



UNIVERSITATEA POLITEHNICA DIN BUCUREȘTI
FACULTATEA DE ȘTIINȚE APLICATE
Școala doctorală de Științe Aplicate

Teza de doctorat
*Utilizarea analizei fractale în
diagnosticul precoce și
creșterea gradului de
confidență în neuroimagistică*

COORDONATOR ȘTIINȚIFIC,

Prof.Dr. Ing. Păun Viorel - Puiu

Doctorand,

Ing. Bordescu Dragoș

Cuprins

Lista Figurilor :	5
Introducere	7
1. Creierul și boli neurodegenerative	8
2. Interpretarea histologică a imaginilor RMN	12
2.1. Moduri de obținere a imaginilor RMN	12
2.3. Tipuri de țesuturi observate prin imagistică RMN cerebrală	18
2.4 Particularități ale țesutului nervos în contexte patologice	19
3.Principalele zone de conectivitate în creier	21
3.1 Formațiuni de substanță cenușie	21
3.2 Traiecte de substanță albă	24
3.3 Sistemul ventricular al creierului	27
3.4. Principalele zone de conectivitate supuse analizei fractale	28
4 Analiza fractală:	29
4.1 Box counting	32
Aplicatie experimentală 1: Determinarea gradului de corelare dintre lacunaritate și boala Alzheimer în structuri cerebrale	37
5 Difuzia:	48
5.1 Modele de abordare matematică a procesului:	49
6 Utilizarea analizei fractale în modelarea proceselor de difuzie	53
7. Computer Vision	56
8. Machine learning:	59
9 Structura de date a imaginilor RMN	73
9.1. Preprocesarea imaginilor	73
9.2. Prelucrarea imaginilor RMN anatomice	73
10.Scheletizarea	75
1.11.2. Scheletizarea tridimensională	77
10.2. Extragerea connectome-ului unei imagini RMN funcționale	77
Aplicatie Experimentală 2 : Studiul analizei fractale al tracturilor axonale	79
11. Preluarea de date folosind EEG	86
11.1. Principiul de funcționare	86
11.2. Preluarea de date simultan EEG - FMRI	88
11.3 Tractografia EEG	88
11.4 Maparea activității creierului în voxelii din semnalul EEG folosind un GAN	95
11.5 Generarea connectome-ului	96
12. Lanțul Markovian	97

Aplicatia experimentală 3: Extragerea de caracteristici anatomice din semnale EEG utilizând analiza lacunarității	108
13. Contribuții personale	119
14. Concluzii și discuții viitoare	121
<i>Bibliografie</i>	122
Anexe.	135

Cuvinte cheie :

- Analiză fractală;
- Analiza lacunarității ;
- Conectom;
- Reconstrucție traiecte;
- EEG;
- RMN;

Introducere

Înțelegerea intuitivă a unui proces sau fenomen fizic, pornește cu observația, apoi după ce am observat fenomenul, postulăm lanțul causal de evenimente ce a făcut posibil observația noastră și mai apoi după ce avem un model causal satisfăcător ne testăm teoria încercând să replicăm fenomenul observat.

Rigurozitatea necesară pentru a crea un model satisfăcător, capabil să exprime și să integreze toate detaliile și nuanțele observării fizice au condus oameni către dezvoltarea unui aparat matematic capabil să descrie schematic și cât mai complet fenomenul fizic studiat.

Astfel scopul propus al acestei lucrări este de a ilustra evoluția unui fenomen fizic de la observație, și până la aplicarea unor nuanțe fenomenologice exotice ale procesului în interiorul unor aparate, cât și posibilitatea de o înțelegere mai profundă a lumii din jurul nostru aplicând modelul observat într-o serie de parametri noi în scopul evidențierii unor comportamente inițial ascunse.

Obiectul acestui studiu a evoluat de la determinarea unor caracteristici topografice din imagini de RMN utilizând analiza fractală către extragerea de caracteristici anatomice din semnale EEG utilizând analiza lacunarității.

Pe parcursul lucrării au fost explorate diverse aplicații experimentale ale analizei lacunarității centrate pe ideea ca analiza lacunarității poate fi folosită pentru a reconstrui caracteristici morfofunctionale / structurale ale creierului.

Aplicatie experimentală 1: Determinarea gradului de corelare dintre lacunaritate și boala Alzheimer în structuri cerebrale

Introducere

Creierul uman sănătos conține zeci de miliarde de neuroni, acestea fiind celule specializate în procesarea și transmiterea informației pe calea fluxurilor electrice sau chimice. Majoritatea neuronilor au trei componente principale: corp neuronal, dendrite și un axon.

Funcționarea și supraviețuirea neuronilor depind de anumite procese cheie biologice. Deși neuronul este principala celulă din sistemul nervos central, funcționarea sănătoasă a creierului este asigurată și de alte celule. De fapt, celulele gliale sunt de departe cele mai numeroase celule din creier, depășind neuronii cu 10 la 1. Aceste celule care pot lua multe forme, precum microglia, astrocitul, oligodendrocitul, înconjoară și susțin funcționarea neuronilor [18].

Creierul sănătos este bine studiat, cu lucrări de referință disponibile unui public larg și de aceea nu ne vom concentra asupra acestui aspect în articol. Vom studia problemele serioase ce iau naștere atunci când creierul se îmbolnăvește pentru a putea descoperi și trata la timp afecțiunea. De asemenea vom investiga dacă o afecțiune este malignă sau benignă și dacă poate fi sau nu tratată cu măsurile terapeutice existente. Întrebarea este dacă putem să ne dăm seama dacă boala afectează neuroni izolați, o zonă extinsă sau chiar creierul per ansamblu iar răspunsul îl avem prin analiza fractală a imaginilor de neuroimaging.

Dezvoltarea tehnicilor de rezonanță magnetică au ajutat la stabilirea neuroimagingii moderne. Încă de la început, zeci de mii de studii folosind tehnici de IRM funcțional și de imagini de difuzie cântărită au permis studiul creierului într-un mod non-invaziv [19].

Analiza fractală este un mod de a măsura fenomene atunci când detaliile de design sunt la fel de importante precum morfologia grosieră. A fost aplicată în zone diverse precum muzica, finanțe [20], tehnologia materialelor [21], și operațiuni de salvare, suplimentar a fost abordată în subiecte dedicate procesării de semnal (EEG/ECG), imagistică de diagnostic,

morfologie tumorală, vasculară [22, 23] și structura cerebrală per ansamblu [24, 25].

În particular, analiza fractală este metoda prin care investigăm imagini medicale, de exemplu imaginile de IRM. Putem obține concluzii despre boală și stadiul de evoluție prin obținerea dimensiunii fractale a imaginii [26] și gradul de lacunaritate. Boala de referință la care ne raportăm este Alzheimer și manifestările sale prin prezența lacunelor ca mod de măsurare al evoluției sau stagnării.

După cum se poate observa în figura 1, boala Alzheimer se prezintă pe imagini ca o formațiune lacunară. Această lacunaritate apare cu timpul și crește conducând la funcționarea incorectă a creierului și, pe cale de consecință, a întregului corp uman.

Voxelul și parametrii de interes

Un voxel este analog cu un pixel și reprezintă date valori ale imaginii, prezentate într-un spațiu 3D. În cazul imagisticii medicale, poziția este prezentată între axele O_x și O_y , în timp ce pe axa O_z este reprezentantă într-o scară gri ce semnifică rezistența țesutului la radiația incidentă. Mai exact, culoarea neagră este transparentă la radiație în timp ce culoarea albă indică gradul de reflectivitate.

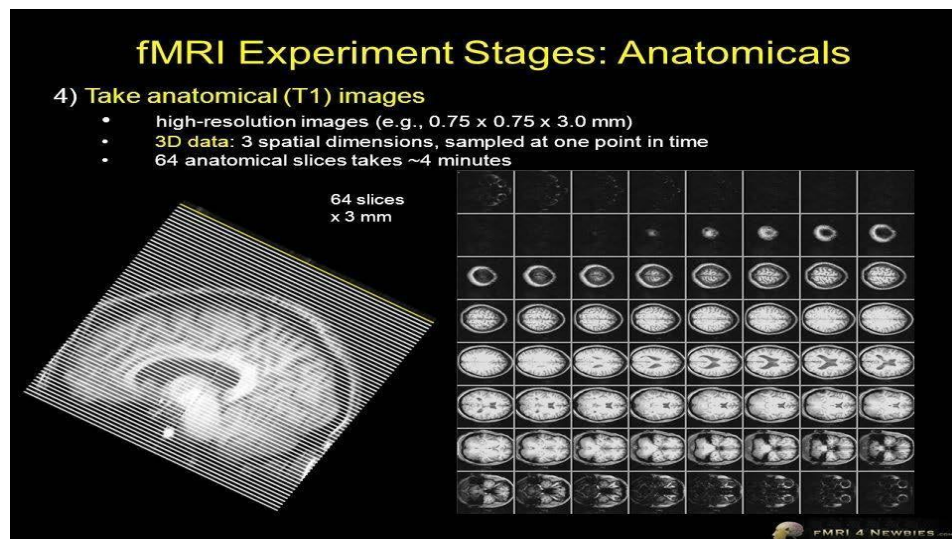


Figura 11 Stadiile experimentale de IRM funcțional

Imagistica medicală nu este un proces continuu necesitând un spațiu de câțiva milimetri între zonele scanate pentru a menține contrastul imaginii. Cu cât spațiul dintre imagini este mai mic, cu atât densitatea informațională este mai mare și există riscul de suprapunere (țesuturile iradiate anterior

influențează scanarea noii zone). Prin urmare, unul dintre parametrii esențiali este spațiul dintre scanări, intitulat densitatea scanării. Pentru a optimiza algoritmul am folosit un voxel standard de mărime $512 \times 512 \times 12$ (dimensiunea standard a unui voxel pentru IRM).

