di Kurtosis apparente misurati lungo una direzione di diffusione specifica $\mathbf{g}=(g_1, g_2, g_3)$ sono solitamente indicati con $D_{app}(\mathbf{g})$ e $K_{app}(\mathbf{g})$.

Le relazioni che legano D_{app} e K_{app} ai rispettivi tensori sono:

$$D_{app}(\mathbf{g}) = \sum_{i=1}^3 \sum_{j=1}^3 g_i g_j D_{ij} \quad (2)$$

$$K_{app}(\mathbf{g}) = \frac{MD^2}{D_{app}(\mathbf{g})^2} \sum_{i=1}^3 \sum_{j=1}^3 \sum_{k=1}^3 \sum_{l=1}^3 g_i g_j g_k g_l W_{ijkl} \quad (3)$$

dove D_{ij} sono gli elementi di \mathbf{D} , e W_{ijkl} sono gli elementi di \mathbf{W} . MD è la diffusività media e può essere calcolata come:

$$MD = \frac{1}{3} \sum_{i=1}^3 D_{ii} \quad (4)$$

Siccome il tensore Kurtosis \mathbf{W} è un tensore del quarto ordine, ad esso sono associati più autovalori e autovettori. Un'interpretazione precisa di tutti questi parametri non è stata ancora definita. I parametri più comunemente utilizzati nella Diffusion Kurtosis Imaging (DKI) sono quelli che hanno una rilevanza fisica più diretta e una corrispondenza con il tensore di Diffusione (Jensen *et al.* 2010; Tabesh *et al.* 2011; Cheung *et al.* 2009; Wu *et al.* 2010). La Mean kurtosis (MK) è calcolata come la media della K_{app} lungo tutte le direzioni dei gradienti di diffusione:

$$MK = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N (K_{app})_i \quad (5)$$

Gli indici di direzionalità della Diffusion Kurtosis possono essere esaminati anche lungo le direzioni assiale e radiale del tensore di Diffusione. Per calcolarli, il tensore \mathbf{W} deve essere prima trasformato nel sistema di coordinate definito dai tre autovettori (v_1, v_2, v_3) del tensore di Diffusione \mathbf{D} :

$$\hat{W}_{ijkl} = \sum_{i'=1}^3 \sum_{j'=1}^3 \sum_{k'=1}^3 \sum_{l'=1}^3 e_{i'i} e_{j'j} e_{k'k} e_{l'l} W_{i'j'k'l'} \quad (6)$$

dove e_{ij} sono gli elementi della matrice di rotazione 3D. La Diffusion Kurtosis lungo ciascuna delle direzioni degli autovettori è legata agli autovalori $\lambda_1, \lambda_2, \lambda_3$ del tensore di Diffusione:

$$K_i = \frac{MD^2}{\lambda_i^2} \hat{W}_{iiii} \quad (7)$$

La Kurtosis assiale, K_a , e la Kurtosis radiale, K_r , vengono calcolate analogamente alla diffusione assiale e radiale:

$$K_a = K_1 \tag{8}$$

$$K_r = \frac{K_2 + K_3}{2} \tag{9}$$

Visto che la Kurtosis rappresenta una struttura 3D complessa, è stata derivata una formulazione rigorosa per gli invarianti considerando integrali di superficie per il calcolo MK e K_r . Per esempio, MK può essere espressa come un integrale di superficie di K_{app} su una sfera unitaria:

$$MK_s = \frac{1}{4\pi} \int K_{app}(\mathbf{g}) d\Omega_g \tag{10}$$

Formule esplicite per MK e K_r in termini di integrale di superficie sono state trovate da Jensen *et al.* 2010.

