

POLITECNICO DI TORINO

FACOLTÀ DI INGEGNERIA
Corso di laurea in Ingegneria Biomedica



TESI DI LAUREA MAGISTRALE

ANALISI DI MISURE EMODINAMICHE MRI
MEDIANTE LA TEORIA DELLE RETI COMPLESSE

Tesi di Laurea di
Michela Assale

Relatore
Prof. Luca Ridolfi
Correlatore
Prof. Stefania Scarsoglio

Anno Accademico 2017-2018

Indice	ii
Introduzione	1
1 Risonanza magnetica e Patologie	3
1.1 Risonanza Magnetica e misure	3
1.1.1 Definizione RM	3
1.1.2 Principi fisici alla base della RM	3
1.1.3 4D flow RMI	5
1.2 Precedenti studi sull'emodinamica dell'aorta toracica tramite "4D flow MRI"	6
1.3 Patologie	10
1.3.1 Sindrome di Marfan	10
1.3.2 Valvola aortica bicuspidale (BAV)	10
2 Teoria dei grafi e reti complesse	13
2.1 Panoramica delle reti complesse	13
2.2 Concetti di base della teoria dei grafi	14
2.3 Proprietà delle reti	15
2.3.1 Matrice di Adiacenza	15
2.3.2 Degree dei nodi	15
2.3.3 Coefficiente di Clustering	16
2.3.4 Assortatività	16
2.3.5 Diametro della rete	18
2.3.6 Betweenness Centrality	18
2.3.7 Closeness Centrality	19

3	Dati	21
3.1	Aorta	21
3.2	Caratteristiche dei dati e misure	22
3.2.1	Analisi statistica preliminare	26
3.3	Centerline	27
4	Metodi	31
4.1	Correlazione lineare non condizionata	31
4.2	Correlazione lineare condizionata	34
4.3	Area relativa tra due serie di valori	36
4.4	Matrice di adiacenza	37
4.5	Degree della rete	39
4.6	Primo vicinato	40
4.7	Media Mobile	41
4.7.1	Media mobile centrata nel tempo	41
4.7.2	Media mobile nello spazio	43
4.8	Sistema di riferimento	45
4.8.1	Piani trasversali	45
4.8.2	Selezione dei piani trasversali	50
4.8.3	Calcolo della velocità sui piani trasversali	50
4.8.4	Punti interni al vaso	56
4.8.5	Cambio sistema di riferimento	58
5	Preprocessing	63
5.1	Variabili utilizzate	63
5.2	Analisi sui dati grezzi di velocità	64
5.2.1	Correlazione non condizionata	64
5.2.2	Correlazione condizionata	67
5.2.3	Area relativa	70
5.3	Filtraggio dati: Media mobile	71
5.3.1	Media mobile nel tempo	72
5.3.2	Media mobile nello spazio	73
5.4	Correlazioni Post Filtraggio	74
5.5	Cambio sistema di riferimento	76
5.5.1	PDF delle nuove componenti di velocità	77
5.5.2	Visualizzazione di alcuni segnali nel tempo	78
5.5.3	Calcolo della matrice di adiacenza e del primo vicinato	80

6	Risultati	87
6.1	Dati e parametri scelti	87
6.2	Distribuzioni di Probabilità	88
6.2.1	PDF del degree (K)	88
6.2.2	Funzione di probabilità cumulata	92
6.3	Variabilità	96
6.3.1	Metodo 1: differenza delle P(k) normalizzate	96
6.3.2	Metodo 2: differenza delle PDF	100
6.3.3	Metodo 3: test di Kolmogorov Smirnov	103
6.3.4	Percentuale del numero di link	104
6.4	Sensività	108
6.5	Parametri delle reti complesse	112
6.5.1	Assortatività	116
6.5.2	PDF Local Clustering	118
6.5.3	PDF della Betweenness e della Closeness Centrality	120
6.6	Confronto degree dei pazienti	123
6.6.1	Andamento longitudinale degree	127
	Conclusione	128
A	Appendice	135
A.1	Visualizzazione del degree 3D	136
A.2	Distribuzioni di probabilità	137
A.3	Parametri delle reti	141
A.4	Tabelle Variabilità (e di Sensività)	144
	Bibliografia	161
	Ringraziamenti	165

Introduzione

Alla base di questo studio vi è l'analisi delle velocità del flusso sanguigno nel primo tratto di aorta. Le velocità sono state ottenute da misurazioni tramite la tecnica "4D flow MRI", che fornisce un campo di moto nello spazio e nel tempo (un battito cardiaco). I dati sono stati forniti dal centro di ricerca di Barcellona "Vall d'Hebron Institute of Research (VHIR)".

L'obiettivo principale di questo lavoro di tesi è stato quello di far emergere eventuali similitudini e differenze tra pazienti sani e malati (due diverse patologie).

È stata condotta un'analisi sui dati di velocità di 21 pazienti in totale, dei quali 5 pazienti sani, 5 pazienti Marfan e 11 pazienti con valvola aortica bicuspid.

La tesi è articolata in 6 capitoli. Nel primo capitolo viene fornita una presentazione generale del metodo applicato per la misurazione dei dati, ovvero la risonanza magnetica e successivamente una descrizione delle patologie che sono oggetto di studio in questo lavoro. Nel secondo capitolo ci si occupa di presentare una panoramica sulle reti complesse e sulle sue proprietà che sono state impiegate in questo studio. Il terzo capitolo fornisce una descrizione dettagliata dei dati di velocità grezzi. Il quarto capitolo si concentra sulla descrizione dei metodi impiegati per l'elaborazione dei dati che viene a sua volta presentata dettagliatamente nel capitolo 5. L'elaborazione dei dati ha previsto una fase di filtraggio delle variabili velocità e infine una modifica del sistema di riferimento con conseguente variazione delle 3 componenti di velocità (in direzione e modulo). In seguito, a partire dagli strumenti forniti dalle reti complesse, si è passati ad un'analisi approfondita dei dati in termini di variabilità interclasse e intraclasse i cui risultati vengono infine esposti nel capitolo 6. I risultati di questo lavoro di tesi saranno analizzati dettagliatamente nelle conclusioni finali della tesi.

Risonanza magnetica e Patologie

In questo primo capitolo si andranno a definire i concetti base della strumentazione utilizzata per ricavare i dati di velocità di questo studio, ovvero la risonanza magnetica. In seguito si andranno a delineare quali sono le due patologie di cui sono affetti i pazienti di questo studio.

1.1 Risonanza Magnetica e misure

1.1.1 Definizione RM

La risonanza magnetica (RM) è una tecnica diagnostica che fornisce immagini dettagliate del corpo umano utilizzando campi magnetici e onde radio, senza esporre il paziente a nessun tipo di radiazioni ionizzanti. Viene utilizzata per la diagnosi di una grande varietà di condizioni patologiche perché permette di visualizzare sia lo scheletro e le articolazioni, sia gli organi interni. La RM è una tecnica di Imaging multiparametrica e multiplanare, che permette di acquisire immagini su piani sagittali, dorsali o trasversali senza spostare il paziente. Gli svantaggi dell'utilizzo di questa tecnica sono principalmente i costi e i tempi necessari all'acquisizione delle immagini.

1.1.2 Principi fisici alla base della RM

Alla base della formazione delle immagini RM vi sono complessi fenomeni fisici. Di seguito, ne verrà fatta una descrizione semplificata. I responsabili del segnale che è alla base della formazione delle immagini RM sono i protoni. I protoni e, quindi, la

loro carica elettrica, ruotano attorno ad un asse (si dice che hanno uno spin) generando un microscopico campo magnetico. Normalmente, questi microscopici campi magnetici sono orientati casualmente e, perciò, il vettore magnetico risultante dalla loro somma è nullo. Se sottoposti ad un forte campo magnetico esterno stazionario (B_0), l'asse dei protoni si orienterà lungo il campo stesso. Questo orientamento può avvenire o nella stessa direzione di B_0 (in maniera parallela, cioè con basso livello energetico) o con direzione opposta (in maniera antiparallela, cioè con alto livello energetico). Poiché gli spin allineati in senso parallelo sono in numero superiore, i tessuti vengono a possedere una leggera magnetizzazione totale. Questo allineamento non è mai totale, ma piuttosto gli spin dei vari protoni incominciano a mostrare una precessione attorno alla direzione del campo magnetico.

L'intensità del campo magnetico può variare dai decimi di tesla (T), per piccole macchine dedicate allo studio delle articolazioni, a 3 tesla per le macchine attualmente in commercio per scopi diagnostici. Alcune macchine per la risonanza magnetica funzionale attualmente in commercio raggiungono campi di 7 T, mentre nell'ambito sperimentale sono in sviluppo dispositivi da 8 e 9 T.

Questa precessione mostra una frequenza tipica detta frequenza di Larmor che si trova nell'ordine dei MHz e quindi nel campo della radiofrequenza (per un campo di 1 T, la frequenza è di 42 MHz per l'atomo di idrogeno); se quindi sul paziente viene applicato un campo magnetico rotante a questa esatta frequenza e di energia sufficiente, è possibile ruotare la magnetizzazione dei protoni di un angolo arbitrario (detto *flip angle*) che dipende dal tipo di immagini che si desidera ottenere.

Il fornire questa energia alla stessa frequenza di precessione è il fenomeno che dà il nome "risonanza" al metodo; si tratta dello stesso principio per cui fornendo la spinta al momento giusto, si può aumentare l'ampiezza delle oscillazioni di un'altalena, seppur in questo caso applicato a livello atomico.

Dopo l'impulso, gli spin dei protoni tenderanno a tornare al loro stato iniziale di allineamento lungo il campo (fenomeno di rilassamento); tramite una bobina ricevente viene misurato l'andamento della magnetizzazione nel piano perpendicolare al campo magnetico principale (Free Induction Decay, o FID). Tale rilassamento avviene con due costanti di tempo distinte: la prima, indicata con t_1 , indica la rapidità con cui si ricostruisce la magnetizzazione diretta lungo la direzione del campo principale, e dipende dall'interazione tra protoni e le molecole circostanti (rilassamento spin-reticolo), la seconda, indicata con t_2 , indica la rapidità con cui si distrugge la componente di magnetizzazione trasversale in condizioni ideali, e dipende dall'interazione mutua di protoni vicini (rilassamento spin-spin). In situazioni reali, la componente trasversa viene distrutta a causa della perdita di coerenza di fase tra i vari protoni del campione osservato, con un tempo chiamato $t_2^* < t_2$. Essendo espressione di proprietà fisiche diverse, queste costanti sono funzioni dell'intensità

del campo magnetico e, in generale, indipendenti l'una dall'altra.

In teoria, sarebbe possibile effettuare misurazioni rilevando il segnale emesso da una grande varietà di nuclei atomici, come ad esempio il sodio, il fosforo, il carbonio e l'idrogeno, impostando la frequenza di risonanza delle bobine a radiofrequenza al valore appropriato. Tuttavia in campo diagnostico viene attualmente usato quasi esclusivamente l'idrogeno come fonte di segnale.

1.1.3 4D flow MRI

La sensibilità intrinseca della risonanza magnetica per il movimento può essere utilizzata per misurare direttamente la velocità del flusso del sangue. Il concetto di base di codifica della velocità si basa sull'osservazione che i cambiamenti di fase del segnale RM lungo un gradiente di campo magnetico sono direttamente correlati alla velocità del flusso sanguigno. Utilizzando appropriati gradienti di codifica della velocità bipolare, indipendenti dal flusso, i cambiamenti di fase possono essere rilevati facendo due acquisizioni con diversa velocità dipendente dalla fase del segnale ma parametri di sequenza identici. Questo approccio è generalmente indicato come PC-MRI (Phase Contrast MRI), sensibile al flusso MRI, o mappatura della velocità MR. Le acquisizioni MR standard sono troppo lente per fare acquisizioni dinamiche all'interno del ciclo cardiaco in tempo reale con sufficiente risoluzione spaziale. Le tecniche standard utilizzano i metodi PC MRI che forniscono mappe di velocità con due dimensioni spaziali (2D) su *slice* di imaging posizionate individualmente. Di solito viene utilizzata la direzione prevalente del flusso sanguigno per quantificare il flusso di sangue nel cuore, attraverso le valvole cardiache, e in grandi vasi (Markl, 2012), (Stankovic, 2014).

È importante sottolineare che la PC-MRI richiede all'utente di definire un limite di velocità superiore V_{max} . V_{max} è definito come la (positiva o negativa) velocità massima che può essere rilevata senza errori. Per velocità superiori a V_{max} , si verifica l'alias di velocità. In questo caso, l'acquisizione deve essere ripetuta con un aumento di V_{max} o la correzione antialiasing deve essere eseguita con il fine di ottenere dati che possano essere adeguatamente quantificati con la PC-MRI quindi richiede una conoscenza preliminare (approssimazione) delle velocità massime previste. Il V_{max} può essere regolato in modo flessibile dall'utente. Come per tutte le immagini MR, la qualità della velocità del PC le immagini possono essere degradate dal rumore. Il rumore di velocità nella PC-MRI è direttamente proporzionale al V_{max} e inversamente correlato al rapporto segnale-rumore (SNR). Quindi è necessario trovare un buon compromesso tra alto V_{max} per evitare aliasing e bassa V_{max} per ridurre il rumore (Markl, 2012), (Stankovic, 2014).

C'è poi stato un ulteriore sviluppo delle tecniche PC che hanno permesso l'acquisizione anche della dimensione temporale (CINE), e tridimensionale (3D) con

l'acquisizione di tre direzioni della velocità del sangue. Questa tecnica viene spesso definita "flow 4D MRI". Rispetto allo standard 2D, PC-MRI che consente la valutazione del flusso sanguigno in una singola *slice* definita dall'utente, la risonanza magnetica in 4D può fornire informazioni sull'evoluzione temporale e spaziale del flusso sanguigno 3D con piena copertura volumetrica di qualsiasi cuore o vaso di interesse. Un vantaggio particolare rispetto alla 2D PC-MRI è legato alla possibilità futura della selezione di sezioni in qualsiasi posizione all'interno del volume 3D per eseguire la quantificazione del flusso sanguigno e avere parametri come flusso totale, velocità di picco o frazione di eiezione. Inoltre, la combinazione di visualizzazione in 3D con quantificazione del flusso consente una nuova valutazione completa, precedentemente irrealizzabile, dell'impatto delle patologie cardiovascolari sui cambiamenti nell'emodinamica cardiaca o vascolare sia globale che locale (Markl, 2012), (Stankovic, 2014).

1.2 Precedenti studi sull'emodinamica dell'aorta toracica tramite "4D flow MRI"

In questo paragrafo si presentano i principali aspetti delle ricerche fatte nell'ambito dell'analisi emodinamica dell'aorta toracica attraverso la tecnica del "4D flow MRI", riportando alcuni esempi legati alle patologie di nostro interesse.

L'applicazione del "4D flow MRI" è diventata sempre più utilizzata negli ultimi anni, come documentato da una serie di report recenti che spiegano l'utilità e il miglioramento rispetto ad altre tecniche per la valutazione dell'emodinamica vascolare e in particolare quella cardiaca. Diversi studi hanno dimostrato il reale miglioramento di questa tecnica nella valutazione dell'emodinamica locale la cui analisi può risultare utile nella diagnosi e nella gestione delle terapie delle malattie cardiovascolari (Stankovic, 2014).

In particolare, alcuni dei primi studi di applicazione del "4D flow MRI" riguardano la macroscopica visualizzazione e quantificazione dell'emodinamica dell'aorta toracica, che è l'ambito di interesse di questo lavoro di tesi. Lo studio delle caratteristiche del flusso aortico ha raggiunto livelli elevati di interesse da parte di ricercatori di scienze cliniche e non solo, in gran parte perché è adatto per la valutazione della fluidodinamica e inoltre ha dimostrato di fornire marcatori clinici significativi delle patologie cardiache di maggiore interesse (Stankovic, 2014).

Come già discusso, l'acquisizione della velocità 3D del campo di moto dell'aorta attraverso la tecnica "flow 4D MRI" non solo consente di semplificare i calcoli rispetto alla tecnica in 2D, ma utilizzando l'appropriato strumento di visualizzazione e quantificazione, possono essere eseguite un'ampia gamma di nuove visualizzazioni e valutazioni emodinamiche dell'aorta toracica. Queste tecniche includono la valuta-

zione del flusso elicoidale, l'analisi dei WSS (*wall shear stress*), l'eccentricità del flusso e molte altre (Stankovic, 2014).

La tecnica in questione è utile per una valutazione emodinamica dell'aorta di pazienti con anomalie valvolari, patologie cardiache congenite e cardiomiopatie. A differenza della 2D CINE PC MRI la quale sottostima l'ampiezza dei picchi di velocità soprattutto in casi di flusso complesso e in caso di cambiamenti nel flusso durante il ciclo cardiaco, la tecnica in 4D presenta dei netti miglioramenti in quanto considera una visualizzazione 3D del flusso sanguigno, con una certa risoluzione nel tempo (*time-resolved*) e allo stesso tempo una quantificazione retrospettiva della velocità in tutte le posizioni del volume 3D (Bollache, 2016).

Alcuni studi in questo ambito hanno riportato i tipici valori di velocità del tratto di aorta toracica. Per esempio, la **Figura 1.1** riporta l'andamento della velocità in termini di modulo della velocità massimo ($V_{mag_{max}}$) i cui valori sono stati ricavati tramite la tecnica in 4D (linea rossa), a confronto con altre tecniche meno efficienti (2D e 3D) che infatti sottostimano i valori di velocità. In particolare, il picco sistolico di velocità è maggiore nell'aorta ascendente (AAo, immagine a sinistra) e pari circa a 110 cm/s, mentre nell'aorta discendente (DAo, immagine a destra) è intorno ai 75 cm/s (Bollache, 2016).

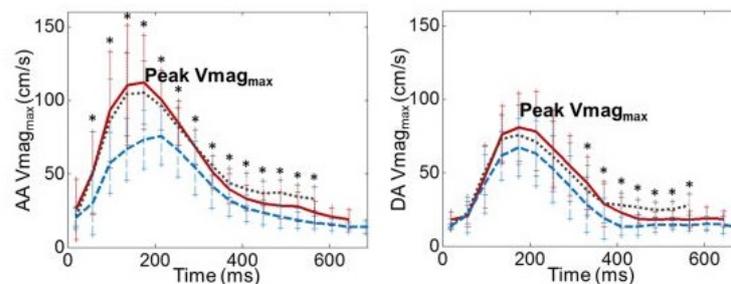


Figura 1.1: Andamento delle velocità nell'aorta toracica, metodi a confronto. La linea rossa identifica il metodo 4d flow MRI. L'immagine a sinistra è relativa ad una sezione nell'aorta ascendente (AAo) e l'immagine a destra è relativa all'aorta discendente (DAo)

Un altro studio analogo ha calcolato le velocità del medesimo tratto di aorta e ne ha riportato l'istogramma (**Figura 1.2**). In questo caso i valori di velocità medi calcolati, in pazienti sani, si aggirano intorno ai 64 cm/s con picchi che raggiungono anche i 120 cm/s ((Garcia, 2018)).

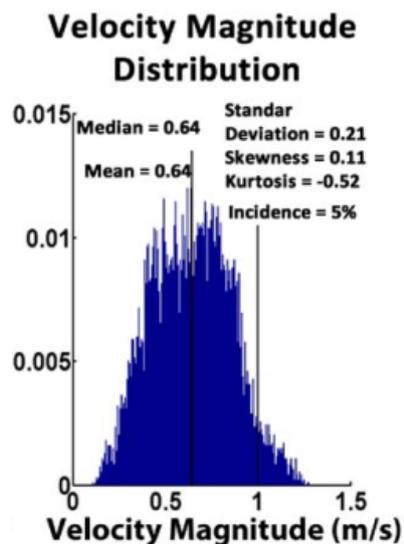


Figura 1.2: Istogramma delle velocità aorta toracica, pazienti sani

Un ulteriore studio ha riportato gli andamenti della velocità dell'aorta toracica mediati su diversi pazienti sani (**Figura 1.3**), riportandone l'andamento del valor medio, con sovrapposizione della linea della deviazione standard, l'andamento del massimo della velocità e del 99° percentile. Si osserva in generale che dopo il 40% del ciclo cardiaco il flusso sanguigno ha una velocità che si mantiene al di sotto dei 20 cm/s. Il valore del picco sistolico invece tende a raggiungere valori intorno ai 120 cm/s (Callaghan, 2016).

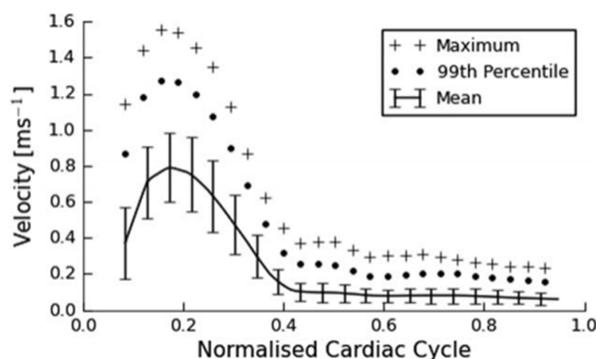


Figura 1.3: Andamento di velocità tipico dell'aorta, pazienti sani

Secondo un altro studio che ha riportato la variabilità del flusso sanguigno sistolico nell'aorta toracica nei pazienti sani, le velocità medie nell'aorta sono comprese nell'intervallo 0-1 m/s. Più in particolare si riportano le immagini (**Figura 1.4**) che identificano le velocità medie nei due tratti dell'aorta (ascendente e discendente). Nell'aorta discendente le velocità sono minori (van Ooij, 2016).

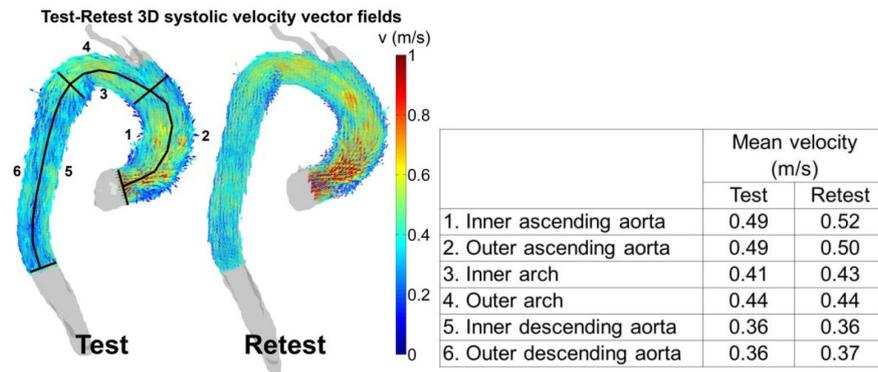


Figura 1.4: Valori tipici delle velocità nell'aorta, suddivise nei diversi tratti tipici

Come già detto in precedenza, la tecnica "4D flow MRI" misura il flusso sanguigno in 3 direzioni e permette la visualizzazione di complessi *pattern* del flusso sanguigno, con copertura volumetrica della zona di interesse. Una particolare area di interesse clinico è legata ai pazienti affetti da valvola aortica bicuspidale (BAV).

Diversi studi hanno portato avanti delle valutazioni dell'emodinamica dell'aorta toracica dei pazienti affetti da BAV, alcuni anche a rischio di formazione e dissezione di aneurismi. Molti di questi studi si sono concentrati sulla quantificazione dei WSS in vivo, in quanto indicatori di stimoli biomeccanici alterati sulle pareti del vaso e sulla valvola cardiaca (Piatti, 2016). Diversi studi inoltre hanno riportato che le velocità dei pazienti affetti da BAV sono in media superiori rispetto ai pazienti sani (Rodríguez-Palomares, 2018). Infatti uno studio del 2015 (Allen, 2015) riporta che il picco di velocità dei pazienti BAV nelle diverse zone dell'aorta toracica è pari circa a:

- 1.29 ± 0.4 (m/s) \rightarrow AAO
- 1.06 ± 0.3 (m/s) \rightarrow Arco aortico
- 1.00 ± 0.2 (m/s) \rightarrow DAo

Altri studi invece hanno sfruttato la tecnica del "4D flow MRI" per quantificare alcune differenze emodinamiche (come il WSS) tra persone sane e pazienti affetti dalla sindrome di Marfan. Ciò che è emerso è che le dimensioni del diametro dell'aorta normalizzate sono piuttosto simili tra le due categorie di pazienti. Ciò che varia sostanzialmente è il picco della velocità sistolica. Si sono evidenziate differenze significative nell'aorta ascendente (AAo). Nella **Figura 1.5** si nota che gli andamenti sono simili tra pazienti sani e Marfan e inoltre il flusso pulsatile è normale per entrambe le categorie ma il picco sistolico, per i pazienti con la sindrome di Marfan, è sistematicamente inferiore rispetto ai pazienti sani, in ogni sezione dell'aorta analizzata (1.11 ± 0.23 m/s vs 1.34 ± 0.18) (Geiger, 2013).

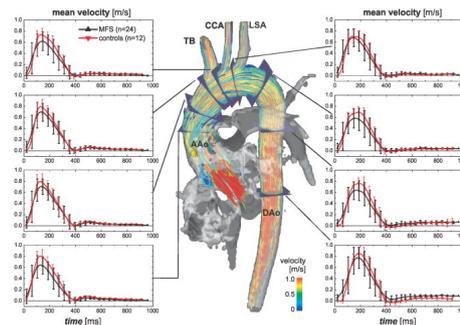


Figura 1.5: Rappresentazioni dell'andamento della velocità media in diverse sezioni dell'aorta toracica, confrontando pazienti sani (linea rossa) da pazienti marfan (linea nera)

1.3 Patologie

In questo paragrafo si andranno a descrivere in modo sommario le caratteristiche principali delle due malformazioni che saranno oggetto di studio in questo lavoro e che sono state già nominate nei paragrafi precedenti.

1.3.1 Sindrome di Marfan

La sindrome di Marfan descrive un complesso disordine ereditario a carico del tessuto connettivo, causato dalla mutazione dei geni che codificano la produzione della fibrillina 1, componente appunto del tessuto connettivo. Questa sindrome colpisce principalmente occhi, sistema cardiovascolare e sistema muscolo scheletrico (Julie De Backer, 2007). Tuttavia, considerando che ogni organo è costituito da tessuto connettivo, la sindrome di Marfan può idealmente distruggere ed interferire pesantemente con crescita e funzione di ogni sede anatomica. In particolare per quanto riguarda i vasi sanguigni questa sindrome può provocare la formazione di aneurismi aortici ovvero l'ingrossamento e fragilimento del vaso con un alto rischio di rottura del vaso sanguigno con conseguente morte del paziente, anche in giovane età (Michael A. Gatzoulis e Daubeney, 2018). Si stima che la sindrome di Marfan colpisca da 4 a 6 persone su 100000. Nonostante ricerche significative e molti miglioramenti nel comprendere questa condizione, la sindrome di Marfan rimane un enigma per molti aspetti. I pazienti di questo studio con codice del tipo 'MFNxxxx' sono affetti da questa patologia.

1.3.2 Valvola aortica bicuspidale (BAV)

La valvola aortica bicuspidale è una malformazione cardiaca congenita, che consiste nell'assenza di una cuspidale (vedi **Figura 1.6**). Essa è la malformazione congenita più frequente che si verifica infatti nel 2-3% degli individui. In molti bambini non ha

nessuna conseguenza, in altri invece può predisporre alla stenosi della valvola (patologia cardiaca valvolare, caratterizzata dal restringimento od ostruzione della valvola aortica). Inoltre la valvola aortica bicuspidale ha con l'avanzare dell'età una predilezione a calcificare portando alla progressiva stenosi aortica o, meno frequentemente a un'insufficienza aortica (la valvola aortica del cuore non funziona correttamente, permettendo al sangue di tornare indietro dall'aorta al ventricolo sinistro). I pazienti di questo studio con codice del tipo 'VHxxx' sono affetti da questa malformazione (Westhoff-Bleck, 2012).

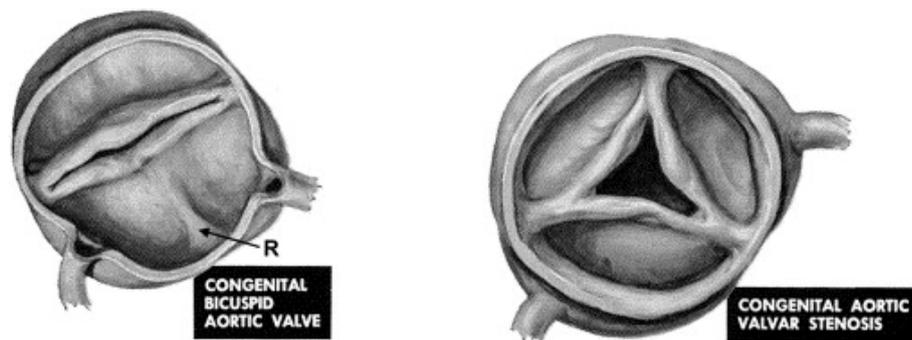


Figura 1.6: Rappresentazione valvola aortica bicuspidale (BAV), a destra si vede la valvola con stenosi

Teoria dei grafi e reti complesse

In questo capitolo si presenterà una panoramica generale sulla teoria dei grafi e delle reti complesse, per poi passare a spiegare brevemente alcune proprietà delle reti in modo da fornire al lettore le conoscenze essenziali di questa tematica, che verrà approfondita nel corso di questo studio.

2.1 Panoramica delle reti complesse

Negli ultimi anni si è compreso che sistemi anche molto diversi tra loro possono essere efficacemente descritti in termini di cosiddetti *networks* o reti complesse. Gli esempi vanno da reti di tipo tecnologico, come Internet, a reti di tipo biologico come reti metaboliche o proteiche, e perfino di tipo sociale, come ad esempio quelle che rappresentano le collaborazioni in ambito scientifico oppure la struttura delle grandi organizzazioni aziendali. Una rete complessa è una rete che presenta una struttura topologica non banale (cioè le sue proprietà differiscono da quelle di una rete regolare e casuale). I sistemi naturali spesso mostrano proprietà complesse legate alla organizzazione delle connessioni all' interno della rete. Tali reti mostrano caratteristiche non intuitive e possono arrivare ad essere costituite da milioni di unità comunicanti fra loro. I metodi matematici basati sulla teoria dei grafi vengono dunque impiegati per estrarre le informazioni dalle reti complesse in maniera sintetica ed oggettiva. Il risultato è che non è possibile studiare le reti complesse mediante semplice ispezione visiva (Marziale, 2007).

2.2 Concetti di base della teoria dei grafi

In questa sezione si forniscono le definizioni e la terminologia base della teoria dei grafi, o reti, in modo da venire incontro anche ai lettori che si avvicinano per la prima volta all'argomento.

Con il termine *grafo*, o *rete*, si fa riferimento ad un insieme di *nodi*, detti anche punti o vertici, connessi tra loro mediante *archi*, detti anche spigoli o connessioni. I nodi rappresentano le entità del nostro problema mentre gli archi sono le relazioni fra i nodi. Una rete generica può essere rappresentata come un grafo $G = (N, E)$, nel quale N rappresenta l'insieme dei nodi della rete ed E è un insieme di coppie di nodi, cioè gli archi, che rappresentano le interazioni tra i componenti della rete. Per esempio, è possibile rappresentare il social network facebook come una rete sociale dove i nodi sono gli utenti del sito e gli archi rappresentano le relazioni di amicizia; oppure nelle reti neurali i nodi sono neuroni e gli archi sono connessioni sinaptiche che li uniscono. Generalmente ci si riferisce ad un nodo tramite la posizione i all'interno dell'insieme N . Ciascuna connessione è definita da una coppia di nodi i e j e si denota con (i, j) o l_{ij} . In un grafo orientato l'ordine dei due nodi è importante: l_{ij} indica una connessione dal nodo i verso il nodo j , ragion per cui $l_{ij} \neq l_{ji}$. In un grafo non orientato, viceversa, l'ordine dei nodi non è importante, dunque l_{ij} indica l'esistenza di un collegamento tra i due nodi i e j . In particolare se esiste un arco che collega due nodi, questi ultimi si definiscono adiacenti. Una maniera usuale di disegnare i grafi è di rappresentare i nodi con dei punti, collegando con un tratto due punti se i corrispondenti nodi sono uniti da un arco. La **Figura 2.1** mostra un esempio di rappresentazione di un grafo orientato (a sinistra) e non orientato (destra) con sette nodi e otto connessioni. Poiché le reti che saranno oggetto della nostra analisi sono modellabili tramite grafi non orientati, nel prosieguo della trattazione ci riferiremo solo a tale tipologia di grafo. Il primo passo è quindi quello di individuare le proprietà globali del sistema reale che si vuole analizzare in modo tale da ottenere una rete complessa, in cui i nodi rappresentano le unità dinamiche mentre gli archi rappresentano le relazioni tra esse, che può essere studiata con gli strumenti forniti dalla scienza delle reti (Boccaletti, 2006), (Marziale, 2007).

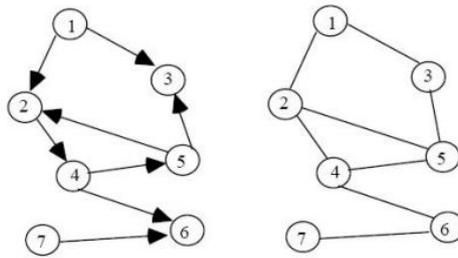


Figura 2.1: Rappresentazione grafica di un grafo orientato (a sinistra) e non orientato (a destra) composto da sette nodi e otto archi

2.3 Proprietà delle reti

In questa sezione si forniscono le definizioni delle proprietà delle reti utilizzate per questo studio e allo stesso tempo la terminologia base della teoria dei grafi. La rappresentazione grafica di una rete non è spesso la soluzione migliore per rappresentare un network complesso, specie se è composto da un grande numero di nodi, per questo motivo si utilizzano dei parametri che ne descrivono le caratteristiche principali (Marziale, 2007).

2.3.1 Matrice di Adiacenza

La matrice delle adiacenze o matrice di connessione costituisce una particolare struttura dati comunemente utilizzata nella rappresentazione dei grafi. Dato un qualsiasi grafo la sua matrice delle adiacenze è costituita da una matrice binaria quadrata il cui elemento generico A_{ij} ($i, j = 1, \dots, N$) è pari a 1 se esiste un arco che lega i nodi i e j , e 0 viceversa. In questo lavoro di tesi si rappresenteranno le reti proprio attraverso le matrici di adiacenza A . In generale si deve definire un criterio per decidere se due nodi sono legati, in altre parole se esiste un arco che li collega. Nel nostro caso di studio essendo il grafo non orientato la matrice è simmetrica, inoltre la diagonale della matrice sarà sempre pari a 0.

2.3.2 Degree dei nodi

Il degree di un generico nodo i di una rete corrisponde al numero di collegamenti che caratterizzano il nodo, e si definisce considerando la matrice delle adiacenze A come:

$$\forall i \in [1 : N] : K_i = \sum_{j=1}^N A_{ij} \quad (2.3.1)$$

2.3.3 Coefficiente di Clustering

La proprietà di clustering locale, o transitività, di un grafo misura il grado di connessione di una rete, ossia la tendenza di due nodi che sono adiacenti ad un nodo comune di essere connessi l'uno con l'altro. L'insieme N_i è definito l'insieme dei nodi che costituiscono il primo vicinato di un vertice v_i , ovvero l'insieme dei nodi direttamente connessi ad esso. Il degree (K_i) del vertice v_i , definito nel paragrafo precedente, è la numerosità di questo insieme N_i . Il coefficiente di clustering locale C_i di un vertice v_i è dato dal numero di collegamenti fra i membri di N_i fratto il numero di collegamenti potenziali fra loro. Per un grafo non orientato il numero di collegamenti possibili è sempre pari a $\frac{K_i \cdot (K_i - 1)}{2}$. Nella **Figura 2.2** si riporta un esempio del calcolo del coefficiente di clustering locale.

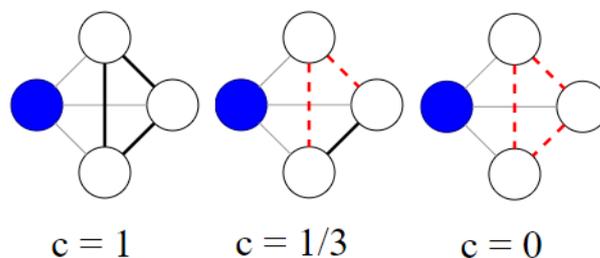


Figura 2.2: Esempio di coefficiente di clustering locale in un grafo non orientato. Nel primo caso, i collegamenti fra i vicini del nodo blu sono tre su tre, quindi il coefficiente risulta essere 1. Nel secondo caso, i collegamenti sono uno su tre, quindi il coefficiente è $1/3$. Nel terzo caso i collegamenti sono inesistenti, quindi il coefficiente è nullo.

2.3.4 Assortatività

L'assortatività è una misura delle correlazioni del degree dei nodi di una rete. Esistono due tipi di reti: assortative e disassortative. Nelle reti assortative nodi di grado alto preferiscono connettersi con altri nodi di grado alto (esempio: social networks); invece nelle reti disassortative nodi di grado alto preferiscono connettersi a nodi di grado basso (esempio: internet, struttura gerarchica).

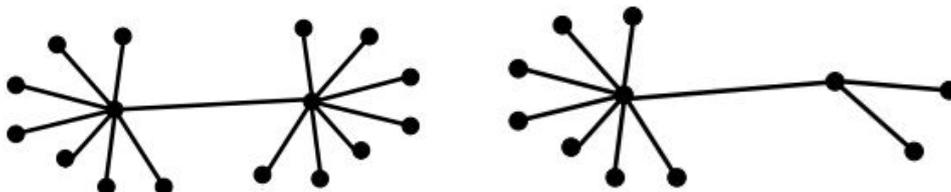


Figura 2.3: Esempio di rete assortativa (sinistra) e disassortativa (destra)

Un parametro che indica se la rete è assortativa oppure no è Knn_i che indica il grado medio del primo vicinato di un nodo i della rete, detto anche *AverageNeighborDegree*:

$$Knn_i = \frac{1}{k_i} \sum_{j \in V(i)} k_j \quad (2.3.2)$$

Nell' **Equazione 2.3.2**, la somma è effettuata sugli elementi dell'insieme $V(i)$ dei nodi adiacenti al nodo i e costituisce una vera e propria media, essendo pesata sul grado $K(i)$ del nodo i che rappresenta anche il numero dei nodi vicini. Nella **Figura 2.4** si rappresenta un esempio del vicinato del nodo i , indicando il degree del nodo e dei relativi nodi vicini.

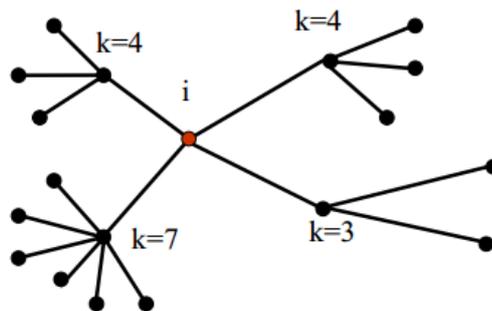


Figura 2.4: Esempio di vicinato del nodo i in rosso. il degree del nodo i è pari a 4 ($K_i=4$), il degree medio dei suoi vicini è $(3+4+4+7)/4 = 4.5$

A partire da questo parametro è possibile costruire un grafico detto 'Spettro di correlazione' che mette in relazione il parametro Knn calcolato in ogni nodo e il degree dei nodi. In particolare si costruisce mettendo assieme nodi con lo stesso degree: sull'asse delle ordinate si pongono i valori di Knn e sull'asse delle ascisse i relativi valori di degree.

$$Knn_k = \sum_{k'} k' \cdot P(k'|k) \quad (2.3.3)$$

$P(k)$ è la probabilità condizionata che un link di un nodo con grado k sia collegato con un nodo di grado k' . Se la rete ha un comportamento assortativo la funzione $Knn(k)$ ha un andamento crescente, al contrario se la rete è disassortativa la funzione $Knn(k)$ ha un andamento decrescente (**Figura 2.5**) ((Barrat, 2008))

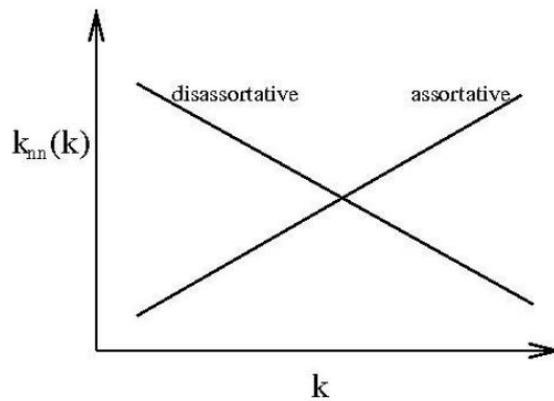


Figura 2.5: Esempio di grafico di assortatività che riporta il parametro $k_{nn}(k)$ sull'asse delle ordinate e k sull'asse delle x

Un altro metodo per indicare l'assortatività di una rete è quello di calcolare il coefficiente di assortatività che corrisponde al coefficiente di correlazione lineare di Pearson calcolato sul degree tra coppie di nodi (Newman, 2012).