Tehnica de numărare a cutiilor

De-a lungul timpului au fost folosite mai multe metode de măsurare a dimensiunilor fractale și a lacunarității. După cum se știe, tehnica de numărare a cutiilor implementată în software-ul de analiză digitală a imaginilor este folosită cu precădere [14]. Numărarea cutiilor este o metoda de a accesa distribuția pixelilor de fond sau non-fond în imagini digitale binare reprezentând tipare extrase din contextul real al imaginii originale.

3.1 Metoda diferențială de numărare a cutiilor

Metoda de numărare diferențiată a cutiilor (DBC) este una dintre cele mai folosite tehnici de estimare a dimensiunilor fractale (FD) a unei imagini 2D de nivel gri. Aceasta este dezvoltarea metodei clasice de numărare a cutiilor care ia în considerare nivelul gri a voxelilor prin înălțimea cutiilor pe care le completează. Parametrii introduși sunt lungimea, lățimea și înălțimea cutiilor care sunt numărate de către algoritmul în discuție. Mai jos vom propune o metodă îmbunătățită de măsurare diferențială a cutiilor.

În lucrarea lor din 2014, Y. Liu et al. au sugerat folosirea metodei îmbunătățite DBC pentru calcularea FD-ului a unei imagini de nivel gri [15]. Din acest considerent, autorii au ținut cont de diferența între cutiile cu valoarea de intensitate cea mai mare și cea mai mică. Au luat imaginea $M \times M$ într-un plan suprafață tridimensional unde planurile x și y reprezintă localizarea pixelului iar al treilea plan - z - indică nivelul gri al imaginii. Apoi, întregul număr de pixeli a fost scalat la nivelul unei cutii de mărime $l \times l$ unde $M/2 \geq l \geq 1$ unde l este întregul ce denotă mărimea cutiei. După care calculăm $r = 1/M$. Pentru fiecare cutie scalată există un stâlp de cutii de mărime $s \times s \times s'$, unde s' reprezintă înălțimea fiecărei cutii, $G/s' = M/s$ unde G reprezintă întreaga valoare de niveluri gri. Vom nota cel mai mic și cel mai mare nivel de gri cu I_{\min} și I_{\max} respectiv în cutia (i, j) . Apoi cantitatea totală de cutii necesare pentru a acoperi direcția z este n_{old} și după se calculează schimbarea pozițiilor δ de la n_{old} , n_{new} [16]. Maximul de n_{old} și n_{new} este luat ca n_r .
 $n_r = \max(n_{\text{old}}, n_{\text{new}})$. n_{old} or n_{new} si se calculează:

$$n_r(i, j) = \text{ceil}\left(\frac{I_{max} - I_{min}}{s}\right) \text{dacă } I_{max} \neq I_{min} \quad (24)$$

$$\text{altfel, } n_r(i, j) = 1 \quad (25)$$

Și N_r va fi calculat ca :

$$N_r = \sum n_r(i, j) \quad (26)$$

Dimensiunea fractală (D_{IDBC}) se calculează cu regresia dintre $\log(N)$ versus $\log(1/r)$.

3.2 Măsurarea lacunarității

În numărarea cutiilor suprapuse, numărul de pixeli per cutie este aflat pentru fiecare calibr, prin comparație cu o rețea fixă, un singur element este mutat sistematic astfel încât parcurge întreaga imagine. Distribuția este determinată din numărul de pixeli ai fiecărei cutii definită ca funcție a mărimii cutiei și scării acesteia ($\varepsilon\varepsilon$), invers proporțională cu mărimea cutiei. Lacunele unei $\varepsilon\varepsilon$ se notează ca λ_ε fiind calculate ca un pătrat al coeficientului de variație, CV, pentru distribuția de pixeli:

$$\lambda_\varepsilon = (CV)^2 = \left(\frac{\sigma}{\mu}\right)^2 \quad (27)$$

unde σ este deviația standard și μ este media pixelilor per cutie ca ε [27].

Pentru a ajunge la un număr, valorile de $\lambda_{\varepsilon\varepsilon}$ pot fi sumarizate ca medie $\bar{\lambda}$ —pentru numărul total de calibrări (E) folosite:

$$\bar{\lambda} = \frac{\sum \lambda_\varepsilon}{E} \quad (28)$$

O limitare normală de numerotare a cutiilor face ca distribuția de pixeli să depindă de modul în care imaginea a fost scanată. Pentru anumite modele mai mult decât la altele, plasarea rețelei de cutii numerotate ce nu se suprapun în diferite poziții conferă rezultate diferite.

Rețeaua convoluțională de neuroni

Rețelele convoluționale de neuroni sunt foarte similare cu rețelele neuronale. Ele sunt formate din neuroni care au greutate și biasuri care pot fi descoperite. Fiecare neuron recepționează niște inputuri, creează un produs punct și, în mod opțional, îl urmează nelinear. Întreaga rețea exprimă în

continuare un scor al funcției diferențiate: de la pixelii de bază ai imaginii de la un capăt la scoruri de clasă la celalalt capăt. În plus, ei au o funcție lipsă (e.g. SVM/Softmax) de la ultimul (conectat complet) strat și din toate indicațiile/trucurile dezvoltate pentru a învăța mai multe despre rețeaua neuronală acolo unde se aplică [28].

- **Convoluția** trimite imaginile printr-un set de filtre convoluționale care sunt activate ca funcție a particularităților unor imagini.
- **Unitatea Rectified linear (ReLU)** permite pregătirea rețelei neuronale într-o modalitate mai rapidă și eficientă prin asignarea tuturor valorilor negative la 0 și păstrând valorile pozitive. ReLU reprezintă unitatea rectificată lineară și constă într-o funcție de activare. Din punct de vedere matematic, este definită ca $y = \max(0, x)$. ReLU este cea mai des întâlnită funcție de activare în rețelele neuronale, în special în CNN-uri. Dacă nu se cunoaște ce fel de funcție de activare să fie folosită, ReLU este cea mai potrivită variantă. Acest proces se consideră tot o activare pentru caracteristicile activate care sunt trimise la următorul strat.
- Procesul de **pooling** simplifică output-ul prin reducerea numărului de parametri necesari pentru învățarea rețelei prin folosirea procesului de decimare non-lineară. Este obișnuită metoda de a insera periodic un strat de Pooling între straturile succesive Conv într-o arhitectură ConvNet. Funcția sa este de a reduce progresiv mărimea spațială a reprezentării pentru a reduce numărul parametrilor și a computărilor din rețea așadar se poate controla overfitting-ul. Stratul de Pooling funcționează independent pe orice adâncime de secțiune al inputului și îl dimensionează spațial folosind operația MAX. Cea mai obișnuită formă este stratul de pooling cu filtre de mărimea 2x2 aplicate cu o lungime de 2 decimări la fiecare adâncime de secțiune a input-ului cu 2, atât lățimea, cât și înălțimea, scoțând 75% din activări. Fiecare operațiune MAX va avea, în acest caz, un număr deasupra a 4 numere (mai puțin de regiunea 2x2 în cea mai profundă secțiune).

Algoritmii dimensiunii fractale și determinării gradului de lacunaritate

Input-ul programului reprezintă un set de imagini medicale făcute în secțiuni de 3 milimetrii cu un voxel standard de mărime 512x512x12. Primul pas al determinării diagnosticului este procesarea imaginii prin metoda numărării cutiilor diferențiate (determinarea dimensiunii imaginii fractale precum și gradului de lacunaritate).

Odată ce am obținut o valoare a lacunarității imaginii este la fel de important să vedem gradul de difuzie/clusterul structurii lacunare. Datorită faptului că din punct de vedere matematic, lacunaritatea este variabilă rotativ, algoritmi de numerotării cutiei pentru a obține imaginea lacunară, precum și gradul de difuzie/clusterul al lacunarității sunt derulate de 4 ori cu un offset de 90 grade între repetări. Valorile obținute sunt medii pentru a evita spike-urile. După obținerea gradului de lacunaritate al difuziei/clusterului vom izola structura lacunară pentru a determina caracteristicile fractale unice (vom trata structura lacunară fractal). Acest pas ne permite să rafinăm procesul de clasificare neuronală, izolarea permițându-ne să comparăm mai riguros structura lacunară și alte structuri similare obținute ca probă de la pacienții diagnosticați cu Alzheimer.

După comparația dintre structura lacunară, baza de date și determinarea dacă o structură similară a fost generată la un pacient cu Alzheimer, datele obținute de la structura lacunară izolată se adaugă la datele din imaginea inițială.

Având toate datele imagistice obținute, gradul de lacunaritate, lacunaritatea difuzată/cluster, precum și caracteristicile fractale ale structurii lacunare, datele sunt preluate de către o rețea neuronală convoluțională pentru o clasificare finală.

Din punct de vedere funcțional, algoritmul începe cu imaginea de IRM și realizează o extracție a caracteristicii de contur. Apoi, folosind proprietatea invariabilă a scalei dimensiunii fractale a imaginii putem estima, cu un anumit grad, structurile interne ale creierului după mai multe procesări de imagine. Acest aspect ne permite să localizăm structuri lacunare care, în mod normal, ar fi greu de detectat doar cu ochiul liber. După cum se poate observa, doar prin caracteristica extracției de contur diferențele dintre pacienți și grupul de control sunt mult mai vizibile.