Originariamente (Jensen *et al.* 2005) per ricostruire il tensore di Kurtosis fu proposto un metodo che prevede un fit non lineare per ciascuna delle direzioni di gradiente basato su un

$$\ln \frac{S(b, \mathbf{g})}{(S_0)} = -bD_{app}(\mathbf{g}) + \frac{1}{6}b^2 D_{app}(\mathbf{g})^2 K_{app}(\mathbf{g}) + O(b^3) \tag{11}$$

algoritmo di fit
 non lineare (es.
 Levenber-
 Marquardt)
 dell'equazione:

Da questo fit vengono ricavati i valori del coefficiente di diffusione apparente D_{app} e del coefficiente di Kurtosis apparente K_{app} e in seguito attraverso due fit *least-squares* lineari:

$$D_{app}(\mathbf{g}) = \sum_{i=1}^3 \sum_{j=1}^3 g_i g_j D_{ij} \tag{12}$$

e

$$K_{app}(\mathbf{g}) = \frac{(MD)^2}{D_{app}(\mathbf{g})^2} \sum_{i=1}^3 \sum_{j=1}^3 \sum_{k=1}^3 \sum_{l=1}^3 g_i g_j g_k g_l W_{ijkl} \tag{13}$$

vengono stimati gli elementi D_{ij} del tensore \mathbf{D} e gli elementi W_{ijkl} del tensore \mathbf{W} . Per portare avanti tale metodo di ricostruzione occorre quindi dividere la procedura di fit in due step.

Occorrono, inoltre, due b-values diversi da zero e un minimo di 15 diverse direzioni dei gradienti. Un possibile modo di superare tali limiti (Tabesh *et al.* 2011) deriva dal fatto che l'equazione:

$$\ln \frac{S(b, \mathbf{g})}{(S_0)} = -bD_{app}(\mathbf{g}) + \frac{1}{6}b^2 D_{app}(\mathbf{g})^2 K_{app}(\mathbf{g}) \tag{14}$$

può essere riscritta come:

$$\ln \frac{S(b, \mathbf{g})}{(S_0)} = -b \sum_{i=1}^3 \sum_{j=1}^3 g_i g_j D_{ij} + \frac{1}{6} b^2 \left(\sum_{i=1}^3 \left(\frac{D_{ii}}{3} \right) \right)^2 \sum_{i=1}^3 \sum_{j=1}^3 \sum_{k=1}^3 \sum_{l=1}^3 g_i g_j g_k g_l W_{ijkl} \quad (15)$$

Prima di procedere alla formulazione del problema di fitting, si possono sostituire gli elementi del tensore \mathbf{W} con gli elementi di un tensore \mathbf{K} definito come:

$$\mathbf{K} = \left(\sum_{i=1}^3 \left(\frac{D_{ii}}{3} \right) \right)^2 \mathbf{W} = M D^2 \mathbf{W} \quad (16)$$

Con tale sostituzione la (15) diventa:

$$\ln \frac{S(b, \mathbf{g})}{(S_0)} = -b \sum_{i=1}^3 \sum_{j=1}^3 g_i g_j D_{ij} + \frac{1}{6} b^2 \sum_{i=1}^3 \sum_{j=1}^3 \sum_{k=1}^3 \sum_{l=1}^3 g_i g_j g_k g_l K_{ijkl} \quad (17)$$

che può essere facilmente trasformata in un set di equazioni lineari:

$$\mathbf{Y} = \mathbf{B}\mathbf{X} \quad (18)$$

dove \mathbf{Y} è un vettore di N componenti i cui elementi sono i logaritmi dei segnali:

$$\mathbf{Y} = [\ln S(b_1, \mathbf{g}_1), \dots, \dots, \ln S(b_N, \mathbf{g}_N)] \quad (19)$$

\mathbf{X} è un vettore di 22 componenti i cui elementi sono i 6 elementi indipendenti del tensore \mathbf{D} , i 15 elementi indipendenti del tensore \mathbf{K} e il $\ln S_0$ sistemati nel seguente ordine:

$$\mathbf{X} = [D_{xx}, D_{yy}, D_{zz}, D_{xy}, D_{xz}, D_{yz}, K_{xxxx}, K_{yyyy}, K_{zzzz}, K_{xxyy}, K_{xxzz}, K_{xyyy}, K_{yyyz}, K_{xzzz}, K_{yzzz}, K_{xxyy}, K_{xxzz}, K_{yyzz}, K_{xxyz}, K_{xyyz}, K_{xyzz}, \ln S_0] \quad (20)$$