2.3.5 Diametro della rete

Per definire il diametro di una rete è necessario definire prima il cammino minimo tra due nodi o *shortest path*. Il cammino minimo tra i nodi i e j è il numero minimo di *link* necessari a congiungere i e j ($d(i, j)$), come è evidenziato nella **Figura 2.6**.

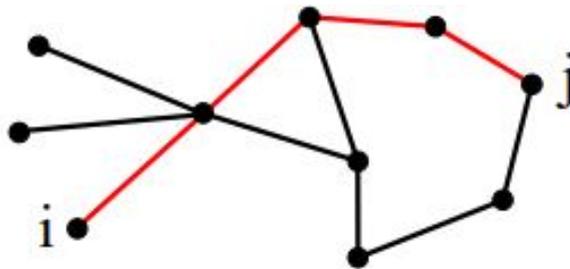


Figura 2.6: in rosso il minimo cammino necessario a congiungere i nodi i e j

Il diametro di un grafo è la massima distanza (ovvero il numero minimo di archi che è necessario percorrere) fra due nodi qualsiasi. In altre parole il diametro è il valore massimo tra tutti gli *shortest paths* calcolati per una rete.

$$\forall i, j \in [1 : N] : D_{rete} = \max(d(i, j))$$

2.3.6 Betweenness Centrality

La *Betweenness Centrality* è un indice che misura la frequenza di un nodo all'interno dello *shortest path* tra due nodi qualunque. La *Betweenness Centrality* si basa

sul fatto che se un nodo fa parte di molti cammini minimi (*shortest paths*) allora è un nodo che ha un ruolo importante nel sistema che stiamo rappresentando come rete. Formalmente la *Betweenness Centrality* per ogni nodo i si ricava come segue:

$$Bc(i) = \sum_{j < k \neq i} \frac{n_{jk}(i)}{N_{jk}} \quad (2.3.4)$$

Dove $n_{jk}(i)$ è il numero di cammini minimi dal nodo j al nodo k che includono i , e N_{jk} è il numero totale di cammini minimi tra i nodi j e $k \in [1 : N]$.

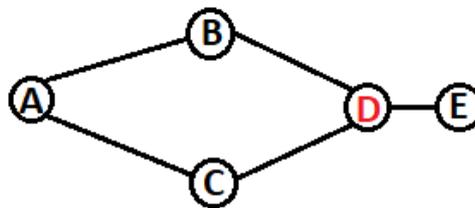


Figura 2.7: Esempio di rete a 5 nodi, in cui il nodo D ha il valore maggiore di *betweenness*

Nell'esempio riportato in **Figura 2.7** il nodo D è piuttosto centrale in quanto per arrivare al nodo E tutti i cammini (*paths*) devono passare per D. Nella **Tabella 2.1** si riportano i valori di *betweenness* relativi all'esempio appena descritto.

Tabella 2.1: Valori di *betweenness* della figura sopra riportata

Betweenness	
A	0,08
B	0,17
C	0,17
D	0,58
E	0,00

2.3.7 Closeness Centrality

La *Closeness Centrality* fornisce una misura della distanza di un nodo da tutti gli altri nodi. Al contrario della *Degree Centrality* questa metrica necessita di una visione globale della rete e non è quindi limitata alla visione locale dei singoli nodi. La *Closeness Centrality* del nodo i ($Cc(i)$) è definita come l'inverso della somma di tutte le distanze tra un nodo i e tutti gli altri nodi della rete. Nella versione normalizzata si calcola come segue (dove N è il numero di nodi della rete):

$$C_c(i) = \frac{N-1}{\sum_{j=1}^N d(i,j)} \quad (2.3.5)$$

Dove $d(i,j)$ è la matrice che riporta tutti i valori degli *shortest paths* per ogni coppia di nodi (i,j) (vedi la **Tabella 2.2 (a)** dell'esempio). L'utilità di tale metrica è evidente se si pensa che essa fornisce un'indicazione su quali punti della rete minimizzano la distanza media fra i nodi. In altre parole il valore di closeness di un nodo i stima il grado di vicinanza del nodo stesso dal resto dei nodi del grafo. In **Figura 2.8** è riportato un esempio di una rete di 5 nodi, in cui il nodo con valore di closeness maggiore è B .

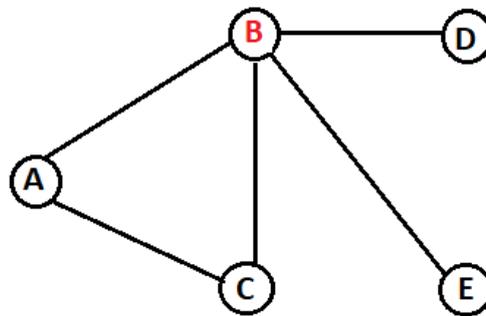


Figura 2.8: Esempio di rete a 5 nodi, in cui il nodo B ha il valore maggiore di closeness

Nella **Tabella 2.2 (a)** è riportato il valore dei cammini minimi tra tutte le coppie di nodi della rete. Utilizzando l'**Equazione 2.3.5**, in cui N è pari a 5, si ricavano i valori di *closeness*, riportati infine nella **Tabella 2.2 (b)**.

Tabella 2.2: Esempio di calcolo della closeness di una rete in cui N è pari a 5. Nella tabella (a) è riportato un esempio di matrice $d(i,j)$ che riporta i valori di cammini minimi per tutte le coppie di nodi. Nella tabella (b) sono riportati i valori di Closeness calcolati per ogni nodo della rete di prova

$d(i,j)$	(a)					(b)	
	A	B	C	D	E	Closeness	
A	0	1	1	2	2	A	0,67
B	1	0	1	1	1	B	1
C	1	1	0	2	2	C	0,67
D	2	1	2	0	2	D	0,57
E	2	1	2	2	0	E	0,57

I dati a disposizione per questo studio sono i dati del campo di moto del sangue nell'aorta di diversi pazienti, alcuni sani e altri malati. Questi sono stati ottenuti da un esame di risonanza magnetica *4DflowMRI*, secondo la metodologia descritta nel **Capitolo 1**. In questo capitolo si andranno a descrivere le caratteristiche dei dati a disposizione per questo studio.

3.1 Aorta

L'aorta è la più grande e importante arteria del corpo umano. Emerge dal ventricolo sinistro del cuore e trasporta il sangue ossigenato a tutte le parti del corpo tramite la circolazione sistemica. L'aorta, dalla sua origine nel ventricolo sinistro del cuore, tramite un'apertura regolata dalla valvola aortica, sale per un breve tratto verso l'alto (da cui il nome "aorta ascendente"); si incurva poi indietro a formare l'arco aortico (o arco sistemico), per poi continuare nell'aorta discendente (composta da due porzioni, l'aorta toracica e l'aorta addominale), per arrestarsi in corrispondenza della quarta vertebra lombare, dove si biforca nelle due arterie iliache comuni (**Figura 3.1**). La sua portata è di quattro litri al minuto. La funzione dell'aorta e delle arterie sistemiche è quella di portare il sangue ossigenato dal cuore a tutti i tessuti e organi del corpo.

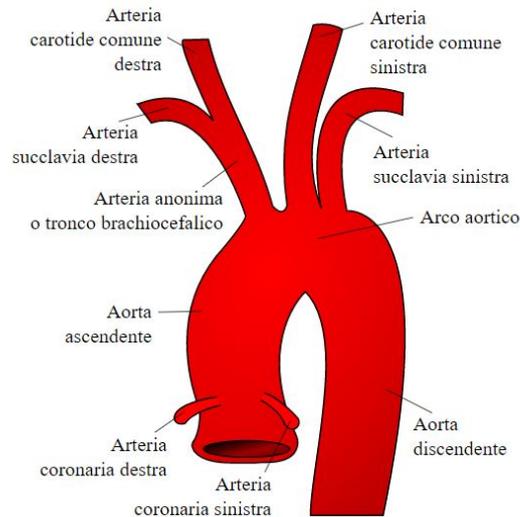


Figura 3.1: Aorta: costituita da aorta ascendente, arco aortico e aorta discendente

3.2 Caratteristiche dei dati e misure

Si immagini di avere un cubo virtuale di 40 cm di lato e all'interno di questo cubo si trova il tratto di vaso di interesse (primo tratto dell'aorta).

Le risoluzioni della misura effettuata sono le seguenti:

- $ds = 0.25 \text{ cm}$ nello spazio
- $dt = 0.02454 \text{ s}$ nel tempo

Per cui si ha un cubo di 40 cm di lato che si può discretizzare in $\frac{40\text{cm}}{ds} = 160$ nodi per lato. In totale il cubo è costituito da $160 \cdot 160 \cdot 160$ nodi. Si precisa che i nodi sono numeri interi e quindi in generale il nodo i –esimo sarà un numero intero.

In ciascun nodo la strumentazione della RM ha rilevato i valori di velocità [cm/s] lungo le 3 direzioni degli assi principali del corpo, che per semplicità si identificano con X, Y, Z e di conseguenza le 3 componenti di velocità ottenute si chiameranno vel_U, vel_V, vel_W . In particolare le direzioni sono:

- RL : right left \Rightarrow componente vel_U
- AP : anterior posterior \Rightarrow componente vel_V
- FH : feet head \Rightarrow componente vel_W

Il campo di moto del sangue è stato rilevato per un tempo pari a un solo battito cardiaco, per cui moltiplicando il numero di istanti temporali X rilevati per la risoluzione temporale otteniamo la durata in secondi del battito cardiaco di ciascun paziente. In particolare:

$$durata\ battito[s] = dt \cdot X$$

Osservando la **Figura 3.2** è subito chiaro che il vaso non riempie completamente il cubo virtuale di 40 cm, per cui in alcuni nodi la velocità rilevata sarà pari a 0 perchè sono punti esterni al vaso. Infatti soltanto una parte dei nodi vengono considerati ATTIVI, ovvero con una velocità diversa da zero. Quindi il primo passaggio necessario è stato quello di rilevare la posizione di questi nodi attivi (in altre parole le coordinate X, Y, Z di ciascun punto corrispondente ad uno dei nodi attivi). Per cui i dati a disposizione sono gli andamenti di velocità lungo le 3 direzioni specificate, durante un battito cardiaco ("4D flow").

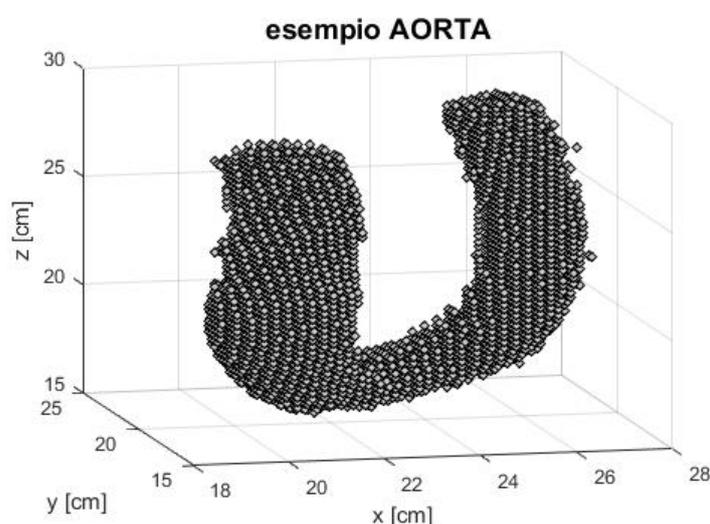


Figura 3.2: Visualizzazione di un esempio di nodi attivi del tratto di aorta rilevato tramite le misurazioni della "4D flow MRI"

Chiaramente per ognuno dei 21 pazienti i dati sono differenti. La durata del battito cardiaco è variabile a seconda del paziente e lo è anche il numero di nodi attivi che effettivamente costituiscono l'aorta, le cui dimensioni sono diverse da soggetto a soggetto.

Si riporta di seguito una tabella (**Tabella 3.1**) che mette in evidenza la categoria del paziente (sano/Marfan/bicuspide), la sigla assegnata a ogni paziente (*Sigla*), il numero di nodi attivi ($N\ nodi$), il numero di istanti temporali ($N\ istanti\ t$) che costituiscono un battito cardiaco e infine la durata in secondi del battito ($Durata\ [s]$).

Tabella 3.1: Dati iniziali dei 21 pazienti

Categoria	Sigla	N° nodi	N° istanti t	Durata [s]
<i>SANO</i>	C036	8086	51	1,25
	C039	4995	31	0,76
	C040	9160	39	0,93
	C041	6624	32	0,76
	C042	8421	42	1,01
<i>MARFAN</i>	MFN2017	12389	44	1,08
	MFN2004	8362	58	1,42
	MFN2024	5931	31	0,76
	MFN2027	18605	54	1,31
	MFN2033	12318	50	1,2
<i>BICUSPIDE</i>	VH014	7564	36	0,86
	VH049	14941	35	0,83
	VH277	15697	40	0,98
	VH296	12448	41	0,98
	VH398	7537	36	0,86
	VH443	16152	38	0,91
	VH467	22225	34	0,83
	VH577	9020	35	0,86
	VH741	16333	34	0,81
	VH749	11619	41	0,98
	VH794	14788	40	0,96

Si riporta inoltre una visualizzazione nello spazio, con la stessa angolazione per tutte le figure, dei vasi discretizzati nei nodi attivi, in modo che siano evidenti le differenze della forma e delle dimensioni dell'aorta tra tutti i pazienti.



Figura 3.3: Visualizzazione nello spazio dell'aorta dei 21 pazienti, parte 1: SANI (a-e), MAFAN (f-j) e BICUSPIDE (k-u)

3.2.1 Analisi statistica preliminare

A questo punto, dopo aver visualizzato le rappresentazioni nello spazio dei nodi attivi dell'aorta di ogni paziente si è passati ad analizzare le componenti di velocità. In particolare le variabili a disposizione sono gli andamenti di velocità (componenti vel_U, vel_V, vel_W) in ogni nodo del vaso. Per avere un'idea generale delle ampiezze di queste variabili velocità si è realizzata un'analisi preliminare statistica dei dati di un solo paziente sano (C036).

Prima di tutto si è effettuata un'analisi statistica preliminare sui dati di velocità, in particolare si sono utilizzati gli strumenti della media e della varianza. Inizialmente si è calcolata la media delle velocità per ogni componente di velocità per ogni istante temporale, secondo l'Equazione 3.2.1. Osservando la Figura 3.4 Si può notare che da metà ciclo in poi la media delle 3 componenti di velocità è simile, mentre nella prima metà del ciclo cardiaco le tre componenti sono piuttosto differenti, in particolare la componente vel_V (y , componente Antero-Posteriore) è negativa e più bassa rispetto alle altre due. Si nota che la varianza delle tre componenti è molto bassa e quasi identica nella zona centrale del ciclo ($t = 0.3-1.1$ s). La varianza aumenta di circa 1×10^5 al termine del battito, invece nella fase iniziale ($0-0.3$ s) è più alta per la componente vel_W e più bassa per le altre due componenti.

$$\forall t \in [1 : T], \overline{Vel(t)} = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N Vel_i(t) \quad (3.2.1)$$

$$\forall t \in [1 : T], S_{Vel(t)}^2 = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N (Vel_i(t) - \overline{Vel(t)})^2 \quad (3.2.2)$$

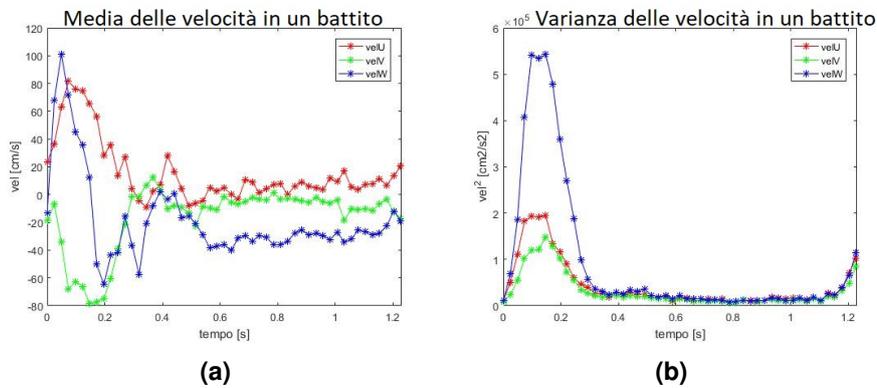


Figura 3.4: media (a) e varianza (b) delle 3 componenti di velocità in tutti i nodi del vaso del paziente C036

Successivamente si sono rappresentate le densità di probabilità delle 3 componenti di velocità, le cui distribuzioni sono costituite dai valori di velocità a tutti gli istanti temporali in tutti i nodi del vaso.

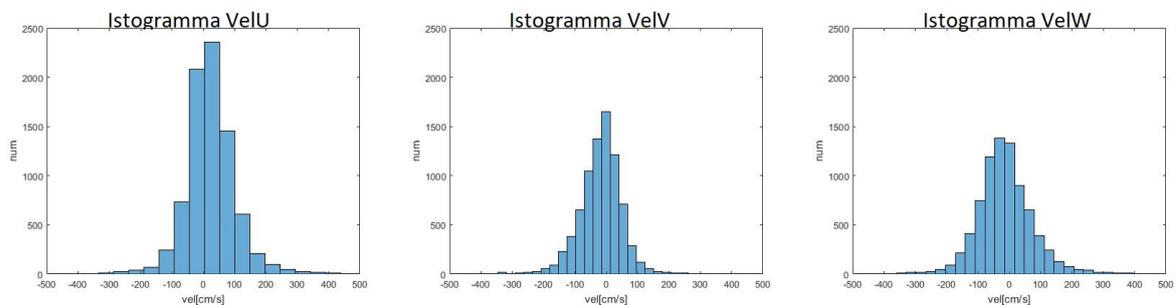


Figura 3.5: Istogrammi dei valori delle 3 componenti di velocità in tutti i nodi del vaso

Si osserva nella **Figura 3.5** che la componente di velocità con una distribuzione più ampia è la vel_W che corrisponde alla componente verticale (*feet-head*), mentre la componente vel_U della velocità è quella con una densità di probabilità maggiore nell'intorno dello 0.

3.3 Centerline

In un secondo momento il centro di ricerca che ha fornito i dati di partenza ha reso disponibili anche i dati delle centerline, grazie ai quali è stato possibile in seguito modificare il sistema di riferimento.

Ogni centerline ha un numero differente di punti che la costituiscono; ciò dipende dalla lunghezza di questo tratto di aorta dello specifico paziente. Si ricorda, come già specificato nel **Paragrafo 3.2**, che i nodi reali che costituiscono il vaso si trovano in punti di una griglia cubica di lato 40 cm con risoluzione spaziale di 0.25 cm in tutte e tre le direzioni spaziali (X , Y , Z). Al contrario, i punti della centerline, forniti in coordinate nodali, non corrispondono a un numero intero; al contrario corrispondono a numeri decimali compresi comunque nell'intervallo 1 : 160. Per esempio come si vede nella **Tabella 3.2a** il primo punto della centerline si trova alle coordinate nodali

$$xA_c = 86,079440; yA_c = 84.831667; zA_c = 59.07736$$

che chiaramente non sono numeri interi, per cui la sua posizione sarà intermedia tra il nodo 86 e il nodo 87 sull'asse x_A nodale, tra i nodi 84 e 85 sull'asse y_A nodale e tra i nodi 59 e 60 sull'asse z_A nodale. Per semplicità si è deciso di convertire queste coordinate nodali in coordinate spaziali che hanno come unità di misura i *cm*, eseguendo una proporzione tra gli assi spaziali e quelli nodali. Per esempio definendo nel seguente modo gli assi

- *assi nodali* : $x_A = y_A = z_A = [1, 2, \dots, 160]$,
- *assi spaziali [cm]* : $x = y = z = [0, 0.25, 0.5, \dots, 40]$,

le coordinate in cm del primo punto della centerline si trovano eseguendo la seguente proporzione:

- $86 : 21.5 \text{ [cm]} = 86.079440 : X_c \text{ [cm]}$
- $X_c = \frac{86.079440 * 21.5}{86} = 21.5199 \text{ cm}$

Si riportano di seguito (**Tabella 3.2b**) le coordinate spaziali dei primi 10 punti della centerline, analogamente alla **Tabella 3.2a**.

Tabella 3.2: Primi 10 punti della centerline del paziente C036

(a) coordinate nodali			(b) coordinate spaziali [cm]				
	x_{A_c}	y_{A_c}	z_{A_c}		$X_c \text{ [cm]}$	$Y_c \text{ [cm]}$	$Z_c \text{ [cm]}$
1	86,079440	84,831667	59,07736	1	21,51986	21,207917	14,76934
2	85,990720	84,424613	59,613840	2	21,49768	21,106153	14,90346
3	85,902000	84,017560	60,150320	3	21,4755	21,00439	15,03758
4	85,802173	83,577920	60,732040	4	21,450543	20,89448	15,18301
5	85,702347	83,138280	61,313760	5	21,425587	20,78457	15,32844
6	85,602520	82,698640	61,895480	6	21,40063	20,67466	15,47387
7	85,479840	82,185733	62,581813	7	21,36996	20,546433	15,645453
8	85,357160	81,672827	63,268147	8	21,33929	20,418207	15,817037
9	85,234480	81,159920	63,954480	9	21,30862	20,28998	15,98862
10	85,096667	80,622067	64,693333	10	21,274167	20,155517	16,173333

A partire dai dati delle centerline che ci sono stati forniti si sono sovrapposte alle coordinate dell'intero vaso le coordinate dei punti che formano la centerline per osservare nel dettaglio la centerline accoppiata al rispettivo vaso (**Figura 3.6**).

Osservando queste immagini si può notare che il calcolo della centerline è stato fatto non su tutto il vaso ma soltanto in una parte centrale, eliminando quindi le due estremità del vaso. Per cui quello che abbiamo fatto in seguito è stato eliminare i nodi presenti al di sotto del primo e dell'ultimo punto delle centerline (puntini colorati). Questo è stato fatto perché in quelle zone di estremità, soprattutto la prima parte cioè la zona immediatamente a valle della valvola aortica, il flusso sanguigno è più disturbato e potrebbe creare dei problemi se considerassimo i valori di velocità presenti in quella zona insieme a quelli nel resto del vaso.



Figura 3.6: Visualizzazione nello spazio delle centerline dei pazienti sani (a-e), marfan (f-j) e bicuspid (k-u)

In questo capitolo sono riportati i metodi utilizzati nella fase di preprocessing dei dati, analizzata poi nel dettaglio nel **Capitolo 5**.

4.1 Correlazione lineare non condizionata

La correlazione è un indice che misura l'associazione fra due variabili, più in particolare, misura il grado con cui queste si "muovono insieme". Per questo studio si è implementata la correlazione lineare di Pearson. Per spiegare il concetto si presenta il seguente esempio: immaginiamo di avere 4 serie di numeri di 5 osservazioni ciascuna, che chiameremo A, B, C, D , vedi **Tabella 4.1**.

Tabella 4.1: valori delle 4 serie di prova A, B, C, D

DATI	A	B	C	D
oss. 1	1	5	13	7
oss. 2	3	7	11	13
oss. 3	5	9	9	9
oss. 4	7	11	7	5
oss. 5	9	13	5	11

Per visualizzare anticipatamente il tipo di relazione esistente tra due serie è possibile utilizzare il grafico detto scatter plot che riporta i valori di una serie in funzione dei valori dell'altra. Se osserviamo lo scatter plot in **Figura 4.1**, ottenuto mettendo in relazione la serie A (asse X) con le serie B, C e D (asse Y), si nota che la

relazione tra A e B è lineare crescente, quella tra A e C è lineare decrescente, mentre quella tra A e D non è riconducibile a una regola.

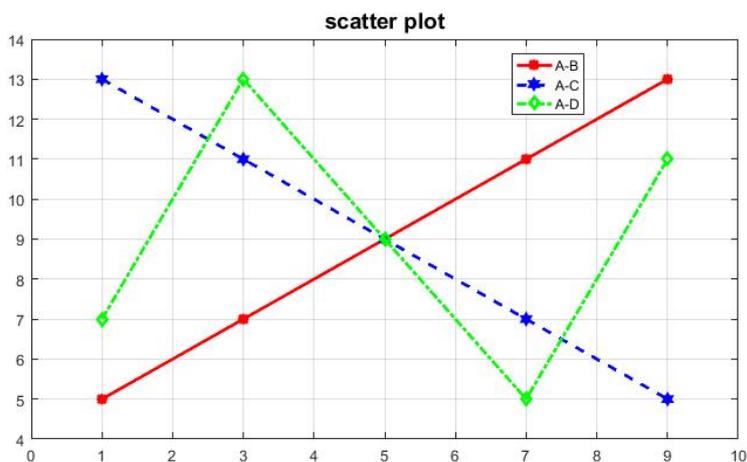


Figura 4.1: scatter plot delle 3 coppie di variabili

A questo punto se si vuole calcolare la correlazione tra queste 3 coppie di variabili riportate in figura si procede calcolando per ciascuna serie disponibile i seguenti parametri, i cui valori sono riportati nella **Tabella 4.2**.

- N_X = numerosità osservazioni di ciascuna serie X ,
- \bar{X} = media della serie $X \rightarrow \bar{X} = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N X_i$
- S_X = deviazione standard della serie $X \rightarrow S_X = \sqrt{\frac{1}{N} \sum_{i=1}^N (X_i - \bar{X})^2}$

Tabella 4.2: media (\bar{X}), deviazione standard (S_X) e numerosità dei dati (N_X)

	A	B	C	D
\bar{X}	5	9	9	9
S_X	2,828	2,828	2,828	2,828
N_X	5	5	5	5

In seguito si calcolano gli scarti della media, ovvero

$$\Delta_X = X_i - \bar{X}, i \in [1, N] \quad (4.1.1)$$

I risultati degli scarti sono riportati nella **Tabella 4.3**:

Tabella 4.3: scarti media

DATI	Δ_A	Δ_B	Δ_C	Δ_D
oss. 1	-4	-4	4	-2
oss. 2	-2	-2	2	4
oss. 3	0	0	0	0
oss. 4	2	2	-2	-4
oss. 5	4	4	-4	2

In seguito si moltiplicano i valori degli scarti ottenuti delle variabili che vogliamo mettere in relazione, per esempio A con B , e li sommiamo:

$$\Delta_{XYtot} = \sum_{i=1}^N \Delta_X(i) * \Delta_Y(i) \quad (4.1.2)$$

dove X e Y sono le 2 serie che si vogliono mettere in relazione. I risultati di questi calcoli si vedono nella **tabella 4.4**.

Tabella 4.4: Prodotti degli scarti della media

DATI	Δ_{AB}	Δ_{AC}	Δ_{AD}
oss. 1	16	-16	8
oss. 2	4	-4	-8
oss. 3	0	0	0
oss. 4	4	-4	-8
oss. 5	16	-16	8
tot	40	-40	0

Se a questo punto si dividono i totali ottenuti per la numerosità di ogni serie ($N = 5$) si ottiene un valore noto come covarianza (cov).

$$cov_{XY} = \frac{\Delta_{XYtot}}{N} \quad (4.1.3)$$

Se si divide la covarianza per il prodotto delle due deviazioni standard delle serie messe in relazione (S_X e S_Y) si ottiene un coefficiente compreso tra -1 e 1, noto come il coefficiente di Pearson (R_{XY}).

Consideriamo come X la prima serie e Y la seconda serie di ciascuna delle 3 coppie XY messe in relazione e riportiamo nella **Tabella 4.5** i risultati della correlazione. In particolare la coppia AB ha un coefficiente di Pearson pari a 1, infatti tra le due variabili risulta una massima correlazione positiva. Al contrario la coppia AC risulta avere una correlazione massima negativa in quanto il coefficiente R è pari a -1. Infine la coppia AD ha correlazione nulla, dal momento che il coefficiente R è pari a 0.

Tabella 4.5: risultati correlazione

	AB	AC	AD
cov_{XY}	8	-8	0
$S_X S_Y$	8	8	8
R_{XY}	1	-1	0

In conclusione la formula completa è la seguente:

$$R_{xy} = \frac{1}{N-1} \cdot \frac{\sum_{i=1}^N (x_i - \bar{x}) \cdot (y_i - \bar{y})}{S_x \cdot S_y} = \frac{cov_{xy}}{S_x \cdot S_y} \quad (4.1.4)$$

Nel nostro studio viene applicato questo metodo a coppie di variabili temporali, ovvero che risultano avere un andamento che varia nel tempo. In questo caso le osservazioni della generica variabile saranno riconducibili agli istanti temporali, per cui l'indice i dell' **Equazione 4.1.4** spazzerà N istanti temporali.

4.2 Correlazione lineare condizionata

La correlazione lineare condizionata consiste invece nel porre una condizione al calcolo della correlazione tra due variabili A e B . Se questa condizione non è soddisfatta non viene effettuato il calcolo della correlazione. Per il nostro studio si è scelto di porre come condizione il superamento di una soglia sulle ampiezze delle variabili.

Per spiegare meglio questo metodo, si immagini di avere due serie di 15 valori ciascuna, il cui andamento è riportato nella **Figura 4.2** e i cui valori sono riportati nella **Tabella 4.6**. Se si calcola il coefficiente di correlazione lineare, seguendo la **Formula 4.1.4**, il valore di R risulta 0.9917. Utilizzando invece la correlazione condizionata, si procede imponendo le seguenti regole:

$\forall i \in [1 : N]$, dove $N=15$

- se $A_i \wedge B_i < soglia \Rightarrow$ elimino i -esima coppia $A_i - B_i$

- se $A_i \vee B_i \geq \text{soglia} \Rightarrow$ mantengo i -esima coppia $A_i - B_i$
- se $A_i \wedge B_i \geq \text{soglia} \Rightarrow$ mantengo i -esima coppia $A_i - B_i$
- se $\sum \text{coppie mantenute} \geq 5 \Rightarrow$ calcolo correlazione

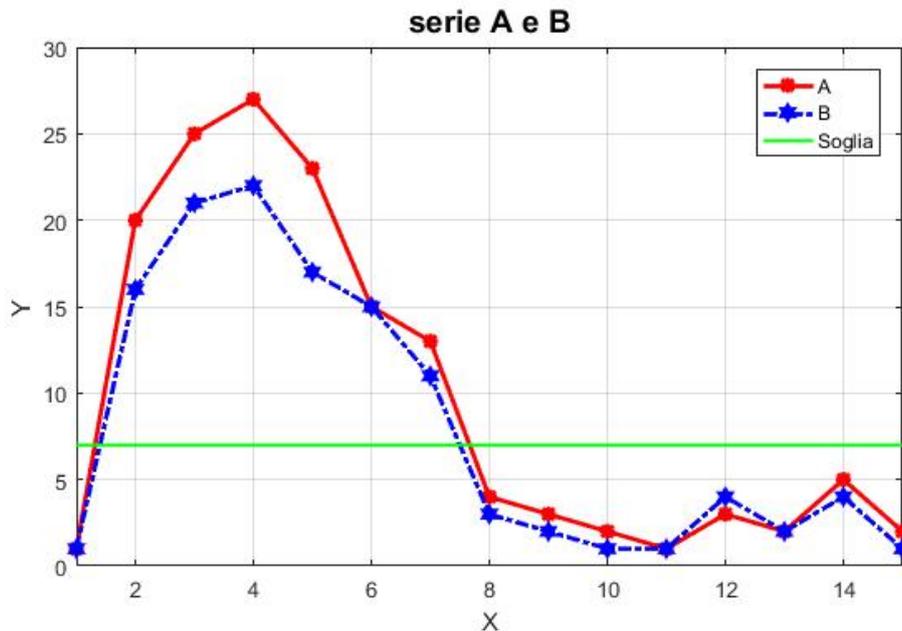


Figura 4.2: esempio correlazione condizionata

Tabella 4.6: dati iniziali A e B

Y_A	1	20	25	27	23	15	13	4	3	2	1	3	2	5	2
Y_B	1	16	21	22	17	15	11	3	2	1	1	4	2	4	1
X	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15

A questo punto si supponga di porre una soglia pari a 7 sulle ampiezze (linea verde sulla **Figura 4.2**) e si procede analizzandole coppia per coppia. Per esempio si consideri la prima coppia di valori, che corrispondono a 1 e 1. Nessuno dei due supera la soglia di 7 per cui questa coppia viene eliminata. La seconda coppia è costituita da 20 e 16 che sono entrambi maggiori di 7 per cui questa coppia viene mantenuta, e si procede in questo modo fino al termine delle due serie A e B. A questo punto rimangono 2 sottoserie A' e B' più corte delle precedenti (**Tabella 4.7**).

Tabella 4.7: dati A' e B' che superano la soglia

$Y_{A'}$	20	25	27	23	15	13
$Y_{B'}$	16	21	22	17	15	11

Se la numerosità di coppie mantenute è almeno pari a 5 allora posso effettuare il calcolo della correlazione lineare tra queste due serie modificate. In particolare il valore del coefficiente di Pearson R' , calcolato secondo la **Formula 4.1.4**, risulta diminuito:

$$R' = 0.9476$$

4.3 Area relativa tra due serie di valori

Un ulteriore metodo utilizzato per il confronto tra due o più serie di valori è quello del calcolo dell'area relativa. Immaginiamo di avere due serie di 15 valori (**Tabella 4.6**), per esempio le serie A e B utilizzate in precedenza (**Figura 4.2**). Vogliamo calcolare, a meno di una costante, l'area relativa compresa tra le due curve.

I passaggi da seguire sono i seguenti:

- Calcolo dell'area al di sotto delle due curve, $Area_A$ e $Area_B$, e somma delle due aree, $Area_{tot}$:

$$Area_A = \sum_{i=1}^{15} A_i = 146 \Rightarrow \text{Figura 4.3a}$$

$$Area_B = \sum_{i=1}^{15} B_i = 121 \Rightarrow \text{Figura 4.3b}$$

$$Area_{tot} = Area_A + Area_B = 267;$$

- Calcolo dell'area compresa tra le due curve come somma del valore assoluto delle differenze tra le ampiezze in ogni punto, ovvero:

$$Area_{A-B} = \sum_{i=1}^{15} |A_i - B_i| = 27 \Rightarrow \text{Figura 4.3c}$$

- Calcolo dell'area relativa come rapporto tra l'area compresa tra le due curve e l'area totale:

$$Area_{rel} = \frac{Area_{A-B}}{Area_{tot}} = 0.1011;$$

Questo risultato è utile per evidenziare quanto due serie di variabili siano simili. Con il calcolo della correlazione lineare si era ottenuta un'indicazione di quanto due serie fossero simili nella forma, ma non nell'ampiezza. Al contrario, il calcolo dell'area relativa compresa fra due curve A e B ci fornisce l'informazione sulla similitudine di due curve anche dal punto di vista dell'ampiezza; in altre parole se due curve hanno

lo stesso andamento ma hanno ampiezze molto differenti il valore dell'area relativa sarà molto grande, invece se le due curve hanno in media un'ampiezza simile il valore dell'area relativa risulterà molto piccolo. I valori che interessano questo studio sono quelli più bassi di area perchè si vuole riconoscere il grado di similitudine tra due variabili.

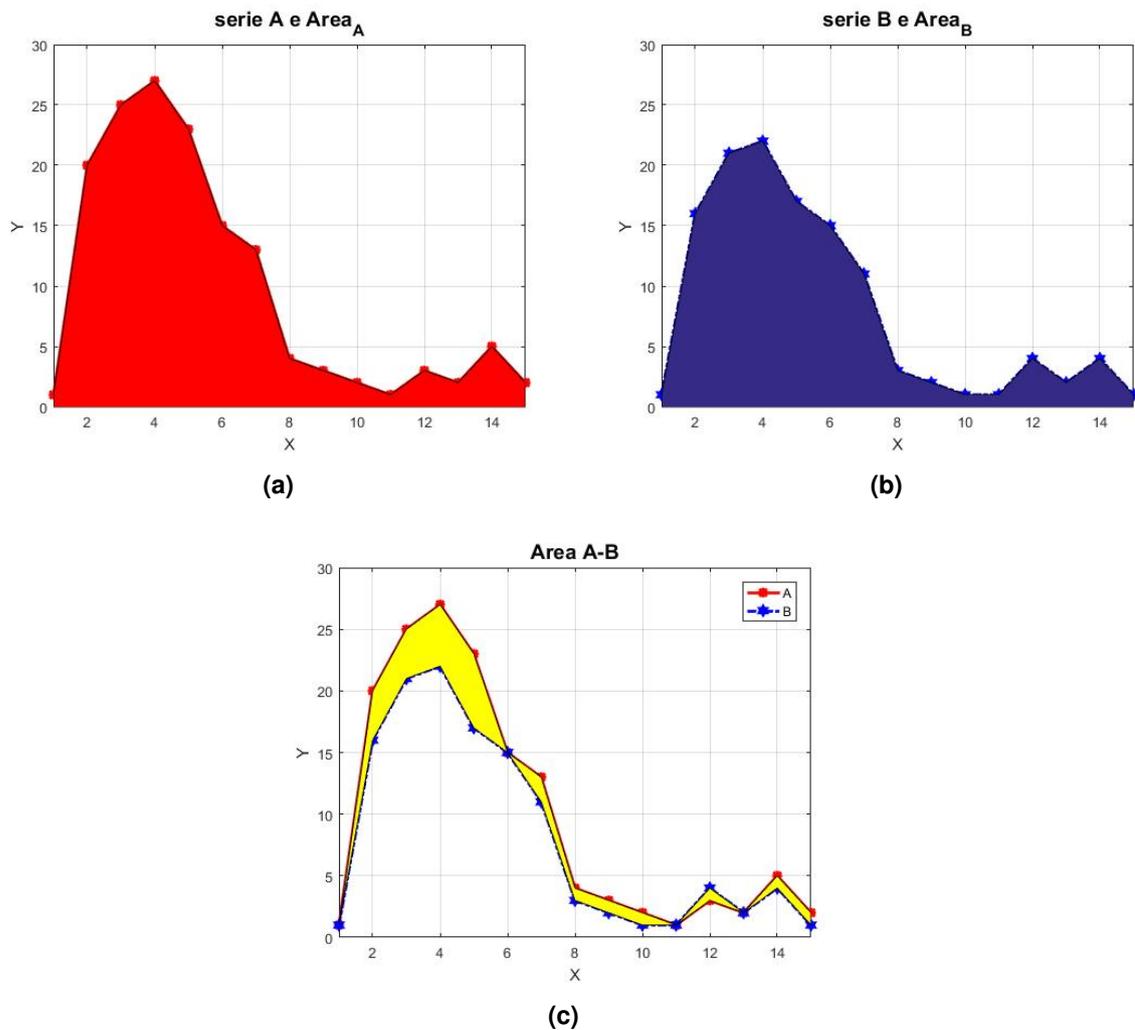


Figura 4.3: Visualizzazione di $Area_A$, $Area_B$, $AreaA - B$ per il calcolo dell'area relativa

4.4 Matrice di adiacenza

I risultati dei metodi precedenti, ovvero il calcolo della correlazione e dell'area relativa, danno origine a una matrice simmetrica di dimensione $N \times N$ che riporta per ogni posizione $[i, j]$ della matrice un numero che corrisponde a un indice di similitudine tra le due generiche variabili X_i e X_j . In particolare il metodo della correlazione lineare (sia condizionata che non) restituisce un coefficiente R (nell'intervallo $[0, 1]$) per ogni coppia di variabili X_i e X_j . Più R è alto più la correlazione

tra le due variabili è alta; al contrario il metodo dell'area relativa restituisce il valore corrispondente all'area relativa compresa tra le curve delle due variabili quindi più e basso il valore di $Area_{rel}$ più le due variabili si somigliano.