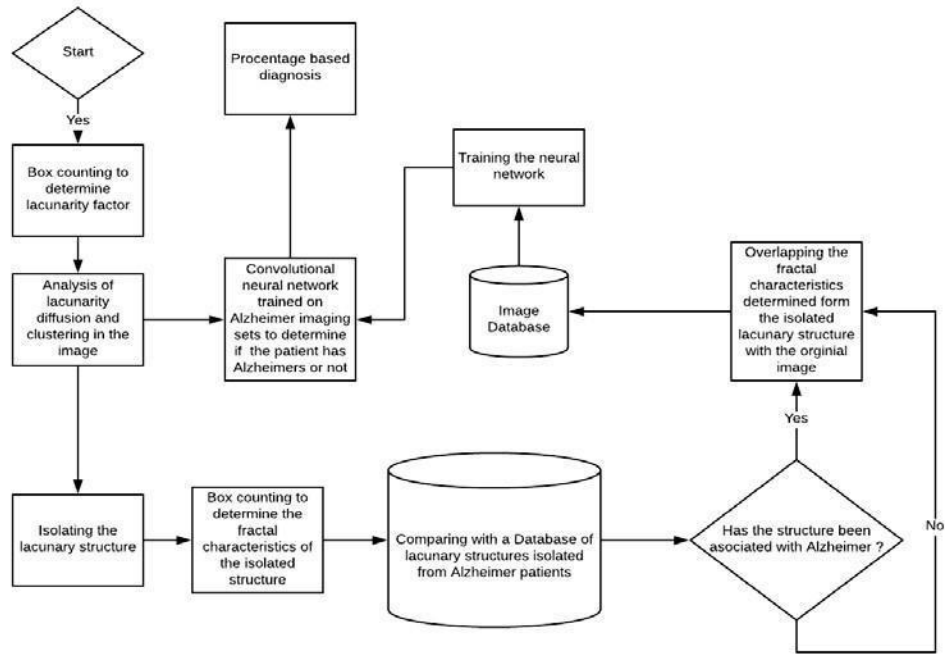


Figura 12 Schemă a algoritmului folosit în detectarea structurilor asociate cu boala Alzheimer

În Figura 12 prezentăm diagrama algoritmului folosit pentru a detecta structurile asociate cu boala Alzheimer, estimând dimensiunea fractală și lacunaritatea conform programului dezvoltat mai jos:

```

Start
Load image // input the image
M = image.height ,N = image.width;
s = 2; //the origin size of box
While(s ≤ M/2)
If (s < 13||M/s == 0) r = s/M; //define the r , r is the scale
For(i < M/s;j < N/s) nr(i, j) = (CMA × pa - CMI ×
pi)/s × s
Shift block in (x, y) plane with σ pixels nr(i, j) = max(nr old, nr shift)
End For
End If
Nr old=P(nr);s ++;
Fit(log Nr, log(1/r)) //the least square method
Obtain FD ;
Lacunarity =( ( Fit(log Nr, log(1/r)))/ (mean(s,g)))^2; // g is the possible
lacunarity orientations within the box of size s
Plot( Lacunarity)= Lacunarity + 1;
Load Plot(Lacunarity) // input the image
M = image.height ,N = image.width;
s = 2; //the origin size of box
While(s ≤ M/2)
If (s < 13||M/s == 0) r = s/M; //define the r , r is the scale
For(i < M/s;j < N/s) nr(i, j) = (CMA × pa - CMI ×
pi)/s × s
Shift block in (x, y) plane with σ pixels nr(i, j) = max(nr old, nr shift)
End For
End If
Nrolld=P(nr); s ++;
Fit(log Nr, log(1/r)) //the least square method
Obtain FD ;
End;

```

Figura 13 Diagrama algoritmului

Rezultate si discuție

Lacunaritatea este o altă cale de măsurare folosită des în asociere cu dimensiunea fractală pentru a descrie textura formei sau fractalul în sine [29, 30]. În acest studiu, dimensiunea fractală și măsurătorile lacunarității au fost folosite pentru a diferenția țesuturile benigne, de cele maligne și pentru a clasifica diferitele morfologii ale creierului date de linii celulare.

Pentru diferitele subtipuri benigne și maligne, dimensiunea fractală (Figura 4) și lacunaritatea (Figura 5) ale probelor benigne, bifazice și țesuturi tumorale lacunare s-a calculat conform programului descris menționat mai sus.

Am luat în considerare zona normală din punct de vedere fiziologic ca zonă benignă, zona complet mixtă ca cea bifazică, iar tumora în sine ca zonă de lacunaritate, cu o mică margine preluată din restul de țesut.

În figurile de mai jos sunt prezentate evaluarea fractală unică și implicațiile conectate morfologice ale țesutului malign.

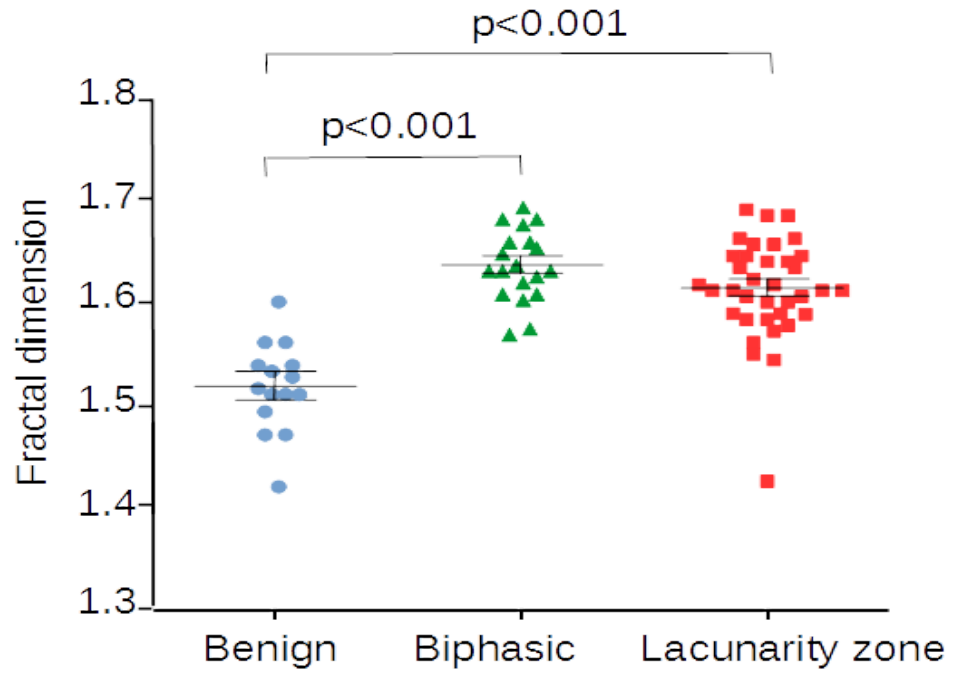


Figura 14 Dimensiunea fractală pentru zona benignă, bifazică și țesuturile lacunare

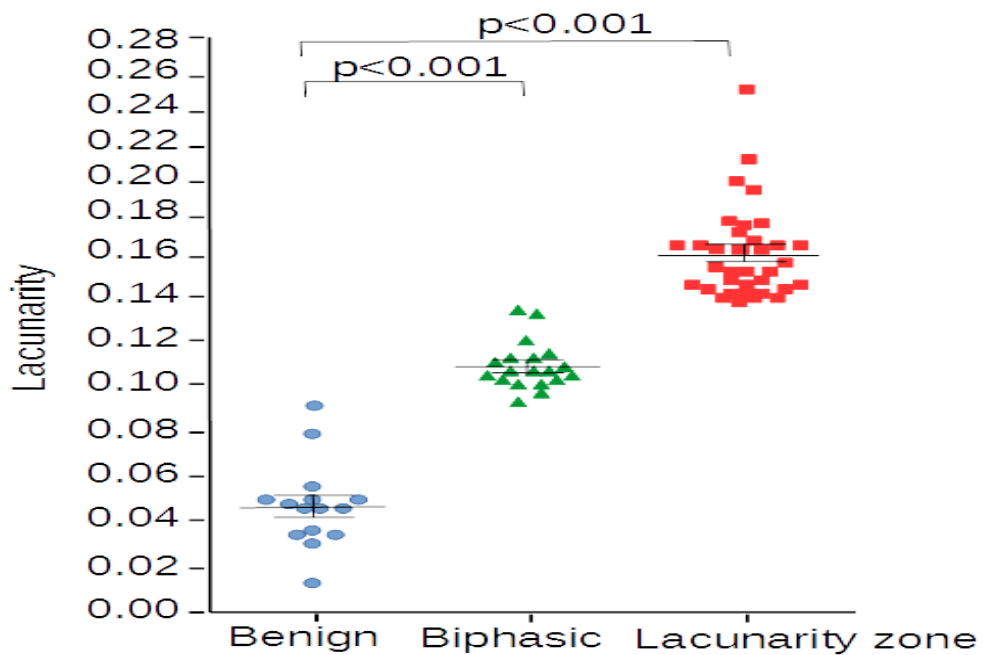


Figura 15 Lacunaritatea pentru țesuturile benigne, bifazice și de lacunaritate

Datorită unor probe lipsă sau a unora variate, numărul rezultat de imagini analizate au fost 36 cu lacunaritate, 19 bifazice și 15 de control benign. Precum demonstrăm în Fig. 4 și Fig. 5, probele bifazice și de lacunaritate au dimensiuni fractale mai mari și o lacunaritate mai mare în comparație cu țesutul benign ($p < 0.0001$).

O cifră mai joasă a p-value (such as 0.01) este luată ca dovadă că ipoteza nulă poate fi ‘respinsă’. Statisticienii menționează că p-value de 0.01 este ‘destul de semnificativ’ sau spun că ‘datele sunt semnificative la un nivel de 0.01’.

Chiar dacă diferența dintre țesuturile bifazice și lacunare nu au fost semnificative statistic, țesuturile lacunare au avut tendința de a avea o dimensiune fractală comparativă dar a identificat că nivele ridicate de lacunaritate în țesutul de lacunaritate decât la țesutul bifazic. Aceste rezultate sugerează că dimensiunea fractală și analiza lacunarității pot fi utile și o metodă rapidă de a diferenția între țesuturile benigne și maligne.

Concluzii și recomandări ale lucrărilor de specialitate

În această lucrare, radiografiile creierului au fost analizate pentru a descoperi dimensiunea fractală și lacunaritatea din probele țesuturilor benigne, bifazice și tumorale.

Pentru acest scop, radiografiile au fost procesate într-o manieră descrisă într-un capitol anterior a prezentei lucrări pentru a elimina zgomotul și a păstra formatul liniilor celulare. Mai apoi, imaginea neuronală a fost transformată într-un format binar și a fost folosită metoda de box counting (DBC) pentru a ajunge la rezultate.