\mathbf{B} è una matrice $N \times 22$ i cui elementi sono combinazioni opportune delle componenti delle direzioni dei gradienti e dei b-values. Si può realizzare anche un fit lineare pesato. Partendo dall'equazione (15) senza fare la sostituzione (16) si può realizzare un fit *least squares* non lineare:

$$\arg \min_{\mathbf{X}} \|\mathbf{F}(\mathbf{X}, \mathbf{g}, b) - \mathbf{Y}\|^2 \quad (21)$$

dove \mathbf{Y} è il vettore definito nella (19), \mathbf{X} è il vettore definito nella (20) e $\mathbf{F}(\mathbf{X})$ è un vettore di N elementi combinazioni non lineari delle componenti del vettore \mathbf{X} , delle direzioni dei gradienti e dei b-values.

Per ridurre il verificarsi di stime affette da errori sistematici, la diffusività apparente, D_{app} , e la Kurtosis apparente, K_{app} , devono rientrare in range biologicamente ragionevoli. Per questo

motivo nella ricostruzione dei tensori devono essere soddisfatti i seguenti vincoli per tutte le direzioni:

$$(22)$$

$$D_{app}(\mathbf{g}) \geq 0 \tag{23}$$

$$K_{app}(\mathbf{g}) \geq 0 \tag{24}$$

dove b_{max} è il massimo della diffusività e la Kurtosis $K_{app}(\mathbf{g})$ sia uguale a -2, 1

$$K_{app}(\mathbf{g}) \leq K_{app,MAX}(\mathbf{g}) = \frac{C}{(b_{max} D_{app}(\mathbf{g}))}$$

$D_{app}(\mathbf{g})$ e $K_{app}(\mathbf{g})$ sono il valore inferiore teorico di K_{app} e i valori pratici consolidati

imporre che $K_{app}(\mathbf{g})$ sia uguale a 0. La costante C viene spesso imposta pari a 3 per garantire che $S(\mathbf{g},b)$ sia una funzione decrescente dei b-values. Può essere imposto un vincolo più stretto su $K_{app}(\mathbf{g})$ scegliendo una minore costante C .

Uno degli obiettivi della ricostruzione tramite questo altro algoritmo è quello di trovare una buona stima del tensore Diffusione \mathbf{D} e del tensore Kurtosis \mathbf{W} (o equivalentemente \mathbf{K}) tale che la stima dell'intensità del segnale DWI, data dall'equazione (15), si avvicini il più possibile ai valori osservati, quando tutti i vincoli sulla Diffusione e sulla Kurtosis vengono soddisfatti in tutte le direzioni dei gradienti.

Procedendo esattamente come nel caso del metodo di ricostruzione lineare si arriva alla seguente formulazione:

$$\arg \min_{\mathbf{X}} \|\mathbf{B}\mathbf{X} - \mathbf{Y}\|_{\mathbf{C}\mathbf{X} \geq \mathbf{d}}^2 \tag{25}$$

L'algoritmo proposto può essere efficientemente risolto attraverso un programma di ottimizzazione quadratica convessa con un numero arbitrario di b-values e di direzioni dei gradienti ma ha un costo computazionale abbastanza alto.