A partire da questa generica matrice di similitudine detta M_{ij} (R_{ij} oppure $Area_{ij}$) è stato necessario introdurre uno strumento utile a trasformare i dati di partenza in una rete complessa, costituita da vertici e nodi, come spiegato nel **Paragrafo 2.2**. Questo strumento è la matrice di adiacenza (A_{ij}), già descritto nel **Paragrafo 2.3.1**. In posizione (i, j) della matrice A_{ij} si trova un 1 se e solo se esiste nel grafo un arco che va dal vertice i al vertice j , altrimenti si trova uno 0. Nel caso di questo studio il grafo è costituito da vertici che corrispondono proprio ai nodi del vaso. Si deve definire un criterio per decidere se tra due nodi ci sia o meno un arco che li lega, in altre parole se esiste un legame.

Come primo criterio sfruttiamo proprio il coefficiente di correlazione lineare R e in particolare definiamo una soglia sul valore di R che può essere per esempio 0.9 o 0.85. Nel lavoro di preprocessing descritto nel **Capitolo 5** si sono utilizzate diverse soglie. A questo punto si definisce la matrice di adiacenza A_{ij} per ogni punto della matrice (i, j) ; A_{ij} avrà quindi le stesse dimensioni della matrice R_{ij} , cioè $[N \times N]$.

$$A_{ij} = \begin{cases} 1 & \text{se } R_{ij} \geq \text{soglia} \wedge i \neq j \\ 0 & \text{se } R_{ij} < \text{soglia} \vee i = j \end{cases}$$

Come secondo criterio sfruttiamo invece il calcolo dell'area relativa e in particolare definiamo una soglia sul valore di $Area_{rel}$ tramite lo strumento dei percentili, per cui per esempio la soglia può essere il valore dell'area corrispondente al 5° percentile, ovvero dati i valori della matrice $Area_{ij}$ viene esclusa la diagonale, contenente tutti zeri, per non influenzare la misura, e si sceglie un valore di area che permetta di isolare il 5% degli elementi più vicini al valore minimo di area. Questa soglia sarà differente tra i vari pazienti.

La matrice di adiacenza risulterà quindi:

$$A_{ij} = \begin{cases} 1 & \text{se } Area_{ij} \leq \text{soglia} \wedge i \neq j \\ 0 & \text{se } Area_{ij} > \text{soglia} \vee i = j \end{cases}$$

Per esempio se si considera la matrice R_{ij} questa è costituita da N righe e N colonne, simmetrica, con diagonale pari a 1 in quanto il coefficiente R calcolato tra una variabile e sé stessa risulta pari a 1. Riportiamo nella **Tabella 4.8** i risultati di un generico calcolo delle correlazioni tra 10 variabili e nella **Tabella 4.9** la relativa matrice di adiacenza, posta la soglia di 0.85. Infatti ad ogni 1 della matrice A_{ij} corrisponde un valore di $R \geq 0.85$; ciò indica che in quella posizione esisterà un legame tra i nodi tra cui è stata calcolata la correlazione. Per esempio tra il nodo 3 e il nodo 2.

Come sottolineato nel **Paragrafo 2.2** la suddetta matrice risulterà sempre simmetrica, perchè il grafo è del tipo non orientato.

Tabella 4.8: matrice dei coefficienti R dei nodi 1:10

Rij	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
1	1	0,03	0,03	0,14	0,16	0,51	0,41	0,01	0,09	0,05
2	0,03	1	0,94	0,92	0,79	0,01	0,02	0,04	0,06	0,22
3	0,03	0,94	1	0,89	0,74	0,01	0,03	0,04	0,06	0,16
4	0,14	0,92	0,89	1	0,84	0,11	0,09	0,06	0,25	0,16
5	0,16	0,79	0,74	0,83	1	0,13	0,07	0,07	0,02	0,13
6	0,51	0,01	0,01	0,12	0,13	1	0,96	0,02	0,03	0,03
7	0,41	0,02	0,03	0,1	0,07	0,96	1	0,09	0,01	0,03
8	0,01	0,04	0,04	0,04	0,07	0,02	0,09	1	0,01	0,04
9	0,09	0,06	0,06	0,25	0,02	0,03	0,01	0,01	1	0,03
10	0,05	0,22	0,16	0,16	0,13	0,03	0,02	0,04	0,03	1

Tabella 4.9: Esempio di matrice di adiacenza: soglia sulla correlazione di 0.85

Aij	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
2	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0
3	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0
4	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0
5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
6	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
7	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
8	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
9	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
10	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

4.5 Degree della rete

Nota la matrice di adiacenza A_{ij} si ricava un parametro delle reti detto degree dei nodi (simbolo K), spiegato nel **Paragrafo 2.3.2** che rappresenta il numero totale di collegamenti che caratterizzano un nodo della rete; in altre parole è la somma dei valori di A_{ij} per ciascuna riga i della matrice:

$$\forall i \in [1 : N] : K_i = \sum_{j=1}^N A(i, j) \quad (4.5.1)$$

dove N è il numero di nodi della rete, i indica il numero della riga della matrice A_{ij} e j il numero della colonna.

Si mostra di seguito la **Tabella 4.10** che riporta il valore del degree per ciascun nodo della rete appena creata.

Tabella 4.10: Esempio di vettore di Degree (K): soglia sulla correlazione di 0.85

K_i	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
	0	2	2	2	0	1	1	0	0	0

4.6 Primo vicinato

Il passaggio successivo è invece quello di visualizzare le immagini del primo vicinato dei nodi. Per primo vicinato si intende la rappresentazione di un nodo e di tutti i suoi vicini, ovvero i nodi con i quali è presente un collegamento, la cui presenza è dettata dal superamento di una soglia, come spiegato nel paragrafo precedente. Per cui, scelto un generico nodo X , si trovano i nodi del suo vicinato sfruttando la matrice di adiacenza A_{ij} .

Nella **Figura 4.4** si riporta un'immagine del primo vicinato, ottenuto dal calcolo della correlazione, di un nodo X . Essa è costituita da un'immagine di base del generico vaso sanguigno (puntini neri), a cui è sovrapposta la rappresentazione del punto X (blu) e dei nodi del vicinato. I nodi sono colorati secondo la scala colore riportata a fianco e il colore indica il valore del parametro di similitudine scelto (coefficiente di correlazione o area relativa). Tutti i nodi del vicinato sono punti del vaso.

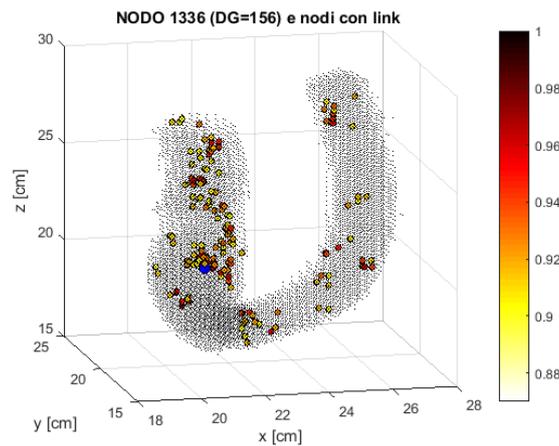


Figura 4.4: Esempio di primo vicinato di un generico nodo X (colorato di blu). La scala colore indica il valore del coefficiente di correlazione R calcolato tra le variabili relative tra i nodi, a colore più scuro corrisponde una correlazione più alta. Il degree di questo nodo è 156

4.7 Media Mobile

In statistica, la media mobile è uno strumento utilizzato per l'analisi di serie storiche. Si sceglie una variabile su cui effettuare il calcolo che sia costituita da una serie di osservazioni temporali, come per esempio la velocità nel tempo.

4.7.1 Media mobile centrata nel tempo

Inizialmente si sfrutta lo strumento della media mobile nel tempo che serve per "livellare" la serie, cioè renderla più liscia (smoothing). Questo viene fatto calcolando particolari medie, dette medie mobili, ottenute come medie aritmetiche di k termini consecutivi della serie (k dispari) e assegnando al termine centrale il valore della media. Per esempio si consideri la serie temporale generica Y di valori riportati nella **Tabella 4.11**. Da una serie di partenza di N valori otterrò una serie ridotta a $N - (K - 1)$ valori. Si sceglie per esempio il parametro k pari a 3 e si prosegue come segue:

- considero i valori della serie corrispondenti agli istanti temporali $t = 1, 2, 3$ ovvero i valori 20, 11, 15;
- calcolo la media di questi k valori: media = 15.33;
- sostituisco il valore centrale di questi k termini, cioè 11 con la media appena calcolata, 15.33;
- avanzo di 1 istante temporale, ovvero considero gli istanti $t = 2, 3, 4$, quindi i valori $Y = 11, 15, 30$;

- calcolo la media di questi k valori: media = 18.67;
- sostituisco il valore centrale di questi 3 termini, cioè 15 con la media appena calcolata, 18.67;
- si avanza di 1 istante temporale e si prosegue nello stesso modo fino al termine della serie;
- alla fine otterrò una serie temporale più corta di 2 termini in quanto si escludono il primo e l'ultimo termine che non sono soggetti a media.

Tabella 4.11: serie di prova per la media mobile nel tempo Y

t	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
$Y(t)$	20	11	15	30	10	10	9	26	12	14	13	20	26	28	12	18

In generale, data una serie temporale $Y_t, t \in [1, 2, \dots, N]$, contenente i valori osservati di una variabile aleatoria dal tempo 1 al tempo T , si definisce media mobile al tempo t il valore Y_{mmT} (media mobile nel Tempo), per k termini:

$$\forall t \in [1, N - (K - 1)] \rightarrow Y_{mmT}(t_c) = \frac{1}{K} \sum_{i=0}^{K-1} Y_{t+i} \quad (4.7.1)$$

dove N è pari alla numerosità delle osservazioni della variabile e k è pari al numero di termini con cui si esegue la media mobile nel tempo. Invece il termine temporale t_c dipende dal valore di k che abbiamo definito. Infatti il valore di Y centrale che viene sostituito dalla media mobile è all'istante t_c , dove:

- $t_c = t + 1$, se $K = 3$;
- $t_c = t + 2$, se $K = 5$;
- $t_c = t + 3$, se $K = 7$;
- etc..

Nella **Figura 4.5** si può osservare la rappresentazione della variabile Y prima e dopo l'applicazione della media mobile ponendo k uguale a 3.

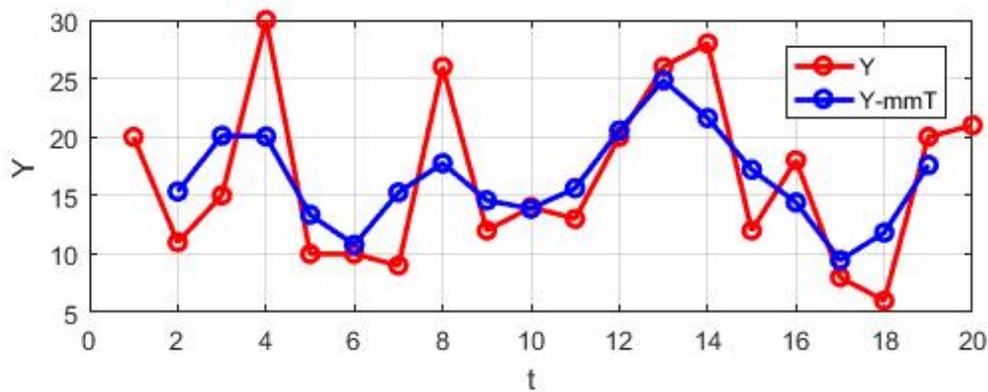


Figura 4.5: Esempio media mobile nel tempo su 3 termini. la variabile Y_{mmT} è la variabile mediata, infatti è più corta

4.7.2 Media mobile nello spazio

A questo punto il metodo di filtraggio applicato successivamente è quello della media mobile nello spazio, in quanto i dati di questo studio sono costituiti da una serie di punti nello spazio equispaziati di cui conosco l'andamento della velocità nel tempo. Per cui si prosegue considerando sempre una generica variabile temporale $Y(t)$ il cui andamento lo si conosce in tanti punti adiacenti. Per calcolare la media mobile nello spazio si eseguono i seguenti passaggi:

- Considero un punto generico P nel mio spazio 3D (X_P, Y_P, Z_P) ;
- Trovo i 6 punti adiacenti al punto P in particolare: sopra, sotto, destra, sinistra, avanti e dietro considerando che se i punti sono equidistanti tra di loro e con un $\Delta s = ds$ trovo i 6 punti adiacenti in questo modo:

$$- P_{sp} = [X_P, Y_P, Z_P + ds];$$

$$- P_{st} = [X_P, Y_P, Z_P - ds];$$

$$- P_{dx} = [X_P + ds, Y_P, Z_P];$$

$$- P_{sx} = [X_P - ds, Y_P, Z_P];$$

$$- P_{av} = [X_P, Y_P + ds, Z_P];$$

$$- P_{dt} = [X_P, Y_P - ds, Z_P];$$

Si vede un esempio nella **Figura 4.6**

- Ciascuno di questi 7 punti trovati (punto P centrale + 6 punti adiacenti) corrisponde a un andamento di una variabile $Y(t)$;
- Calcoliamo la media, istante per istante, delle variabili in questi 7 punti:

$$\forall t \in [1; T]$$

$$Y(t) = \frac{Y_P(t) + Y_{Psp}(t) + Y_{Pst}(t) + Y_{Pdx}(t) + Y_{Psx}(t) + Y_{Pav}(t) + Y_{Pdt}(t)}{7} \quad (4.7.2)$$

- Sostituiamo all'andamento della variabile nel punto centrale P l'andamento ricavato dalla media, come si vede in un esempio in **Figura 4.7**
- Proseguo nello stesso modo per tutti i punti a mia disposizione nello spazio;

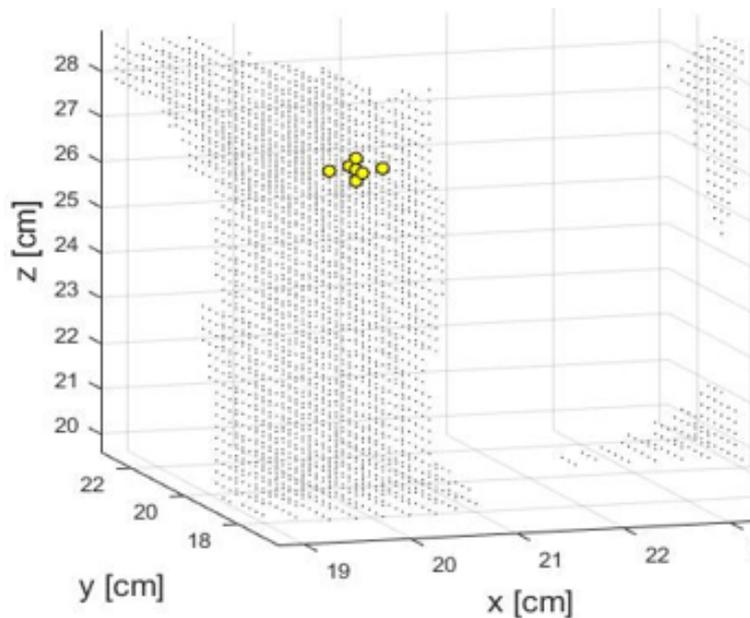


Figura 4.6: 7 punti adiacenti di cui viene calcolata la media (della variabile $Y(t)$)

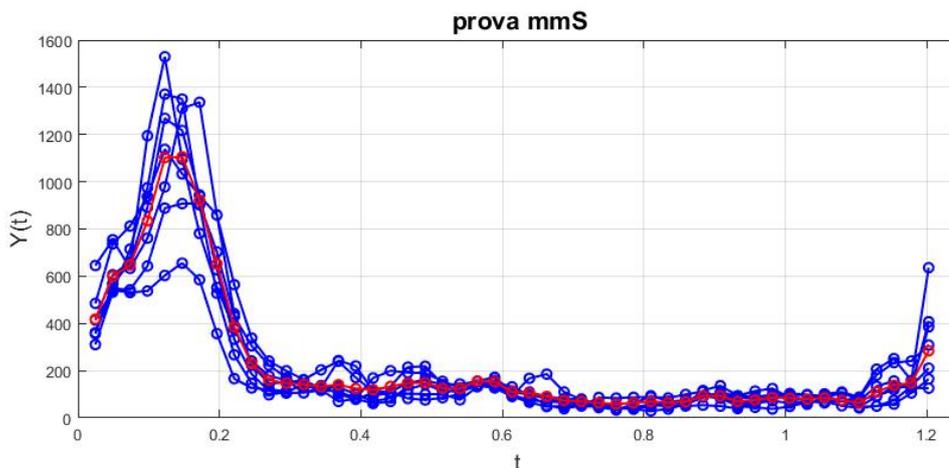


Figura 4.7: L'immagine rappresenta l'andamento delle 7 variabili $Y(t)$ in ciascuno dei 7 punti adiacenti. La curva rossa corrisponde all'andamento della variabile nel punto centrale P, dopo aver applicato la media tra le variabili $Y(t)$ del suo intorno

Media mobile sui secondi vicini

Questo tipo di media mobile nello spazio appena descritto si dice che viene calcolata soltanto sui primi vicini, ovvero i 6 nodi adiacenti, più il punto centrale. Esiste un secondo metodo di calcolo della media mobile nello spazio, che viene detta 'media mobile nello spazio sui secondi vicini'. Questo tipo di calcolo è analogo al precedente ma la media viene effettuata non solo sui punti immediatamente adiacenti, ma anche sui secondi adiacenti, per un totale di 12 punti più uno centrale. In altre parole le coordinate dei punti considerati per il calcolo della media sono i seguenti:

- $P_{sp} = [X_P, Y_P, Z_P + ds]$; $P2_{sp} = [X_P, Y_P, Z_P + 2ds]$
- $P_{st} = [X_P, Y_P, Z_P - ds]$; $P2_{st} = [X_P, Y_P, Z_P - 2ds]$
- $P_{dx} = [X_P + ds, Y_P, Z_P]$; $P2_{dx} = [X_P + 2ds, Y_P, Z_P]$
- $P_{sx} = [X_P - ds, Y_P, Z_P]$; $P2_{sx} = [X_P - 2ds, Y_P, Z_P]$
- $P_{av} = [X_P, Y_P + ds, Z_P]$; $P2_{av} = [X_P, Y_P + 2ds, Z_P]$
- $P_{dt} = [X_P, Y_P - ds, Z_P]$; $P2_{dt} = [X_P, Y_P - 2ds, Z_P]$

4.8 Sistema di riferimento

Dopo aver ottenuto e correttamente visualizzato le centerline, come spiegato nel **Capitolo 3** il passaggio successivo è stato quello di modificare il sistema di riferimento dei dati. In particolare il sistema di riferimento scelto sarà costituito da tre assi detti L , R , A che seguono la forma del vaso e la direzione del flusso.

4.8.1 Piani trasversali

Il primo obiettivo è stato quello di ricavare i piani trasversali passanti per ciascun punto della centerline. Il generico piano trasversale è stato generato basandosi sui concetti di geometria nello spazio e in particolare andando a ricavare l'equazione della retta nello spazio passante per il centro del piano e perpendicolare ad esso. Sono stati testati 2 metodi analoghi per trovare questa retta intersecante e successivamente si sono confrontati i risultati.

Il primo metodo è basato sul tracciare una retta passante per 2 punti successivi della centerline, mentre il secondo metodo si basa sul ricavare l'equazione della retta che meglio approssima l'andamento di più punti nello spazio.

A questo punto si è scelto di testare il metodo inizialmente sul vaso di un solo paziente, ovvero quello del paziente C036, per trovare i piani trasversali in tutti i punti della centerline (il numero totale di punti della centerline per questo paziente

è N pari a 120) (**Figura 3.6**). In un secondo momento, dopo aver confermato che il metodo è valido, lo si è applicato ai restanti pazienti.

Metodo 1: retta passante per 2 punti

Il metodo in questione consiste nel trovare l'equazione del piano attraverso l'equazione di una retta intersecante e perpendicolare ad esso. In generale si è calcolata l'equazione del piano trasversale per ogni segmento che ha come estremi una coppia di punti della centerline (coppia $[i, i + 1]$, dove $i = [1; N - 1]$). In particolare per il paziente C036 la centerline è costituita da 120 punti, ciascuno dei quali è definito da 3 coordinate X_c, Y_c, Z_c in centimetri che ne definiscono la posizione nello spazio. Per cui i passaggi effettuati per ricavare l'equazione dei piani trasversali sono stati i seguenti (fare riferimento alla **Figura 4.8**):

- Identificare il punto $i = A$ e il punto successivo $i + 1 = B \Rightarrow i \in [1 : N - 1]$: per esempio nodo 1 (giallo) e nodo 2 (rosa);
- Tracciare il segmento $A - B$ (linea blu);
- Identificare la direzione della retta passante per i punti A e B , ovvero ricavare il vettore direzione $[a, b, c]$;

$$a1 = X_B - X_A, b1 = Y_B - Y_A, c1 = Z_B - Z_A$$

$$a = \frac{a1}{\sqrt{a1^2+b1^2+c1^2}}, b = \frac{b1}{\sqrt{a1^2+b1^2+c1^2}}, c = \frac{c1}{\sqrt{a1^2+b1^2+c1^2}}$$

- Identificare l'equazione del piano passante per il punto A e perpendicolare alla retta di direzione $[a, b, c] \Rightarrow$ "la direzione di una retta è la medesima del piano ad essa perpendicolare, per cui la direzione $[a, b, c]$ mi definisce l'orientazione del piano"; in altre parole i parametri a, b, c della retta perpendicolare corrispondono ai parametri a, b, c del piano;
- Trovare il parametro d del piano sapendo che quest'ultimo passa per il punto A : sostituire le coordinate del punto A all'equazione del piano in cui l'unica incognita è proprio il parametro d . Data l'equazione del piano generica:

$$ax + by + cz + d = 0 \tag{4.8.1}$$

$$d = -(a \cdot X_A + b \cdot Y_A + c \cdot Z_A)$$

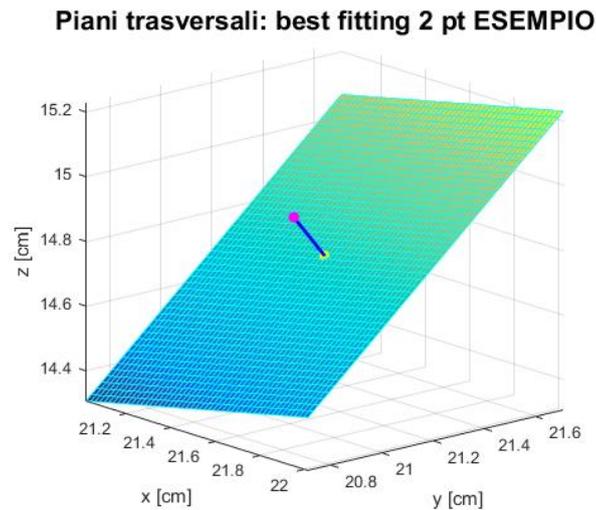


Figura 4.8: Esempio di un piano trasversale a una retta passante per 2 punti

Metodo 2: best fitting

Il secondo metodo si basa sul calcolo della retta di best fitting su 3 punti dati e di conseguenza si traccia il piano perpendicolare ad essa, in particolare si faccia riferimento alla **Figura 4.9**. Il metodo prevede di:

- Identificare sulla centerline il punto $i = A$, il punto successivo $i + 1 = B$ e il punto precedente $i - 1 = C \Rightarrow i \in [2 : N - 1]$: (per esempio i punti 1, 2, 3);
- Questi 3 punti non appartengono a una stessa retta perché la centerline è curva, per cui si traccia una retta che approssimi nel miglior modo possibile l'andamento di questi 3 punti (Best Fitting); la retta di Best Fitting è rappresentata dalla linea blu nell'esempio in **Figura 4.9**;
- Si segue lo stesso procedimento del metodo descritto nel **Paragrafo 4.8.1** tracciando il piano perpendicolare a questa retta e passante per il punto 2;
- Si incrementa i di 1 e si esegue lo stesso procedimento per tutti i punti della centerline.

Nel dettaglio le coordinate di A, B, C si ricavano in questo modo (ricordando che X_c, Y_c e Z_c sono le coordinate della centerline):

$\forall i \in [2 : N - 1]$, dove $N =$ numero punti della centerline :

$$X_A = X_c(i), Y_A = Y_c(i), Z_A = Z_c(i);$$

$$X_B = X_c(i + 1), Y_B = Y_c(i + 1), Z_B = Z_c(i + 1);$$

$$X_C = X_c(i - 1), Y_C = Y_c(i - 1), Z_C = Z_c(i - 1);$$

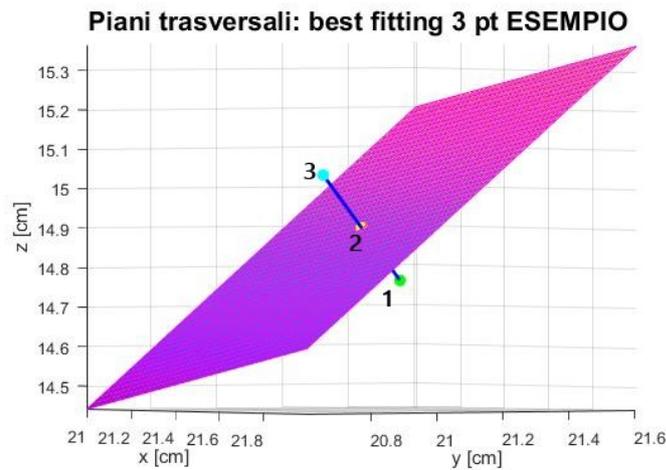


Figura 4.9: Piano trasversale alla retta di best fitting su per 3 punti: anche se sembra che la retta passi esattamente per i 3 punti rappresentati in realtà questi 3 non appartengono a una stessa retta; la retta riportata in figura approssima al meglio l'andamento dei 3 punti.

Successivamente abbiamo effettuato lo stesso procedimento di 'best fitting' e di successiva rappresentazione del piano trasversale, applicandolo prima su 5 punti consecutivi (metodo 2.2) e infine su 7 punti (metodo 2.3). Nella **Figura 4.10** si può vedere un ingrandimento del piano trasversale risultante nel caso del calcolo su 5 punti e infine su 7 punti consecutivi della centerline.

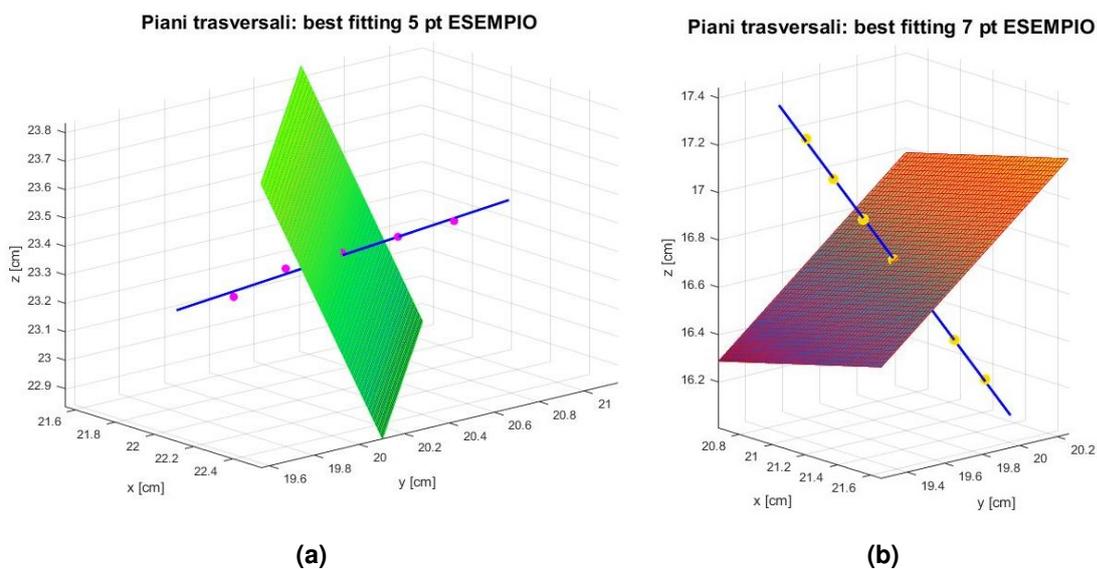


Figura 4.10: Piano trasversale alla retta di best fitting su per 5 e 7 punti

A questo punto si riportano le immagini complessive (**Figura 4.11**) della centerline unita alla rappresentazione di alcuni piani trasversali lungo questa.

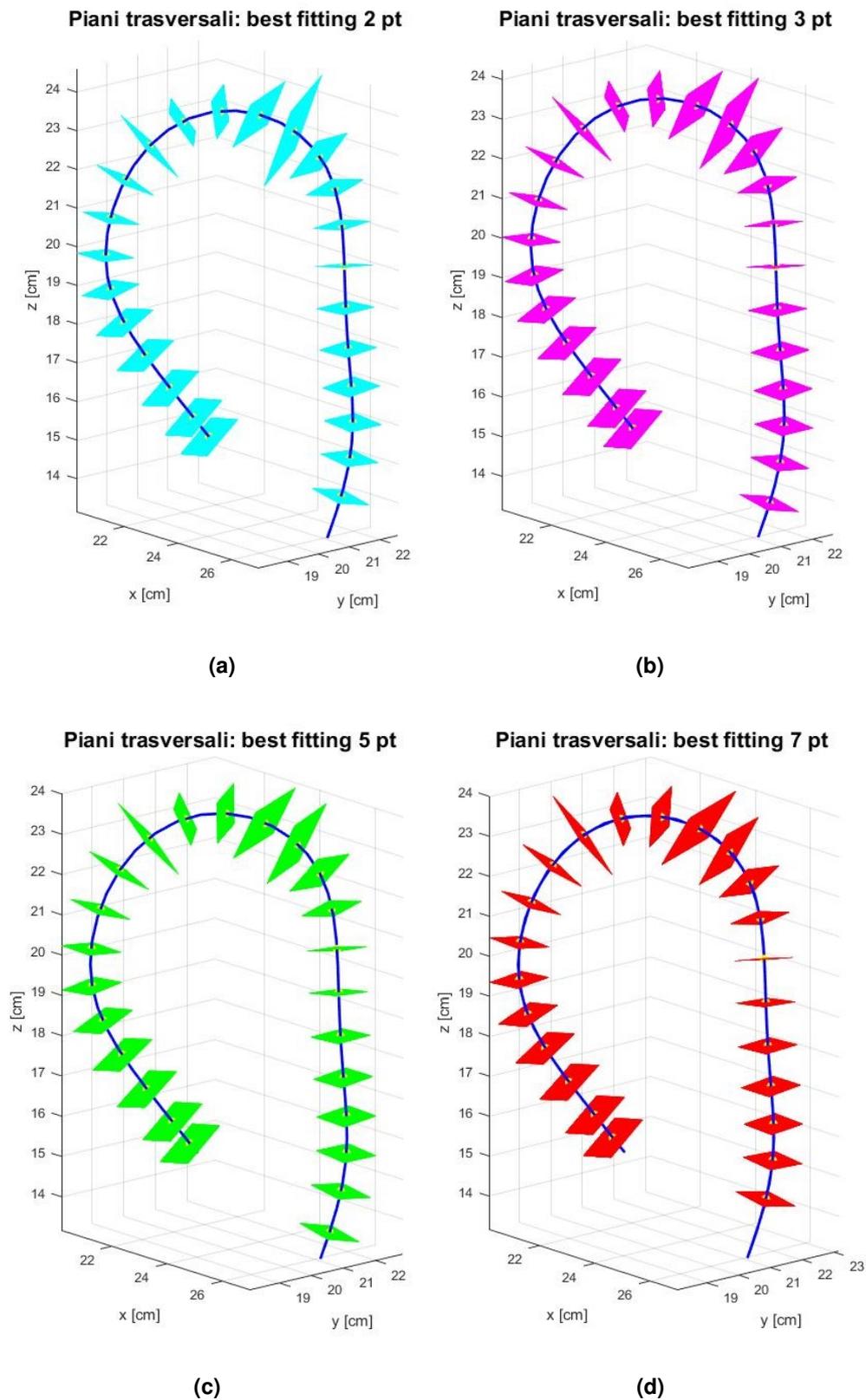


Figura 4.11: *Piani trasversali risultanti dai 4 metodi descritti: i metodi dal punto di vista dell'identificazione dei suddetti piani trasversali, si equivalgono. In particolare per visualizzare meglio i piani non sono stati riportati tutti ma soltanto uno ogni 5 punti della centerline (punti 1, 5, 10, 15, etc..)*

A questo punto, valutando attraverso la **Figura 4.11** che i diversi metodi testati per il calcolo dell'equazione dei piani trasversali sono piuttosto equivalenti dal punto di vista del risultato finale, infatti i piani risultano circa gli stessi nei diversi casi, si è scelto di utilizzare il metodo più semplice, ovvero il metodo 1 per ricavare i piani trasversali di tutti gli altri pazienti.

4.8.2 Selezione dei piani trasversali

Dopo aver selezionato un metodo per ricavare l'equazione dei piani trasversali ai punti della centerline e uno per ottenere le velocità nei punti del piano si è scelto di selezionare per ogni paziente un numero costante di piani trasversali, cioè 40, in modo che i risultati che seguiranno siano il più omogenei possibile. Inoltre i piani devono essere equidistanti, per cui dopo aver calcolato la lunghezza della centerline in cm (L), ricavo la quantità Δ che deve essere la distanza esistente ,proseguendo lungo la centerline, tra due piani successivi:

$$\Delta [cm] = \frac{L}{40}$$

4.8.3 Calcolo della velocità sui piani trasversali

Dopo aver tracciato i piani trasversali alla centerline, il passo successivo è stato trovare un metodo per assegnare un andamento della velocità nel tempo ai punti appartenenti al piano trasversale. Inizialmente abbiamo scelto un solo piano trasversale su cui testare il metodo e poi l'abbiamo applicato ai restanti piani. In particolare abbiamo scelto il piano corrispondente al quinto punto della centerline e abbiamo selezionato 6 punti su di esso in modo casuale. Nella **Figura 4.12** è visibile la centerline in verde, i cui punti sono riportati da degli asterischi, il piano trasversale in blu e i punti P scelti per testare il metodo sono visibili in rosso.

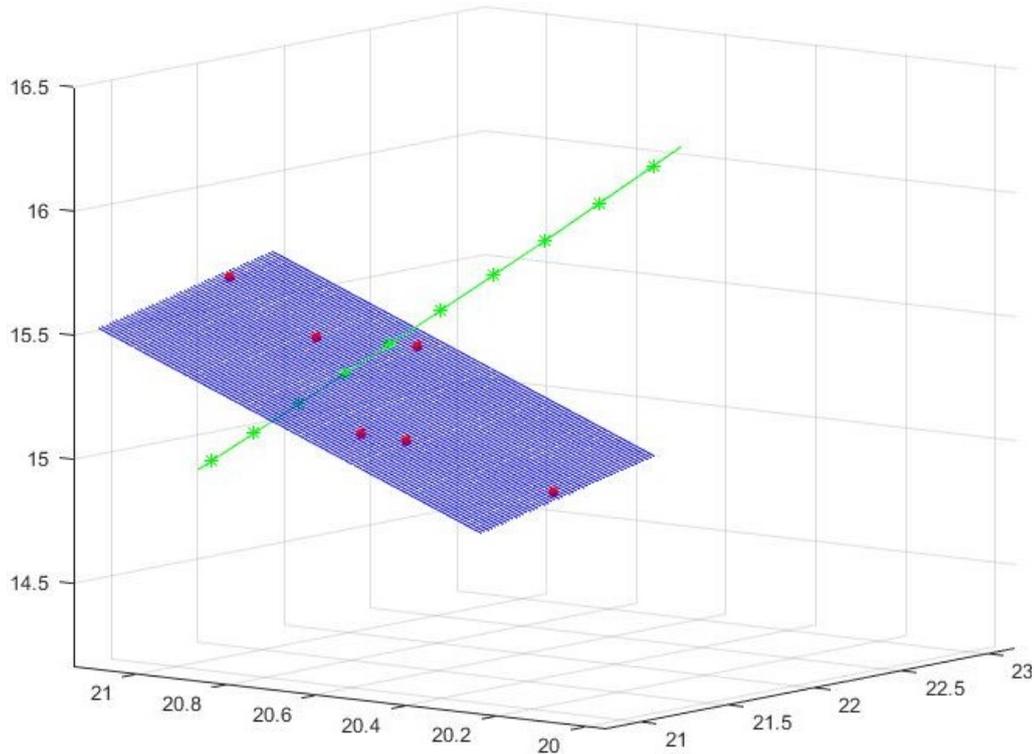


Figura 4.12: esempio di un piano trasversale alla centerline e alcuni punti P appartenenti al piano su cui si vanno a calcolare le velocità. In verde è riportata la centerline, in blu è riportato il piano e in rosso alcuni punti sparsi del piano

Metodo

Scelto un generico punto P sul piano trasversale, di coordinate X_p, Y_p, Z_p , si deve trovare il prisma regolare che lo circonda, i cui vertici passano per 8 nodi che appartengono al vaso. Si ricorda, come già spiegato nel **Capitolo 3**, che i punti che costituiscono il generico vaso del paziente sono dei nodi la cui posizione è definita da una griglia regolare con risoluzione nello spazio pari a $ds = 0.25 \text{ cm}$.

I passaggi da seguire sono i seguenti:

- Calcolare la distanza nello spazio del generico punto P da tutti i punti i del vaso, dove $i \in [1, N]$, dove N è il numero totale di nodi del vaso;

$$\forall i \in [1, N] : d_i = \sqrt{(X_p - X_i)^2 + (Y_p - Y_i)^2 + (Z_p - Z_i)^2}; \quad (4.8.2)$$

- Trovare le coordinate del nodo del vaso che corrisponde alla minima distanza dal punto $P \rightarrow \min(d_i) \rightarrow X_{min}, Y_{min}, Z_{min}$;
- Questo nodo $(X_{min}, Y_{min}, Z_{min})$ sarà identificato con il simbolo $V1$, ovvero il primo vertice del prisma, per cui $X_{V1} = X_{min}, Y_{V1} = Y_{min}, Z_{V1} = Z_{min}$;

- Identificare la posizione del punto P rispetto a tale vertice, ovvero se X_p, Y_p, Z_p sono $>$ o $<$ rispettivamente di X_{V1}, Y_{V1}, Z_{V1} ; le possibilità sono 8:
 1. $X_p < X_{V1} \wedge Y_p > Y_{V1} \wedge Z_p > Z_{V1}$
 2. $X_p < X_{V1} \wedge Y_p < Y_{V1} \wedge Z_p > Z_{V1}$
 3. $X_p < X_{V1} \wedge Y_p < Y_{V1} \wedge Z_p < Z_{V1}$
 4. $X_p < X_{V1} \wedge Y_p > Y_{V1} \wedge Z_p < Z_{V1}$
 5. $X_p > X_{V1} \wedge Y_p > Y_{V1} \wedge Z_p > Z_{V1}$
 6. $X_p > X_{V1} \wedge Y_p < Y_{V1} \wedge Z_p > Z_{V1}$
 7. $X_p > X_{V1} \wedge Y_p < Y_{V1} \wedge Z_p < Z_{V1}$
 8. $X_p > X_{V1} \wedge Y_p > Y_{V1} \wedge Z_p < Z_{V1}$
- Scrivere delle regole per trovare le coordinate dei restanti vertici del prisma, basandosi sul fatto che tale prisma è costituito da 8 vertici e che la lunghezza di ciascuno spigolo è pari alla risoluzione spaziale tra i nodi del vaso, ovvero 0.25 centimetri;

Per esempio, si supponga di aver scelto un punto P sul piano trasversale, (punto rosso nella **Figura 4.13**). Si devono trovare le coordinate del nodo del vaso ad esso più vicino, cioè $V1$. Dopodiché troviamo le coordinate dei restanti vertici, muovendoci lungo questa griglia regolare di risoluzione ds pari a 0.25 cm .