Algoritmul folosit pentru a detecta structurile asociate cu boala Alzheimer, estimând dimensiunea fractală și cea a lacunarității, a fost dezvoltat de către autori.

Între țesuturile bifazice și cele ale lacunarității nu apare o diferență semnificativă întrucât țesutul lacunarității tinde să aibă o dimensiunea fractală comparabilă dar a fost întâlnit un grad mai ridicat de lacunaritate în țesuturile lacunare, decât în țesuturile bifazice. Aceste rezultate sugerează că dimensiunea fractală și analiza lacunarității poate fi o metodă utilă și rapidă de a diferenția între țesuturile benigne și maligne.

Așadar, atât dimensiunea fractală și lacunaritatea au demonstrat acuratețe mare de predicție a tumorilor benigne și maligne, precum și în clasificarea morfologiilor cerebrale.

Software-ul dezvoltat în această lucrare poate fi integrat într-un echipament medical ce poate fi folosit în detectarea și monitorizarea a bolilor neurologice sau a altor organe.

Aplicatie Experimentală 2 : Studiul analizei fractale al tracturilor axonale

Abstract. Identificarea substructurilor ale cordoanelor de materie albă permite evaluarea bolilor neurodegenerative ceea ce explică folosirea metodelor de imagistică în domeniul medical. Construirea unor obiecte tridimensionale de la structuri anatomice caracterizate de o funcționalitate specifică în structura ierarhică a creierului poate duce la o mai bună interpretare a proceselor unde există date limitate sau imagini cu rezoluție redusă. Aceste obiecte pot fi construite de la algoritmi simpli ce se poate suprapune pe datele experimentale ale structurii conectome.

IMAGISTICA IRM - INTERPRETARE HISTOLOGICĂ

Imagistica de rezonanță magnetică (IRM) este o procedură de investigație a structurii interne a corpului care are multiple aplicabilități, în special în sfera medicală. Prin această metodă, secțiuni ale corpului uman pot fi redată prin imagini în care structurile anatomice diferite sunt redată în diferite nuanțe de gri depinzând de compoziția chimică a țesuturilor și a metodei de obținere a datelor.

Protocolul de imagistica IRM implică o serie de pulsații radio repetitive care au o anumită frecvență care diferă în funcție de metodele de studiu (T1 or T2), urmate de măsurarea eco-ului rezultat din relaxarea nucleilor (Figure 1). Diferențele între țesuturi, din semnalul RMN, sunt datorate densității și mobilității găsite în moleculele de apă. Așadar, în T1 se observă că zonele întunecate corespund cu țesuturile bogate în apă,

țesuturile osoase sau fluidul cerebrospinal, unde zonele luminate se suprapun cu zonele unde se găsesc multe grăsimi. Cu imagistica de T2, zonele hidratate și oasele sunt mai luminate, în timp ce zonele cu grăsime vor apărea mai luminoase [72].

Principalele tipuri de țesuturi care pot fi văzute într-o scanare de IRM sunt țesuturile nervoase, țesuturile osoase, meningele, vasele de sânge și zonele bogate în fluid cerebrospinal. Țesutul nervos este format din neuroni și celule auxiliare denumite gliale.

Neuronii sunt formați din corpuri neuronale și prelungiri, dendrite și axoni, ultimii fiind destul de lungi și deseori sunt înconjurați de celule auxiliare denumite oligodendrocite care secretă o substanță grasă denumită mielină. În sistemul nervos, segregarea corpiilor neuronali și a prelungirilor neuronale, în diferite zone, este destul de des întâlnită. Locul în care se identifică corpii neuronali este materia gri, iar locul prelungirilor neuronale se numește materie albă deoarece materia albă apare mai deschisă atunci când privim respectiva secțiune de țesut.

Zonele albe apar mai deschise întrucât prelungirile axonale de aici sunt înconjurate de teacă de mielină care menține izolarea electrică, este lipidică și albă. Din acest motiv, în scanările T1 IRM, materia albă apare mai deschisă decât cea gri datorită prezenței lipidelor, în timp ce în T2 materia gri este mai deschisă la culoare față de cea albă. În plus, țesutul osos apare mai deschis în T1 și mai întunecat în T2 și lichidul cerebrospinal apare mai întunecat în T1 și mai luminos în T2 datorită conținutului de apă [73].

Pentru a fi capabili să interpretăm scanările de IRM, în contexte clinice, este necesar să cunoaștem cum sunt rediate ca luminozitate, în imagistică, țesuturile afectate de boală. Anomaliile pot fi ușor de detectat dacă apar în imagini ca fiind mai deschise sau mai întunecate față de țesuturile nervoase înconjurătoare. Așadar, ele pot fi caracterizate ca hiper intense atunci când sunt mai deschise decât alte zone afectate, hipo intense, atunci când sunt mai întunecate și isointense atunci când nu există o diferență semnificativă față de restul corpului țesutului nervos. (Figure 2, în țesuturile afectate).

De exemplu, în T2, un meningiom înconjurat de edem apare mai alb decât restul zonelor, în timp ce meduloblastomul apare mai întunecat în imaginea meningioma surrounded by edema appears whiter than the surrounding areas, while a medulloblastoma T1 [2]. Condițiile hyper intense care pot apărea în imagistica T1 sunt hemoragiile subarahnoidale, tumorile sau infarctul miocardic. Zonele care apar mai întunecate din T1 pot fi edemele, ischemiile și accident vascular subacut. Cu toate acestea, imagistica T2 este mai des folosită pentru a detecta

aspectele patologice din imaginile IRM unde există un contrast mai bun al zonelor afectate.

Atât tumorile, cât și infarctul cerebral, ischemia și edemul apar mai deschise în acele zone [2]. Aceste aspecte sunt foarte importante în studiul prezent întrucât o regiune hiper intensă sau hipo intensă poate fi complet sau parțial eliminată din conturul imaginii procesate și va avea alte caracteristici morfologice (va prezenta lacunaritate) [74], o altă simetrie și, în mod implicit, o alta dimensiune fractală. Chiar dacă zonele afectate sunt luate în calcul, dimensiunea fractală poate fi afectată întrucât aceste zone sunt anormale din punct de vedere structural.

CONSIDERAȚII ANATOMICE

Structurile anatomice, care fac parte din subiectul analizei fractale din prezenta lucrare, sunt urmele de substanță albă ale creierului extrase din scările IRM. Datorită limitării spațiale ale imagisticii de IRM, cel mai adecvate de studiat sunt conexiunile majore dintre zona corticală și zonele corticale specializate, cortexul și structurile subcorticale, precum și conexiunile ce implică zona claustrală care este un nod important de conectivitate.

Principalele formațiuni ale materiei albe ce pot fi scoase în evidență de o scanare IRM implică, în mare parte, conexiuni ale cortexului cerebral.

Aceste formațiuni sunt de trei tipuri depinzând de zonele corticale cu care sunt conectate [4]:

- Fibre de asociere - fibre ce conectează zone corticale în aceeași emisferă craniană
- Filamentele comisurale - fibre care conectează zonele omoloage ale celor două emisfere precum aceste conexiuni ce creează Corpus Callosum
- Fibre de proiecție - fibre care conectează cortexul cu zonele subcorticale. Ele au un aranjament radial în creier de aceea sunt denumite "Corona Radiata" [75].

În cele din urmă, sistemul ventricular al creierului constă în spații goale umplute cu lichid cerebrospinal. Pentru o interpretare corectă a imaginilor de IRM, de către algoritmul analizei fractale, aceste spații goale nu trebuiesc confundate cu alte structuri ale creierului dar trebuiesc luate în considerare întrucât mărimea lor poate depinde de bolile creierului [76].

Scopul lucrării

Zonele de interes pentru studiul prezent sunt zonele de materie albă, reprezentate de prelungirile axonale ale neuronilor. Dacă la nivel celular aceste extensii sunt între neuroni (conexiunile fiind numite sinapse), la nivel macroscopic, zonele de materie albă formează conexiuni între diferitele zone de

materie cenușie printr-o serie de tracturi axonale. Imagistica IRM nu furnizează o rezoluție bună din punct de vedere spațial pentru a delimita ușor aceste cordoane ale materiei albe, prin urmare această lucrare propune o aproximare a căilor majore de conectivitate, pornind de la caracteristicile morfologice ale materiei albe folosind algoritmul de scheletizare. Aceste traiecte extrase vor fi subiectul analizei fractale ce vor avea scopul de a identifica distorsiunile asociate cu patologii. Pentru a valida structura căilor majore de conectivitate, studiul urmărește să facă viitoare corelări între difuzia datelor de tip IRM (DTI sau DSI).

Descrierea algoritmului

Pentru a extrage informația necesară pentru analiza fractală este necesar să înțelegem structura documentelor de tip Neuroimaging Informatics Technology Initiative (NIFTI). Structura internă a acestui fișier (extension ".nii") conține atât un header de metadata și imaginea însăși. Mai mult, fișierul poate fi comprimat sau nu cu algoritmul DEFLATE. Dacă fișierul este comprimat va avea extensia ".gz". Folosind câmpurile de header putem extrage informația despre transformările folosite, mărimea fiecărui voxel, unitățile de măsurare folosite pentru a descrie dimensiunea, rotația aplicată asupra imaginii și începutul/sfârșitul indexului de secțiune pentru a genera un vector tridimensional (sau un vector cvadridimensional pentru imagistica funcțională de IRM unde se stochează câteva imagini aranjate secvențial separate de un interval bine definit de timp) ce poate fi mai departe procesat pentru analiza fractală.

Pentru a procesa eficient imagistica de IRM în analiza fractală, o etapă de preprocesare este necesară.