Poiché l'ampiezza dei segnali pesati in diffusione è distribuita secondo una distribuzione di Rice indipendente il vettore dei parametri \mathbf{X} può essere stimato in funzione delle ampiezze dei segnali pesati in diffusione con una stima Maximum Likelihood in ciascun voxel sostituendo i valori osservati per le variabili stocastiche e ottimizzando sui parametri (Veraart J 2011):

$$\mathbf{X}_{ML} = \arg \max_{\mathbf{X}} \sum_{n=1}^N \ln p(y_n | S(b_n, \mathbf{g}_n, \mathbf{X}), \sigma) \tag{26}$$

L'equazione (26) può essere risolta con una ottimizzazione numerica utilizzando un semplice algoritmo Nelder-Mead. Possono essere imposti anche gli stessi vincoli previsti dal metodo lineare vincolato per ottenere una stima Maximum Likelihood vincolata.

L'applicazione estesa della DKI per scopi clinici incontra varie difficoltà. La più importante è il tempo di acquisizione lungo (tipicamente 5 volte il tempo necessario per la DTI). Nella pratica, sia in DTI che in DKI, vengono usati più dati di quelli minimi richiesti al fine di migliorare la robustezza della procedura di fitting.

Uno schema tipico di DKI che prevede 30 direzioni di gradienti di diffusione e 5 valori di b-values diversi da zero (500, 1000, 1500, 2000, 2500 s/mm²) richiede un tempo di acquisizione di circa venti minuti per acquisire l'immagine completa di un cervello umano.

Recentemente è stato proposto uno schema con un tempo di acquisizione più breve. Tale schema prevede l'acquisizione lungo 30 direzioni di gradienti e due b-values diversi da zero (1000 s/mm^2 e 2000 s/mm^2) che richiede circa 7 minuti per coprire tutto il cervello.

Il problema è trovare un buon compromesso tra tempo di acquisizione e robustezza del fit. Più misure possono corrispondere a più b-values o a più direzioni dei gradienti ma, ogni tipo di algoritmo, in linea di principio, risponderà in maniera diversa a diversi tipi di schemi di acquisizione. Un altro grande problema della DKI è il basso rapporto segnale/rumore nelle immagini pesate in diffusione.

KEPyPA E TEST DI EFFICIENZA

Il software "KEPyPA" (acronimo di Kurtosis Estimator in Python Palermo) da noi sviluppato è un software di ricostruzione del tensore Kurtosis, del tensore di Diffusione, e delle mappe parametriche relative.

È un software scritto nel linguaggio di programmazione Python e prende spunto dal software project "Dipy" (Diffusion in Python). I metodi di ricostruzione del tensore di Kurtosis e del tensore di Diffusione implementati sono:

- ULLS attraverso l'uso della matrice pseudoinversa definito nell'equazione (18);
- UWLLS inserendo una pesatura sull'intensità dei segnali nell'equazione (18);
- NLS definito dalla (21) attraverso l'uso della libreria di python

scipy.optimize.fmin_slsqp che utilizza un "Sequential Least Squares Programming"

- CWLLS definito dalla (25) utilizzando sempre la libreria *scipy.optimize.fmin_slsqp* ma stavolta con l'uso dei vincoli definiti nelle equazioni (22, 23, 24);

Al fine di ottimizzare il processing DKI tramite KEPyPA e individuare possibili problemi e i limiti di tale software abbiamo condotto un'analisi simulativa Montecarlo.

Per condurre tale analisi, viene stimata l'intensità del segnale in un voxel, S_{stimato} , e a tale intensità viene aggiunto un rumore random distribuito gaussianamente; il segnale così costruito viene quindi analizzato come dato in ingresso per i vari algoritmi di fitting di KEPyPA. Il processo viene ripetuto più volte e vengono registrate informazioni statistiche, quali medie e deviazioni standard, di vari parametri caratteristici della DKI. Queste grandezze vengono poi confrontate con i risultati ottenuti con il segnale teorico privo di rumore.