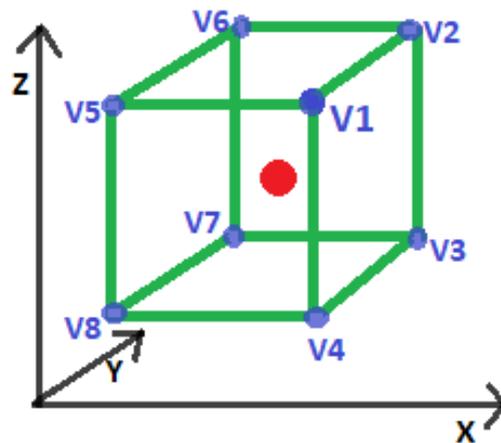


Figura 4.13: Esempio prisma: il puntino rosso è il generico punto P del pianotrasversale e i punti in verde rappresentano i vertici del prisma regolare che lo circonda, passanti esattamente per i nodi del vaso; $V1$ è il vertice più vicino

In particolare, dato che, in questo caso, $X_p < X_{V1} \wedge Y_p > Y_{V1} \wedge Z_p < Z_{V1}$ le coordinate dei vertici saranno:

- $V1 = (X_{V1}, Y_{V1}, Z_{V1})$;

- $V2 = (X_{V1}, Y_{V1} + 0.25, Z_{V1});$
- $V3 = (X_{V1}, Y_{V1} + 0.25, Z_{V1} - 0.25);$
- $V4 = (X_{V1}, Y_{V1}, Z_{V1} - 0.25);$
- $V5 = (X_{V1} - 0.25, Y_{V1}, Z_{V1});$
- $V6 = (X_{V1} - 0.25, Y_{V1} + 0.25, Z_{V1});$
- $V7 = (X_{V1} - 0.25, Y_{V1} + 0.25, Z_{V1} - 0.25);$
- $V8 = (X_{V1} - 0.25, Y_{V1}, Z_{V1} - 0.25);$

Queste regole saranno leggermente differenti a seconda della posizione del punto P relativamente al vertice $V1$. A questo punto si riportano di seguito alcune immagini relative al calcolo degli 8 vertici del prisma che circonda il generico punto P appartenente al piano trasversale. Si sono scelti 3 punti P casuali sul piano. A lato di ciascuna immagine si riporta lo stesso prisma visto in proiezione sui 3 piani XY , XZ e YZ per visualizzare meglio la posizione del punto P all'interno del prisma.

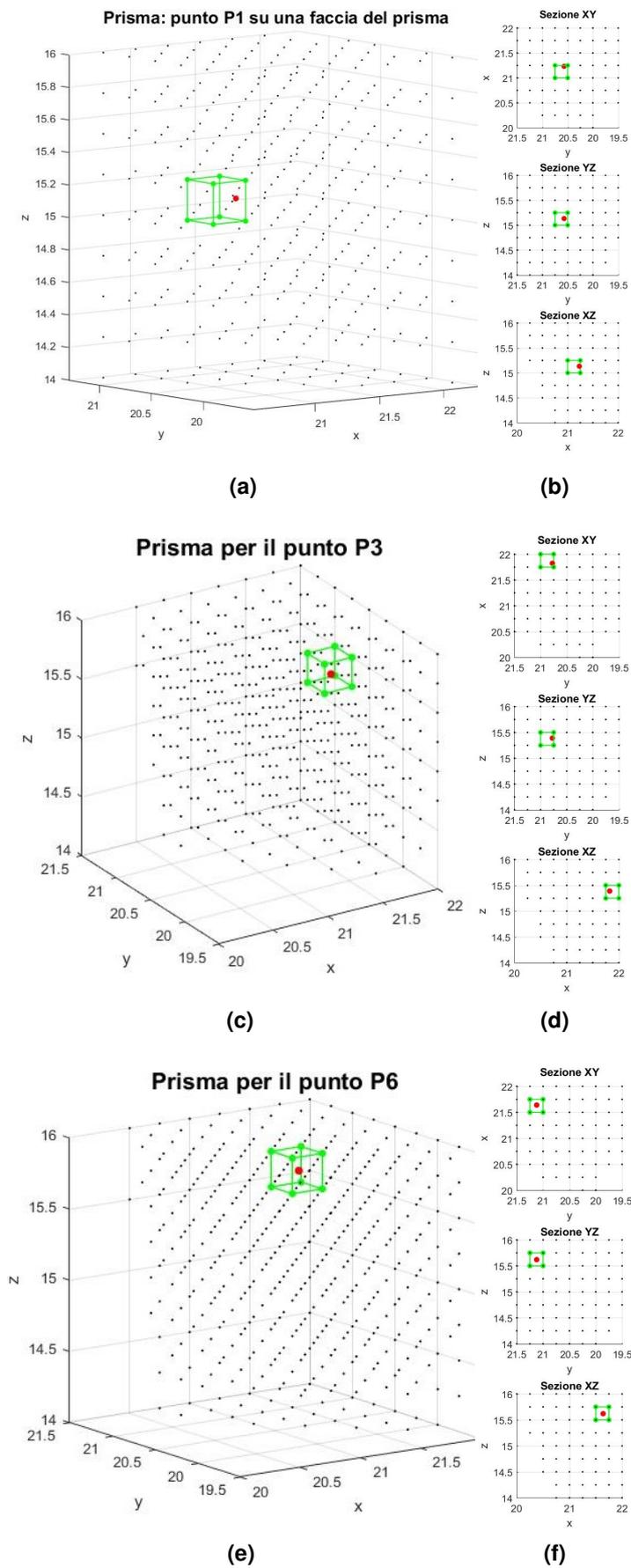


Figura 4.14: Prisma attorno a punto P sul piano trasversale e relative sezioni, 3 casi

A questo punto, dopo aver ottenuto le coordinate degli 8 vertici di ciascun prisma, si deve calcolare la velocità nel punto P e più in particolare l'andamento della variabile velocità nel tempo, come media pesata delle velocità negli 8 vertici V , dove i pesi sono il reciproco delle distanze tra il punto P e tutti i vertici (d_i).

$$Vel_P = \frac{\sum_{i=1}^N \frac{1}{d_i} \cdot Vel_i}{\sum_{i=1}^N \frac{1}{d_i}} \quad (4.8.3)$$

Dove Vel_i è la generica velocità nel vertice i e N è il numero di vertici, cioè 8.

Chiaramente questo procedimento è stato fatto per tutti gli istanti temporali (T) e tutte e 3 le componenti di velocità, ovvero vel_U , vel_V , vel_W . si riportano di seguito le formule utilizzate:

$$\forall t \in [1, T] : VelU_P(t) = \frac{\sum_{i=1}^N \frac{1}{d_i} \cdot VelU_i(t)}{\sum_{i=1}^N \frac{1}{d_i}} \quad (4.8.4)$$

$$\forall t \in [1, T] : VelV_P(t) = \frac{\sum_{i=1}^N \frac{1}{d_i} \cdot VelV_i(t)}{\sum_{i=1}^N \frac{1}{d_i}} \quad (4.8.5)$$

$$\forall t \in [1, T] : VelW_P(t) = \frac{\sum_{i=1}^N \frac{1}{d_i} \cdot VelW_i(t)}{\sum_{i=1}^N \frac{1}{d_i}} \quad (4.8.6)$$

Si riportano di seguito, come esempio, i grafici delle velocità nel punto P_6 e nei vertici del suo prisma ($V1, V2, \dots, V8$) (**Figura 4.15**).



Figura 4.15: Velocità nei vertici V (b-i) e nel punto P (a) ottenuta come media pesata delle velocità nei vertici

4.8.4 Punti interni al vaso

Dopo aver trovato un metodo generale per calcolare le 3 componenti di velocità in tutti i punti dei 40 piani trasversali si procede nel seguente modo:

- Si hanno a disposizione i dati di velocità (le componenti vel_U , vel_V , vel_W) nei nodi iniziali del vaso a cui si è applicato il metodo di filtraggio della media mobile nel tempo e nello spazio, come illustrato nei **Paragrafi 4.7.1 e 4.7.2**
- Creare per ciascun piano una griglia su di esso con risoluzione $dx = dy = 0.25$ cm;
- identificare i punti dei piani trasversali INTERNI al vaso, seguendo la seguente regola: un punto P sul piano trasversale è interno al vaso se gli 8 vertici del prisma regolare che lo circonda (prisma di lato $ds = 0.25$ cm) corrispondono

tutti e 8 a nodi reali del vaso. Se questa condizione non è verificata il punto non è considerato interno e viene di conseguenza escluso. Nelle seguenti immagini vediamo un esempio di un punto P esterno al vaso (**Figura 4.16 (a)**) e uno di un punto P interno al vaso (**Figura 4.16 (b)**). Il puntino rosso è il punto P appartenente al piano, mentre i puntini verdi identificano gli 8 vertici del prisma che lo circonda.

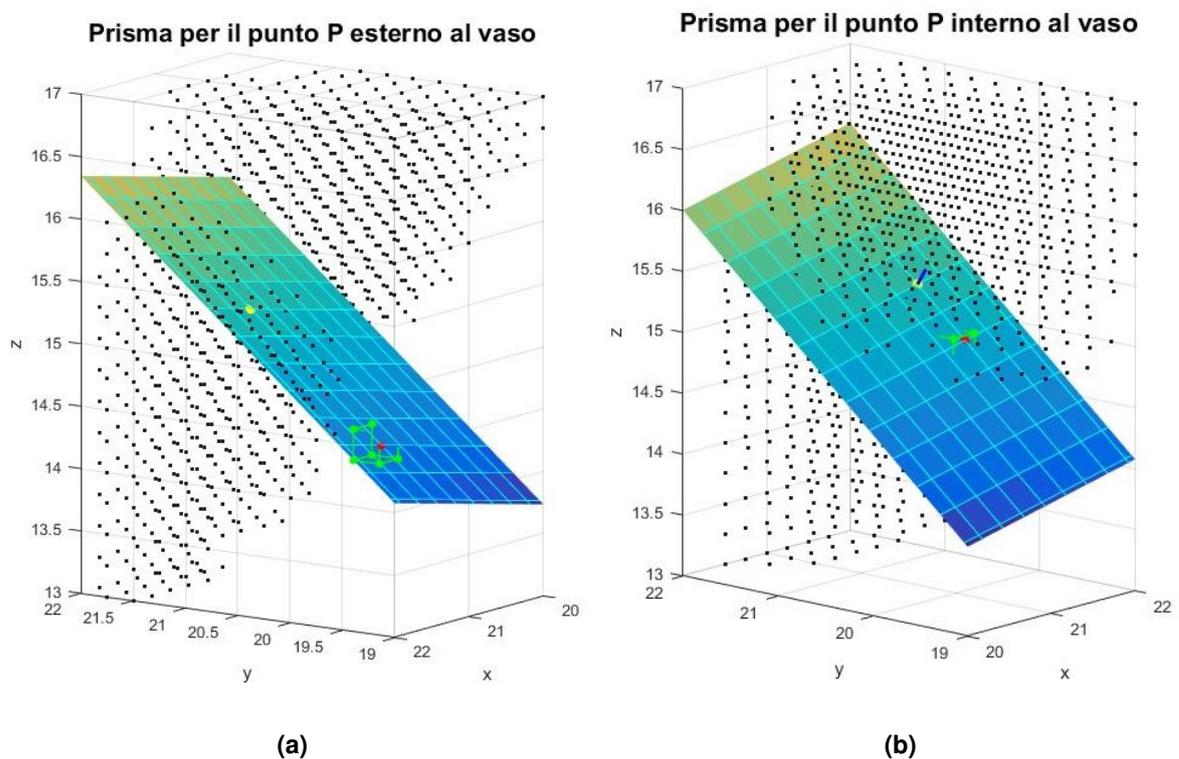


Figura 4.16: esempio di punto esterno al vaso(a) e interno(b)

- Ricavare di questi punti interni (**Figura 4.17**) le 3 componenti di velocità vel_U , vel_V , vel_W a partire da quelle nei punti adiacenti (metodo del prisma illustrato nel **Paragrafo 4.8.3**);

Di seguito si riporta l'immagine di un generico vaso, la cui forma e dimensione è visibile grazie alla presenza dei puntini neri. Nell'immagine si vedono i punti identificati come interni al vaso, colorati di rosso, giacenti sui piani trasversali.

Punti INTERNI su piani trasversali

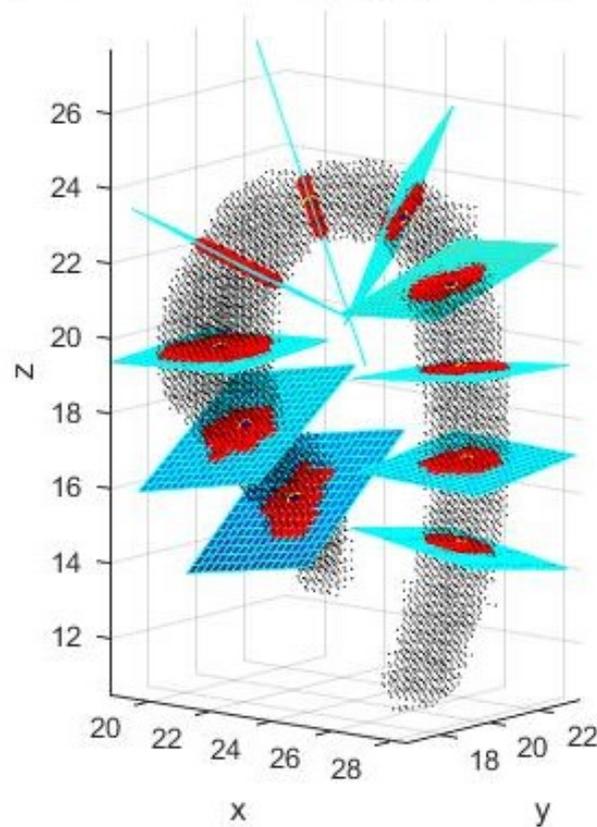


Figura 4.17: *Punti interni al vaso sui piani trasversali, 10 piani*

4.8.5 Cambio sistema di riferimento

A questo punto dopo aver identificato i piani trasversali alla centerline e averne scelti 40 equidistanti, dopo aver calcolato sui punti del piano gli andamenti di velocità delle 3 componenti vel_U , vel_V , vel_W , mediate nel tempo e nello spazio, si prosegue andando a modificare infine il sistema di riferimento. In particolare si vuole passare da una terna globale di riferimento identificata dai simboli XYZ a una terna locale, detta LRA orientata in modo differente a seconda della posizione del punto P generico. In particolare per la modifica del sistema di riferimento si agisce come segue:

- Si identificano per ogni punto P sul generico piano trasversale e interno al vaso gli assi X , Y , Z della terna globale di partenza, centrati proprio nel punto P (**Figura 5.12**);
- Si identificano per ogni punto P sul piano e interno al vaso i nuovi assi L , R , A della terna locale, centrati proprio nel punto P (**Figura 5.12**);

- Si trovano le nuove componenti di velocità sui nuovi assi della terna di riferimento locale:

- Si sceglie un piano di centro $C (X_c, Y_c, Z_c)$ e su di esso un punto P generico (X_p, Y_p, Z_p) ;
- Si identifica il vettore direzione LONGITUDINALE (L) $[a, b, c]$: perpendicolare al piano trasversale, con verso positivo rispetto alla direzione del flusso del sangue (a, b, c) saranno uguali a quelli ricavati per lo specifico piano trasversale, come specificato nel **Paragrafo 4.8.1**;
- Si identifica il vettore direzione RADIALE (R) $[e, f, g]$, come direzione della retta che passa per i punti C e P , con verso positivo rivolto verso il centro C ; analogamente al metodo utilizzato per ricavare il vettore direzione (a, b, c) del piano si ricava:

$$e1 = X_C - X_P, f1 = Y_C - Y_P, g1 = Z_C - Z_P$$

$$e = \frac{e1}{\sqrt{e1^2+f1^2+g1^2}}, f = \frac{f1}{\sqrt{e1^2+f1^2+g1^2}}, g = \frac{g1}{\sqrt{e1^2+f1^2+g1^2}}$$

- Si identifica il vettore direzione AZIMUTALE (A) $[l, m, n]$, tramite il prodotto vettoriale tra $[a, b, c]$ e $[e, f, g]$:

$$[l, m, n] = [a, b, c] \times [e, f, g];$$

- si da un nome alle nuove direzioni $[a, b, c] = \lambda$; $[e, f, g] = \mu$; $[l, m, n] = \nu$;
- Si considerano i versori degli assi cartesiani X, Y, Z , ovvero $i [1, 0, 0]$, $j [0, 1, 0]$ e $k [0, 0, 1]$;
- Si calcolano i coseni direttori nel seguente modo:

$$C_{lx} = i \cdot \lambda, C_{ly} = j \cdot \lambda, C_{lz} = k \cdot \lambda$$

$$C_{rx} = i \cdot \mu, C_{ry} = j \cdot \mu, C_{rz} = k \cdot \mu$$

$$C_{ax} = i \cdot \nu, C_{ay} = j \cdot \nu, C_{az} = k \cdot \nu$$

- Si calcolano a questo punto le nuove componenti Vel_L, Vel_R e Vel_A a partire dalle 3 componenti Vel_U, Vel_V e Vel_W che già conosco e dai coseni direttori appena calcolati:

$$Vel_L = Vel_U \cdot C_{lx} + Vel_V \cdot C_{ly} + Vel_W \cdot C_{lz} \quad (4.8.7)$$

$$Vel_R = Vel_U \cdot C_{rx} + Vel_V \cdot C_{ry} + Vel_W \cdot C_{rz} \quad (4.8.8)$$

$$Vel_A = Vel_U \cdot C_{ax} + Vel_V \cdot C_{ay} + Vel_W \cdot C_{az} \quad (4.8.9)$$

Si rappresentano da diverse angolazioni i 3 vettori che corrispondono alle 3 componenti U, V, W in direzione dei versori i, j, k insieme alle 3 nuove componenti L, R, A in direzione λ, μ, ν centrate nel punto P ; In più si riportano sulla stessa immagine il vettore velocità vero e proprio, che può essere ottenuto sia dalla somma vettoriale delle componenti UVW sia somma vettoriale delle componenti LRA . Infatti come si può vedere nell'immagine **b** della **Figura 5.12** il vettore risultante sia in un caso che nell'altro dà lo stesso risultato sia per il modulo sia per direzione e verso, ovvero il vettore di colore blu e quello di colore verde tratteggiato si sovrappongono perfettamente.

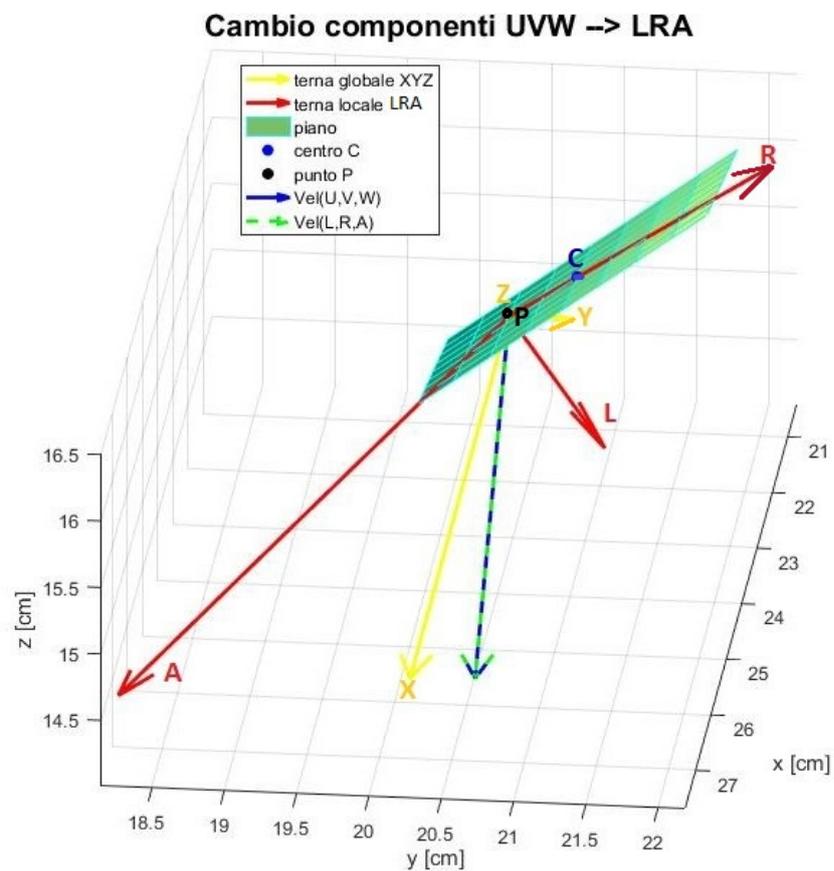
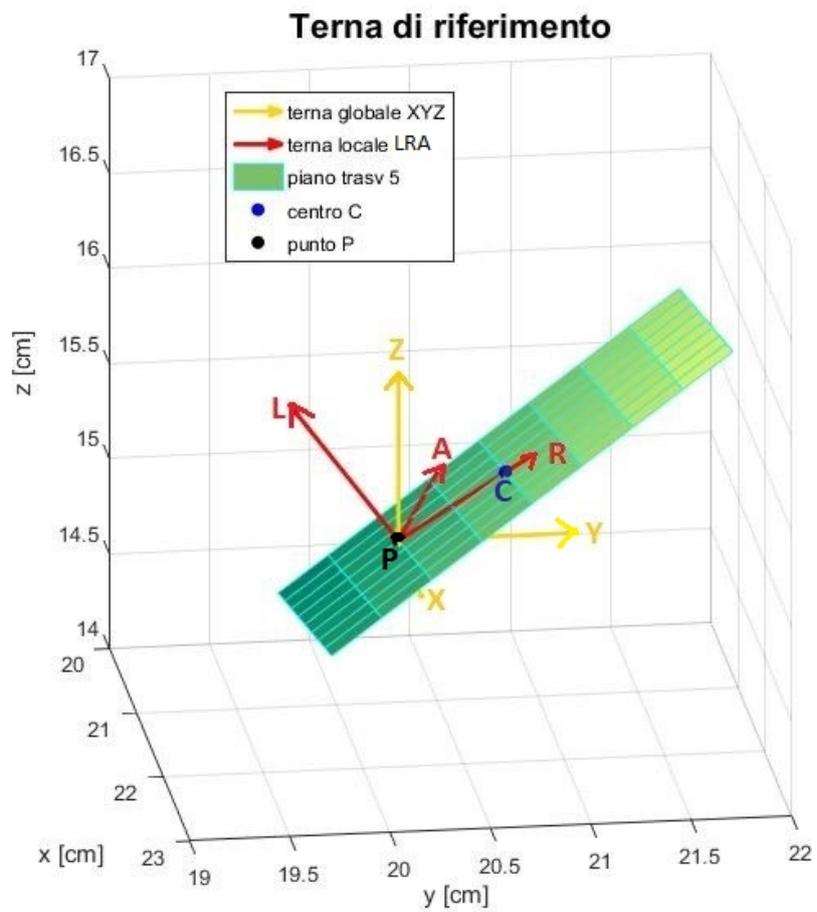


Figura 4.18: terne di riferimento su un generico punto P su uno dei piani trasversali

In questo capitolo si spiegheranno quali sono stati i passaggi effettuati per l'elaborazione dei dati al fine di ottenere una rete complessa attraverso lo strumento della matrice di adiacenza. Si sono resi necessari diversi step prima di ottenere i risultati desiderati. In un primo momento è stata effettuata un'analisi preliminare sui dati grezzi di velocità, a partire soltanto dai dati di un solo paziente, attraverso lo strumento delle correlazioni lineari e del calcolo dell'area relativa, per ottenere le matrici di adiacenza. I risultati però non erano soddisfacenti. Successivamente è stata prevista una fase di filtraggio dei dati attraverso la tecnica della media mobile, in seguito al quale si è effettuata nuovamente l'analisi dei dati tramite le correlazioni lineari per ottenere la matrice di adiacenza. Anche in questo caso i risultati non erano buoni per cui si è reso necessario un passaggio successivo ovvero un cambio del sistema di riferimento in modo che le direzioni delle 3 componenti di velocità diventassero indicative della reale geometria del vaso e della direzione del flusso sanguigno. Solo dopo aver effettuato queste modifiche sui dati è stato possibile ottenere dei risultati significativi che hanno permesso di ottenere una matrice di adiacenza e un successivo primo vicinato dei nodi validi per il proseguimento dell'analisi dei risultati.

5.1 Variabili utilizzate

I dati che si hanno a disposizione per questo studio sono le componenti di velocità, come anticipato nel **Capitolo 3**. Essendo le tre direzioni delle componenti di velocità Vel_U , Vel_V , Vel_W poco indicative della reale geometria del vaso si sono scelte in questa prima fase di elaborazione dei dati delle variabili indipendenti dal sistema di riferimento, ovvero:

- l'energia ricavata dalle componenti di velocità:

$$\forall i \in [1 : N] \text{ e } \forall t \in [1 : T]$$

$$E_i(t) = Vel_{U_i}(t)^2 + Vel_{V_i}(t)^2 + Vel_{W_i}(t)^2 \quad (5.1.1)$$

- il Modulo della velocità:

$$\forall i \in [1 : N] \text{ e } \forall t \in [1 : T]$$

$$|Vel_i(t)| = \sqrt{Vel_{U_i}(t)^2 + Vel_{V_i}(t)^2 + Vel_{W_i}(t)^2} \quad (5.1.2)$$

- Il logaritmo dell'energia:

$$\forall i \in [1 : N] \text{ e } \forall t \in [1 : T]$$

$$\log(E_i(t)) = \log(Vel_{U_i}(t)^2 + Vel_{V_i}(t)^2 + Vel_{W_i}(t)^2) \quad (5.1.3)$$

Nelle equazioni precedenti N corrisponde al numero dei nodi del vaso e T corrisponde al numero totale di istanti temporali. Questi valori variano da paziente a paziente, come indicato nella **Tabella 3.1**.

5.2 Analisi sui dati grezzi di velocità

Per prima cosa, a partire dai dati grezzi di velocità, si è prevista una prima fase di analisi dei dati, attraverso lo strumento delle correlazioni lineari e successivamente applicando il metodo dell'area relativa. In questa prima fase si sono analizzati i dati di un solo paziente, ovvero il C036 (vedi dettagli nella **Tabella 3.1**) che è un paziente sano. In seguito si sono sfruttati i risultati ottenuti per ricavare la matrice di adiacenza al fine di visualizzare il primo vicinato dei nodi del vaso. In questo paragrafo si riportano i risultati ottenuti sottolineando però il fatto che non sono stati soddisfacenti per cui si riportano soltanto alcune immagini riassuntive.

5.2.1 Correlazione non condizionata

Utilizzando il metodo della correlazione lineare di Pearson descritto e analizzato nel **Paragrafo 4.1** si è calcolata la correlazione lineare tra coppie di andamenti di una variabile scelta, ovvero l'energia (**Equazione 5.1.1**).

Ciascun nodo del vaso è quindi caratterizzato da un andamento dell'energia della velocità nel tempo (un tempo pari a un battito cardiaco). Perciò si è calcolato il coefficiente di correlazione lineare di Pearson (R) tra tutte le possibili coppie di

variabili *energia* [$E_i(t)$, $E_j(t)$]. A questo punto, sfruttando lo strumento della matrice di adiacenza, come spiegato nel **Paragrafo 4.4**, si ottiene una matrice A_{ij} delle stesse dimensioni di R_{ij} ponendo una soglia sul coefficiente di correlazione come condizione che indica se è presente un *link* tra due nodi. In questa fase si sono testate diverse soglie (0.85, 0.90, 0.95). Nota la matrice di adiacenza A_{ij} si ricava il degree dei nodi (K), come spiegato nel **Paragrafo 4.5** che rappresenta il numero totale di *link* che un nodo presenta.

Primo vicinato

Giunti a questo punto si è ricavato e rappresentato il primo vicinato di alcuni nodi del vaso per visualizzare se ci sia o meno similarità tra nodi vicini e nodi lontani, in termini di coefficiente di correlazione (vedi descrizione **Paragrafo 4.6**). Quello che ci si aspetterebbe di trovare è che nodi vicini siano collegati mentre nodi più distanti non lo siano, in quanto le velocità dovrebbero essere simili tra punti vicini. Si sono testate tutte e 3 le soglie elencate in precedenza e di ognuna si sono calcolati i primi vicini di diversi punti del vaso, per avere una visione generica della distribuzione nello spazio dei nodi appartenenti a un vicinato. Nella **Figura 5.1** la soglia utilizzata come condizione per il calcolo della matrice A è di 0.85. Di seguito si riportano le immagini del primo vicinato di alcuni nodi sparsi nel vaso. In altre parole nelle **Figura 5.1** si riporta la rappresentazione di un nodo (in blu) e di tutti i nodi ad esso legati, ovvero nodi con cui il nodo in blu ha una correlazione maggiore della soglia scelta.

Nella **Figura 5.2** si riportano gli andamenti sovrapposti dell'*energia* di due nodi la cui correlazione è risultata superiore alla soglia di 0.9. Si può notare che l'andamento della variabile *energia* è costituito in generale da un picco iniziale del segnale di durata pari all'incirca a 0.3 s e di ampiezza variabile a seconda dei nodi, ma comunque dell'ordine di 10^6 . Questa prima parte del segnale temporale corrisponde alla fase della sistole del ciclo cardiaco. Invece la restante parte del segnale ha un'ampiezza molto bassa, con la presenza di sporadici picchi, apparentemente non significativi ma che possono disturbare il calcolo della correlazione. Infatti due nodi con andamenti dell'*energia* (forma della curva) simili ma di ampiezza differente (**Figura (b)**) potrebbero avere una correlazione maggiore rispetto a due nodi caratterizzati da andamenti dell'*energia* quasi sovrapponibili nella forma ma con qualche differenza nell'ampiezza (**Figura (a)**). Inoltre la presenza di picchi spuri come può esserlo quello all'istante 0.4 s nella figura (**a**) può essere uno dei fattori che abbassa il valore del coefficiente di correlazione tra curve di fatto quasi uguali. Analizzando i risultati del primo vicinato della **Figura 5.1** si nota che non sono come ci si aspettava, ovvero il primo vicinato del nodo generico X ha una disposizione nello spazio molto casuale e sparsa.

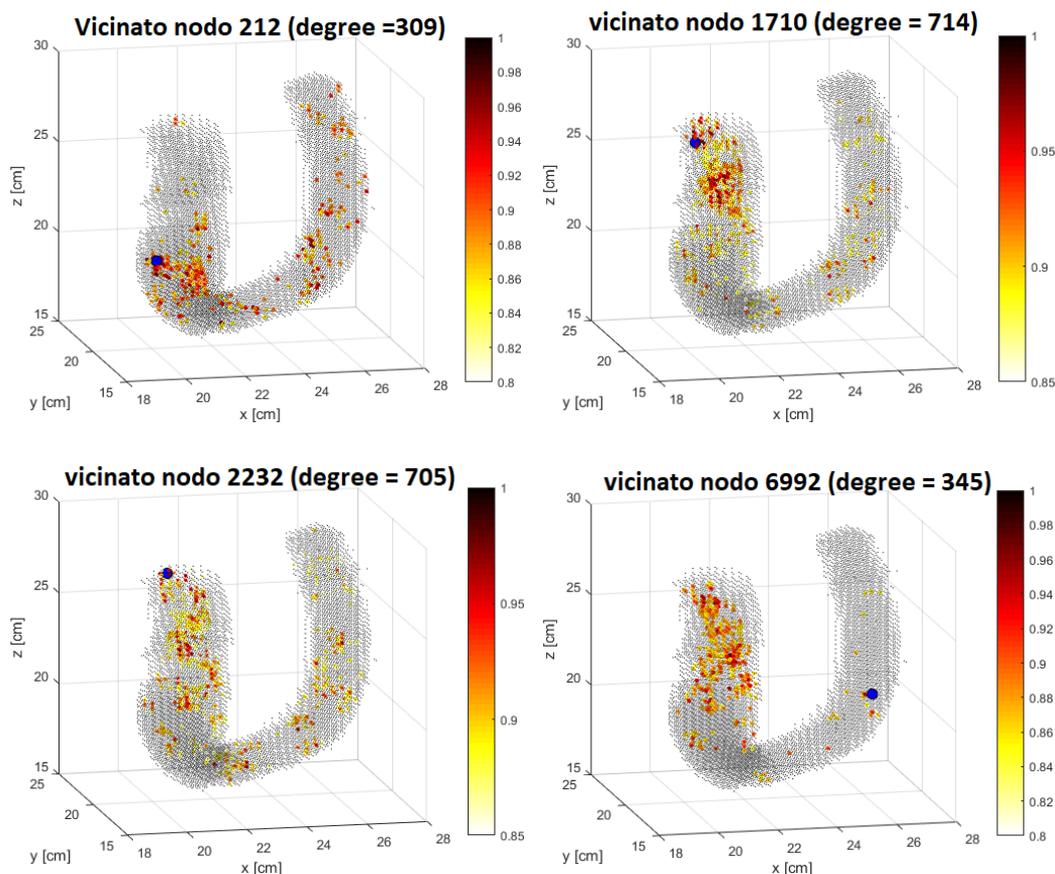


Figura 5.1: Primo vicinato di alcuni nodi del vaso: la scala colori indica la correlazione esistente tra il nodo colorato e il nodo X di cui si rappresenta il vicinato (colorato di blu). A colori più scuri corrispondono correlazioni maggiori, il titolo di ciascuna immagine indica il numero del nodo e il valore del degree (dg) di ciascuno di essi: soglia 0.85 sulla correlazione

Un altro fattore che può inficiare il calcolo del coefficiente R è la presenza del secondo tratto del ciclo, ovvero un tratto che è circa piatto; è possibile che due variabili $E(t)$ risultino fortemente correlate perché il calcolo si basa per la maggiorparte sul confronto di un lungo tratto che è uguale tra le due variabili, ma perché è circa nullo, mentre si vorrebbe che il confronto tra le variabili si focalizzasse sulla prima parte del ciclo, ovvero quella in cui è presente il picco iniziale della sistole e quindi la parte più significativa. Motivo per cui si è passati a testare un diverso metodo di correlazione sulla variabile energia, ovvero una correlazione condizionata.

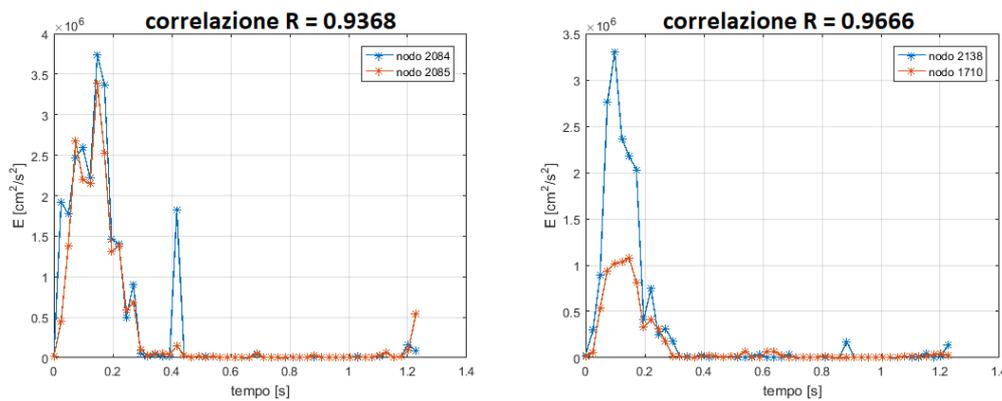


Figura 5.2: Andamenti della variabile $E(t)$ nel tempo di alcuni nodi con correlazione superiore a 0.9

5.2.2 Correlazione condizionata

Come spiegato nel **Paragrafo 4.2** la correlazione condizionata consiste nel porre una condizione al calcolo della correlazione tra 2 variabili. Se la condizione è soddisfatta si esegue il calcolo della correlazione. In particolare si sceglie la variabile a cui applicare il calcolo. Si sono testate diverse variabili in questo caso, l'energia (**Equazione 5.1.1**), il modulo della velocità (**Equazione 5.1.2**) e infine il logaritmo dell'energia (**Equazione 5.1.3**).

Variabile temporale: Energia

In questo caso le variabili A e B descritte nell'esempio del **Paragrafo 4.2** sono rispettivamente gli andamenti delle variabili energia $E_i(t)$ e $E_j(t)$, dove i e j sono i generici nodi del vaso. Si sono testate due differenti soglie sull'ampiezza della variabile *energia*:

- $soglia_1 = 0.25 * 10^6 \text{ cm}^2 / \text{s}^2$;
- $soglia_2 = 0.5 * 10^6 \text{ cm}^2 / \text{s}^2$;

Si è proseguito quindi effettuando il calcolo della correlazione condizionata su tutte le coppie di variabili. In seguito, analogamente al caso della correlazione non condizionata, a partire dalla nuova matrice R_{ij} dei coefficienti di correlazione si è ricavata la matrice A_{ij} di adiacenza (**Paragrafo 4.4**), da cui si è infine ricavato il degree K_i (**Paragrafo 4.4**) dei nodi del vaso. A partire da questi ultimi risultati si è deciso di visualizzare il primo vicinato di alcuni nodi, gli stessi della **Figura 5.1** per un confronto tra i risultati. Di seguito, nella **Figura 5.3** si riportano appunto le visualizzazioni nello spazio di due punti e del rispettivo vicinato, le prime due immagini relative alla $soglia_1$ ((a), (b)) e le restanti alla $soglia_2$ ((c), (d)) sul calcolo della correlazione condizionata.

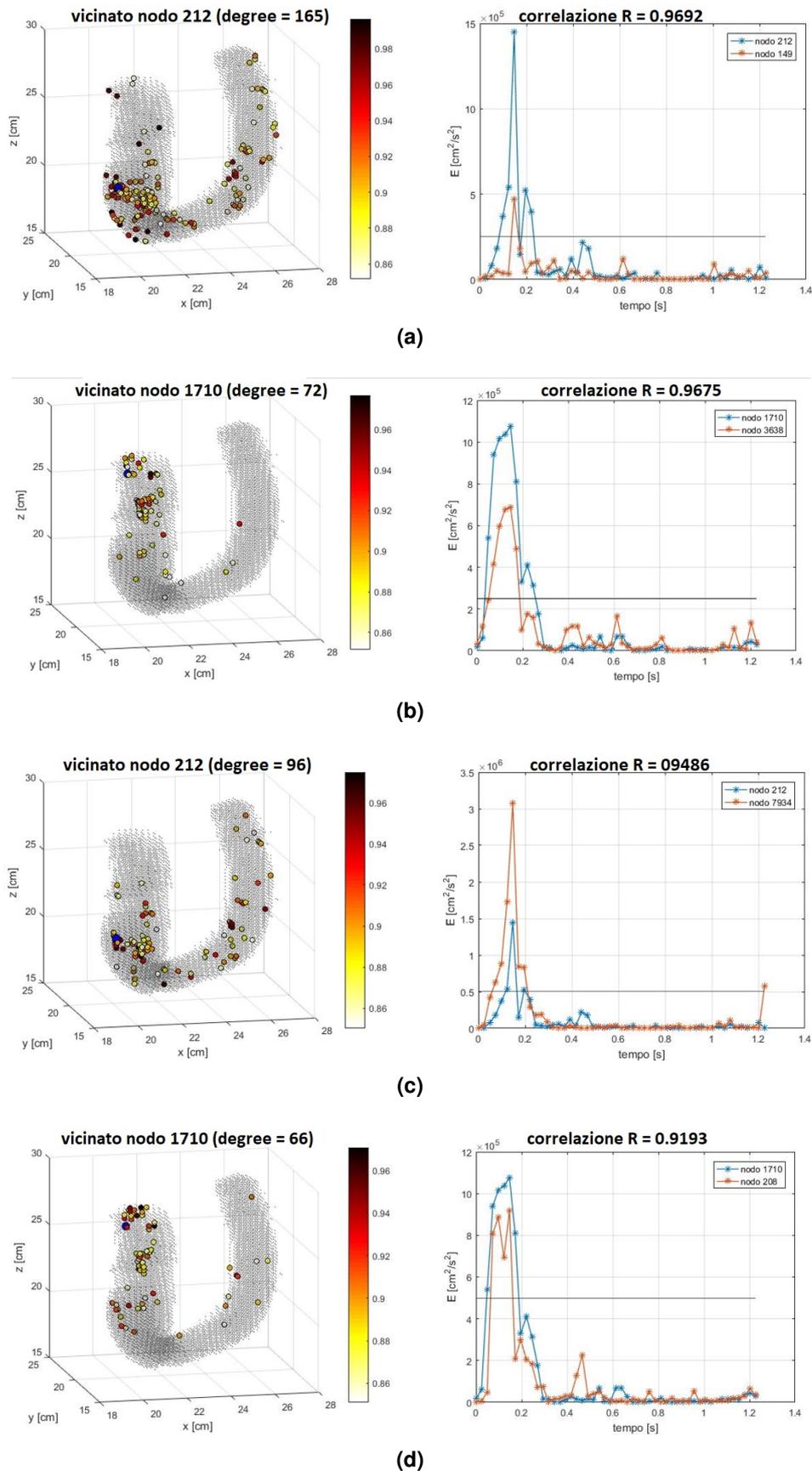


Figura 5.3: a sinistra il primo vicinato del punto colorato di blu (punto X) e a destra l'andamento della variabile $E(t)$ nel tempo del nodo X e di un nodo del suo vicinato tra i quali la correlazione è risultata superiore a 0.85. La linea orizzontale grigia indica la soglia scelta per le ampiezze (soglia₁ per immagini a,b e soglia₂ per immagini c,d) evidenziando in questo modo quali sono le coppie di punti che sono state considerate per il calcolo della correlazione

Sia nel caso della soglia1 **Figura 5.3(a),(b)**, sia nel caso della soglia2 **Figura 5.3 (c),(d)** i risultati del calcolo delle correlazioni in termini di primo vicinato non sono soddisfacenti in quanto risultano sempre molto dispersi e casuali.