Obiectivele acestei etape sunt::

- mascarea regiunii de interes prin filtrarea craniului
- reducerea zgomotului (pentru imaginile funcționale de IRM)

PROCESAREA SCANĂRILOR STRUCTURALE DE IRM

Primul pas al procesării acestor tipuri de imagini IRM este să filtrăm craniul pentru a scoate în evidență zona materiei cenușii. Pentru acest scop, este necesar să suprapui distribuția materiei cenușii, MNI152, peste imaginea originală, doar voxelii ce intersectează masca vor fi reținuți. Modelul MNI152 este o imagine simetrică a creierului formată prin aplicarea a 6 iterații de transformări lineare și non-lineare peste 152 T1 imaginile anatomice de IRM. După aplicarea măștii, în anumite cazuri, o parte din craniu va rămâne nefiltrată. Pentru a elimina zona nedorită, datorită discontinuității dintre zona materiei cenușii și partea stângă rămasă a craniului după aplicarea primului filtru, vom aplica un filtru care va menține doar cea mai mare regiune de voxelii.

Algoritmul procesării este compus din următoarele etape:

- Separarea scanărilor IRM în secțiuni constituente 2D preluate dintr-un plan axial
- Binarizarea fiecărei secțiuni (trecerea de la o imagine monocromatică la o imagine binară) prin aplicarea unui filtru al pragului hysteresis. Acest filtru menține pixelii care au valoarea mai mare decât a pragului definit ca parametru al filtrului, denumit pragul înalt. Următorul criteriu este să rezervăm zonele conectate din imagine conectate la regiunile din imagine care depășesc primul criteriu și care, în același timp, au valoarea mai mare decât orice alt prag, denumit pragul minim.
- Scheletizarea fiecărei secțiuni a imaginii prin aplicarea succesivă a unui operator de subțiere
- Estimarea dimensiunii fractale folosind un algoritm de box counting.

Scheletizarea bidimensională este o metodă de procesare a imaginii binară care conservă conectivitatea structurilor prezente în imaginea originală, eliminând informația redundantă prin aproximarea conexiunilor cu o serie de segmente de lățime minimă (Figura 24). Aceste caracteristici fac scheletizarea un proces util aplicabil în geometria fractală a studiului imaginii. Imaginea scheletică este generată, în mod repetat, de operatorul de subțiere la nivelul imaginii binare până când rata de convergență este atinsă și până la etapa în care operatorul nu mai modifică imaginea [77].

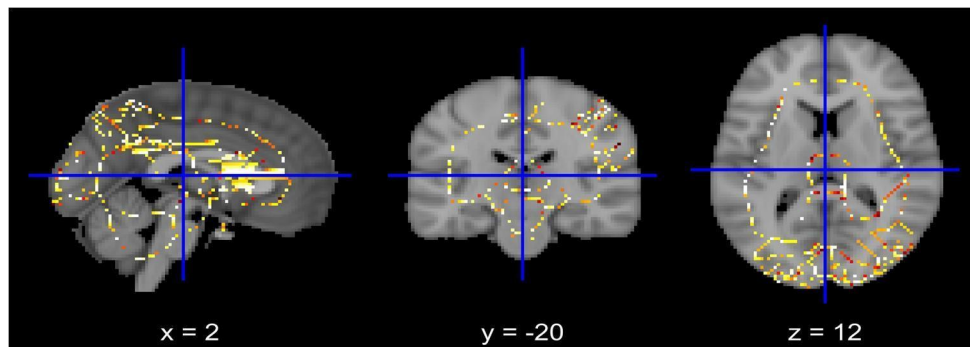


Figura 27. Scheletizarea tridimensională

Algoritmul tridimensional reține multe dintre caracteristicile celui bidimensional. Diferențele constau în faptul că se folosește un element al structurii tridimensionale, definite ca areal de dimensiune $3 \times 3 \times 3$, iar algoritmul poate fi aplicat asupra întregului volum de voxelii, în comparație cu algoritmul bidimensional care este aplicat individual pe fiecare secțiune (Figure 4) [6]. Subțierea este obținută prin aplicarea iterativă a operațiunii transformative de tip hit-and-miss aplicate imaginii originale. Această transformă o matrice de 3×3 denumită

elementul structurant ce translatează originea sa, în mod succesiv, peste toți pixelii din imaginea originală și compară elementul structurant cu matrixul de aceeași dimensiune format din pixelii de la baza acestuia. Dacă cele două matrici sunt echivalente, pixelii de la baza elementului structurant vor avea valoarea 1, altfel vor avea valoarea 0.

PROCESAREA SCANĂRILOR FUNCȚIONALE DE IRM

Conectomul imaginilor funcționale de IRM (Figure 6) scoate în evidență dependența (sau lipsa dependenței) din activitatea creierului dintre regiunile sale. Este prezentat sub formă de grafic unde nodurile reprezintă regiunile creierului, iar liniile reprezintă interacțiunile dintre ele [7]. Prin natura dobândită, procesarea scanărilor funcționale de IRM necesită o abordare diferită față de procesarea imaginilor anatomice de IRM. Primul pas este generarea unei măști care va filtra semnalele în afara zonei gri. Masca este construită având în vedere media mai multor imagini, urmată de o aproximare a regiunii de interes prin detectarea marginilor. Aplicarea măștii se va face pe fiecare imagine dintr-o serie.

Prin aplicarea unui filtru Gaussian fiecărei imaginii dintr-o serie duce la o reducere notabilă a zgomotului prin estompare. Aplicarea acestui filtru, totuși, are dezavantajul de a reduce detaliile spațiale. Prin urmare, filtrul este aplicat într-o modalitate conservatoare, făcând un compromis între reducerea zgomotului și conservarea detaliilor spațiale ale imaginii.

O modalitate de aproxima un conectom al pacientului este să extragem matrixul de covarianță. (Figura 28) pentru a determina activitatea de corelare între diferitele regiuni ale creierului.

În primul rând, o simplă corelare între două regiuni corticale nu este suficientă pentru a determina cu siguranță independența lor [8]. De asemenea, există o probabilitate mare că cele două regiuni vor avea cel puțin o corelare redusă ceea ce duce la aglomerarea graficului și procesarea mai dificilă.

O metodă mai bună de extragere a conectomului funcțional este de a genera inversul (precizia) matrixului de covariație. Acest areal evidențiază dependența fiecărei regiuni prin celelalte noduri ceea ce reprezintă un indicator al utilității statistice mai mare decât covarianța în analiza conectivității. Pentru a estima precizia matrixului, este folosită metoda lasso [9].

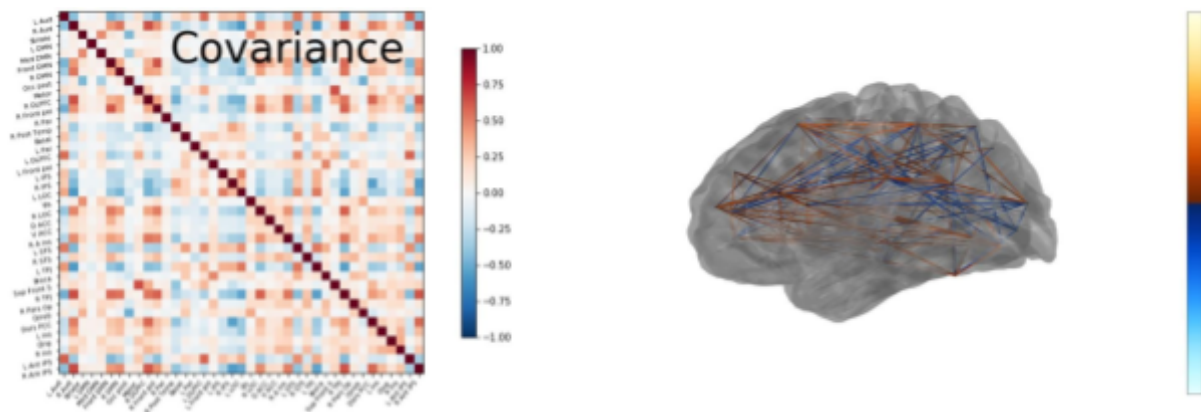


Figura 28. Conectomul funcțional și matricea de covarianță

CONCLUZIE

În ciuda rezoluției limitate a imaginilor folosite de IRM, scheletizarea bidimensională a secvențelor planului axial, precum și scheletizarea tridimensională a întregii imagistici de IRM aproximează satisfăcător conectivitatea generală a zonelor de interes. Algoritmul folosit poate fi aplicat mai târziu cu modificări reduse în analiza altor structuri care se pretează acestei abordări, precum studiul vaselor de sânge, a plămânilor, a scheletului, etc. Metoda folosește sublinierea morfologică a conectivității unei structuri și o poate face utilă în diferitele aplicații ingineresti.

Aplicatia experimentală 3: Extragerea de caracteristici anatomice din semnale EEG utilizând analiza lacunarității

Abstract: Conectomul este diagrama conexiunilor din creier, o hartă construită prin corelarea datelor imagistice (IRM, IRMf etc.) împreună cu date anatomice pentru obținerea unei reprezentări vizuale a structurilor neuronale care conectează zone cerebrale.

În paginile următoare vom aborda subiectul reconstrucției unei hărți a creierului cu ajutorul datelor EEG și folosind modelul dezvoltat pentru procesarea informațiilor provenite de la EEG care permit procesarea unei hărți locale tractografice [57][58].

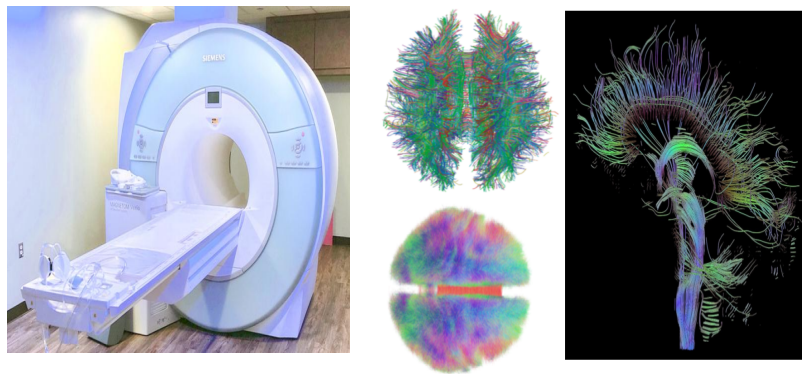


Figura 32 Conectomul si IRM

În prezent există o varietate de metode pentru a genera un conectom:

maparea la scara micro, maparea la scara macro și maparea celulară, toate aceste metode sunt laborioase și au o durată lungă.