Lo schema tipico di una simulazione Montecarlo di questo tipo è il seguente:

1. viene selezionato un tensore di Kurtosis;
2. viene scelto uno schema di direzioni di gradienti di diffusione e un set di b-values;
3. viene selezionato un rapporto segnale/rumore(SNR);
4. viene calcolato il segnale teorico per $b=0$ e per tutte le altre direzioni dei gradienti;
5. viene aggiunto rumore al segnale S_{stimato} ;
6. viene calcolato il tensore Kurtosis derivante dal segnale rumoroso;
7. vengono calcolati gli invarianti derivati dal tensore Kurtosis (MD,FA,KM,KP,KO);
8. vengono ripetuti gli step 5-7 un numero sufficientemente grande di volte;
9. viene condotta l'analisi statistica;
10. vengono ripetuti gli step 1-9 al variare di diversi parametri come ad esempio il tipo di fit, il tipo di schema di acquisizione, l'SNR;

L'SNR nelle simulazioni Montecarlo applicate alla DKI presenti in letteratura è usualmente riferito al segnale S_0 e quindi i dati con $b=0$ avranno un SNR maggiore (poiché il segnale decresce all'aumentare di b). Tipicamente, in questo tipo di simulazioni, viene scelto un range per l'SNR compreso tra 5 e 40. Con un SNR definito su S_0 basso, le immagini con forte pesatura in diffusione (immagini con $b=2000-2500 \text{ s/mm}^2$) avranno un SNR che può

raggiungere valori anche minori di 5. In questo caso è importante considerare la distribuzione Rician del rumore e l'errore sistematico da essa introdotto. Poiché l'SNR basso può introdurre alcuni artefatti nei dati, è utile includere nelle simulazioni SNR più alti per mostrare proprietà intrinseche e trend dell'algoritmo. Il rumore viene aggiunto al segnale teorico generando un numero random distribuito gaussianamente con media nulla e deviazione standard σ . Poiché il segnale MRI viene calcolato in magnitudine dalla quadratura di due canali ricevuti (S_{Re} , S_{Im}), viene aggiunto un rumore con una $\sigma=S_0/SNR$ per ciascun canale. Il segnale rumoroso risultante sarà quindi:

$$S_n = \sqrt{(S + \sigma_{Re})^2 + \sigma_{Im}^2} \quad (27)$$

dove si può assumere che σ_{Re} sia uguale a σ_{Im} .

Nelle nostre simulazioni gli step 5-7 vengono ripetuti 1000 volte. Viene poi condotta un'analisi statistica sui risultati che include il calcolo della media, della deviazione standard, della mediana. Viene anche calcolato l'errore quadratico medio (MSE). Viene condotta anche un'analisi per verificare la percentuale di violazione dei vincoli.

Gli schemi utilizzati per le simulazioni sono di venti tipologie differenti e prevedono 30, 60, 90, 120 e 150 direzioni dei gradienti; 2, 3 e 5 valori differenti di b ; valori di b_{max} di 2000s/mm² e 2500s/mm². Ovviamente gli schemi con 120 e 150 direzioni richiedono un tempo di acquisizione difficilmente praticabile nelle applicazioni cliniche e quindi sono stati analizzati solo per testare le performance degli algoritmi implementati.

Nelle simulazioni abbiamo analizzato tre diversi tipi di tessuto cerebrale: la materia grigia (GM), la materia bianca (WM) e il fluido cerebrospinale (CSF).

RISULTATI E DISCUSSIONE

Simulazioni al variare del numero delle direzioni dei gradienti

Un tipo di simulazioni è stato condotto al fine di testare il software al variare del numero delle direzioni dei gradienti.

I grafici di Figura 1 riportano l'andamento del parametro KM ricostruito con un fit ULLS al variare dell'SNR per la materia grigia (a sinistra), la materia bianca (al centro) e per il fluido cerebrospinale (a destra). Si nota abbastanza chiaramente che al crescere dell'SNR per tutti i tre tipi di tessuto il parametro KM tende al valore "vero" indicato dalla retta in grigio. In particolare, a basso SNR il valore di KM si discosta dal valore "vero" e questo si osserva per tutte le tipologie di tessuto; questo discostamento si va riducendo all'aumentare del numero di direzioni dei gradienti.