Variabile temporale: modulo della velocità

A questo punto si è passati a testare la seconda variabile, ovvero il modulo della velocità, applicando una soglia pari a 500 cm/s sulle ampiezze della variabile e effettuando il calcolo della correlazione condizionata. Analogamente ai casi precedenti, a partire dalla nuova matrice R_{ij} dei coefficienti di correlazione si è ricavata la matrice A_{ij} di adiacenza, da cui si è infine ricavato il degree (K_i) dei nodi del vaso. Anche in questo caso, per analizzare i risultati, si riportano le immagini del primo vicinato del nodo 212, affiancata dall'immagine della variabile $|Vel(t)|$. In aggiunta si riporta la rappresentazione dello scatter plot di una coppia di nodi fortemente correlati (**Figura 5.4**). I risultati non variano di molto rispetto a caso precedente, ovvero le immagini del primo vicinato risultano sempre molto . Il grafico di dispersione o scatter plot è un tipo di grafico in cui due variabili di un set di dati sono riportate su uno spazio cartesiano. Chiaramente i punti rappresentati sullo scatter plot sono pochi perchè sono rappresentate solo le coppie di valori della variabile $|Vel(t)|$ che superano la soglia. Dal momento che i risultati non sono buoni si riportano soltanto quelli relativi a un nodo. Le restanti immagini sono visualizzabili nell'Appendice.

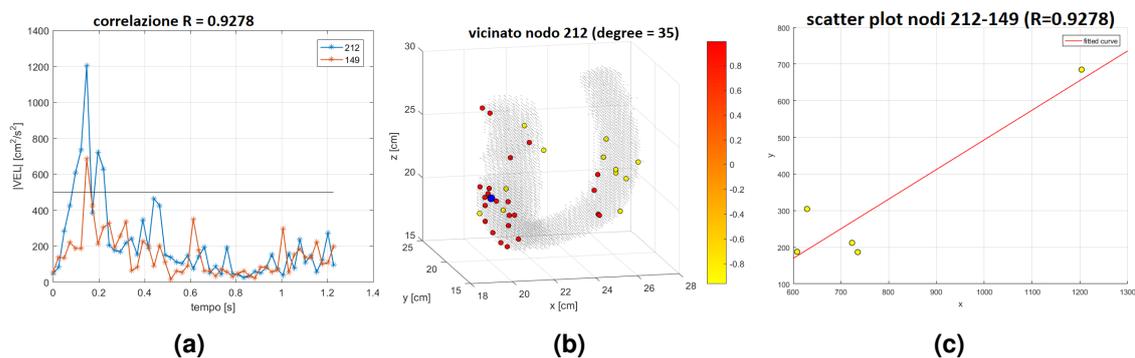
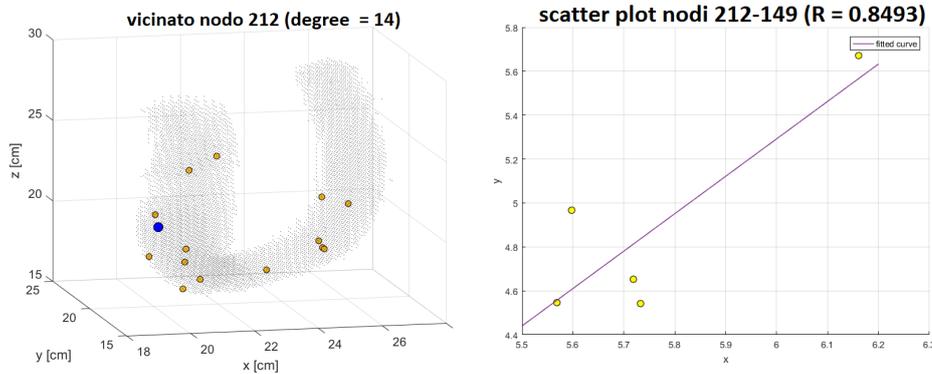


Figura 5.4: Risultati del nodo 212 sulla variabile $|Vel|$ a cui è stata applicata la correlazione condizionata con soglia sulle ampiezze pari a 500 cm/s . Immagine (a): $|Vel|$ del nodo 212 e di un nodo del suo vicinato; la linea orizzontale identifica la soglia sulle ampiezze, posta per il calcolo della correlazione condizionata. Immagine (b): primo vicinato del nodo 212: soglia = 0.9. Immagine (c): scatter plot del nodo 212 e di un nodo del suo vicinato (149); i punti risultanti del grafico sono localizzati ai due estremi della figura

Variabile temporale: logaritmo dell'energia

Con l'utilizzo di questa variabile i passaggi sono stati i medesimi rispetto alle due variabili precedenti. Dalle immagini del primo vicinato risulta evidente che i risultati sono circa sempre gli stessi.



(a) 1° vicinato del nodo 212: soglia 0.9 (b) Scatter plot del nodo 212 e di un nodo del suo vicinato

Figura 5.5: Risultati del nodo 212 e 1710 sulla variabile $\log(E(t))$ a cui è stata applicata la correlazione condizionata con soglia sulle ampiezze dell'Energia

5.2.3 Area relativa

Dopo aver visualizzato i risultati del vicinato e aver concluso che i risultati non sono buoni si è passati a testare una nuova metrica per il calcolo della similitudine tra le variabili di partenza. In particolare si è passati al calcolo dell'area compresa tra due curve. Come spiegato nel **Paragrafo 4.3** il calcolo dell'area relativa tra due variabili consiste nel ricavare la differenza in valore assoluto tra i valori che compongono la variabile 1 e i valori della variabile 2. Anche in questo caso sfruttiamo come variabile l'energia. In particolare date 2 variabili X e Y si ricava l'area compresa tra le curve e la si normalizza rispetto all'area totale al di sotto delle 2 curve. Applicando questo metodo si calcola l'area relativa tra tutte le coppie di variabili, analogamente al calcolo delle correlazioni. Si ottiene quindi un valore di $Area_{rel}$ per ogni coppia di nodi ij del vaso. Per questo motivo $Area_{rel} = Area_{ij}$. Chiaramente, a differenza delle correlazioni, ciò che interessa sono le coppie di nodi il cui valore di $Area_{ij}$ è piccolo, tale per cui le due variabili siano molto simili. A questo punto dobbiamo scegliere una soglia sul valore delle aree che sia ragionevolmente piccola, ma che includa una certa percentuale di coppie di dati. Per effettuare questa scelta abbiamo calcolato e riportato la distribuzione di probabilità delle $Area_{ij}$ di tutte le coppie di variabili che abbiamo confrontato (**Figura 5.6**). In base a questa abbiamo scelto due possibili soglie che sono:

- $L'Area_{rel}$ corrispondente al 2.5 percentile nella distribuzione;
- $L'Area_{rel}$ corrispondente al 1° percentile nella distribuzione;

Proseguendo analogamente al calcolo delle correlazioni si sfrutta questa soglia scelta per ricavare la matrice di adiacenza A_{ij} (vedi **Paragrafo 4.4**) e di conseguenza il vettore dei degree (K , vedi **Paragrafo 4.5**), per visualizzare infine il vicinato (vedi **Paragrafo 4.6**) di alcuni nodi (**Figura 5.7**).

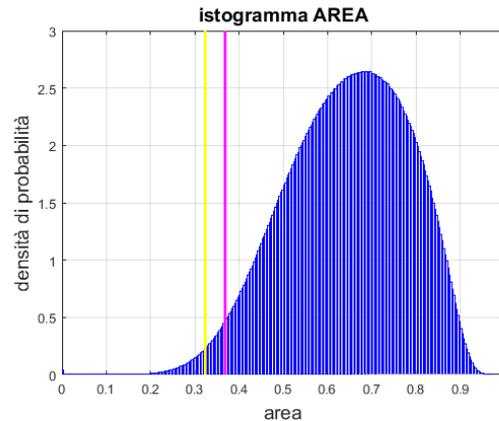


Figura 5.6: PDF dei valori di area relativa calcolata tra tutte le coppie di variabili. Sono riportate le due soglie: 2.5 percentile (linea rosa) e 1 percentile (linea gialla)

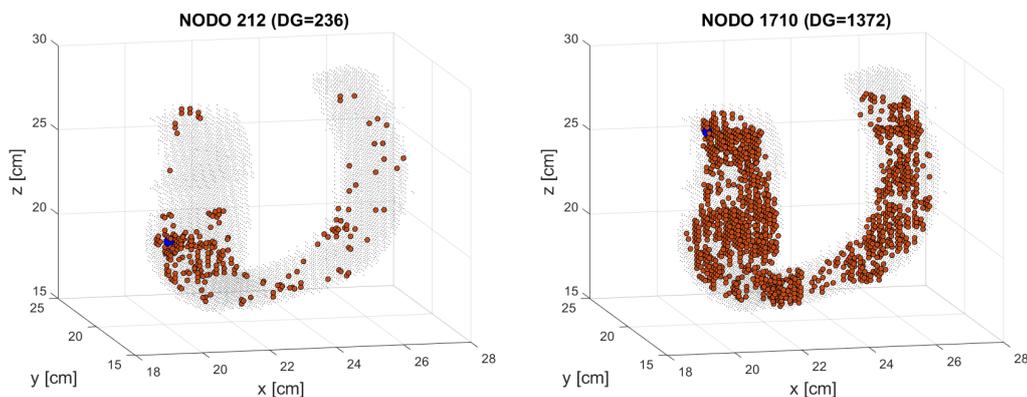


Figura 5.7: Primo vicinato dei nodi 212 e 1710, alla soglia ottenuta dal 2.5 percentile dell' $Area_{rel}$ tra le variabili $E(t)$

5.3 Filtraggio dati: Media mobile

Visti i risultati ottenuti nei paragrafi precedenti si è reso necessario il filtraggio dei dati di partenza, ovvero delle 3 componenti di velocità $Vel_U(t)$, $Vel_V(t)$, $Vel_W(t)$. Il filtraggio attraverso la tecnica della media mobile nel tempo è stato effettuato

per rendere gli andamenti di velocità più *smooth*, mentre il filtraggio successivo attraverso la media mobile nello spazio è stato fatto per rendere gli andamenti di velocità tra nodi vicini il più simili possibile, come dovrebbe essere.

5.3.1 Media mobile nel tempo

Il primo passo per ottenere un filtraggio significativo dei dati a disposizione è stato quello di applicare la tecnica della media mobile nel tempo, utilizzata in generale su una variabile che varia nel tempo. Il metodo in questione è spiegato nel dettaglio nel **Paragrafo 4.7.1**. In generale, questo metodo prevede di scegliere una variabile temporale e di calcolare la media di k termini consecutivi, trasladando man mano sull'asse del tempo di un istante temporale alla volta. Si ottiene una variabile temporale mediata e ridotta a $N - (K - 1)$ termini, dove N è il numero iniziale di istanti temporali. In particolare abbiamo inizialmente scelto k pari a 3. La formula da applicare è la **4.7.1**, dove Y è la variabile da mediare. Per prima cosa si deve identificare la variabile temporale a cui applicare la tecnica. In un primo momento, per svincolare i successivi calcoli dal sistema di riferimento iniziale (X , Y , Z) si è scelto il modulo della velocità in ogni punto del vaso come variabile temporale. In particolare il modulo della velocità lo si ricava dalle componenti U , V , W della velocità, secondo la **Formula 5.1.2**. Si riporta nella **Figura 5.8** un esempio dell'andamento nel tempo di questa variabile, prima e dopo il filtraggio, in un nodo specifico di uno dei pazienti. Si nota che l'andamento di questa variabile, prima della media, è molto frastagliato e caratterizzato da diversi picchi, tali per cui non si riesce a riconoscere un picco principale e una evoluzione significativa, motivo per cui si è resa necessaria una fase di filtraggio dei dati che abbassa i picchi e rende più liscia la curva.

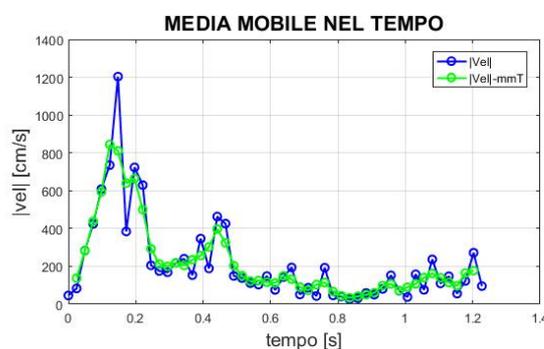


Figura 5.8: Andamento di una variabile prima e dopo la media mobile nel tempo

Questo metodo lo si è applicato alla variabile modulo della velocità per ogni nodo attivo del vaso (nodo in cui la velocità è diversa da zero) e per ognuno dei pazienti di cui si hanno a disposizione i dati della velocità.

In un secondo momento però si è sfruttato tale metodo su un'altra variabile, cioè sulle singole componenti di velocità e non più sul modulo. Questo è stato fatto in previsione dell'idea di modificare successivamente il sistema di riferimento da quello iniziale $[X, Y, Z]$ a uno più conforme alla geometria del vaso. Per cui in questo caso si è applicato il metodo della media mobile nel tempo sulle 3 componenti di velocità per ogni punto del vaso e per ogni paziente. Si riportano nella **Figura 5.9** gli andamenti delle variabili Vel_U , Vel_V , Vel_W prima e dopo il filtraggio.

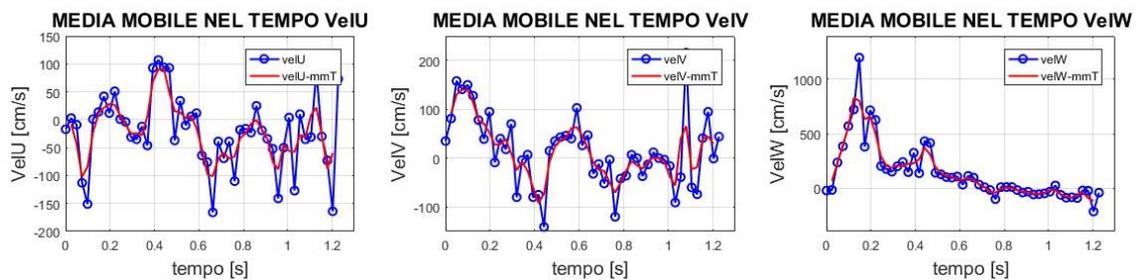


Figura 5.9: esempio di Vel_U , Vel_V , Vel_W prima e dopo ($Vel_U - mmT$, $Vel_V - mmT$, $Vel_W - mmT$) la media mobile nel tempo: la media mobile modifica l'andamento delle variabili rendendole più 'smooth', abbassando l'ampiezza dei picchi più acuti

5.3.2 Media mobile nello spazio

Successivamente come secondo metodo per il filtraggio delle velocità si è applicato il metodo della media mobile nello spazio, descritto nel dettaglio nel **Paragrafo 4.7.2**. In questo caso le variabili di partenza a cui applicare la media sono le velocità già mediate nel tempo quindi in un primo momento il modulo della velocità mediato nel tempo ($|Vel| - mmT$) e successivamente le 3 componenti della velocità mediate nel tempo ($Vel_U - mmT$, $Vel_V - mmT$, $Vel_W - mmT$). Identificato un punto P di cui si conosce la variabile $|Vel_{mmT}|$ si identificano i 6 nodi del vaso ad esso adiacenti. Di ognuno di essi è noto l'andamento della variabile $|Vel_{mmT}|$. Si ricava il nuovo andamento di velocità mediato nello spazio eseguendo la media delle 7 variabili modulo della velocità dei 7 punti che formano un intorno (**Formula 4.7.2**). A questo punto si prosegue andando a eseguire questo calcolo per tutti i nodi appartenenti al vaso di un paziente. Gli andamenti ottenuti delle variabili in seguito alla media mobile nello spazio saranno identificati con il nome mmS analogamente a mmT per la media mobile nel tempo.

Di seguito, nella **Figura 5.10** si riportano gli andamenti della variabile $|Vel(t)|$ ottenuti dopo l'applicazione di questi filtri per un caso specifico: nodo 1000, paziente C036. Di ognuno dei 7 nodi si riportano in verde il modulo della velocità dei dati grezzi, in blu il modulo della velocità mediato nel tempo e infine in rosso il modulo della velocità mediato nello spazio. In generale, osservando la **Figura 5.10** si nota che dove la variabile presenta due picchi nella prima parte del ciclo, dopo l'applicazione

delle due medie il picco principale diventa uno solo. Inoltre laddove sono presenti dei picchi sull'istante temporale finale, chiaramente poco significativi, questi vengono abbassati in seguito al calcolo della media mobile.

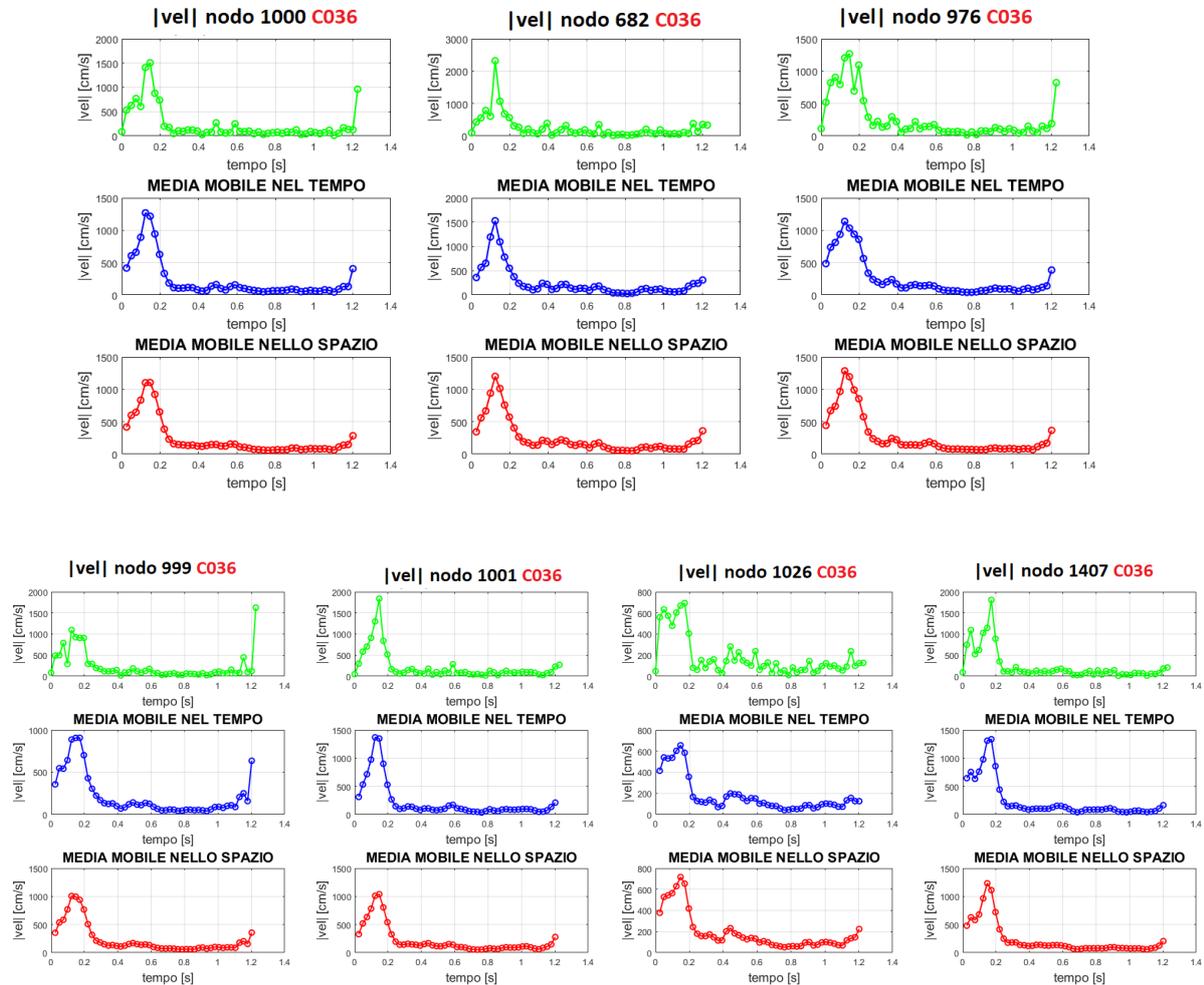


Figura 5.10: Esempio della variabile $|Vel|$ in un intorno di 8 punti, prima (in verde) e dopo la media mobile nel tempo (in blu) e nello spazio (in rosso)

5.4 Correlazioni Post Filtraggio

Dopo aver filtrato i dati di velocità si è effettuato un secondo tentativo sul calcolo della matrice di adiacenza a partire dalla matrice delle correlazioni ricavate sulla base delle variabili di energia e di modulo della velocità dei nodi del vaso. Analogamente a prima si è calcolata la correlazione lineare tra tutte le coppie di variabili $|Vel(t)|$ del vaso, dove il modulo della velocità lo si è calcolato sulla base delle 3 componenti di velocità mediate nel tempo e nello spazio. Dopo aver ottenuto la matrice dei coefficienti di correlazione R si è ricavata la matrice di adiacenza ponendo una

soglia sulla correlazione pari a 0.9 **Paragrafo 4.4**. A questo punto si è calcolato il primo vicinato di alcuni nodi di tre pazienti degli otto a disposizione **Paragrafo 4.6**. Alcuni dei risultati sono riportati nella **Figura 5.11** in cui si riportano affiancate le immagini del vicinato prima e dopo il filtraggio dei dati. I pazienti scelti sono uno sano, uno marfan e uno bicuspide. Chiaramente i risultati sono ancora confusi e i punti appartenenti al vicinato sono sparsi e distribuiti in modo casuale. Motivo per cui si è reso necessario effettuare lo step successivo, ovvero il cambio del sistema di riferimento in modo che le 3 componenti di velocità siano rappresentative della geometria del vaso e che risulti una componente longitudinale che segua il flusso del sangue.

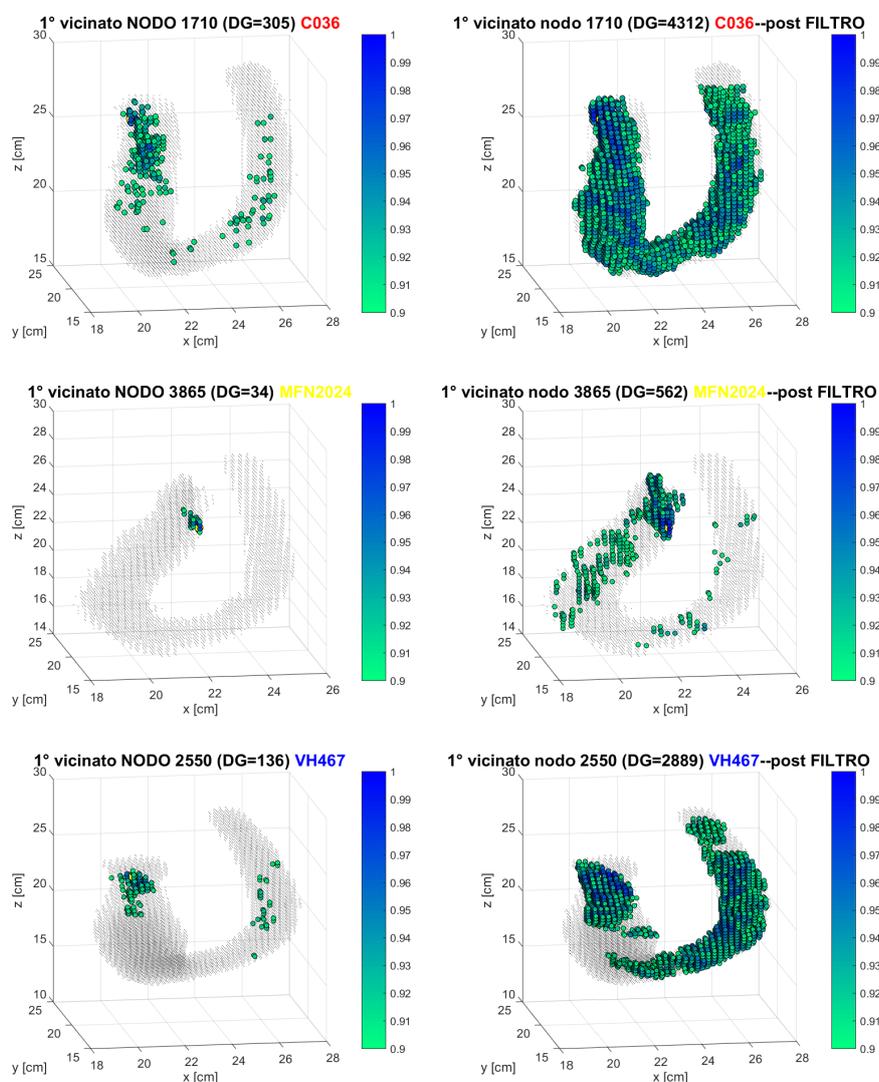


Figura 5.11: primo vicinato di 3 pazienti, confronto prima e dopo il filtraggio dei dati. soglia sulla correlazione: 0.9 , variabile utilizzata: $|Vel(t)|$

5.5 Cambio sistema di riferimento

Giunti a questo punto, il passaggio successivo è stato quello del cambio di sistema di riferimento, a partire dai dati delle centerline, la cui rappresentazione è riportata nel **Capitolo 3**. In altre parole il sistema di riferimento iniziale costituito dagli assi X, Y, Z non è indicativo della geometria del vaso e non ha un legame con la reale direzione del flusso del sangue, per cui è possibile che i risultati delle correlazioni visualizzate fino ad ora siano affette da forte rumore, nonostante il passaggio precedente di filtraggio dei dati. Per questo motivo a questo punto del lavoro si è reso necessario effettuare il passaggio da un sistema di riferimento globale e poco indicativo a uno più specifico e locale del vaso. In particolare il sistema di riferimento scelto sarà costituito da tre assi detti L, R, A che seguono la forma del vaso e la direzione del flusso. I passaggi effettuati per il cambio del sistema di riferimento sono stati descritti dettagliatamente nel **Paragrafo 4.8** e si riassumono in 4 passaggi fondamentali:

1. Individuazione dei 40 piani equidistanti, perpendicolari alla centerline del vaso;
2. Individuazione dei punti giacenti sui piani trasversali INTERNI al contorno del vaso;
3. Calcolo delle componenti di velocità mediate (U, V, W) sui nuovi punti interni individuati sui piani trasversali;
4. Cambio del sistema di riferimento modificando le componenti da UVW a LRA in ogni punto interno al vaso giacente sui piani trasversali.

Le nuove componenti di velocità sono:

- componente Vel_L in direzione LONGITUDINALE, perpendicolare al piano trasversale alla centerline, con verso positivo rispetto alla direzione del flusso del sangue;
- componente Vel_R in direzione RADIALE, adiacente al piano trasversale su cui si trova il nodo, con verso positivo rivolto verso il centro del vaso (centerline);
- componente Vel_A in direzione AZIMUTALE, anch'essa adiacente al piano trasversale alla centerline;

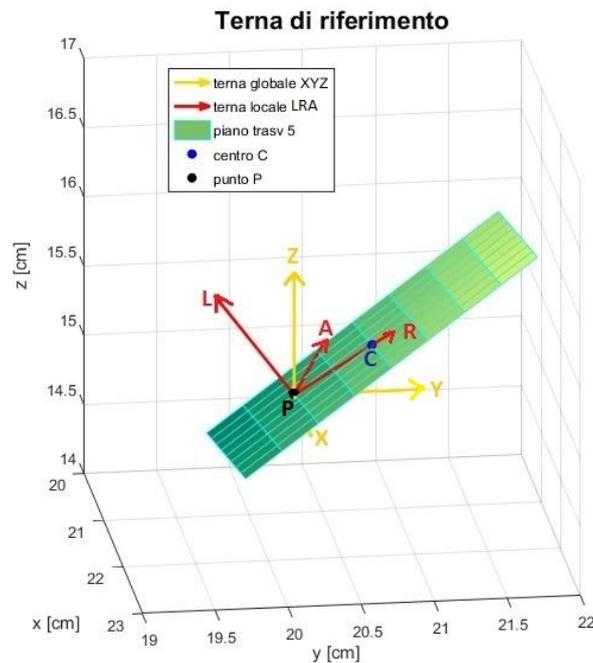


Figura 5.12: confronto tra terna di riferimento globale e locale su un generico punto P su uno dei piani trasversali

5.5.1 PDF delle nuove componenti di velocità

Dopo aver trovato gli andamenti delle 3 componenti di velocità L , R , A nel tempo sui punti che giacciono sui piani trasversali equispaziati si procede calcolando le PDF di tutti i valori di velocità di queste 3 componenti (**Figura 5.13 (a)**), sempre solo dell'unico paziente che per ora si è preso in considerazione. In particolare si considerano tutti i valori di velocità in tutti e 40 i piani (punti interni al vaso) e in tutti gli istanti temporali. La componente longitudinale (L), quella cioè diretta lungo l'asse del vaso, ha una PDF più larga e più bassa, ciò significa che ha un range più vasto di valori di velocità che la caratterizzano, il che ha senso pensando al fatto che questa è la componente principale. Invece le PDF delle altre due componenti di velocità si equivalgono. Si riportano inoltre le PDF delle 3 componenti di velocità U , V , W ottenute dai dati grezzi (immagine **(a)**), e dai dati filtrati (immagine **(b)**).

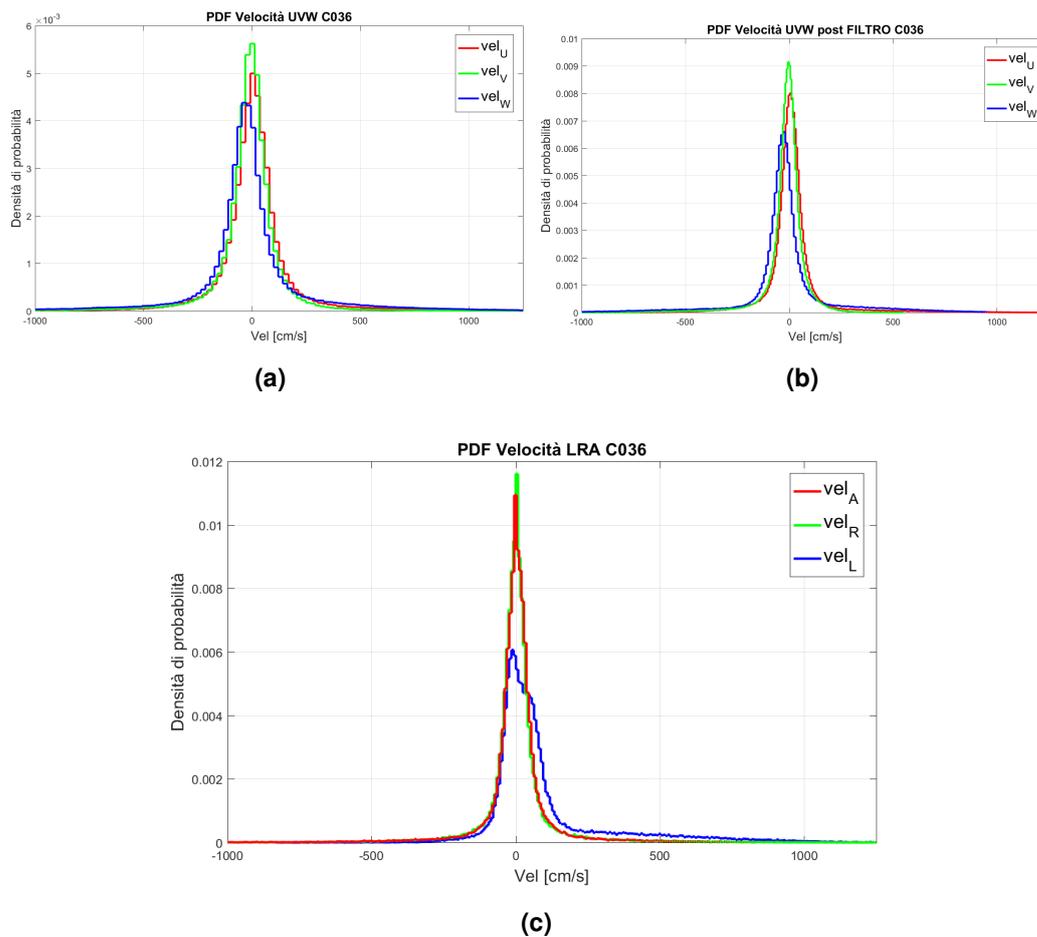


Figura 5.13: PDF delle 3 nuove componenti di velocità del paziente C036

5.5.2 Visualizzazione di alcuni segnali nel tempo

Dopo aver calcolato le PDF si sono scelti 3 piani (piano 10, piano 25, piano 35) e 3 punti giacenti su ciascuno di essi (vedi **Figura 5.14**). Di questi punti si sono riportati di seguito gli andamenti delle 3 nuove componenti di velocità nel tempo (**Figura 5.15**)

Osservando le immagini della **Figura 5.15** si osserva che la componente longitudinale è sicuramente la componente principale nei tratti del vaso corrispondenti ai piani 10 e 35, mentre sul piano 25, che corrisponde alla parte centrale del tratto di vaso, le tre componenti di velocità si equivalgono. Ciò ha senso in quanto lungo il primo tratto di vaso che è circa verticale, la componente principale di velocità deve essere quella longitudinale, anche perché è la parte di vaso immediatamente a valle rispetto alla valvola aortica in cui il sangue ha velocità maggiore. Un ragionamento analogo si può fare per il tratto discendente dell'aorta (piano 35) in cui il vettore velocità del sangue deve essere maggiormente diretto lungo l'asse del vaso tanto più che il vaso è orientato verticalmente e la gravità presumibilmente forza il sangue a scorrere in direzione longitudinale.

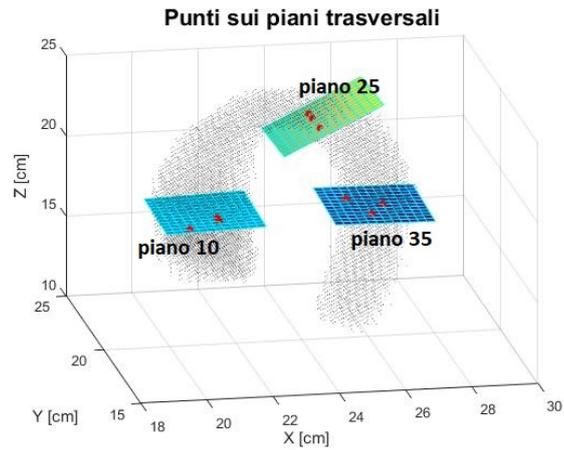


Figura 5.14: punti scelti per visualizzazione delle velocità

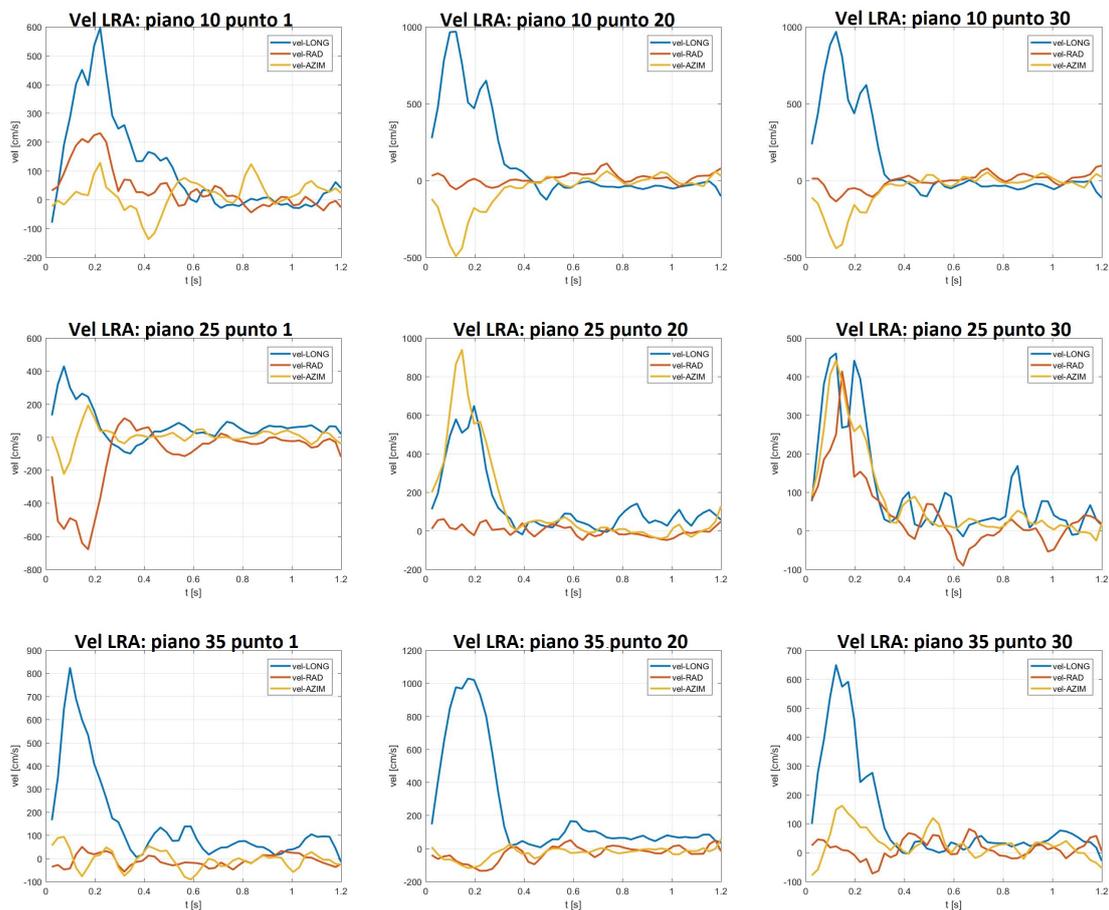


Figura 5.15: Andamento delle velocità vel_L , vel_R , vel_A in punti scelti del paziente C036

Si evidenziano alcuni aspetti significativi sui dati così modificati. Innanzitutto dopo aver effettuato questo passaggio del sistema di riferimento i punti caratteristici del vaso, in cui si sono calcolate le nuove componenti di velocità, non sono più i nodi iniziali, ma sono dei nuovi nodi che giacciono sui piani trasversali alla centerline. Per

cui i nodi che caratterizzeranno le reti complesse da qui in avanti sono questi. Inoltre il numero di nodi sarà minore rispetto al numero di nodi iniziale e sarà differente da paziente a paziente, nonostante il numero di piani trasversali sia costante e pari a 40.