Una dintre cele mai mari provocări ale mapării la scara mare este parcelarea creierului astfel încât să putem delimita arhitectura specifică a regiunilor din creier.

EEG este, în prezent, utilizată pentru a caracteriza activitatea creierului și o varietate de patologii.

Scopul cercetării noastre este de a îmbunătăți capacitățile EEG prin dezvoltarea unui instrument tractografic pentru a sprijini diagnosticarea bolilor neurodegenerative care se manifestă prin structuri anormale precum: demență, Alzheimer, Parkinson etc.

Abordarea matematică:

1. Fereastra de observare și caracteristicile electrozilor;
2. Difuzia turbulentă a neurotransmitatorilor în fluidul cerebral;
3. Modelul neuronului unic Markovian;
4. Legea aproximării numerelor mari.

Abordare:

În mod general, craniul uman este o elipsoidală însă pentru a simplifica vom lua în considerare craniul ca fiind un spațiu sferic.

Presupunem existența și interacțiunea între doi atractori Lorenz, unde unul dintre atractori se comporta ca o sursă de emisie pentru undele electromagnetice E , iar celălalt ca o sursă vid V .

Considerăm ca E emite, în mod egal, în toate direcțiile și poate fi constrâns ca un spațiu sferic.

Definim electrozii ca vectori proprii, specific baze ortonormale, $El_n = [x, y, z]$, acești vectori reprezintă ferestre locale de observație a interacțiunilor de limită între doi atractori și reprezintă condiții localizate de limită. Este de reținut că vectorii normali intersecțai alcătuiesc o bază ortogonală, iar acest punct de observație din interiorul craniului este important pentru modelarea dinamicii sistemului.

La nivel de bază, EEG-ul preia semnale ale descărcărilor clusterelor de neuroni prin intermediul electrozilor. Descărcările electrice sunt modulate prin intermediul neurotransmițătorilor care afectează tiparele de descărcare neuronală [59][60].

Dat fiind ca electrodul nu se comportă ca o sursă electrică, ci ca un colector, parametrii importanți de luat în considerare sunt zona de sub electrod, precum și curenții Eddy de suprafață cuplate cu condițiile de limită și efectele care apar atunci când electrodul intră în contact cu eletrogelul și ansamblul electrogel-electrod care intră în contact cu pielea și craniul.

Am descris electrodul și efectele sale asupra sistemului:

$$\int_0^{N_{el}} \frac{1}{\sqrt{\pi f \mu_{el}}} * \nabla J * \frac{\partial z}{\partial t} = 0 \quad (44)$$

Ambele surse de semnal se supun unei atenuări lineare, asta însemnând că există un punct maxim de suprapunere care poate fi calculat și se va regăsi în stratul mijlociu al osului craniului. Considerăm ca stratul de mijloc este 0 deoarece există o probabilitate foarte mare ca această zonă de suprapunere maximă să fie o sursa de erori datorate complexității interferențelor și interacțiunilor a două surse semnal într-o zonă de hotar.

Luând în considerare comportamentul electric ce guvernează: electrodul condițiile de limită ale electro gelului, stratul de piele, stratul de piele față externă osoasă, osul craniului, osul craniului dura mater, dura mater lichidul cerebral și lichidul cerebral-membrana neuronală, definim dinamica inițială a sistemului prin următoarea ecuație:

$$\ln_{E \rightarrow V} [y(t) + R_0] * P_0(t) * \alpha_{brainfluid} * \alpha_{cranium} * \alpha_{skin} = E_l[x, y, z] * P_{loc}[x, y, z] \quad (45)$$

unde:

- P0 este probabilitatea ca neuronul sa fie „armat” și pregătit să „tragă” dat de următoarea ecuație diferențială:

$$\dot{P}_0 = - [y(t) + R_0 + R_1] * P_0(t) + R_1 \quad (46)$$

P0 poate fi calculat recurent prin utilizarea metodei Euler dar în cazul unui stimul puls oferă o expresie simplă închisă.

- y(t) reprezintă intrarea modelului și este interpretat sub forma concentrației de neurotransmițători din împrejurările celulei (exemplu glutamat) . Stimulii externi pot fi estimati prin modelul stratului receptor:

$$y(t) \cong g_{gain} * \langle s^2(t) \rangle \quad (47) \quad , \text{ unde } \langle s^2(t) \rangle \text{ fiind}$$

media scurtă temporală a puterii de stimulare (fie în Watt sau altă unitate de măsură de energie supra timp).

- R0 corespunde ratei intrinseci spontane de acțiune ale neuronului.
- R1 reprezintă rata de recuperare a neuronului aflat în starea de repaus.
- $\alpha_{brainfluid}$ este factorul ce definește difuzia electrică a unui impuls neuronal în timp ce circula prin lichidul cerebral. Dinamica este descrisă prin ecuațiile Kolmogorov ale difuziei turbulente

$$- \frac{1}{\rho_0} * \frac{\partial u_i * P'}{\partial x_i} - \frac{1 * \partial u_j * u_j' * u_i'}{2 * \partial x_i} + v \frac{\partial^2 K}{\partial x^2} - \underline{u_i' u_j'} * \frac{\partial u_i'}{\partial x_j^2} - v \frac{\partial u_i'}{\partial x_j} * \frac{\partial u_i}{\partial x_j} - \frac{q}{\rho_0} \rho' u_i' = \frac{\partial k}{\partial t} + \underline{u_j' \partial} \quad (48)$$

- $\alpha_{cranium}$ este factorul care definește difuzia electrică a impulsului neuronal în timp ce circulă prin craniu, comportament descris prin ecuația:

$$\delta \sigma = \sqrt{\left(\frac{\partial \sigma}{\partial A} * \delta A\right)^2 + \left(\frac{\partial \sigma}{\partial t} * \delta t\right)^2 + (\delta \sigma_{sig})^2}$$

(49)

dezvoltat de Sadleir, R.J., Argibay, A. Modeling Skull Electrical Properties. Ann Biomed Eng 35, 1699–1712 (2007);

- α_{skin} este factorul care definește difuzia electrică a neuronului în timp ce circulă prin piele, comportament descris prin ecuația:

$$C_w \frac{\partial \varphi}{\partial t} = \frac{\sigma r}{2} * \frac{\partial^2 \varphi}{\partial x^2} - G_w \varphi \quad (50)$$

dezvoltat și descris de Yuri A. Chizmadzhev, Andrey V. Indenbom, *Biophysical Journal*, Volume 74, Issue 2, 1998.

Ieșirea este o hartă probabilistică centrată în jurul probabilității de descărcare ale unui neuron care concentrează probabilitatea legată de lungime, grosime și localizare.

Curgerea unei electromagnetice de la sursa și prin material către electrod este descrisă prin ecuația hărții logistice:

$$y_{n+1} = U_i P_{bold} (1 - y_n) \quad (51), \text{ unde :}$$

- U_i = este intervalul de valori date de comenzile transmise subiectului și timpul în care acesta reacționează;
- P_{bold} = este reprezentat de efectele difuziei de oxigen din sânge către creier, dat fiind perioada limitată de timp de observație presupunem că există homeostazie și bătăi ale inimii constante motiv pentru care alocăm valoarea 2.

Curgerea de la electrod la sursa este data de inversul hărții logistice:

$$y_{n-1} = \frac{1}{U_i P_{bold} (1 - y_n)} \quad (52)$$

Harta este dependentă de timp, pe măsură ce timpul trece și măsurătorile sunt efectuate, localizarea devine din ce în ce mai viabilă.

Pentru $t = 0$ presupunem maximul de entropie al sistemului și, prin urmare, când extragem $t=0$ pentru a determina variația, ne rămân localizările cu neuronii care au o rată consistentă de descărcare. Pentru a cartografia regiuni specifice trebuie să introducem doi demoni Maxwell în sistem.

Primul este reprezentant de nivelul difuziei de oxigen al sângelui din creier de unde rezultă o creștere a activității neuronale la fiecare două secunde.

Al doilea este subiectul uman căruia i se dau un set de exerciții țintite pe o anumită zonă specifică a creierului pentru a determina o depolarizare predictibilă adică un „foc” neuronal.

Amândoi demonii introduc o scădere temporară a entropiei: demonul Bold (Blood oxigen la nivel global, iar demonul uman la nivel local [61][62].

Din punct de vedere funcțional, sistemul este similar cu lumina care trece prin diferite materiale până ajunge la un senzor, ea fiind deviată ușor de la normal atunci când trece la nivelul fiecărui material doar ca în cazul acesta unda electromagnetică, în cauză, este un impuls datorat unei descărcări neuronale.

Presupunem că putem cartografia probabilitatea localizării structurilor neuronale la nivel cortical luând în considerare următoarele: starea de homeostazie, concentrațiile de neurotransmițători din lichidul cefalorahidian și posibilele lungimi ale neuronilor, precum și variațiile de timp între evenimentele de descărcare.

Abordarea algoritmică:

Algoritm de reconstrucție EEG;

Algoritm de tractografiere IRMf;

Harta probabilistică;

Pentru a testa ipoteza noastră am dezvoltat un algoritm software ce poate fi rulat pe un calculator conectat la un EEG. Este important de avut în vedere faptul că la momentul scrierii acestui algoritm nu am putut testa programul pe un dispozitiv fizic datorită restricțiilor actuale privind pandemia de Covid-19.

Metodologiile actuale EEG au o fereastră de testare de +/- 30 de minute, timp în care sunt efectuate câteva exerciții de către subiect pentru a genera un set predeterminat de răspunsuri care sunt înregistrate de aparat și, apoi, interpretate de către personalul medical.

Un neuron are, în general, o descărcare la aproximativ fiecare 100 ms, cu variațiuni minore, dacă avem o populație de 1000 de neuroni, pe parcursul unei secunde, toți au avut cel puțin o descărcare.