Per un numero di direzioni dei gradienti maggiore o uguale a 90 i valori sono abbastanza simili. Con 60 direzioni dei gradienti si ha un comportamento intermedio. Questo tipo di simulazioni è stato condotto anche per gli altri parametri tipici della DKI.

In base a questo risultato si può dedurre che in caso di acquisizioni reali su pazienti non si hanno vantaggi significativi nell'utilizzare un numero di gradienti superiore a 90.

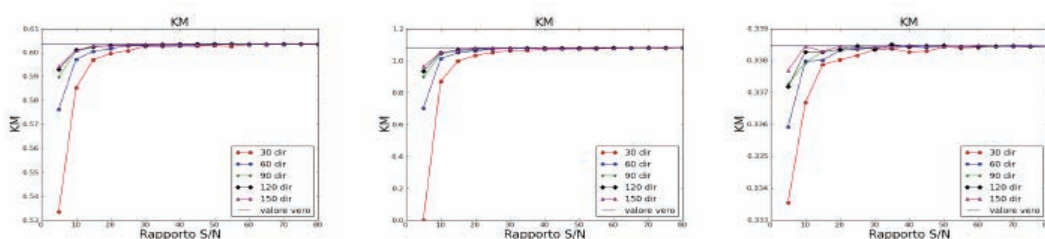


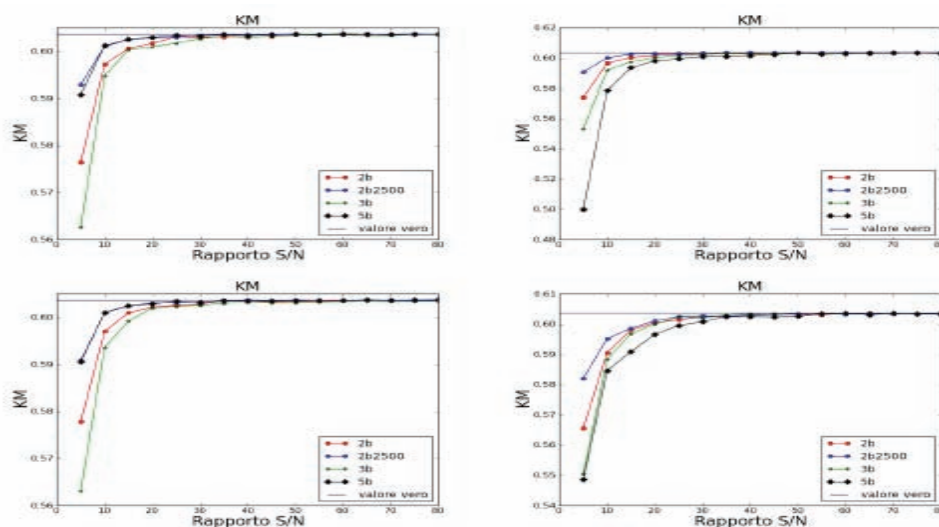
Figura1: I grafici riportano l'andamento del parametro KM ricostruito con un fit ULLS al crescere dell'SNR per vari numeri di direzioni dei gradienti per la materia grigia (a sinistra), la materia bianca (al centro) e per il fluido cerebrospinale (a destra).

Simulazioni al variare dello schema di gradienti

Un tipo di simulazioni è stato condotto al fine di testare il software al variare del numero di b-values (2, 3 e 5 valori differenti di b) e del valore di b_{max} (2000 s/mm² o 2500 s/mm²). Quattro differenti schemi di gradienti (denominati "2b", "3b", "5b" e "2b₂₅₀₀") sono stati adottati.