5.5.3 Calcolo della matrice di adiacenza e del primo vicinato

Come spiegato nel paragrafo precedente la velocità diretta lungo la centerline del vaso, ovvero la componente longitudinale è la più significativa, per cui si è scelta proprio questa come variabile temporale per proseguire l'analisi. Ciascun nodo del vaso è quindi caratterizzato da un andamento della velocità longitudinale nel tempo (un tempo pari a un battito cardiaco): $VelL_i(t)$. Una volta scelta la variabile da utilizzare si sono sfruttati due dei metodi precedentemente implementati per il calcolo delle similitudini tra le variabili. Il primo metodo consiste nel calcolo dei coefficienti della correlazione lineare di Pearson (spiegato nel dettaglio nel **Paragrafo 4.1**). Il secondo metodo consiste invece nel calcolo dell'area relativa tra le variabili, come spiegato nel **Paragrafo 4.3**. Entrambi i metodi danno origine a una matrice quadrata di dimensione N in cui in ciascuna posizione i, j è contenuto un valore, indice della misura di similitudine tra le due variabili messe a confronto ($VelL_i$ e $VelL_j$). A questo punto si procede per ottenere la matrice di adiacenza A_{ij} , il cui procedimento è stato descritto nel **Paragrafo 4.4**. Per ottenere la matrice di adiacenza si deve scegliere una soglia per poter decidere se esiste o meno un collegamento tra due nodi, analogamente a come fatto in precedenza. Si procede in due modi differenti a seconda del metodo utilizzato:

- nel caso della correlazione si sceglie una soglia sul coefficiente di correlazione pari a $R = 0.90$;
- nel caso dell'area relativa si sceglie una soglia pari al 5 percentile;

A questo punto dopo aver ricavato la matrice di adiacenza si calcola il vettore del degree (K) che riporta per ogni nodo il numero di *link* che essi possiede. Infine si vuole visualizzare, come fatto in precedenza, il primo vicinato di alcuni nodi della rete creata, analogamente a quanto spiegato nel **Paragrafo 4.6**. Nelle figure seguenti si riportano le immagini del primo vicinato di una serie di punti delle reti ottenute. Infatti dai dati relativi a ogni paziente si ottiene una rete complessa, che posso visualizzare in parte tramite le rappresentazioni del vicinato dei suoi nodi. Nelle **Figure 5.16, 5.17 e 5.18** si mostrano i risultati del primo vicinato ottenuto in seguito al calcolo della correlazione di alcuni nodi casuali di rispettivamente 4 pazienti sani, 4 pazienti marfan e infine 4 pazienti bicuspidi. Invece nelle **Figure 5.19 e 5.20** si riportano i medesimi risultati ma ottenuti in seguito all'applicazione del calcolo dell'area relativa.

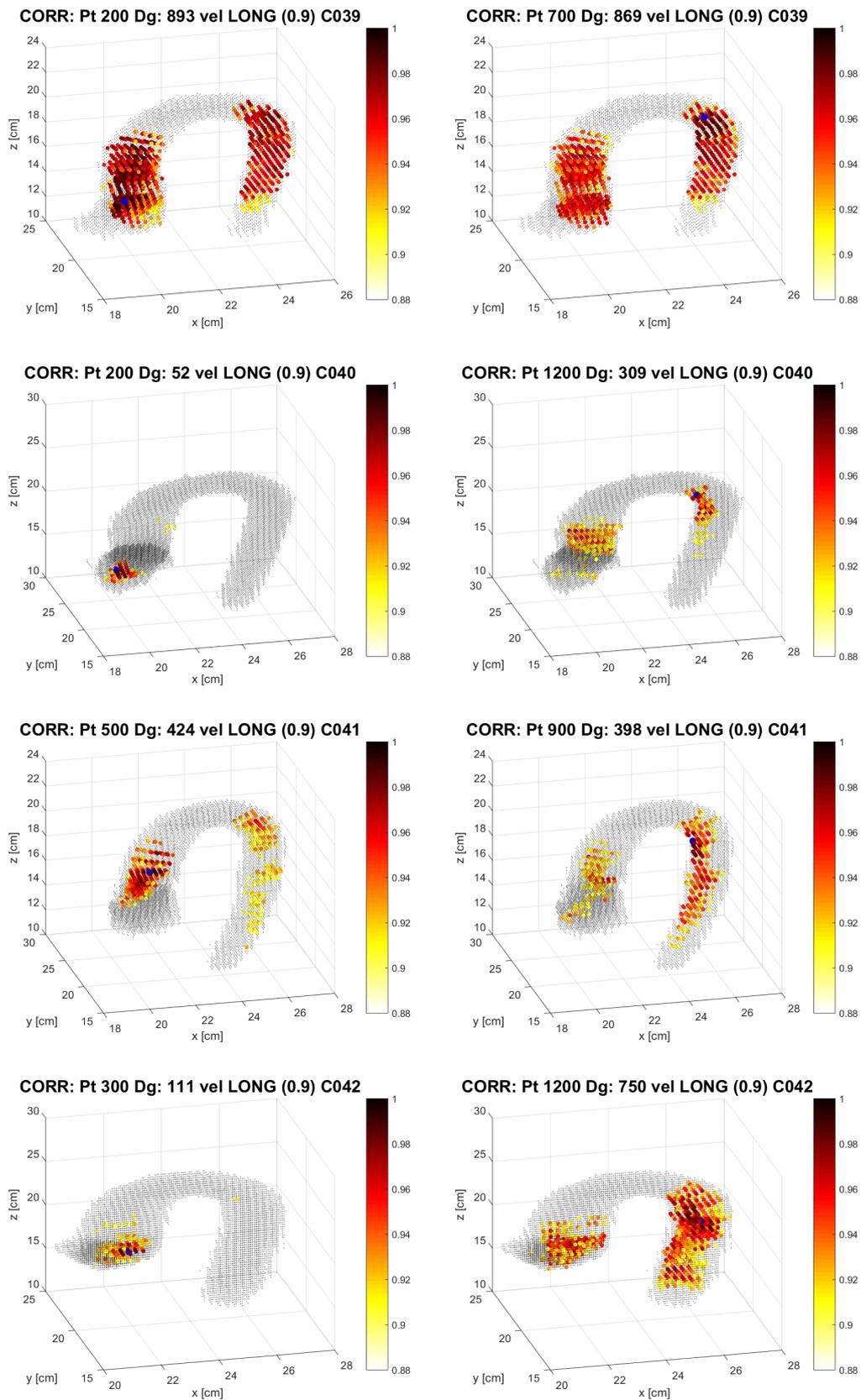


Figura 5.16: Primo vicinato ottenuto in seguito al calcolo della correlazione ('CORR:') tra le variabili vel_{LONG} , per la soglia di 0.9 ('(0.9)'). Si riportano le immagini di 4 pazienti SANI ('C0XX'), per ognuno le immagini del vicinato di 2 punti P ('Pt XXX') di cui si indica anche il degree ('Dg: XXX'). La scala colore indica il valore di R_{ij} tra quel punto e il punto P, evidenziato in blu

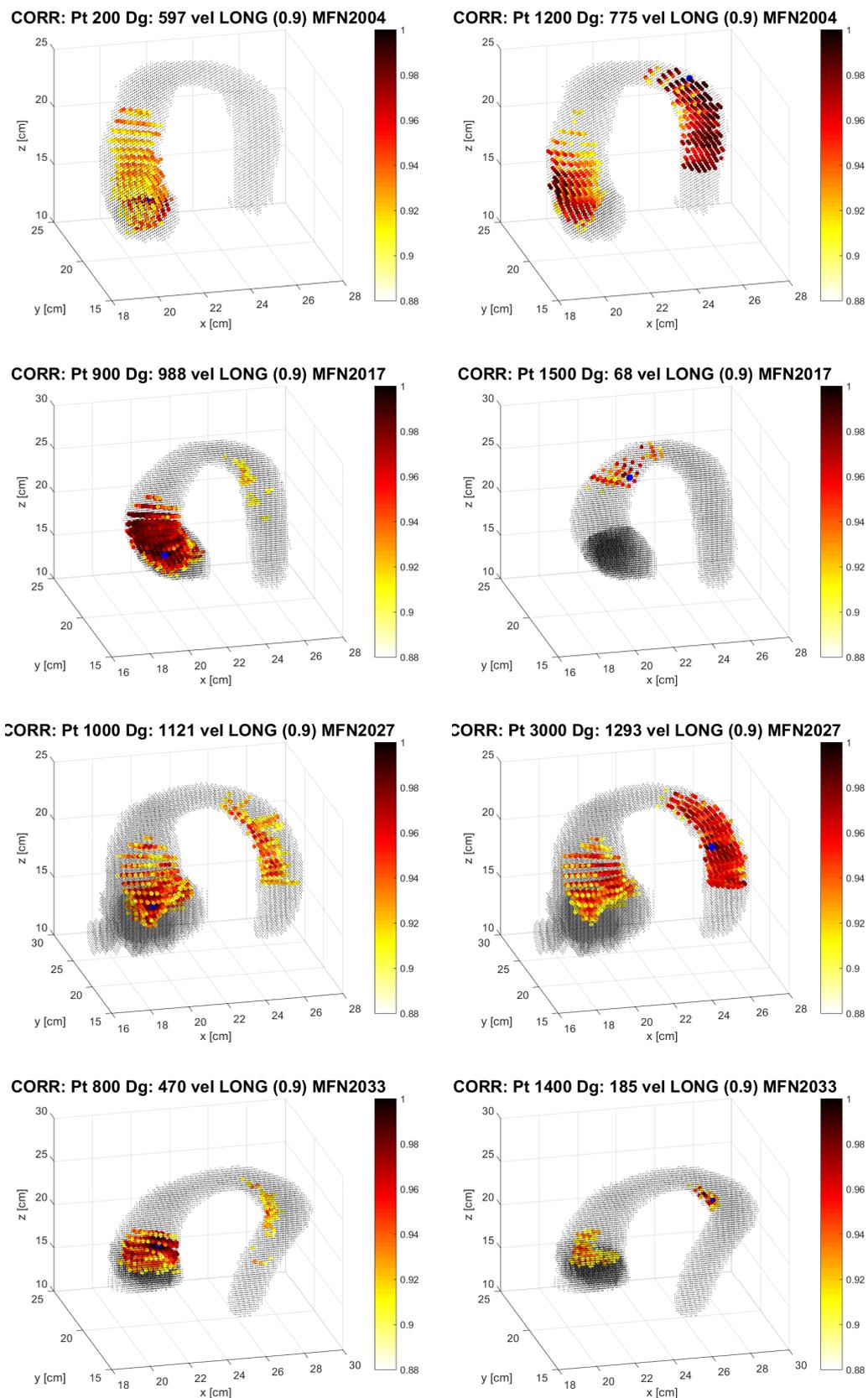


Figura 5.17: Primo vicinato ottenuto in seguito al calcolo della correlazione ('CORR:') tra le variabili vel_{LONG} , per la soglia di 0.9 ('(0.9)'). Si riportano le immagini di 4 pazienti MARFAN ('MFNXXXX'), per ognuno le immagini del vicinato di 2 punti P ('Pt XXX') di cui si indica anche il degree ('Dg: XXX'). La scala colore indica il valore di R_{ij} tra quel punto e il punto P, evidenziato in blu

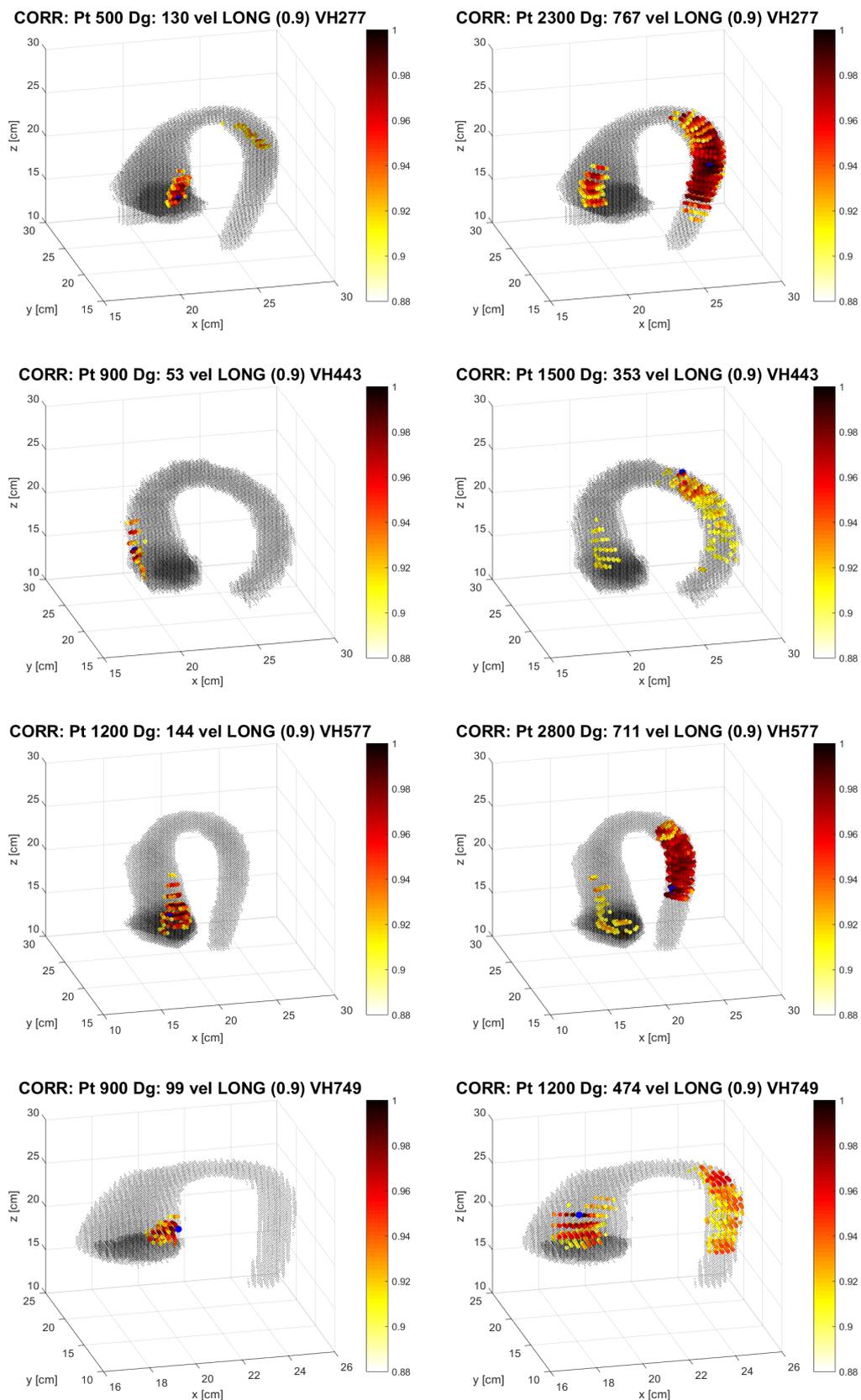


Figura 5.18: Primo vicinato ottenuto in seguito al calcolo della correlazione ('CORR:') tra le variabili vel_{LONG} , per la soglia di 0.9 ('(0.9)'). Si riportano le immagini di 4 pazienti BICUSPIDE ('VHXXX'), per ognuno le immagini del vicinato di 2 punti P ('Pt XXX') di cui si indica anche il degree ('Dg: XXX'). La scala colore indica il valore di R_{ij} tra quel punto e il punto P, evidenziato in blu

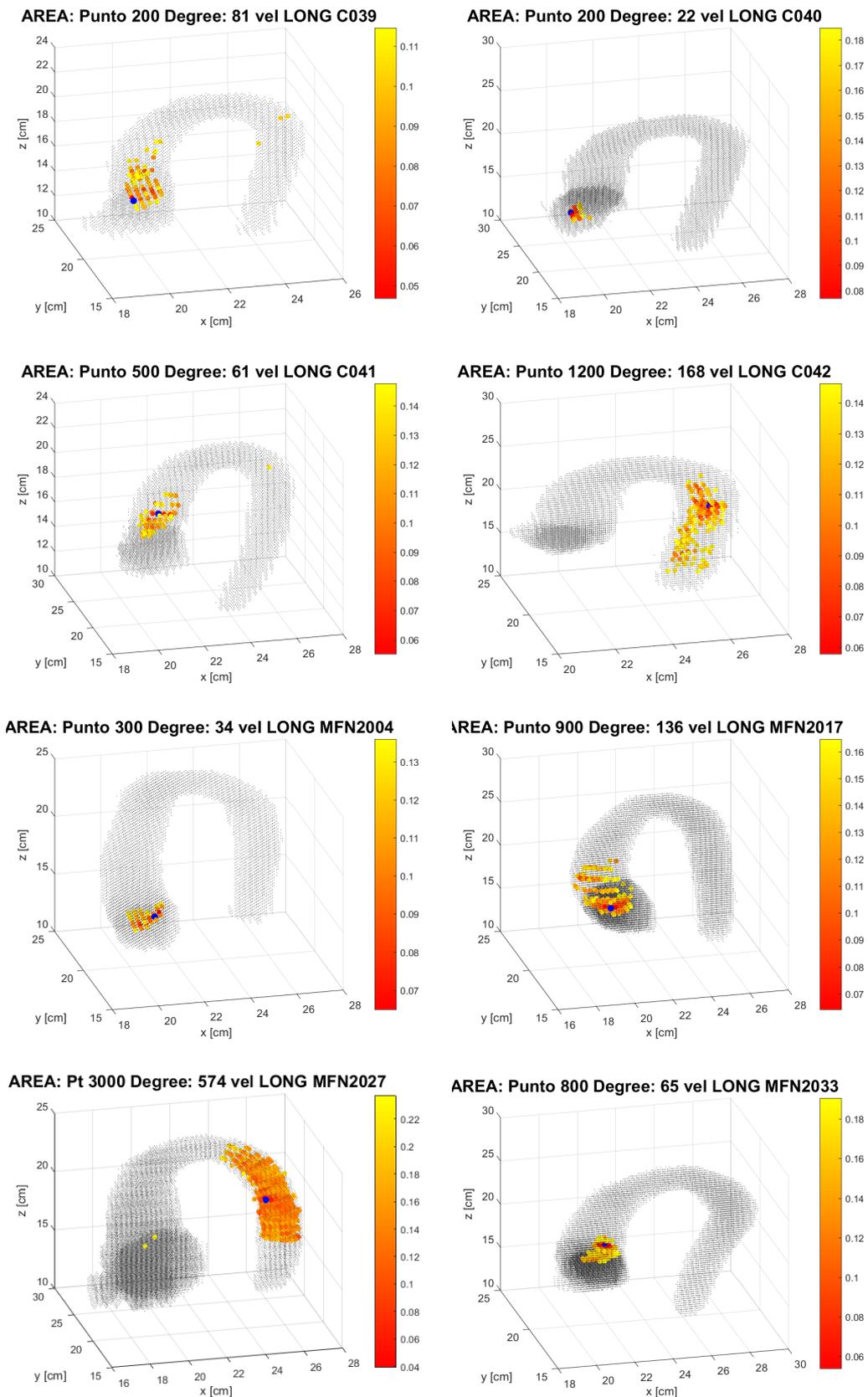


Figura 5.19: Primo vicinato di 4 pazienti SANI e 4 MARFAN ottenuto in seguito al calcolo della area relativa ('AREA:') tra le variabili vel_{LONG} , per la soglia del 5 percentile. La scala colore indica il valore di $Area_{ij}$ tra quel punto e il punto P, evidenziato in blu

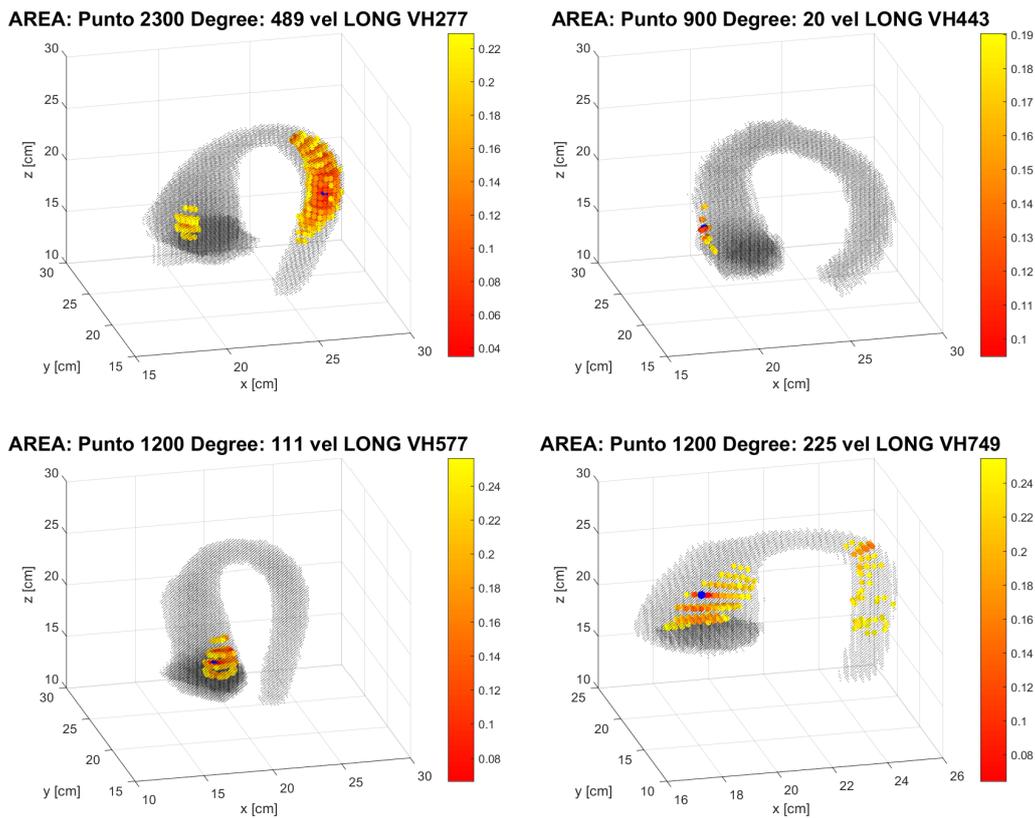


Figura 5.20: Primo vicinato di 4 pazienti BICUSPIDE ottenuto in seguito al calcolo della area relativa ('AREA:') tra le variabili vel_{LONG} , per la soglia del 5 percentile. La scala colore indica il valore di $Area_{ij}$ tra quel punto e il punto P , evidenziato in blu

Si osserva che i risultati del primo vicinato, sia quelli ottenuti con il calcolo della correlazione, sia quelli ottenuti con il calcolo dell'area relativa, sono migliori rispetto a tutti quelli ottenuti precedentemente in questo capitolo, in quanto il vicinato risulta molto fitto e i punti che lo costituiscono visivamente sono vicini tra di loro e non posizionati in modo casuale e sparso come appariva nelle immagini precedenti (vedi per esempio **Figure 5.1, 5.7, 5.3, 5.11**). Per questo motivo i risultati visionati a questo punto hanno permesso di passare allo step successivo, ovvero all'analisi vera e propria dei risultati delle reti, in modo da effettuare dei confronti e un'analisi di variabilità approfondita tra tutti i pazienti.

L'obiettivo di questo capitolo è quello di analizzare i dati di velocità, i quali sono stati filtrati e opportunamente modificati in base al nuovo sistema di riferimento. Si vuole in particolare far emergere eventuali similitudini e/o differenze tra i pazienti. Per fare ciò inizialmente si sono analizzate le distribuzioni di probabilità del degree, per poi passare all'analisi di variabilità vera e propria che prevede l'utilizzo di tre principali metriche ovvero il calcolo della differenza in valore assoluto tra le $P(k)$, il calcolo della differenza in valore assoluto tra le PDF (del degree) e l'applicazione del test di Kolmogorov Smirnov sulle distribuzioni del degree. In seguito si è eseguita un'analisi di sensitività sui risultati ottenuti dal filtraggio attraverso la media mobile. Successivamente si è passati a calcolare dei parametri specifici delle reti complesse per ogni paziente per visualizzarne eventuali differenze. Infine si è effettuato un confronto più dettagliato del degree di 9 pazienti scelti (3 per categoria), secondo diverse metriche.

6.1 Dati e parametri scelti

Da questo punto in avanti per analizzare i risultati ottenuti si sono utilizzati i dati di tutti e 21 i pazienti, ovvero 5 pazienti sani, il cui codice è del tipo $C0xx$, 5 pazienti Marfan, il cui codice è del tipo $MFN20xx$ e infine 11 pazienti bicuspide, il cui codice è del tipo $VHxxx$. Le due patologie nominate sono state descritte nel **Capitolo 3**. In particolare si dispone dei dati corrispondenti a 21 vasi sanguigni (uno per paziente: aorta). Di ciascuno di essi si sono ricavate le nuove componenti di velocità vel_A , vel_R , vel_L su 40 piani trasversali alla centerline, come spiegato nel **Paragrafo 4.8**. In particolare si è selezionata la variabile $Vel_{Long}(t)$ per tutti i pazienti perchè ritenuta

la più significativa, in quanto è la componente in direzione del flusso sanguigno. A partire da questa variabile temporale si è utilizzato lo strumento delle correlazioni lineari per ricavare la matrice di adiacenza A_{ij} (**Paragrafo 4.4**). Per un'analisi dei risultati il più dettagliata possibile si sono utilizzate 6 diverse soglie sul coefficiente di correlazione ($R_s =$ coefficiente di correlazione soglia):

1. soglia $R_s = 0.80$;
2. soglia $R_s = 0.85$;
3. soglia $R_s = 0.90$;
4. soglia $R_s = 0.95$;
5. soglia $R_s =$ coefficiente di correlazione corrispondente al 90° percentile;
6. soglia $R_s =$ coefficiente di correlazione corrispondente al 95° percentile;

6.2 Distribuzioni di Probabilità

Per il successivo studio di variabilità la variabile di interesse è il degree dei nodi (vedi **Paragrafo 2.3.2**) e in particolare si considera, per ogni rete, la distribuzione di tutti i valori di degree. Per visualizzare analiticamente le caratteristiche di questa variabile si è scelto di utilizzare lo strumento statistico delle distribuzioni di probabilità.

6.2.1 PDF del degree (K)

In un primo momento si sono ricavate le *PDF* delle distribuzioni dei valori di degree per ogni paziente. Si sono valutate a questo scopo 2 soglie: R corrispondente al 90° percentile e R pari a 0.90. Si riportano nelle figure le suddette distribuzioni di probabilità. Nell'Appendice si sono riportate tutte le *PDF* relative alle soglie rimanenti (A.2). Si osserva che le *PDF* dei pazienti sani della soglia 0.90 (**Figura 6.11**) sono simili soltanto in 3 pazienti su 5, presentando una densità di probabilità inferiore nella zona intermedia di degree. Invece il paziente C039 presenta una *PDF* con andamento crescente, con una densità di probabilità maggiore al massimo degree. Il paziente C040 invece presenta una *PDF* con andamento circa opposto rispetto alla precedente. Per quanto riguarda i pazienti Marfan non si evidenziano particolari similitudini tra le *PDF* alla soglia di 0.90. Infine le *PDF* dei pazienti bicuspidi (**Figura 6.12**) a questa prima soglia mostrano una densità di probabilità in cui si riconoscono delle similitudini tra i vari pazienti. In particolare mostrano un andamento della *PDF* bimodale, in alcuni pazienti in modo più evidente di altri.

Passando ad esaminare invece le figure relative alla soglia in percentile (Figure 6.3, 6.4) si osserva che le PDF dei pazienti sani sono più simili tra loro con un andamento perlopiù decrescente, mentre i Marfan risultano avere distribuzioni sempre più differenti. Nel caso infine dei bicuspidi la caratteristica di bimodalità delle PDF risulta meno evidente in quanto viene mantenuta soltanto da alcuni pazienti (VH443, VH277, VH577, VH749).

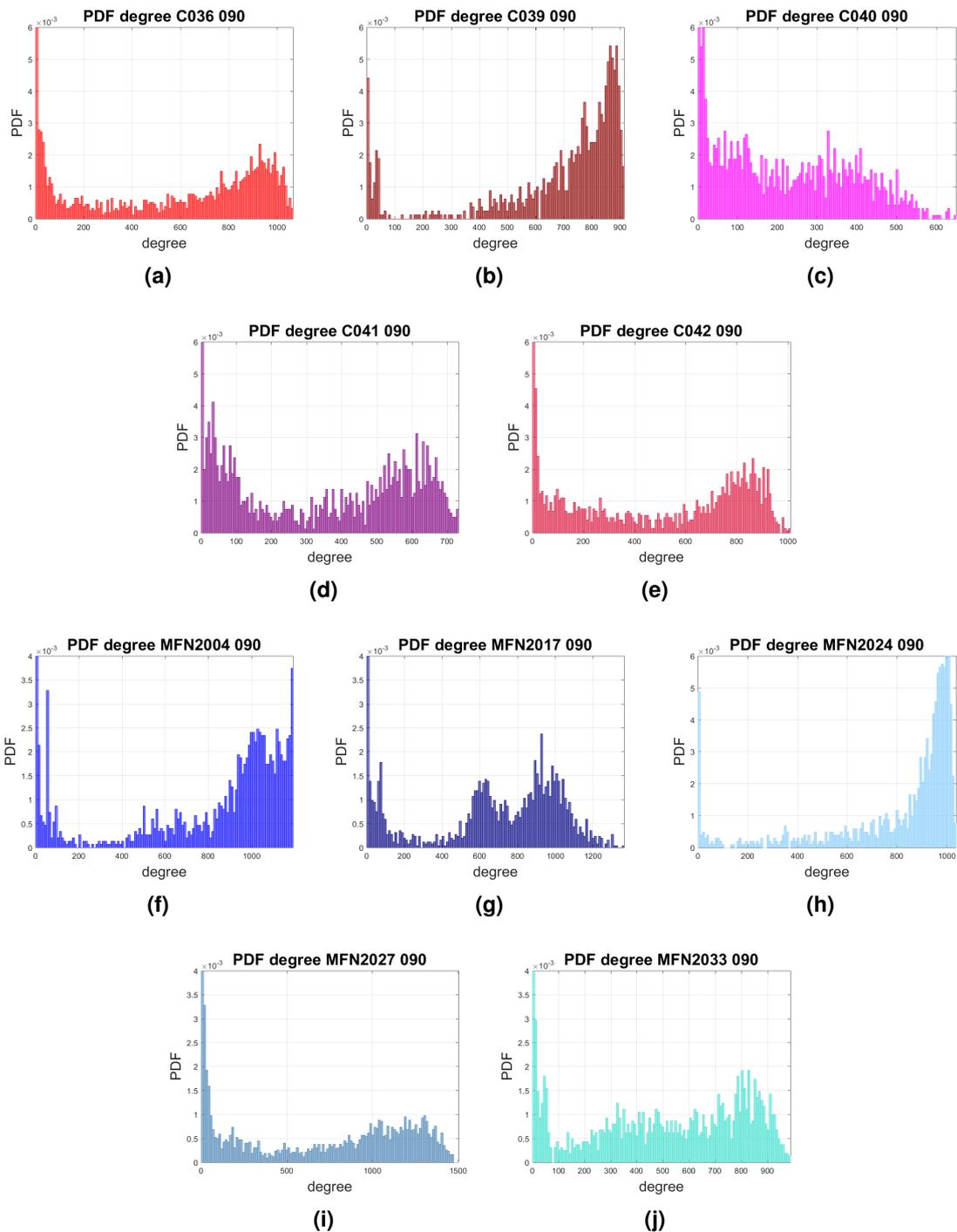


Figura 6.1: PDF del degree alla soglia di 0.90 per tutti i pazienti sani (a,b,c,d,e) e marfan(f,g,h,i,j)

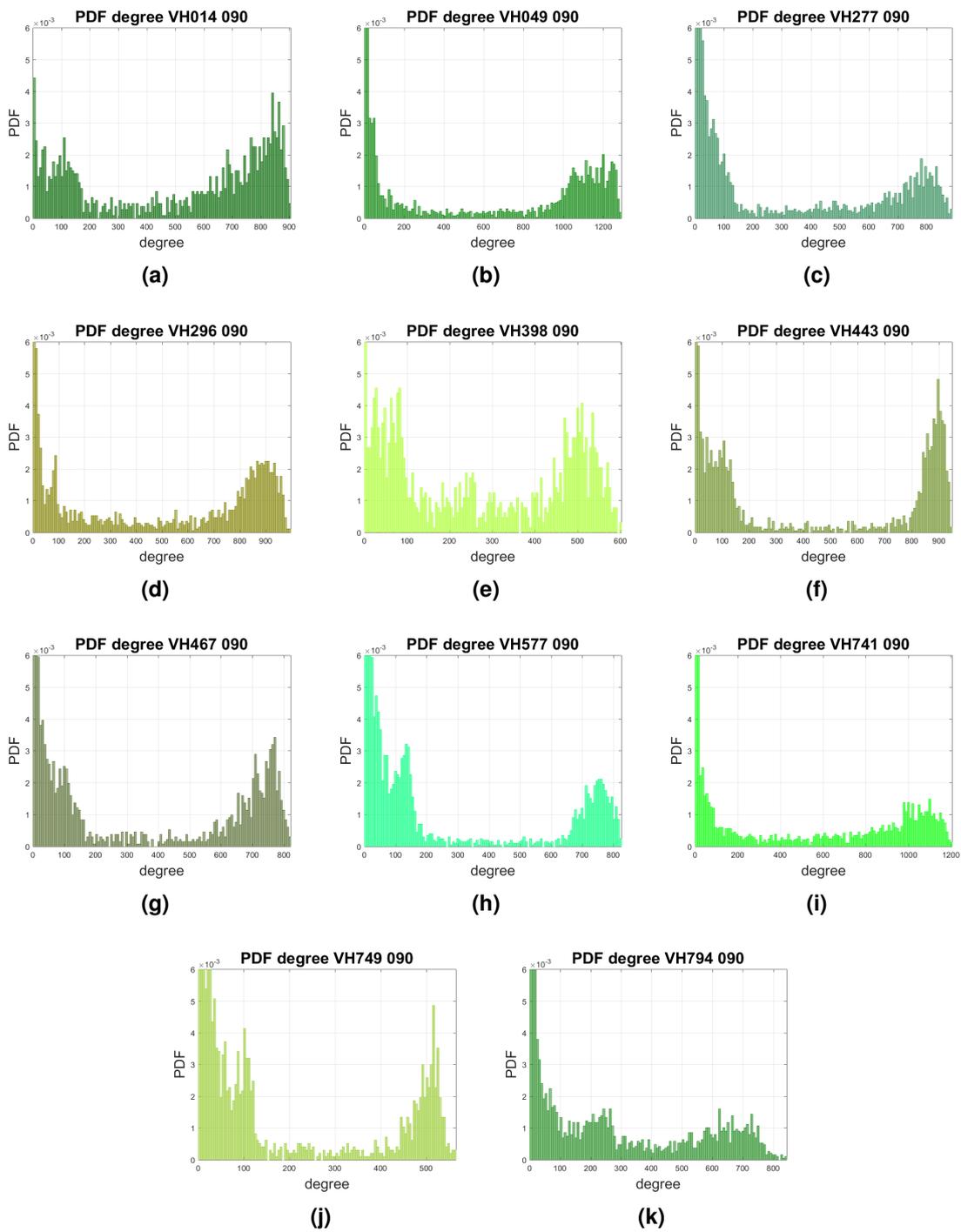


Figura 6.2: PDF del degree alla soglia di 0.90, per tutti e 11 i pazienti bicuspide

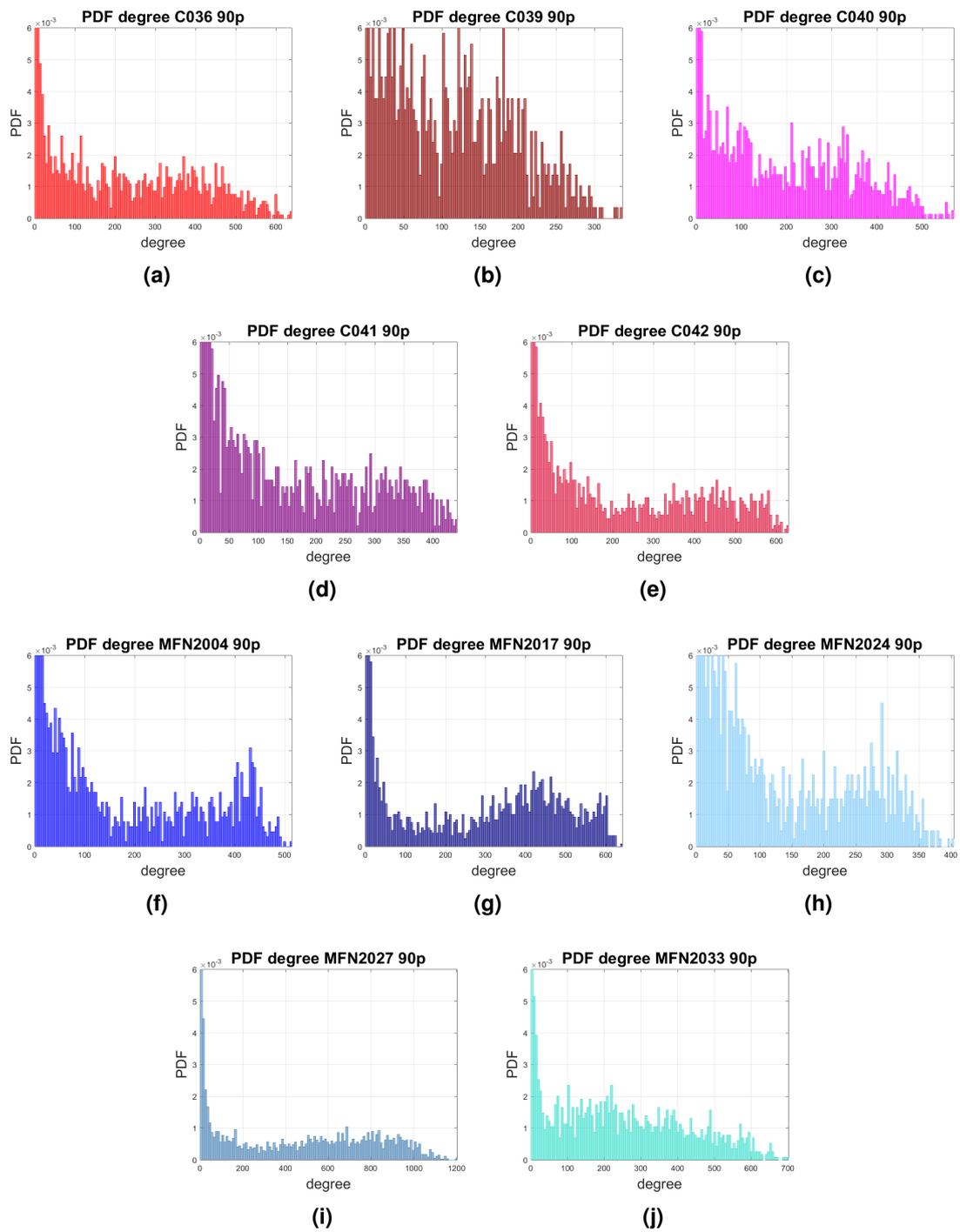


Figura 6.3: PDF del degree alla soglia alla soglia del 90° percentile, pazienti sani (a,b,c,d,e), Marfan(f,g,h,i,j)

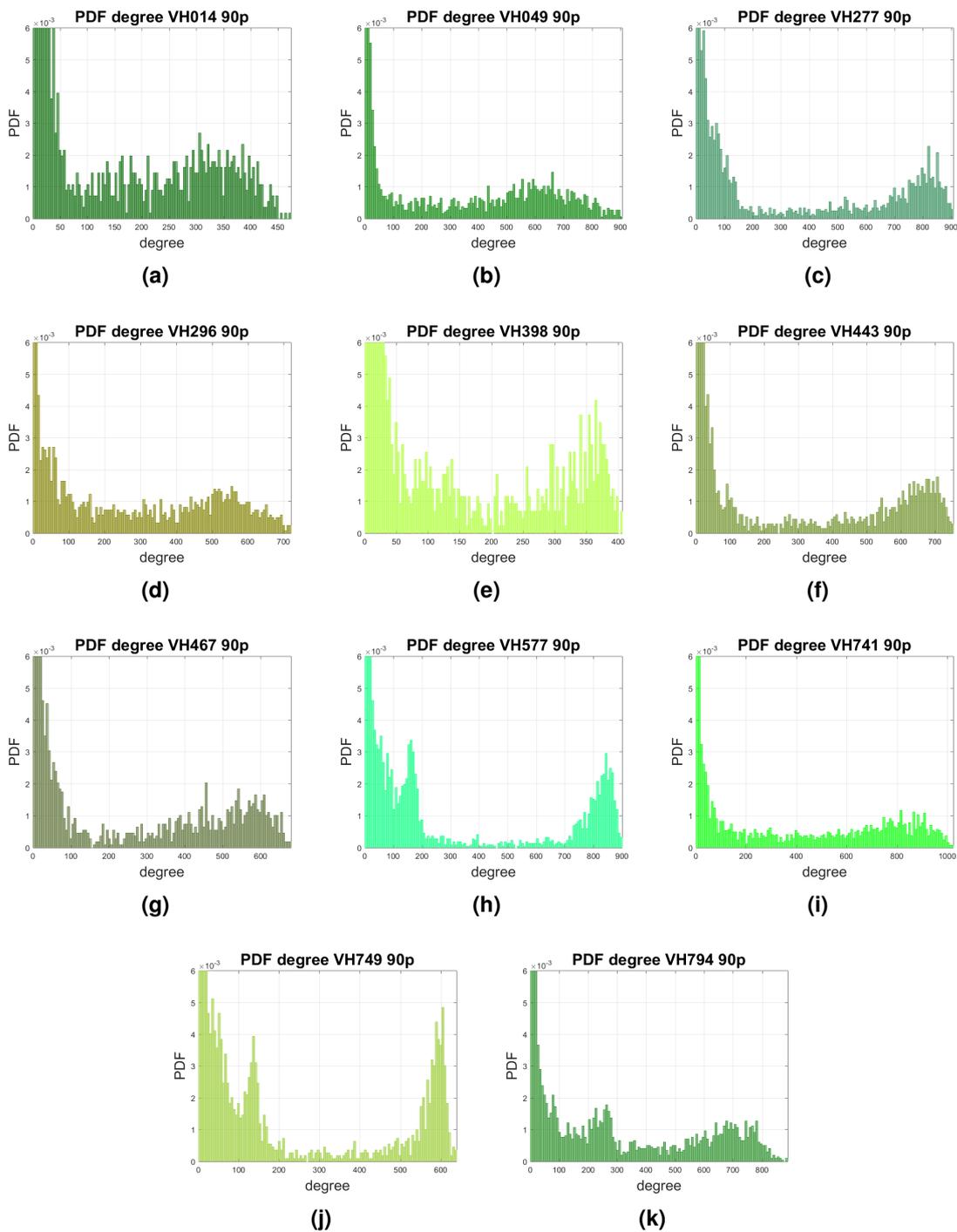


Figura 6.4: PDF del degree alla soglia del 90° percentile, pazienti bicuspid

6.2.2 Funzione di probabilità cumulata

In un secondo momento si è passati a valutare le distribuzioni cumulate della variabile di interesse. La funzione di ripartizione, o funzione di probabilità cumulata (CDF) è la funzione che definisce la probabilità che una variabile casuale X assuma valori minori o uguali a un dato valore x . Per questo studio si è ritenuto importante

però valutare la funzione di probabilità complementare a CDF , ovvero la funzione definita come $1-CDF$, che riporta quindi la probabilità che una variabile X assuma valori maggiori o uguali a un dato valore x . Dal momento che la variabile di nostro interesse è il degree (K) la suddetta distribuzione di probabilità si chiama $P(k)$. Si riportano nella **Figura 6.6** le curve sovrapposte della stessa categoria di pazienti per la medesima soglia. Si sono inizialmente calcolate le $P(k)$ in forma lineare, logaritmica e semilogaritmica, ma, essendo che queste ultime due rappresentazioni non aggiungono nessun tipo di informazione si riportano le $P(k)$ in forma lineare (**Figura 6.6**). Si mostrano nella **Figura 6.5** comunque le distribuzioni cumulate in forma logaritmica e semilogaritmica di un solo paziente.