Pentru o măsurare care începe în punctul de maximă entropie, asta însemnând că fiecare punct al heatmap-ului este echiprobabil, algoritmul nostru funcționează în etape pentru a cuantifica și cartografia efectele nonlineare ale gelului, straturilor de piele, straturilor de os și a efectelor craniene dintre electrod și neuron. Prin generarea unei heatmap, pentru fiecare strat, putem vedea distribuția de sarcini a fiecărei componente a

ecuației și putem optimiza parametrii pentru un rezultat cât mai bun.

La nivel cortical putem cartografia cele șase straturi de celule întrucât sunt bine documentate și au caracteristici distincte ce pot fi ușor de identificat.

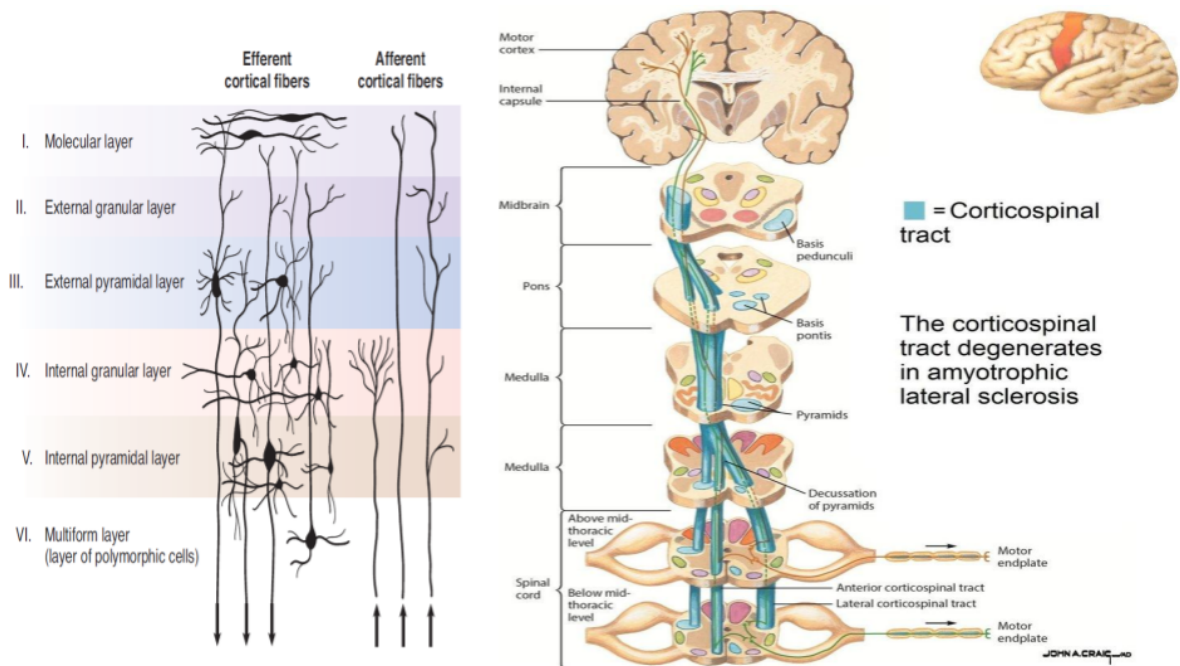


Figura 33. Caile piramidale și amplasamentul traectelor

Pentru a identifica locația probabilă a depolarizării putem oferi subiectului o serie de exerciții care urmăresc zone specifice ale creierului. Din cauza suprafeței limitate a fiecărui electrod de aproximativ 1 cm și a faptului că fiecare coloană de neuroni piramidali este de 3 mm în lățime cu o populație totală de aproximativ 2500 de celule piramidale per coloană, la care se adaugă efecte de maturare dar nu neglijabile ale craniului, rata inițială de eroare este mare și probabilitatea de localizare este mică.

Atunci când programul detectează o fluctuație în heatmap-ul generat de electrozii EEG-ului se generează o „sferă” de probabilitate (subspațiul probabilistic caracterizat prin probabilitatea ca populația neuronală să aibă o anumită lungime, lățime și localizare specifică), fiecare iterație adaugă mai multe sfere și, prin urmare, mai multă greutate probabilității sferelor. Rezultatul final al programului este redat de harta probabilității care depinde de tracturile identificate.

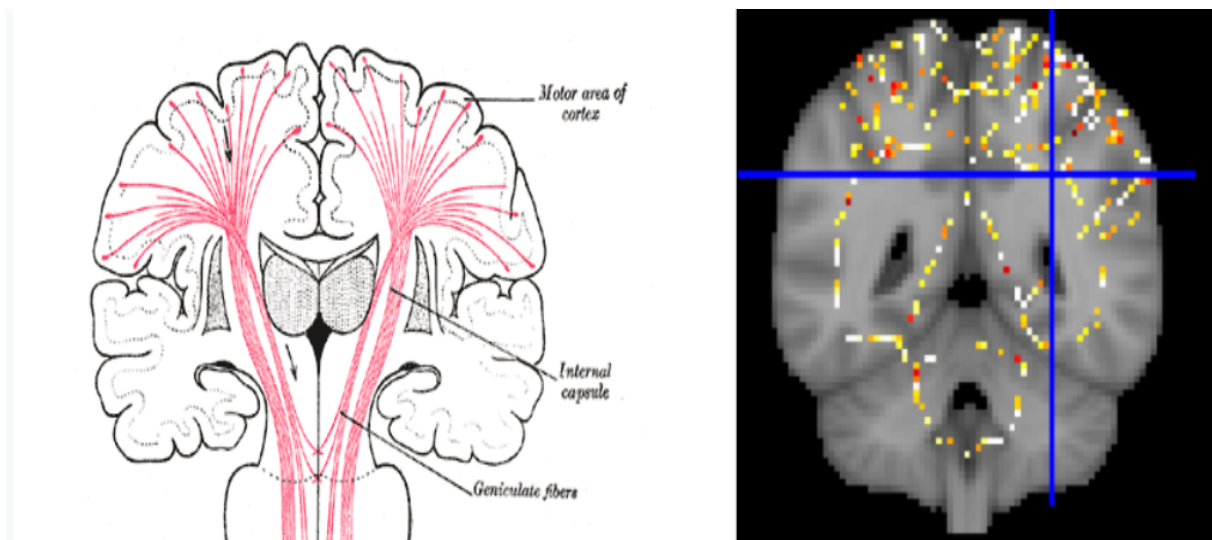


Figura 34. Traectele piramidale si harta probabilistica generata suprapusa pe o imagine RMN

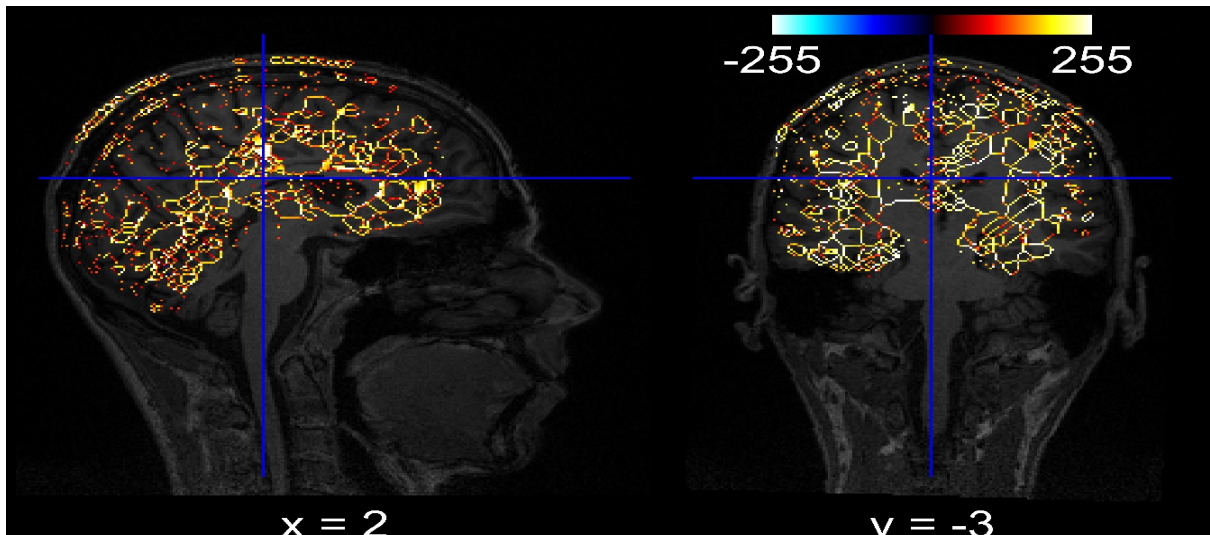


Figura 35. Traectele si eferentele suprapuse pe o imagine RMN

Datorită probabilității scăzute a unei randări cu acuratețe de 1:1 a nivelelor de suprafață și rezoluția spațială limitată a electrozilor, toate straturile subsecvente determinate de algoritm au un punct de tăiere exponențial însemnând că fiecare strat calculat după cel anterior va avea o probabilitate mai mare de a devia de la structura reală, așadar pentru a corecta aceasta problemă fiecare strat subsecvent devine exponențial mai subțire.