Basandosi sui risultati ottenuti nel paragrafo precedente, la prima indagine ha avuto come obiettivo quello di indagare come cambia la stima del parametro KM al variare del metodo di ricostruzione e dello schema dei gradienti con un numero di direzioni dei gradienti pari a 60. La Figura 2 riporta i risultati ottenuti per la materia grigia. Si nota che al crescere dell'SNR per tutti i quattro tipi di ricostruzione il parametro KM tende al valore "vero" indicato dalle rette in grigio. In particolare, a basso SNR il valore di KM si discosta dal valore "vero", con andamenti simili per tutte le tipologie di fitting. Lo schema 3b presenta i discostamenti più significativi nei metodi di ricostruzione non pesati mentre nei metodi pesati il comportamento è analogo al 5b. I discostamenti più piccoli si hanno sempre con lo schema 2b con $b_{max}=2500$ s/mm². Lo schema 2b specialmente con i metodi di ricostruzione pesati presenta discostamenti intermedi che quindi sono ritenuti accettabili.

Figura2: I grafici riportano l'andamento del parametro KM ricostruito con 60 direzioni dei gradienti al



variare dell'SNR per la materia grigia, ricostruiti: in alto a sinistra per il metodo di fitting ULLS, in alto a destra per l'UWLLS, in basso a sinistra per l'NLS e in basso a destra per il CWLLS.

Simulazioni al variare del tipo di fit

Un'altra serie di simulazioni è stata condotta per testare la validità e i limiti dei vari algoritmi di fitting implementati. I grafici presentati in Figura 3 riportano l'andamento del parametro KM ricostruito con 60 direzioni di gradienti, per lo schema "2b", al variare dell'SNR, per i tre tipi di tessuto analizzati. Si può vedere che per la materia grigia come per la materia bianca i vari fit forniscono valori con trends analoghi. Alcune differenze tra le varie tipologie di fit si notano nel caso del fluido cerebrospinale. Il metodo di ricostruzione ULLS è un buon metodo "real-time" ma bisogna porre attenzione ai risultati ottenuti a basso SNR.

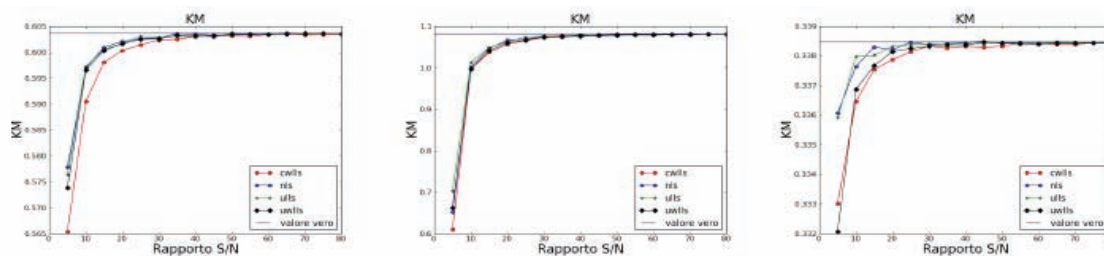


Figura3: I grafici riportano l'andamento del parametro KM ricostruito con 60 direzioni di gradienti, per lo schema "2b", al variare dell'SNR, per la materia grigia (a sinistra), la materia bianca (al centro) e per il fluido cerebrospinale (a destra).

Simulazioni per valutare la percentuale di violazione dei vincoli

Risulta di importanza anche la valutazione della percentuale di violazione dei vincoli al variare del tipo di schema, del tipo di fitting e del rapporto segnale/rumore. Pertanto sono state effettuate una serie di simulazioni *ad hoc*. Per tutti i tipi di tessuto all'aumentare del numero di direzioni la percentuale di violazione dei vincoli diminuisce. La percentuale di violazione del primo vincolo è trascurabile. Il secondo vincolo viene violato in basse percentuali mentre il terzo vincolo viene violato maggiormente. In tutti i tipi di tessuto comunque all'aumentare del numero di direzioni dei gradienti la percentuale di violazione diminuisce.

CONCLUSIONI E PROSPETTIVE FUTURE

La Diffusion Kurtosis Imaging (DKI) caratterizza la natura non gaussiana della diffusione dell'acqua nei tessuti e permette di ottenere informazioni ulteriori e più accurate rispetto a quelle che si possono ottenere tramite la Diffusion Tensor Imaging.