Successivamente si sono riportate nella **Figura 6.7** le stesse distribuzioni $P(k)$ con degree normalizzato rispetto al valore massimo, in modo che gli assi X e Y siano i medesimi per tutte le curve riportate.

In generale si osserva che le $P(k)$ dei pazienti sani e dei pazienti Marfan sono abbastanza simili, non si evidenziano infatti particolari differenze tra le categorie, né particolari similitudini tra pazienti della medesima categoria. Invece le curve $P(k)$ dei pazienti bicuspidi evidenziano un andamento a doppio ginocchio con un tratto intermedio piuttosto piatto che si mantiene in generale anche all'aumentare della soglia. In realtà questa caratteristica non è presente in tutti i pazienti bicuspidi, infatti alcuni come il $VH014$ e il $VH049$ perdono questa caratteristica nelle $P(k)$ a soglia maggiore di 0.90, cioè mantengono il primo ginocchio ma perdono il secondo, diventando più simili alle curve dei pazienti sani. Si nota inoltre che se la soglia è in percentile le $P(k)$ si somigliano molto, ovvero le differenze diminuiscono sia tra una categoria e un'altra sia all'interno della stessa categoria. Si osserva inoltre che laddove è presente una $P(k)$ a doppio ginocchio la corrispondente PDF del degree risulta bimodale (**Figure 6.12 e 6.4**).

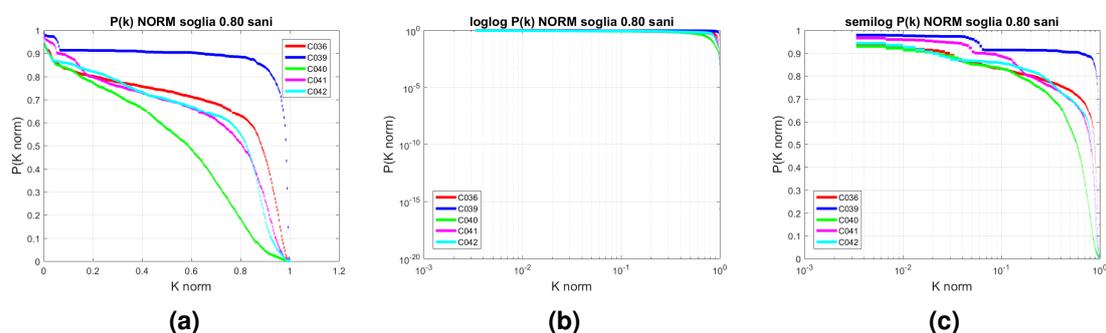


Figura 6.5: $P(k)$ dei pazienti sani in forma aritmetica, logaritmica e semilogaritmica, alla soglia di 0.80

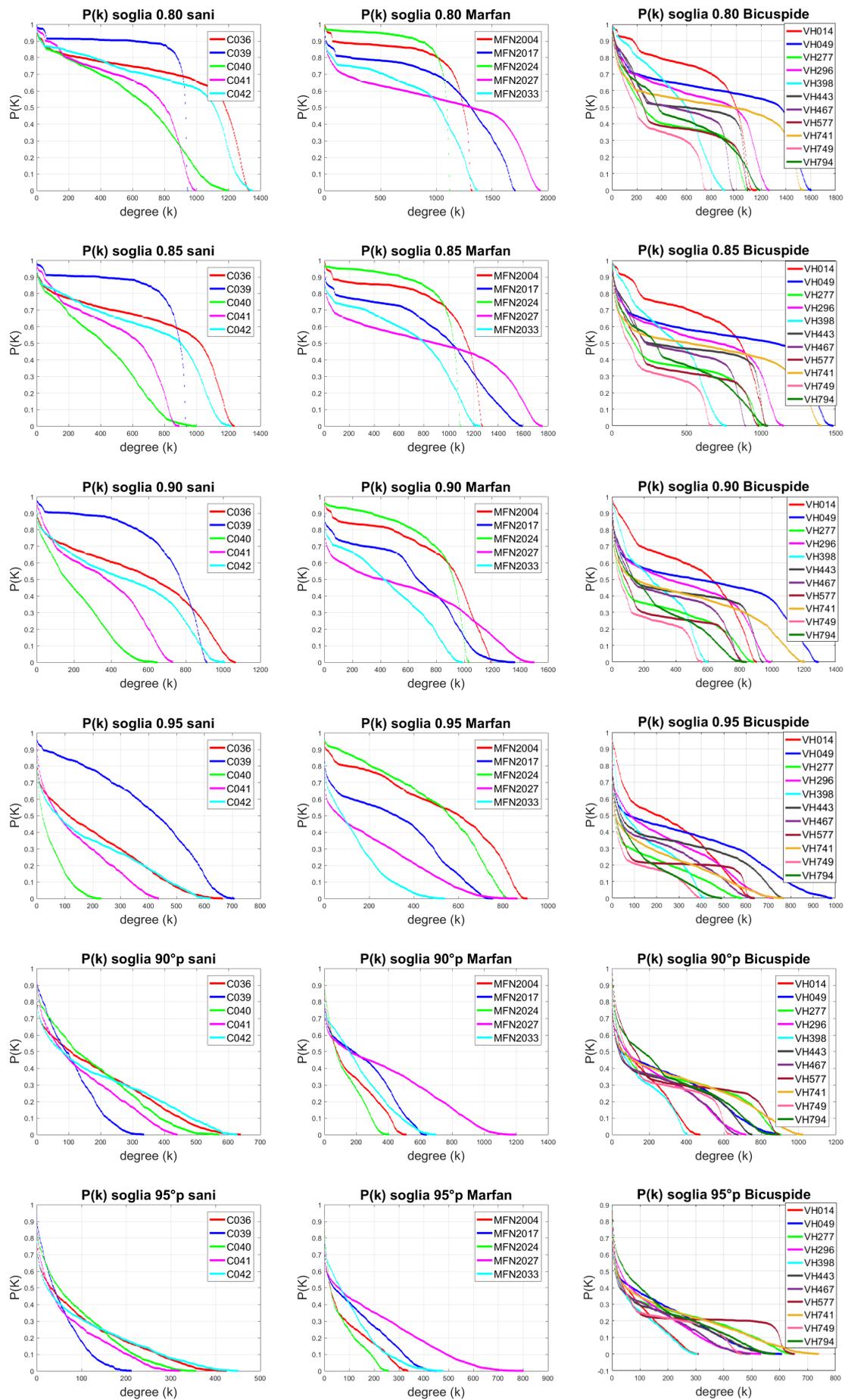


Figura 6.6: $P(k)$ suddivise per categoria, ogni riga corrisponde a una soglia sul coefficiente di correlazione

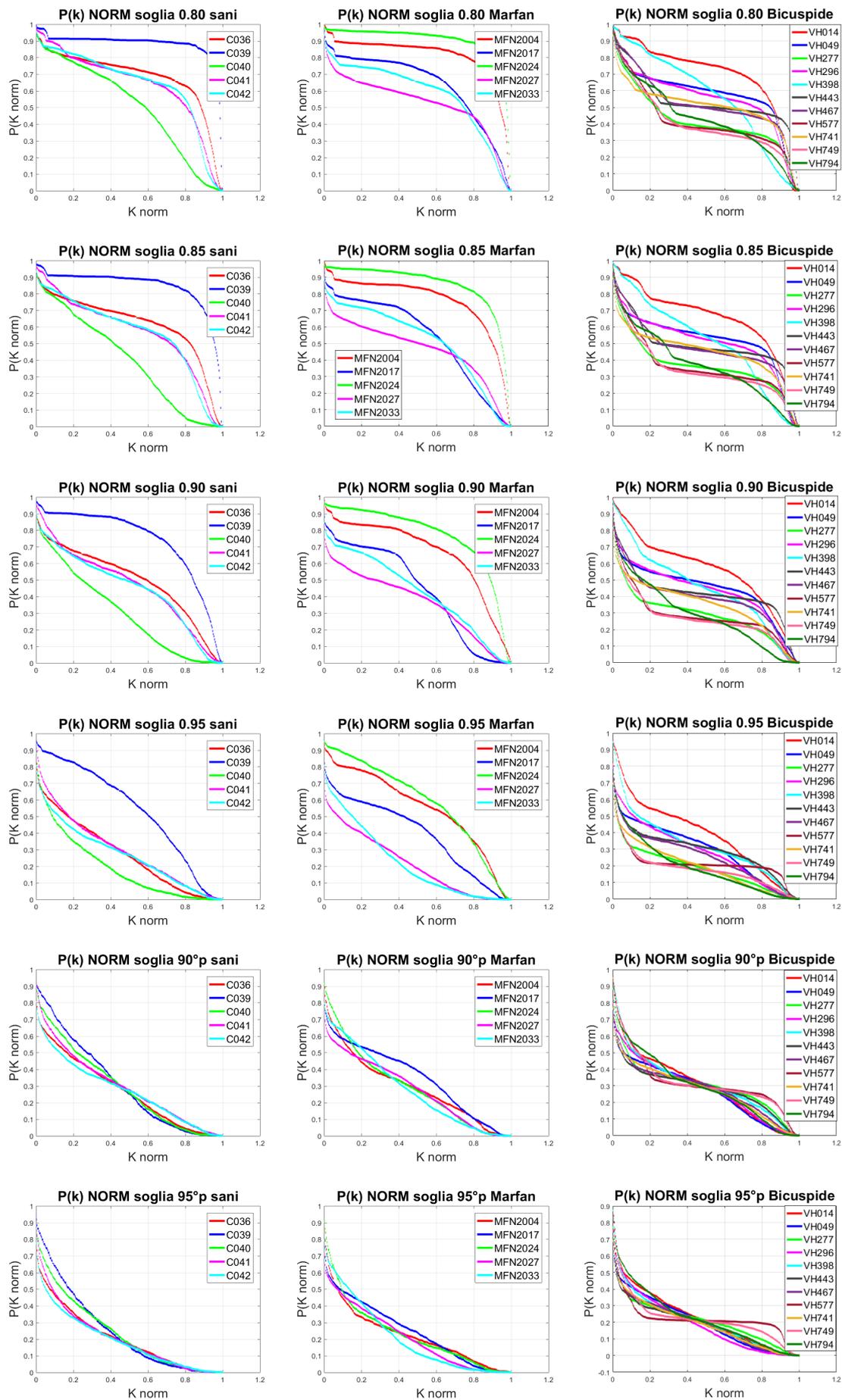


Figura 6.7: $P(k)$ normalizzate suddivise per categoria, ogni riga corrisponde a una soglia sul coefficiente di correlazione

6.3 Variabilità

Dopo aver calcolato e riportato tutte le distribuzioni di probabilità dei pazienti si è passati a un'analisi più dettagliata dei risultati, ovvero all'analisi della variabilità tra i pazienti della stessa classe, intraclasse, e della variabilità tra pazienti di classi diverse, interclasse. Si ricorda che le classi dei pazienti sono 3: i sani, i Marfan e i Bicuspide. Quello che ci si aspetterebbe di trovare è una variabilità interclasse maggiore di quella intraclasse. Per testare questo tipo di relazione si sono testati tre principali metodi:

1. Differenza delle $P(k)$ in valore assoluto;
2. Differenza delle PDF del degree in valore assoluto;
3. Test di Kolmogorov Smirnov sul degree (p-value);

6.3.1 Metodo 1: differenza delle $P(k)$ normalizzate

Questo primo metodo permette di calcolare la differenza delle $P(k)$ in valore assoluto, sfruttando le $P(k)$ ricavate normalizzando il degree (K) in modo che gli assi siano gli stessi per tutte le curve. Questo è stato fatto per ognuna delle 6 soglie scelte. In particolare il calcolo è stato effettuato tra tutte le coppie di pazienti, sia coppie di pazienti all'interno della stessa classe (sani con sani, Marfan con Marfan, etc..) sia coppie di pazienti di classi diverse (sani con Marfan, Bicuspide con sani, etc..) esplorando tutte le possibilità. Quindi avendo N pazienti a disposizione, dove in questo caso N è pari a 21, le possibilità di confronto sono $\frac{N \cdot (N - 1)}{2}$, escludendo i confronti tra un paziente e sé stesso, in cui la variabilità riulterà chiaramente pari a 0. Le $P(k)$ sono state calcolate normalizzando tutti i K rispetto al suo valore massimo in modo che sull'asse delle x i valori di K vadano da 0 a 1 (**Figure 6.2 e 6.3**). Per semplicità di confronto si mostrano inoltre delle tabelle riassuntive (**Figura 6.1**), che evidenziano la media dei valori di variabilità intra e inter classe, con l'aiuto dei colori che rendono più immediata l'associazione visiva con i gruppi della tabella di partenza. Esiste una tabellina delle medie per ogni tabella di variabilità, per cui si riportano 6 tabelle della media in totale. Osservando i risultati della variabilità calcolata in termini di differenza tra le $P(k)$ normalizzate in generale non si osservano differenze significative, se non nella categoria di confronto tra i pazienti bicuspide ($Vh - Vh$) in cui le differenze sono piuttosto basse, per cui è sensato dedurre che in media le curve $P(k)$ normalizzate dei pazienti bicuspide sono quelle che si somigliano maggiormente. Mentre all'interno della categoria dei sani la variabilità è piuttosto elevata, analogamente alla categoria Marfan: le differenze sono in media le stesse rispetto a quelle risultanti dal confronto tra pazienti di diversi gruppi. Se invece osserviamo i valori medi risultanti delle tabelle relative alle soglie in percentile

(Figura 6.1 (e),(f)) le differenze diminuiscono notevolmente e la variabilità risulta molto simile per tutte e sei le categorie messe in relazione. Si riportano soltanto le tabelle totali di 2 soglie (0,9 e 90° percentile), le altre tabelle si possono comunque visualizzare nell'Appendice (A.4).

Tabella 6.1: Tabelle della media dei valori di differenza tra le Pk: una tabella per ogni soglia

(a)				(b)			
Diff P(k) - soglia 0,8				Diff P(k) - soglia 0,85			
relazione	media	relazione	media	relazione	media	relazione	media
Sani - Sani	49,10	Sani - Mfn	48,14	Sani - Sani	57,43	Sani - Mfn	53,16
Mfn - Mfn	59,00	Mfn - Vh	63,24	Mfn - Mfn	63,48	Mfn - Vh	63,77
Vh - Vh	37,64	Vh - Sani	60,16	Vh - Vh	37,40	Vh - Sani	59,90

(c)				(d)			
Diff P(k) - soglia 0,9				Diff P(k) - soglia 0,95			
relazione	media	relazione	media	relazione	media	relazione	media
Sani - Sani	55,43	Sani - Mfn	53,39	Sani - Sani	44,47	Sani - Mfn	52,63
Mfn - Mfn	65,44	Mfn - Vh	62,16	Mfn - Mfn	65,58	Mfn - Vh	57,36
Vh - Vh	34,65	Vh - Sani	52,38	Vh - Vh	26,83	Vh - Sani	37,47

(e)				(f)			
Diff P(k) - soglia 90p				Diff P(k) - soglia 95p			
relazione	media	relazione	media	relazione	media	relazione	media
Sani - Sani	12,85	Sani - Mfn	13,03	Sani - Sani	10,74	Sani - Mfn	11,63
Mfn - Mfn	14,94	Mfn - Vh	18,55	Mfn - Mfn	12,20	Mfn - Vh	14,60
Vh - Vh	12,88	Vh - Sani	20,59	Vh - Vh	11,66	Vh - Sani	16,00

Tabella 6.2: Tabella di variabilità: differenza tra le Pk normalizzate, soglia 0.9

Soglia: 0,90	SANI (COXX)					MARFANI (MENZOXX)					BICUSPIDE (VHXXX)										
	36	39	40	41	42	04	17	24	27	33	014	049	277	296	398	443	467	577	741	749	794
DIFTRA P(K)	36	39	40	41	42	04	17	24	27	33	014	049	277	296	398	443	467	577	741	749	794
S	0	72,42	57,84	13,24	14,26	50,89	25,47	81,45	39,47	21,13	17,59	20,99	62,43	21,05	20,37	35,91	34,54	63,12	44,86	68,21	62,48
A	0	0	130,26	81,53	86,43	21,89	91,16	9,26	111,90	93,55	54,85	88,54	134,84	92,32	87,21	96,58	105,88	135,38	117,28	140,53	134,85
N	0	0	0	48,73	43,83	108,72	39,28	139,28	29,05	38,17	75,42	48,92	34,29	43,43	43,05	45,91	38,05	37,57	34,02	36,58	18,77
I	41	0	0	0	5,75	59,99	22,45	90,55	30,37	13,02	26,70	23,13	53,32	20,90	8,64	35,87	32,35	56,21	36,37	59,21	53,32
M	04	0	0	0	0	64,89	21,71	95,45	25,53	10,03	31,60	19,35	49,76	17,15	9,04	32,22	28,96	53,34	33,28	55,78	48,46
A	17	0	0	0	0	69,62	30,93	90,36	72,02	33,88	67,00	113,30	70,79	65,82	75,43	84,34	113,85	95,75	119,00	113,31	46,43
R	24	0	0	0	0	100,18	31,48	120,92	102,58	63,91	97,56	143,86	101,34	96,24	105,60	114,90	144,40	126,30	149,55	143,87	14,87
F	27	0	0	0	0	18,34	57,07	23,36	26,89	19,58	24,69	24,95	18,12	33,44	13,54	33,71	24,51	24,51	24,51	24,51	24,51
A	33	0	0	0	0	38,72	24,88	42,80	20,54	12,71	33,31	28,10	47,50	27,45	49,21	41,56	41,56	41,56	41,56	41,56	41,56
N	014	0	0	0	0	33,71	80,01	37,49	32,37	45,34	51,05	80,55	62,45	85,70	80,01	80,01	80,01	80,01	80,01	80,01	80,01
B	049	0	0	0	0	46,32	5,92	21,51	17,40	18,35	47,12	28,74	52,11	46,43	46,43	46,43	46,43	46,43	46,43	46,43	46,43
I	277	0	0	0	0	42,54	47,89	38,30	28,96	11,10	18,50	9,57	16,96	16,96	16,96	16,96	16,96	16,96	16,96	16,96	16,96
C	296	0	0	0	0	16,70	16,15	14,83	43,56	24,98	48,35	42,69	42,69	42,69	42,69	42,69	42,69	42,69	42,69	42,69	42,69
U	398	0	0	0	0	29,76	25,62	50,73	31,01	53,70	47,54	47,54	47,54	47,54	47,54	47,54	47,54	47,54	47,54	47,54	47,54
S	443	0	0	0	0	9,58	39,05	20,74	44,11	39,16	39,16	39,16	39,16	39,16	39,16	39,16	39,16	39,16	39,16	39,16	39,16
P	467	0	0	0	0	29,64	11,74	34,71	29,80	29,80	29,80	29,80	29,80	29,80	29,80	29,80	29,80	29,80	29,80	29,80	29,80
I	557	0	0	0	0	23,45	5,54	19,21	19,21	19,21	19,21	19,21	19,21	19,21	19,21	19,21	19,21	19,21	19,21	19,21	19,21
D	741	0	0	0	0	24,99	23,55	23,55	23,55	23,55	23,55	23,55	23,55	23,55	23,55	23,55	23,55	23,55	23,55	23,55	23,55
E	749	0	0	0	0	18,30	18,30	18,30	18,30	18,30	18,30	18,30	18,30	18,30	18,30	18,30	18,30	18,30	18,30	18,30	18,30
794	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

6.3.2 Metodo 2: differenza delle PDF

A questo punto si è calcolata la variabilità tra i pazienti per mezzo di un secondo metodo, ovvero il calcolo della differenza delle *PDF* in termini di densità di probabilità, andando a ricavare la differenza in valore assoluto tra le *PDF* del degree di tutti i pazienti. In particolare il range di *K* è diverso per ogni paziente quindi quando si effettua il calcolo della differenza delle *PDF* la si considera uguale a zero nell'intervallo in cui questa non esiste. Per questo motivo la massima differenza che può esserci tra le *PDF* è pari a 2. Anche in questo caso si riportano due tabelle totali (**Table 6.5 e 6.6**, relative alla soglia di 0.90 e di 90° percentile) e tutte e 6 le tabelle riassuntive relative alla media (**Table 6.4**). Le altre tabelle si possono comunque visualizzare nell'Appendice A.4.

Tabella 6.4: Media dei valori di differenza tra le PDF

Diff PDF - soglia 0,8				Diff PDF - soglia 0,85			
<i>relazione</i>	<i>media</i>	<i>relazione</i>	<i>media</i>	<i>relazione</i>	<i>media</i>	<i>relazione</i>	<i>media</i>
Sani - Sani	1,48	Sani - Mfn	1,55	Sani - Sani	1,42	Sani - Mfn	1,45
Mfn - Mfn	1,52	Mfn - Vh	1,51	Mfn - Mfn	1,40	Mfn - Vh	1,42
Vh - Vh	1,28	Vh - Sani	1,47	Vh - Vh	1,19	Vh - Sani	1,37
Diff PDF - soglia 0,9				Diff PDF - soglia 0,95			
<i>relazione</i>	<i>media</i>	<i>relazione</i>	<i>media</i>	<i>relazione</i>	<i>media</i>	<i>relazione</i>	<i>media</i>
Sani - Sani	1,22	Sani - Mfn	1,28	Sani - Sani	0,98	Sani - Mfn	1,07
Mfn - Mfn	1,20	Mfn - Vh	1,26	Mfn - Mfn	1,10	Mfn - Vh	1,04
Vh - Vh	1,04	Vh - Sani	1,17	Vh - Vh	0,81	Vh - Sani	0,92
Diff PDF - soglia 90p				Diff PDF - soglia 95p			
<i>relazione</i>	<i>media</i>	<i>relazione</i>	<i>media</i>	<i>relazione</i>	<i>media</i>	<i>relazione</i>	<i>media</i>
Sani - Sani	0,79	Sani - Mfn	0,83	Sani - Sani	0,62	Sani - Mfn	0,66
Mfn - Mfn	0,89	Mfn - Vh	0,93	Mfn - Mfn	0,71	Mfn - Vh	0,72
Vh - Vh	0,89	Vh - Sani	0,93	Vh - Vh	0,68	Vh - Sani	0,74

Tabella 6.6: Tabella totale della differenza tra tutte le PDF, per ogni coppia di pazienti: soglia 90° percentile

Soglia 90°	SANI (COX)					MARFAN (MFN20XX)					BICUSPIDE (VHXX)										
	DIFF	TRA	PDF			04	17	24	27	33	014	049	277	296	398	443	467	577	741	749	794
36	0	1,02	0,73	0,74	0,62	0,72	0,67	0,89	0,96	0,69	0,85	0,86	1,03	0,80	0,90	0,87	0,81	1,12	0,89	0,99	0,90
39	0	0	0,88	0,79	1,01	0,88	1,20	0,73	1,28	1,00	0,94	1,25	1,09	1,11	0,95	1,16	1,13	0,96	1,23	0,99	1,07
40	0	0	0	0,61	0,75	0,64	0,83	0,72	1,06	0,78	0,75	1,04	1,04	0,90	0,81	1,05	0,94	1,04	1,06	1,02	0,90
41	0	0	0	0	0,76	0,64	0,91	0,64	1,06	0,84	0,61	1,01	0,94	0,90	0,67	0,99	0,87	0,93	0,99	0,91	0,81
42	0	0	0	0	0	0,69	0,60	0,86	0,86	0,68	0,86	0,75	0,93	0,69	0,90	0,78	0,65	1,06	0,83	0,88	0,87
04	0	0	0	0	0	0	0,77	0,73	1,01	0,80	0,76	0,94	0,95	0,82	0,81	0,95	0,84	1,02	0,96	0,94	0,92
17	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0,64	0,96	0,74	1,12	0,68	1,02	0,80	0,71	1,24	0,86	1,03	0,97
24	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0,92	0,77	1,13	0,99	1,01	0,78	1,06	1,00	0,96	1,13	0,99	0,93
27	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0,89	1,16	0,66	0,87	0,73	1,18	0,77	0,80	1,06	0,61	1,10	0,90
33	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0,94	0,84	1,14	1,14	0,72	1,00	0,87	0,81	1,19	0,90	1,05	0,97
014	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1,05	1,02	1,01	1,04	0,93	0,98	1,08	1,01	1,01	0,87
049	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0,84	0,68	1,07	0,60	0,67	1,07	0,63	0,98	0,80
277	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0,95	0,97	0,86	0,88	0,73	0,74	0,86	0,76
296	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1,04	0,68	0,63	1,15	0,77	0,92	0,88
398	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1,03	0,94	0,97	1,10	0,98	0,98	0,88
443	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0,65	1,10	0,71	0,93	0,82
467	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1,09	0,77	0,79	0,84
577	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0,99	0,93	0,86
741	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1,04	0,83
749	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0,89
794	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0,89

6.3.3 Metodo 3: test di Kolmogorov Smirnov

Si è successivamente effettuato il test di Kolmogorov Smirnov sui valori di degree (K) di tutti i pazienti, per ogni soglia utilizzata per il calcolo della correlazione (0.8, 0.85, 0.9, 0.95, 95° percentile). Il test di Kolmogorov-Smirnov è un test non parametrico che verifica la forma delle distribuzioni campionarie. Può essere utilizzato per confrontare un campione con una distribuzione di riferimento oppure per confrontare due campioni. In questo caso si utilizza per il secondo scopo. Infatti il test consente di stabilire se due campioni provengono da due popolazioni aventi la medesima legge di probabilità. Il test viene effettuato con un livello di significatività α del 5%. In particolare il test restituisce due parametri:

- h : Risultato del test d'ipotesi (1 | 0)
 - se $h = 1$ rigetto l'ipotesi nulla, ovvero i due campioni messi a confronto non appartengono alla stessa distribuzione.
 - se $h = 0$ accetto l'ipotesi nulla, ovvero i due campioni appartengono alla stessa distribuzione;
- p -value: valore scalare compreso tra 0 e 1, più il p -value è piccolo più i due campioni sono differenti

Sono state messe a confronto tutte le coppie di pazienti, sia pazienti all'interno della stessa classe (sani con sani, Marfan con Marfan, etc..) sia pazienti di classi diverse (sani con Marfan, Bicuspidi con sani, etc..). Il test ha confermato che ogni coppia di campioni confrontata appartiene a distribuzioni differenti (ad eccezione del confronto tra un paziente e sé stesso). Il p - *value* è il parametro che è stato riportato nelle tabelle nelle **Figure 6.7 e 6.8**. Anche in questo caso, come per il metodo 1 la variabilità minore la si nota in generale nella categoria $Vh - Vh$, ma anche nella categoria *sani-marfan* che quindi indica in media una certa somiglianza tra le distribuzioni dei degree tra i casi sani e i casi marfan da una parte e tra i pazienti bicuspidi dall'altra. In realtà i valori di p -value sono molto bassi in tutti i casi per cui è giusto assumere che tutti i campioni confrontati (distribuzioni di degree) non appartengono alla stessa distribuzione. Come nel caso della differenza tra le $P(k)$ vengono qui riportate soltanto due tabelle su 6, ovvero quelle relative alle soglie 0.9 e 90° percentile (**Figure 6.7 e 6.8**). D'altro canto vengono mostrate tutte e 6 le tabelle riassuntive relative alla media dei p - *value* delle tabelle di Kolmogorov Smirnov. Le altre tabelle si possono comunque visualizzare nell'Appendice A.4.

Tabella 6.9: Tabelle della media dei valori di *p-value*: una tabella per ogni soglia

KS degree - soglia 0,8				KS degree - soglia 0,85			
relazione	media	relazione	media	relazione	media	relazione	media
Sani - Sani	1,92E-15	Sani - Mfn	2,08E-14	Sani - Sani	4,52E-48	Sani - Mfn	2,41E-08
Mfn - Mfn	5,35E-94	Mfn - Vh	6,45E-36	Mfn - Mfn	2,96E-48	Mfn - Vh	5,17E-15
Vh - Vh	1,85E-14	Vh - Sani	2,05E-32	Vh - Vh	1,91E-08	Vh - Sani	8,42E-12
KS degree - soglia 0,9				KS degree - soglia 0,95			
relazione	media	relazione	media	relazione	media	relazione	media
Sani - Sani	2,29E-23	Sani - Mfn	1,20E-08	Sani - Sani	4,26E-05	Sani - Mfn	1,01E-09
Mfn - Mfn	1,67E-42	Mfn - Vh	2,37E-15	Mfn - Mfn	7,59E-27	Mfn - Vh	2,02E-07
Vh - Vh	6,79E-10	Vh - Sani	3,90E-13	Vh - Vh	1,87E-11	Vh - Sani	3,16E-05
KS degree - soglia 90p				KS degree - soglia 95p			
relazione	media	relazione	media	relazione	media	relazione	media
Sani - Sani	2,10E-03	Sani - Mfn	2,66E-05	Sani - Sani	1,11E-02	Sani - Mfn	3,87E-03
Mfn - Mfn	1,32E-15	Mfn - Vh	2,42E-06	Mfn - Mfn	1,57E-09	Mfn - Vh	6,51E-04
Vh - Vh	6,05E-05	Vh - Sani	2,26E-05	Vh - Vh	1,08E-04	Vh - Sani	5,29E-04

6.3.4 Percentuale del numero di link

Successivamente si è calcolato il numero dei *link* presenti per ogni rete formata da un paziente, al variare della soglia applicata. Il numero di *link* è la somma di tutti i valori pari a 1 presenti nella matrice di adiacenza, diviso per 2 perchè ogni *link* è riportato due volte nella matrice. I risultati si riportano nella **Tabella 6.10**. Il numero di *link* presenti, per ogni paziente, si calcola come somma del degree di tutti i nodi diviso due. Nella tabella però si riportano i risultati in percentuale, ovvero il numero di *link* totali viene diviso per il numero massimo di *link* possibili per quel paziente, ovvero $N \cdot (N - 1)/2$, dove N è il numero totale dei nodi del vaso:

$$Nlink = \frac{\sum_{i=1}^N K_i}{2}; Nlink(\%) = \frac{Nlink}{N \cdot (N - 1)/2}; \quad (6.3.1)$$

Chiaramente per le soglie ricavate sfruttando i percentili le percentuali del numero di *link* sono costanti, essendo proprio questo lo scopo nell' utilizzo dei percentili.

Tabella 6.8: Risultati del test di Kolmogorov Smirnov (p-value), soglia 90° perc.

Soglia: 90p	SANI (COXX)					MARFANI (MFEN20XX)					BICUSPIDE (VHXXX)										
	36	39	40	41	42	04	17	24	27	33	014	049	277	296	398	443	467	577	741	749	794
K:SMIRNOV	36	39	40	41	42	04	17	24	27	33	014	049	277	296	398	443	467	577	741	749	794
S	1	9,07E-47	4,73E-09	1,90E-12	2,10E-02	2,57E-04	1,08E-17	7,36E-27	1,40E-90	1,02E-05	2,17E-11	7,77E-43	1,54E-61	1,70E-14	2,94E-16	1,52E-36	2,45E-14	1,63E-67	9,43E-61	2,73E-30	3,70E-43
A	0	1	4,05E-41	9,88E-17	1,35E-44	1,62E-32	1,89E-108	9,10E-111	7,22E-133	2,18E-56	2,38E-30	7,20E-87	2,97E-76	7,70E-64	1,78E-23	5,18E-63	2,00E-61	1,06E-62	2,84E-86	6,53E-51	1,46E-81
N	0	0	1	1,91E-08	2,95E-12	2,36E-09	3,67E-37	9,83E-15	3,55E-116	7,01E-08	2,36E-18	7,67E-61	5,57E-76	3,03E-29	4,26E-21	3,06E-50	1,08E-31	4,65E-71	3,63E-76	4,24E-43	2,01E-57
I	0	0	0	1	2,64E-19	5,70E-07	9,26E-54	3,98E-04	3,15E-120	1,20E-16	1,23E-03	3,08E-71	8,15E-77	2,11E-41	1,84E-05	2,23E-56	6,70E-41	8,10E-67	1,62E-78	1,51E-48	5,96E-63
	42	0	0	0	1	3,39E-09	2,46E-17	1,42E-32	4,24E-82	1,21E-12	5,30E-16	5,75E-32	1,06E-60	4,61E-08	7,76E-24	1,99E-30	2,77E-08	2,04E-67	3,27E-59	1,86E-22	2,39E-38
M	0	0	0	0	0	1	2,09E-26	5,79E-17	3,59E-114	1,39E-16	1,33E-04	9,25E-62	2,20E-75	1,90E-30	4,31E-10	4,22E-51	1,33E-29	3,64E-70	6,68E-76	1,25E-44	1,80E-58
A	17	0	0	0	0	0	1	2,44E-82	5,07E-91	1,30E-14	7,22E-45	4,01E-29	2,11E-69	1,84E-09	3,33E-60	1,24E-28	2,59E-21	4,46E-78	2,99E-66	4,96E-30	1,41E-38
R	24	0	0	0	0	0	0	1	1,28E-128	1,69E-33	3,01E-10	1,41E-80	1,04E-76	4,34E-52	1,34E-08	1,17E-60	2,12E-53	5,04E-65	2,09E-83	4,93E-50	5,08E-70
F	27	0	0	0	0	0	0	0	1	1,02E-78	1,55E-120	4,08E-24	8,44E-24	3,80E-59	3,39E-126	3,95E-44	3,13E-66	9,74E-59	2,91E-10	3,39E-81	1,20E-35
A	33	0	0	0	0	0	0	0	0	1	2,38E-16	4,33E-33	1,65E-59	1,69E-12	1,60E-22	3,34E-37	1,42E-32	2,24E-67	1,05E-56	6,42E-23	1,13E-34
N	014	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	4,69E-69	1,17E-77	7,65E-40	3,31E-03	2,07E-55	8,70E-39	3,68E-69	2,23E-79	1,58E-48	5,06E-63
	049	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	5,92E-22	1,57E-14	2,84E-77	1,19E-05	1,58E-15	4,77E-62	1,76E-16	1,79E-33	9,90E-39
B	277	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	3,67E-49	3,60E-78	4,22E-36	1,63E-55	2,96E-15	4,59E-20	6,10E-64	1,75E-22
I	296	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	4,16E-47	5,50E-14	2,93E-06	2,29E-65	1,98E-44	4,84E-28	1,31E-31
C	398	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1,05E-60	8,78E-48	1,87E-66	9,97E-83	2,21E-50	4,49E-68
U	443	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	9,13E-15	6,31E-60	9,71E-34	1,41E-29	4,64E-35
S	467	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	2,49E-66	7,65E-51	1,61E-18	4,00E-28
P	557	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	7,19E-69	3,29E-73	7,53E-37
D	741	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	9,65E-60	1,82E-42
E	749	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1,25E-33
	794	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1

In generale osserviamo che tra i pazienti sani e i pazienti marfan non si evidenziano differenze significative nel numero di *link*, mentre i pazienti bicuspidi in media hanno un numero di *link* inferiore rispetto sia ai pazienti sani che marfan. Però non tutti e 11 i pazienti bicuspidi rispettano questa regola, infatti alcuni pazienti hanno un numero di *link* elevato, tanto quanto le altre categorie.