Pentru a produce o harta mai în adâncime corelăm o hartă de probabilități generată de o scanare IRM bazată pe cercetările noastre anterioare a tractografiilor IRM.

```
# We generate a voxel grid that encompasses the brain and the
electrodes
# The voxel dimensions are set arbitrarily, ideally as small as
possible for the best accuracy while still maintaining
# reasonable computational performance
# Each voxel has 2 values:
# - Layer (Free Air, Electrode, Skin, Cranium,
      Molecular, External Granular, External pyramidal,
      Internal Granular, Internal Pyramidal, Multiform)
# - density - Estimated neuronal density (range [0, 1])
# - entropy - Entropy value
# The head is approximated as a sphere in an EEG coordinate
system
# r - radius of the virtual sphere used for the electrode coordinates
(varies from subject to subject - to be measured)
# Each electrode's coordinates are defined by the angles [theta, phi]
and r
# Approximates the brain ellipsoid based on the electrode
coordinates
# brainEllipsoid - contains the a, b and c values defining the
parametric equations of the ellipsoid
# electrodeCoordinates - contains the spherical coordinates of the
EEG headset
# depths - dictionary containing the layer depths
  # These keys define the layer depths used in setting the voxel
layers:
# - cranialDepth - measured from the top of the brain to the
begginig of the skin layer
# - skinDepth - measured from the top of the cranium to the end of
the epidermis
# The neural layers are measured from the bottom of the cranium:
# - molecularDepth
# - extGranularDepth
# - extPyramidalDepth
# - intGranularDepth
# - intPyramidalDepth
# - multiformDepth
# Gets a best fit ellipsoid that contains all the electrodes
# and also compensates for the skin and cranial depth
# Contains the constants for the parametric equations that define the
ellipsoid
brainElipsoid = getBrainElipsoid(electrodeCoordinates, r,
depths["cranialDepth"] + depths["skinDepth"])
```

```

# voxelSize - voxel dimension in mm
# Initialize the voxel grid
# All voxel layer values are set to "Free Air" and density 0
# nx, ny, nz represent the number of voxels in the x, y, z directions
densityGrid, nx, ny, nz = initDensityGrid(voxelSize)
# Set the layer for the brain, cranium and skin voxels
for voxel in densityGrid:
    # Checks if the voxel is inside the brain
    if (checkVoxelInEllipsoid(voxel, brainEllipsoid)):
        # Sets the type of brain layer based on the distance
        from the voxel to the top of the
        # brain ellipsoid
        distanceFromTop = getBrainVoxelDepth(voxel,
brainEllipsoid)
        neuralLayer = getNeuralLayer(distanceFromTop,
depths)
        voxel["layer"] = neuralLayer
        # Assumes highest neural density (stochastic
system)
        voxel["entropy"] = 1
        voxel["density"] = 0
    # If not, check if the voxel is a cranium or skin voxel
    else:
        distanceFromTop =
getDistanceFromEllipsoidTop(voxel, brainEllipsoid)
        if (distanceFromTop < depths["cranialDepth"]):
            voxel["layer"] = "Cranium"
        elif (distanceFromTop < skinDepth):
            voxel["layer"] = "Skin"
# Set the layer for the electrode voxels
for electrode in electrodeCoordinates:
    # Gets the x, y, z coordinates of the voxel from its spherical
coordinates
    x, y, z = sphericalToCartesian(electrode["theta"],
electrode["phi"], r, voxelSize)
    densityGrid[x, y, z]["layer"] = "Electrode"
# alphaBrainfluid, alphaCranium, alphaSkin - constants defining
the initial dynamics of the system
# R0 - intrinsic spontaneous firing rate of the neuron
# R1 - recovery rate of the neuron from refractory state
# Set the initial state of the system based on multiple parameters

```

```

initialState = setInitialState(densityGrid, alphaBrainfluid,
alphaCranium, alphaSkin, R0, R1)
densityGrid = initialState
# electrodeValues - measured EEG signals for each electrode
# Steps the system by time dt (delta t)
define stepSystem(dt):
    updateGelInteraction(densityGrid, electrodeValues,
alphaBrainfluid, alphaCranium, alphaSkin, R0, R1, dt)
    updateSkinInteraction(densityGrid, electrodeValues,
alphaBrainfluid, alphaCranium, alphaSkin, R0, R1, dt)
    updateCraniumInteraction(densityGrid, electrodeValues,
alphaBrainfluid, alphaCranium, alphaSkin, R0, R1, dt)
    updateCerebralInteraction(densityGrid, electrodeValues,
alphaBrainfluid, alphaCranium, alphaSkin, R0, R1, dt)
dt = 0.01
# eegActive - used for checking if the total time elapsed for the
simulation is less than the total eeg recorded time
while (eegActive):
    stepSystem(dt)
    eegActive = checkActiveEEG()
subtractInitialState(densityGrid, initialState)

```

Figura 36 Diagrama COD

Concluzii

Modelul propus a fost testat pe o bază de date verificată care a trecut deja prin stagiile de pregătire a datelor, următorul pas fiind cel de a dezvolta modelul și al testa în condițiile lumii reale pentru a găsi rația de aur între numărul de electrozi, densitatea electrozilor și al sensibilității pentru a determina necesarul minim pentru a produce rezultate măsurabile și replicabile.

Deși rezultatele inițiale sunt promițătoare, există multiple necunoscute care sunt în curs de cercetare și cel mai probabil vor face acest model să aibă o acuratețe mai mare în viitor.

Contribuții personale

Procesele biologice sunt fenomene complexe ce pot fi cu greu caracterizate din punct de vedere matematic sau fizic, scopul cercetării actuale este de a crea aparatul matematic capabil să analizeze și să concretizeze procesele biologice ce au loc în creierul uman.

Punctul de plecare a cercetării a fost caracterizarea matematică a fenomenologiei a bolii Alzheimer. Boala Alzheimer la nivelul creierului se prezintă ca o eroziune a materiei cerebrale.

Studiind corelarea dintre forma unui impact și obiectul cauză al impactului, am ajuns la ipoteza că și boala Alzheimer poate fi analizată din punct de vedere al origini și tiparului de împrăștiere în creier.

Boala Alzheimer se prezintă ca o structură lacunară, un vid în structura fizică a creierului, acest aspect ridică problema cum măsurăm absența unui obiect sau substanțe ? Răspunsul este măsurând materia din jurul său, astfel primul pas pentru a putea descrie matematic boala a fost necesitatea caracterizării țesutului în care apare și se împrăștie.

Țesuturile biologice au ca structură tip unitate celula, în cazul specific al țesutului nervos această unitate este neuronul. Un sistem ce prezintă un grad de autosimilaritate, poate fi caracterizat prin intermediul analizei fractale, din fericire creierul uman prezintă un grad de autosimilaritate ce ne-a permis crearea unui soft de verificare a ipotezei că gradul de lacunaritate la nivelul creierului este un indicator pentru boala Alzheimer.

Softul funcționează pe baza interpretării nivelelor de gri din scanările de tip RMN, negru reprezentând lacuna, gradientul de gri fiind un indicator al împrăștierii structurii lacunare (bolii Alzheimer) prin țesutul cerebral. Rezultatele studiului au fost consemnate și publicate în cadrul unui articol științific.

Analiza datelor provenite din studiu au arătat că dincolo de caracterizarea bolii Alzheimer la nivelul creierului, algoritmul inițial recrea traiectele de materie albă prezente în creier cu o oarecare precizie. S-a concretizat în primul articol publicat

(Bordescu, Dragos, Paun, M. A.; Paun, V.A.; Paun, V.P. Fractal analysis of Neuroimaging. Lacunarity degree, a precious indicator in the detection of Alzheimer's disease, *U.P.B. Sci. Bull., Series A*, 80(4), 309-320 (2018) (PDF) Fractal analysis study of the axonal tracts. Available from: https://www.researchgate.net/publication/340079457_Fractal_analysis_study_of_the_axonal_tracts [accessed Jul 20 2020].)

Observând acest lucru am postulat că un soft dedicat reconstrucției traiectelor de materie albă cu ajutorul analizei fractale este posibil, astfel noua direcție a cercetării a devenit tractografia cerebrală pe baza analizei fractale a imaginilor provenite dintr-un RMN.

Softul de reconstrucție a traiectelor cerebrale se folosește de dimensiunea fractală a creierului pentru a determina gradul de autosimilaritate a structurilor ce apar sub scoarța cerebrală.

În practică acest fapt se traduce într-un algoritm modificat de box counting care este aplicat unei imagini RMN după ce a fost prelucrată în prealabil prin eliminarea zonelor din imagine care nu sunt de interes, reliefarea conturului zonei de interes, subțierea caracteristicilor reliefate. Rezultatele studiului a fost consemnate și publicate în cadrul celui de al doilea articol științific (Fractal analysis study of the axonal tracts Cite as: AIP Conference Proceedings 2218, 030006 (2020); <https://doi.org/10.1063/5.0001032> Published Online: 20 March 2020 Dragos Bordescu, Theodor Trausan, Dima Radu, and Viorel-Puiu Paun (PDF) Fractal analysis study of the axonal tracts. Available from: https://www.researchgate.net/publication/340079457_Fractal_analysis_study_of_the_axonal_tracts [accessed Jul 20 2020].) prezentat în cadrul conferinței de fizică TIM-19.

Analizând datele și reprezentările grafice ale softului, a fost formulată ipoteza că având acces la o bază de date preluate simultan de pe un EEG și un RMN este posibil ca reconstrucția traiectelor să fie extrapolată de către un soft doar pe baza datelor provenite dintr-un EEG.

Complexitatea fenomenologică a sistemului datorată interacțiunii aditive a neuronilor cu componentele chimice ale lichidului cefalorahidian și a materialelor ce încapsulează creierul (craniu, piele, păr) au contribuit la limitarea în profunzime a reconstrucției traiectelor pe bază a semnalelor EEG.

Având în vedere această limitare, softul practic reprezintă o hartă probabilistică ce converge în timp către rezultatul cel mai

probabil din punct de vedere statistic. Rezultatele studiului a fost consemnate și publicate în cadrul celui de al treilea articol științific (Dragos BORDESCU, Rares-Valentin DRAGHICI, Viorel-Puiu PAUN, EXTRACTIONS OF INTRINSIC FEATURES USING THE LACUNARITY HIGHLIGHTED FROM FMRI SOURCES, U.P.B. Sci. Bull., Series A, Vol. 83, Iss. 2, 2021, ISSN 1223-7027) .

Concluzii și discuții viitoare

Pe parcursul celor trei ani de cercetare s-a observat și consemnat versatilitatea analizei fractale și lacunare în procesul de descriere matematică a proceselor biologice ce au loc în creierul uman. O parte din rezultatele acestei cercetări vor fi fructificate într-un brevet de invenție la o dată ulterioară.