La DKI è però una tecnica diagnostica ancora in fase sperimentale in cui molti parametri ottimali sia relativi all'acquisizione delle immagini sia legati all'analisi delle stesse e all'estrazione delle informazioni diagnostiche devono ancora essere definiti in maniera più dettagliata. Nel presente lavoro si è posto come obiettivo lo sviluppo di un software in grado di ricostruire le mappe tipiche della DKI. In particolare, il software è stato sviluppato in linguaggio di programmazione "Python" e permette di estrarre i parametri DTI e DKI da una serie di dati acquisiti per vari valori di b e per un vario numero di direzioni di gradienti.

Dopo lo sviluppo del codice l'analisi svolta è stata legata a test di efficienza del software nel ricostruire valori DKI a partire da dati "sintetici" per vari valori di rapporto segnale/rumore (SNR) al variare del numero delle direzioni dei gradienti applicati (*i.e.* 30, 60, 90, 120, 150), al variare degli schemi dei gradienti applicati (con vari numeri e valori di b), al variare della tipologia di fit utilizzato (lineare *least-squares* senza vincoli, lineare *least-squares* pesato senza vincoli, non-lineare *least-squares* senza vincoli, lineare *least-squares* pesato con vincoli) e al variare del tessuto cerebrale (materia bianca, materia grigia e fluido cerebrospinale).

I principali risultati ottenuti sono che al crescere del numero di gradienti la convergenza al valore vero si osserva a valori più bassi di SNR anche se non si hanno variazioni significative per un numero di gradienti superiori a 90; al crescere del valore di b_{\max} utilizzato nello schema dei gradienti i valori dei parametri tipici della DKI tendono più rapidamente al valore "vero" al crescere del rapporto SNR. Tra le varie tipologie di fit, sebbene il fit lineare *least-squares* pesato con vincoli dovrebbe fornire i valori più prossimi a quelli reali, in effetti esso risulta convergere (al crescere di SNR) più lentamente rispetto agli altri metodi. Tutto questo, come prevedibile, comporta un costo non trascurabile da un punto di vista del tempo di calcolo; infatti questo metodo impiega un tempo almeno 20 volte maggiore rispetto agli altri. Questo software risulta essere promettente per questo tipo di analisi e nel prossimo futuro si prevede di apportare ampliamenti e sviluppi ulteriori. Lo scopo finale di questo lavoro è la produzione di un software *open source* che possa essere facilmente scaricato dalla rete e possa essere utilizzato su scala più ampia possibile in maniera tale da fornire uno strumento di facile utilizzo per operatori in campo clinico.

RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

- Jensen JH, Helpert JA, Ramani A, Lu H, and Kaczynski K. Diffusional kurtosis imaging: the quantification of non-gaussian water diffusion by means of magnetic resonance imaging. *Magn Reson Med.*, (53):1432–40, 2005.
- Jensen JH and Helpert JA. MRI quantification of non-Gaussian water diffusion by kurtosis analysis. *NMR Biomed.*, 7(23):698–710, 2010.
- Tabesh A, Jensen JH, Ardekani BA, and Helpert JA. Estimation of tensors and tensor-derived measures in diffusional kurtosis imaging. *Magn Reson Med*, 3(65):823–36, 2011.
- Cheung MM, Hui ES, Chan KC, Helpert JA, Qi L, and Wu EX. Does diffusion kurtosis imaging lead to better neural tissue characterization? A rodent brain maturation study. *Neuroimage*, (45):386–92, 2009.
- Wu EX and Cheung MM. MR diffusion kurtosis imaging for neural tissue characterization. *NMR Biomed*, 7(23):836–48, 2010.
- Veraart J, Van Hecke W, and Sijbers J. Constrained maximum likelihood estimation of the diffusion kurtosis tensor using a Rician noise model. *Magn Reson Med*, 3(66):678–86, 2011.