Tabella 6.10: Tabella del numero di *link* (%) presenti nel vaso di ciascun paziente, al variare di ogni soglia

CODICE		0,8	0,85	0,9	0,95	90° p	95° p
SANI	C036	53%	44%	31%	11%	10%	5%
	C039	80%	76%	65%	37%	10%	5%
	C040	36%	24%	12%	3%	10%	5%
	C041	49%	39%	26%	10%	10%	5%
	C042	50%	40%	26%	10%	10%	5%
MARFAN	MFN2004	71%	64%	53%	34%	10%	5%
	MFN2017	49%	39%	27%	13%	10%	5%
	MFN2024	85%	79%	67%	41%	10%	5%
	MFN2027	31%	25%	16%	6%	10%	5%
	MFN2033	41%	33%	22%	6%	10%	5%
BICUSPIDE	VH014	58%	48%	36%	17%	10%	5%
	VH049	38%	32%	23%	12%	10%	5%
	VH277	17%	13%	9%	4%	10%	5%
	VH296	34%	28%	21%	10%	10%	5%
	VH398	41%	31%	21%	11%	10%	5%
	VH443	27%	23%	18%	11%	10%	5%
	VH467	27%	22%	17%	8%	10%	5%
	VH557	16%	12%	8%	5%	10%	5%
	VH741	28%	22%	15%	5%	10%	5%
	VH749	15%	11%	7%	4%	10%	5%
	VH794	19%	15%	9%	4%	10%	5%

6.4 Sensitività

Successivamente all'analisi della variabilità si è fatto un passo indietro, ovvero si è svolta un'analisi di sensitività. Questa analisi consiste nel valutare gli effetti sui risultati forniti da un modello effettuando delle modifiche nei valori delle variabili di ingresso. In altre parole si verifica che cambiando le variabili in ingresso i risultati non variano significativamente, ciò indica che i metodi applicati sono validi. In questo caso si è ritornati allo step di filtraggio dei dati di partenza (**Paragrafo 4.7**). Si è applicato il calcolo della media mobile sui dati grezzi, ma questa volta non solo sui primi vicini, ma anche sui secondi vicini. In particolare per il calcolo della media mobile K è pari a 5 e per il calcolo della media mobile nello spazio si considerano 12+1 nodi vicini. In seguito, per testare la sensitività dei nostri risultati rispetto al metodo applicato, ovvero rispetto alla media mobile si sono riportati gli stessi grafici delle $P(k)$ dopo aver testato la media mobile non solo sui primi vicini, ma anche sui secondi vicini. Più in particolare si è effettuata la media mobile sui dati grezzi di partenza in questo modo:

- Media mobile nel tempo su 5 termini (secondi vicini), invece che su 3 (primi vicini); (**Paragrafo 4.7.1**)
- Media mobile nello spazio su 12+1 nodi vicini (secondi vicini), invece che su 6+1 (1 centrale, 6 che lo circondano : primi vicini); (**Paragrafo 4.7.2**)

Nella **Figura 6.8** si riportano tutte le distribuzioni di probabilità $P(k)$, normalizzate rispetto al valore massimo di degree, analogamente alla **Figura 6.7**, le cui $P(k)$ erano state ottenute tramite il calcolo della media mobile originale (solo sui primi vicini). Le figure risultano essere molto simili, per cui il cambio del metodo non causa delle modifiche significative nei risultati.

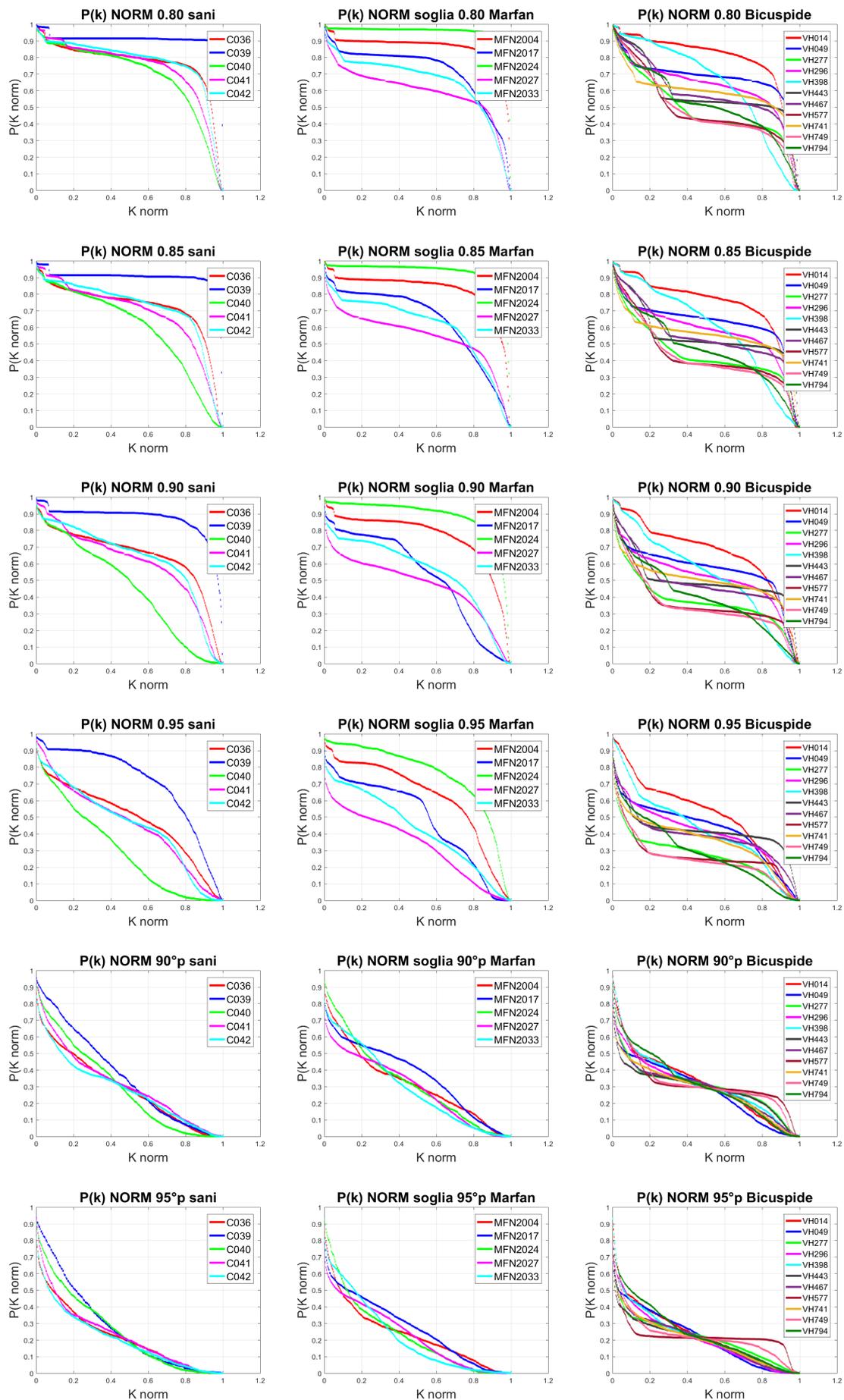


Figura 6.8: $P(k)$ di 21 pazienti dei valori di degree calcolati sulla variabile velocità LONGITUDINALE, con tutte le soglie di correlazione: pazienti sani , Marfan e Bicuspide, dopo l'applicazione della media mobile anche sui secondi vicini

Allo stesso modo si riporta la tabella del numero di *link* totali per ogni paziente, analoga alla **Tabella 6.10**:

Tabella 6.11: *Tabella del numero di link presenti nel vaso di ciascun paziente, al variare di ogni soglia, dopo aver applicato la media mobile anche sui secondi vicini*

CODICE		0,8	0,85	0,9	0,95	90° perc	95° perc
SANI	C036	64%	58%	48%	29%	10%	5%
	C039	84%	83%	78%	61%	10%	5%
	C040	58%	46%	29%	10%	10%	5%
	C041	63%	54%	42%	24%	10%	5%
	C042	67%	59%	47%	26%	10%	5%
MARFAN	MFN2004	77%	73%	64%	47%	10%	5%
	MFN2017	58%	50%	37%	22%	10%	5%
	MFN2024	93%	90%	83%	65%	10%	5%
	MFN2027	38%	32%	25%	13%	10%	5%
	MFN2033	49%	43%	35%	19%	10%	5%
BICUSPIDE	VH014	71%	62%	50%	31%	10%	5%
	VH049	48%	43%	35%	22%	10%	5%
	VH277	21%	18%	14%	8%	10%	5%
	VH296	42%	36%	28%	18%	10%	5%
	VH398	54%	43%	31%	18%	10%	5%
	VH443	32%	28%	24%	18%	10%	5%
	VH467	33%	29%	23%	15%	10%	5%
	VH557	21%	17%	12%	7%	10%	5%
	VH741	36%	31%	25%	15%	10%	5%
	VH749	20%	16%	12%	6%	10%	5%
	VH794	28%	23%	16%	8%	10%	5%

Infine si riportano le tabelle riassuntive della media, ottenute in seguito al calcolo della variabilità tramite il metodo della differenza tra le $P(k)$ e al metodo di Kolmogorov Smirnov (**Tabella 6.12**). Alcune delle tabelle totali si possono visualizzare nell'Appendice (soglia 0.90 e 90° percentile).

Tabella 6.12: Tabelle della media dei valori di differenza tra le Pk: una tabella per ogni soglia, dopo aver applicato la media mobile anche sui secondi vicini

Diff P(k) - soglia 0,8				Diff P(k) - soglia 0,85			
relazione	media	relazione	media	relazione	media	relazione	media
Sani - Sani	29,38	Sani - Mfn	40,26	Sani - Sani	40,99	Sani - Mfn	46,35
Mfn - Mfn	55,43	Mfn - Vh	60,70	Mfn - Mfn	60,68	Mfn - Vh	62,77
Vh - Vh	40,14	Vh - Sani	61,58	Vh - Vh	40,04	Vh - Sani	62,62

Diff P(k) - soglia 0,9				Diff P(k) - soglia 0,95			
relazione	media	relazione	media	relazione	media	relazione	media
Sani - Sani	54,17	Sani - Mfn	52,95	Sani - Sani	52,48	Sani - Mfn	50,71
Mfn - Mfn	66,04	Mfn - Vh	64,36	Mfn - Mfn	62,41	Mfn - Vh	60,98
Vh - Vh	39,22	Vh - Sani	63,78	Vh - Vh	33,94	Vh - Sani	53,16

Diff P(k) - soglia 90p				Diff P(k) - soglia 95p			
relazione	media	relazione	media	relazione	media	relazione	media
Sani - Sani	16,85	Sani - Mfn	15,30	Sani - Sani	13,20	Sani - Mfn	13,08
Mfn - Mfn	16,66	Mfn - Vh	21,02	Mfn - Mfn	14,77	Mfn - Vh	18,18
Vh - Vh	13,68	Vh - Sani	22,75	Vh - Vh	12,46	Vh - Sani	18,01

KS degree - soglia 0,8				KS degree - soglia 0,85			
relazione	media	relazione	media	relazione	media	relazione	media
Sani - Sani	2,76E-41	Sani - Mfn	1,35E-49	Sani - Sani	2,94E-09	Sani - Mfn	8,20E-37
Mfn - Mfn	1,42E-71	Mfn - Vh	1,62E-58	Mfn - Mfn	2,46E-96	Mfn - Vh	4,58E-46
Vh - Vh	8,41E-21	Vh - Sani	8,97E-19	Vh - Vh	1,07E-11	Vh - Sani	8,87E-36

KS degree soglia 0,9				KS degree - soglia 0,95			
relazione	media	relazione	media	relazione	media	relazione	media
Sani - Sani	1,66E-12	Sani - Mfn	1,24E-23	Sani - Sani	4,45E-18	Sani - Mfn	7,05E-10
Mfn - Mfn	4,36E-38	Mfn - Vh	2,50E-33	Mfn - Mfn	3,67E-19	Mfn - Vh	2,25E-09
Vh - Vh	3,02E-20	Vh - Sani	1,73E-38	Vh - Vh	6,60E-09	Vh - Sani	1,18E-19

KS degree - soglia 90p				KS degree - soglia 95p			
relazione	media	relazione	media	relazione	media	relazione	media
Sani - Sani	2,85E-05	Sani - Mfn	2,12E-07	Sani - Sani	1,64E-02	Sani - Mfn	2,47E-04
Mfn - Mfn	4,74E-19	Mfn - Vh	1,27E-09	Mfn - Mfn	1,86E-12	Mfn - Vh	6,66E-06
Vh - Vh	3,81E-05	Vh - Sani	7,49E-07	Vh - Vh	7,95E-04	Vh - Sani	6,09E-06

6.5 Parametri delle reti complesse

A questo punto si identificano per ogni paziente alcuni parametri caratteristici della rete che lo rappresenta. In particolare i parametri calcolati sono i seguenti:

- K_{max} : il massimo valore del degree (K), normalizzato rispetto al massimo valore di degree ottenibile ($N - 1$);
- \bar{K} : il valore medio del degree (K), normalizzato rispetto al massimo valore di degree ottenibile ($N - 1$);
- S_K : la deviazione standard del degree (K), normalizzato rispetto al massimo valore di degree ottenibile ($N - 1$);
- r_{var} : il coefficiente di variazione, ovvero $\frac{S_K}{\bar{K}}$;
- r_A : il coefficiente di assortatività;
- \overline{LC} : il coefficiente di Local Clustering medio;
- S_{LC} : la deviazione standard del coefficiente di Local Clustering;
- D : il diametro della rete;
- $\overline{B_c}$: il valore medio della Betweenness Centrality
- S_{B_c} : la deviazione standard della Betweenness Centrality ;
- $\overline{C_c}$: il valore medio della Closeness Centrality;
- S_{C_c} : la deviazione standard della Closeness Centrality;

Questi parametri vengono calcolati per ogni soglia utilizzata per il calcolo della matrice di adiacenza (0.80, 0.85, 0.90, 0.95, 90° perc., 95° perc.) per cui risultano 6 tabelle in totale. Di seguito si riportano le tabelle relative alle soglie 0.90 e 90° percentile (**Table 6.13 e 6.14**); le restanti tabelle sono nell'Appendice A.3. La definizione di ciascuno di questi parametri delle reti è riportata nel **Paragrafo 2.3**.

Tabella 6.13: Parametri delle reti, per la soglia di 0.90

s: 0,90	K_{max}	\bar{K}	S_K	r_{var}	r_A	\bar{LC}	S_{LC}	D	\bar{B}_c	S_{B_c}	\bar{C}_c	S_{C_c}	
C0xx	36	0,62	0,31	0,22	0,72	0,27	0,71	0,25	12	5,06E-04	7,69E-04	0,42	0,17
	39	0,88	0,65	0,25	0,38	0,10	0,86	0,15	5	1,92E-04	1,44E-04	0,69	0,22
	40	0,39	0,12	0,10	0,86	0,38	0,60	0,23	12	7,28E-04	1,42E-03	0,33	0,13
	41	0,56	0,26	0,19	0,72	0,46	0,73	0,18	8	7,39E-04	1,72E-03	0,41	0,15
	42	0,59	0,26	0,20	0,77	0,40	0,69	0,24	19	9,75E-04	4,17E-03	0,35	0,12
MFN20xx	04	0,79	0,53	0,26	0,48	0,23	0,85	0,12	10	3,73E-04	1,23E-03	0,58	0,19
	17	0,61	0,27	0,18	0,68	0,32	0,74	0,25	14	3,42E-04	6,00E-04	0,39	0,18
	24	0,88	0,67	0,24	0,35	0,12	0,87	0,15	7	2,60E-04	3,25E-04	0,74	0,17
	27	0,45	0,16	0,16	0,96	0,42	0,63	0,26	29	8,40E-04	2,43E-03	0,24	0,10
	33	0,50	0,22	0,17	0,79	0,34	0,66	0,28	13	3,08E-04	4,42E-04	0,33	0,18
VHxxx	014	0,64	0,36	0,23	0,64	0,46	0,80	0,14	12	5,86E-04	1,43E-03	0,50	0,16
	049	0,53	0,23	0,21	0,90	0,38	0,70	0,25	22	9,35E-04	2,71E-03	0,29	0,11
	277	0,33	0,09	0,12	1,23	0,62	0,60	0,26	23	1,54E-03	3,48E-03	0,16	0,05
	296	0,49	0,21	0,19	0,90	0,54	0,71	0,24	26	8,33E-04	2,05E-03	0,28	0,13
	398	0,48	0,21	0,16	0,75	0,67	0,73	0,18	13	1,03E-03	1,62E-03	0,40	0,11
	443	0,44	0,18	0,18	0,99	0,69	0,70	0,27	24	1,52E-03	4,51E-03	0,21	0,08
	467	0,43	0,17	0,17	1,01	0,65	0,68	0,25	19	1,75E-03	6,04E-03	0,21	0,07
	557	0,29	0,08	0,10	1,25	0,77	0,65	0,22	22	1,48E-03	3,03E-03	0,18	0,05
	741	0,43	0,15	0,16	1,08	0,33	0,62	0,28	25	1,18E-03	4,40E-03	0,19	0,08
	749	0,28	0,07	0,10	1,28	0,72	0,61	0,25	22	1,90E-03	3,56E-03	0,18	0,06
	794	0,32	0,09	0,10	1,06	0,60	0,64	0,22	19	1,51E-03	4,80E-03	0,19	0,06

Osservando i valori della **Tabella 6.13** si nota che i parametri relativi al degree sono in generale maggiori nei pazienti Marfan rispetto ai pazienti sani, anche se non in modo significativo. Invece nei pazienti bicuspidi in media il valore di K_{max} è inferiore rispetto ai pazienti sani (la media dei K_{max} dei bicuspidi è 0.42 mentre per i sani è 0.61), come lo è il \bar{K} (0.32 in media per i sani e 0.17 in media per i bicuspidi). Per quanto riguarda il parametro di Assortatività è in media superiore nei pazienti bicuspidi rispetto ai pazienti sani, mentre per i pazienti Marfan non si osserva una differenza significativa.

Per quanto riguarda i parametri di Local Clustering invece le differenze ci sono ma non così evidenti: i pazienti bicuspidi hanno in media un r_{LC} inferiore rispetto ai sani, e con una deviazione standard che è circa la stessa.

Infine il D_{rete} evidenzia anche in questo caso delle differenze tra la categoria dei sani e dei pazienti bicuspidi, in particolare il diametro medio della rete calcolato per i bicuspidi è 20 mentre per i sani è 11 (i marfan invece stanno nel mezzo: 14). Inoltre i pazienti bicuspidi hanno una closeness centrality in media inferiore rispetto ai pazienti sani (come lo è la deviazione standard). Ciò indica che i nodi delle reti corrispondenti ai pazienti sani sono più connesse rispetto ai pazienti bicuspidi. Questo

risultato era già emerso osservando che le reti dei pazienti sani sono caratterizzate da un numero di *link* superiore. Per i Marfan invece i valori di closeness sono piuttosto variabili tra un paziente e l'altro. Invece il parametro della betweenness centrality risulta essere maggiore nei pazienti bicuspidi.

Tabella 6.14: Parametri delle reti, per la soglia del 90° percentile

<i>s: 90p</i>	K_{max}	\bar{K}	S_K	r_{var}	r_A	\bar{LC}	S_{LC}	D	\bar{B}_c	S_{B_c}	\bar{C}_c	S_{C_c}	
C0xx	36	0,37	0,10	0,10	1,04	0,34	0,53	0,28	17	8,05E-04	1,48E-03	0,25	0,13
	39	0,32	0,10	0,08	0,79	0,36	0,58	0,22	11	1,27E-03	1,98E-03	0,31	0,12
	40	0,34	0,10	0,09	0,89	0,39	0,58	0,24	13	7,82E-04	1,60E-03	0,31	0,13
	41	0,34	0,10	0,10	1,00	0,49	0,59	0,23	14	1,65E-03	7,20E-03	0,24	0,10
	42	0,36	0,10	0,11	1,11	0,36	0,53	0,29	18	8,25E-04	1,48E-03	0,25	0,13
MFN20xx	04	0,34	0,10	0,10	1,05	0,54	0,58	0,26	19	1,31E-03	3,66E-03	0,23	0,11
	17	0,29	0,10	0,10	0,95	0,33	0,59	0,32	13	5,45E-04	1,46E-03	0,22	0,12
	24	0,34	0,10	0,09	0,95	0,48	0,58	0,23	11	1,38E-03	1,93E-03	0,31	0,11
	27	0,36	0,10	0,11	1,07	0,40	0,53	0,29	44	9,09E-04	3,30E-03	0,18	0,09
	33	0,36	0,10	0,10	0,96	0,31	0,54	0,29	12	4,04E-04	6,50E-04	0,25	0,15
VHxxx	014	0,34	0,10	0,10	1,03	0,53	0,61	0,22	15	1,60E-03	6,40E-03	0,24	0,10
	049	0,37	0,10	0,12	1,17	0,33	0,53	0,31	20	5,15E-04	1,16E-03	0,19	0,12
	277	0,33	0,10	0,12	1,21	0,64	0,62	0,25	24	1,56E-03	3,24E-03	0,17	0,05
	296	0,35	0,10	0,11	1,12	0,46	0,55	0,31	21	8,55E-04	3,29E-03	0,18	0,11
	398	0,32	0,10	0,11	1,08	0,68	0,62	0,23	14	1,95E-03	4,91E-03	0,24	0,09
	443	0,35	0,10	0,13	1,26	0,44	0,55	0,33	26	8,97E-04	2,63E-03	0,14	0,09
	467	0,35	0,10	0,12	1,21	0,48	0,56	0,30	22	1,90E-03	9,42E-03	0,13	0,07
	557	0,31	0,10	0,11	1,15	0,77	0,67	0,19	21	1,28E-03	2,41E-03	0,21	0,06
	741	0,36	0,10	0,12	1,22	0,31	0,55	0,30	36	1,36E-03	6,17E-03	0,14	0,08
	749	0,31	0,10	0,11	1,13	0,73	0,65	0,21	19	1,65E-03	2,75E-03	0,23	0,06
	794	0,33	0,10	0,10	1,04	0,59	0,66	0,21	18	1,42E-03	5,34E-03	0,20	0,06

In questo caso la soglia scelta è variabile tra un paziente e un altro in quanto la si è scelta in base al percentile (valore del coefficiente R di correlazione corrispondente al 90° percentile). Per questo motivo si nota una convergenza dei valori di degree rispetto ai valori evidenziati nelle tabelle precedenti; ora i valori di K_{max} sono compresi tutti tra [0.3-0.37]. Invece il valore medio di K è costante e anche la deviazione standard è all'incirca la stessa. Invece il valore di r_A si mantiene più elevato per i bicuspidi, rispetto alle altre 2 categorie, come anche il parametro r_{LC} . Infine il diametro della rete anche in questo caso è in media superiore nei pazienti bicuspidi rispetto alle altre 2 categorie e in particolare rispetto ai sani.

Approfondimento sul valore di \bar{K} nelle tabelle dei percentili

Nelle precedenti tabelle in cui sono riportati i parametri delle reti è stato calcolato anche il \bar{K} normalizzato per il numero totale di nodi della rete meno 1 ($N - 1$). Si è

notato che questo valore, nel caso delle tabelle relative alle soglie in percentile, risulta sempre costante e esattamente pari al complementare del percentile, ovvero risulta pari a 0.10 nel caso del 90° percentile e pari a 0.05 nel caso del 95° percentile. Il motivo di questo risultato lo si ricava andando ad analizzare i calcoli effettuati per ottenere il valor medio della distribuzione del degree della generica rete. Si analizza il caso del 90° percentile:

- il numero di link della rete è uguale al 10% del numero di *link* massimo possibile della rete → per la definizione di percentile:

$$N_{link} = 0.10 \cdot \frac{N \cdot (N - 1)}{2}$$

- Si calcola in generale il \bar{K} come sommatoria di tutti i K della rete:

$$\bar{K} = \frac{1}{N} \cdot \sum_{i=1}^N K_i$$

- A sua volta la sommatoria di tutti i degree ($\sum K_i$) è pari a due volte il numero di *link* della rete (N_{link}) poichè se sommo i degree di una rete i *link* presenti tra le coppie di nodi vengono conteggiati due volte, quindi posso scrivere che la sommatoria dei degree è pari a:

$$\sum_{i=1}^N K_i = 2 \cdot N_{link} = 2 \cdot 0.10 \cdot \frac{N \cdot (N - 1)}{2}$$

- Quindi ritornando alla formula iniziale del \bar{K} :

$$\bar{K} = \frac{1}{N} \cdot \left(2 \cdot 0.10 \cdot \frac{N \cdot (N - 1)}{2} \right) = \frac{2}{N} \cdot 0.10 \cdot \frac{N \cdot (N - 1)}{2}$$

- Infine si calcola il \bar{K} normalizzato, cioè diviso per $N - 1$, ovvero il numero:

$$\frac{\bar{K}}{N} = \frac{2}{(N - 1) \cdot N} \cdot 0.10 \cdot \frac{N \cdot (N - 1)}{2} = 0.10$$

- Il risultato sarà sempre pari a 0.10 nel caso del 90° percentile e di 0.05 nel caso del 95° percentile.

6.5.1 Assortatività

Successivamente, dopo aver visualizzato nelle tabelle precedenti diversi parametri delle reti, tra cui il coefficiente di assortatività del degree di una rete, si rappresentano i grafici relativi a questo parametro. L'assortatività indica la preferenza dei nodi di una rete a legarsi a nodi che hanno un valore di degree simile. Per cui per rappresentare il grafico dell'assortatività abbiamo riportato sull'asse delle ascisse il degree dei nodi e sull'asse delle ordinate il degree medio del vicinato di quel nodo secondo la formula:

$$\forall j \in [1, N] :$$

$$\text{AverageNeighborDegree}(j) = \frac{1}{n} \cdot \sum_{i=1}^n K_i \quad (6.5.1)$$

Dove N è il numero di nodi della rete e n è il numero di nodi del vicinato del generico nodo j della rete.

In altre parole questo grafico mostra se nodi ad elevato degree sono connessi con altri punti ad alto degree oppure no. Anche in questo caso si osservano le immagini con l'obiettivo di rilevare delle differenze tra le 3 categorie di pazienti. Dalle **Figure 6.9 e 6.10** possiamo dedurre che non ci sono differenze significative da questo punto di vista: si osservano grafici con una retta più inclinata e altre con una retta più orizzontale in tutti e 3 i gruppi di pazienti.

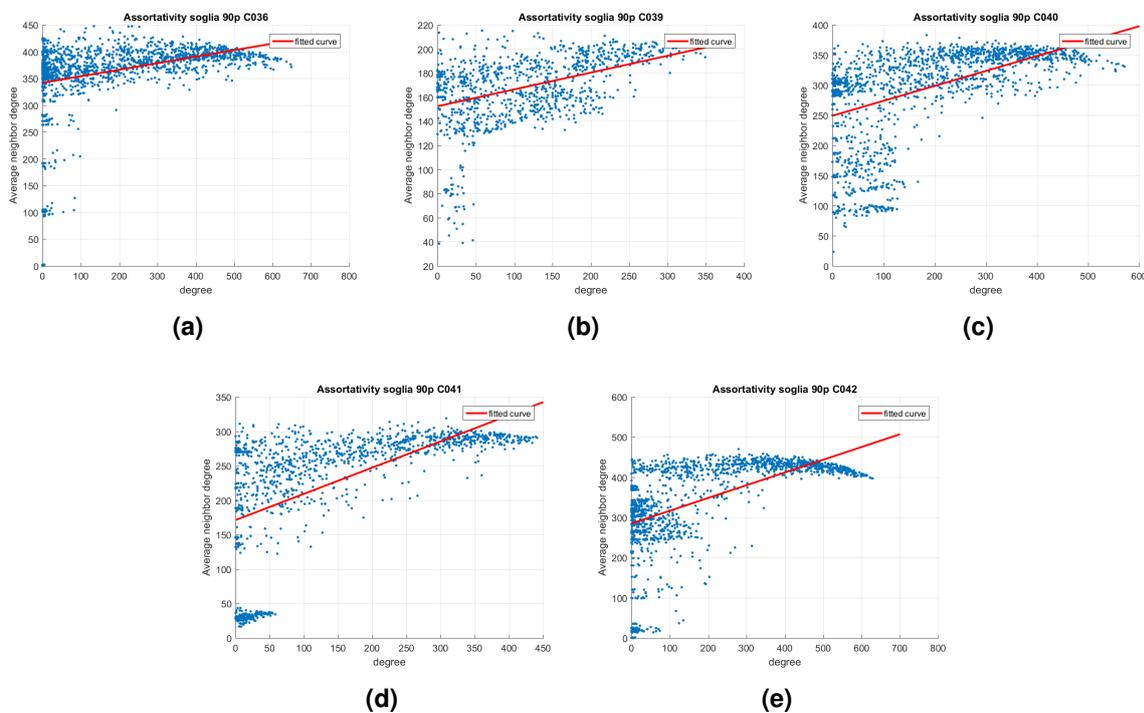


Figura 6.9: Assortativity dei 5 pazienti SANI, alla soglia 90° percentile, in forma aritmetica e loglog. La retta rossa è la retta di fitting

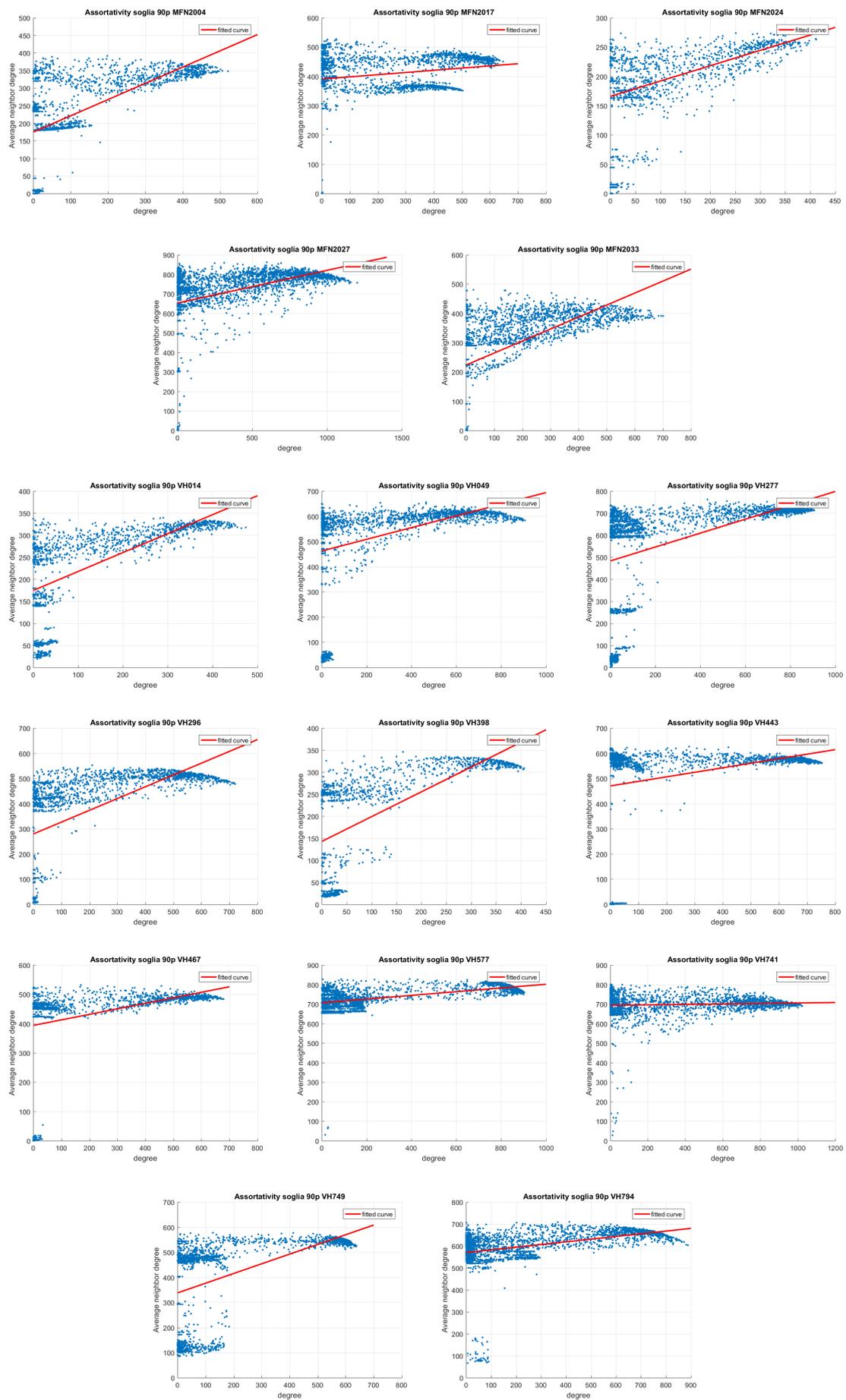


Figura 6.10: Assortativity 5 Marfan e 11 bicuspidale, alla soglia 90° percentile. La retta rossa è la retta di fitting

6.5.2 PDF Local Clustering

Nelle tabelle precedenti si sono riportate la media e la deviazione standard del coefficiente di clustering di ogni paziente; si riportano ora le *PDF* dei coefficienti di Local Clustering (*LC*) per ciascun paziente, per visualizzare eventuali similitudini e differenze tra i pazienti. Si mostrano di seguito le *PDF* relative a 2 soglie (0.90 e 90° percentile), le altre sono visibili nell'Appendice. Della soglia 0.90 si riportano le *PDF* sia separate (**Figura 6.11 e 6.12**) che raggruppate per categoria (**Figura 6.13**), mentre per la soglia in percentile si riportano solo quelle raggruppate per categoria (**Figura 6.13**). Visivamente si differenziano le 3 categorie di pazienti con i colori: rosso per i sani, blu per i Marfan e verde per i bicuspidi.

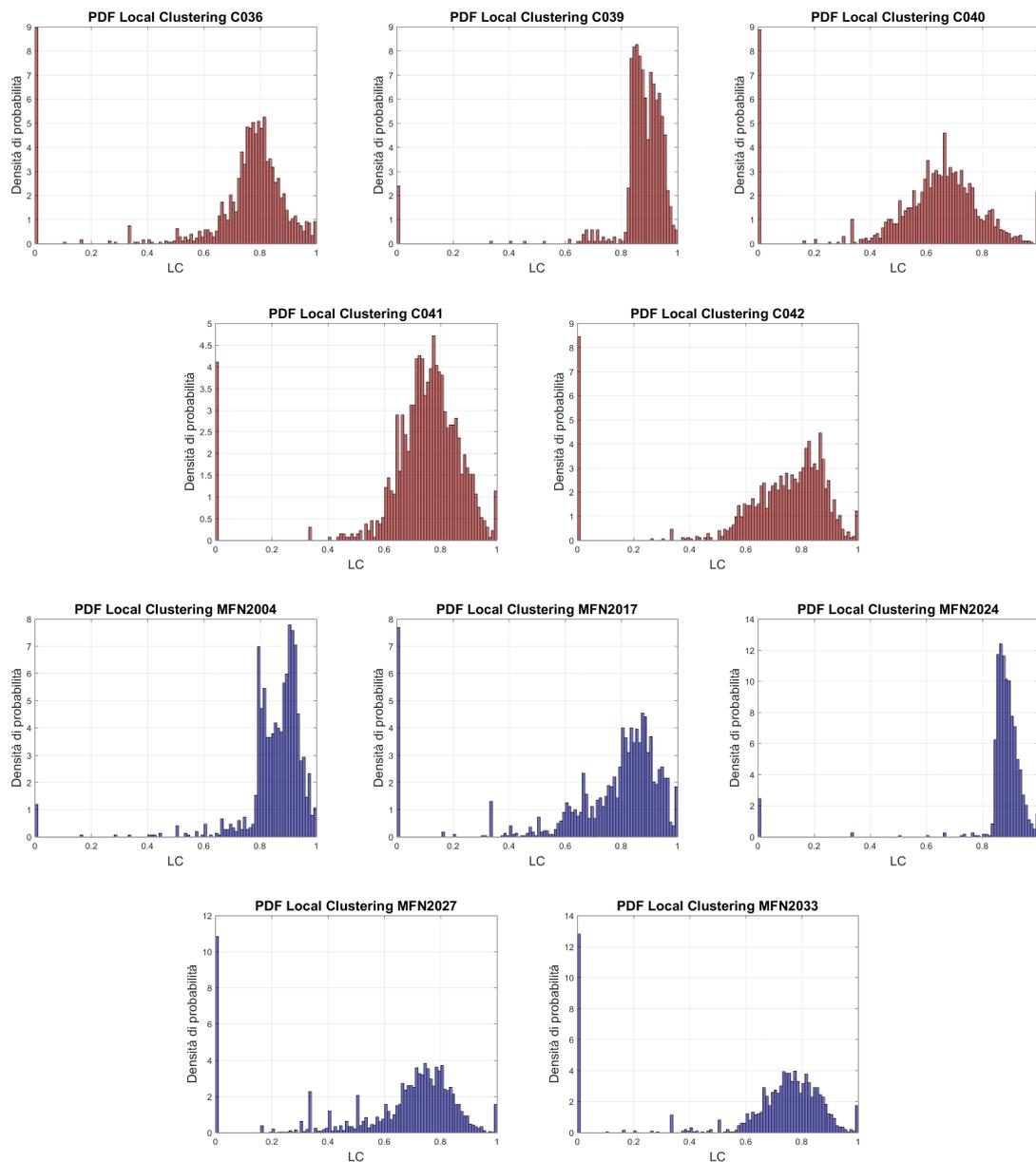


Figura 6.11: *PDF del coefficiente di LC per ogni paziente (soglia 0.90) sano (rosso), Marfan (blu)*

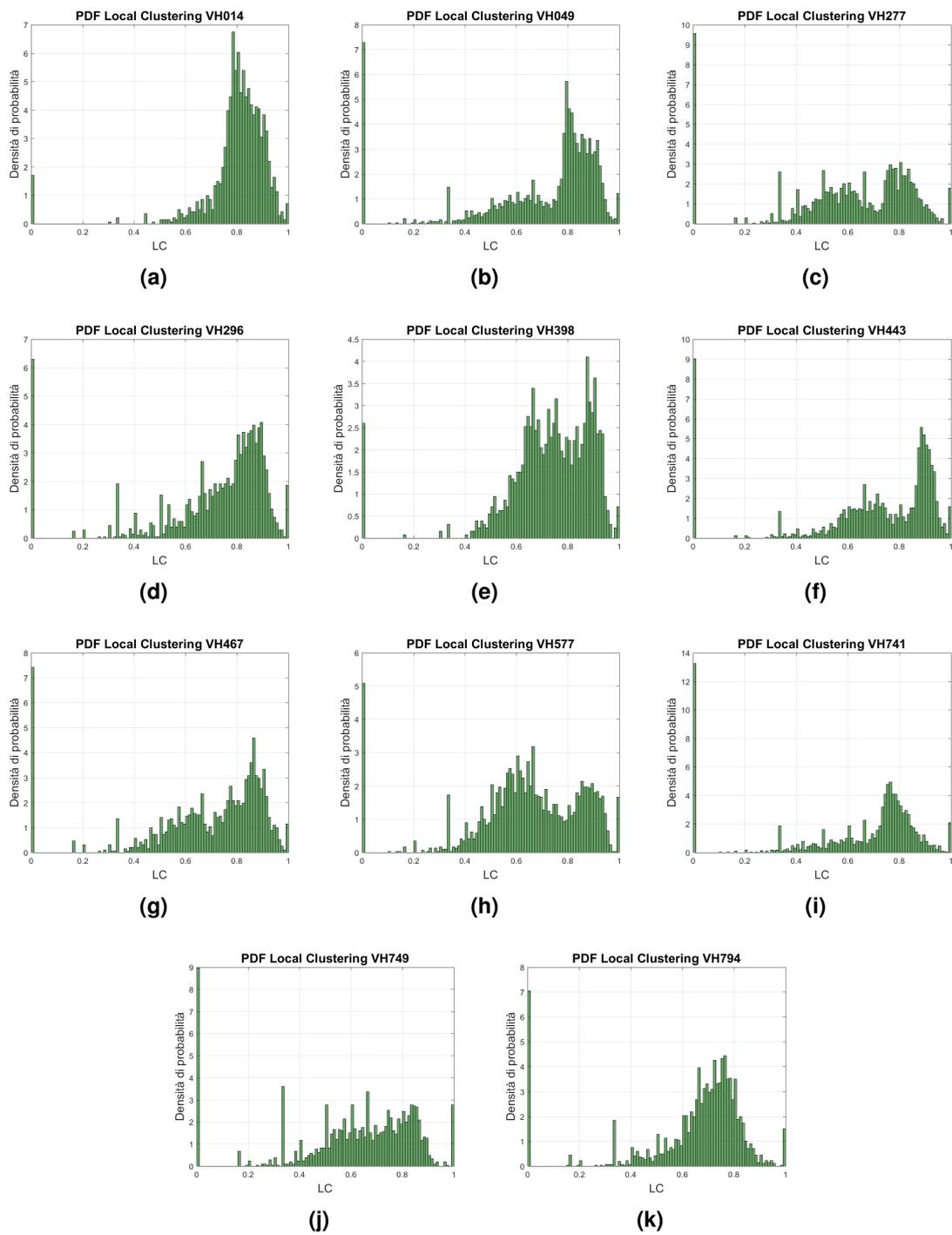


Figura 6.12: PDF del coefficiente di Local c Clustering per ogni paziente, alla soglia di 0.90: in verde i pazienti bicuspidi

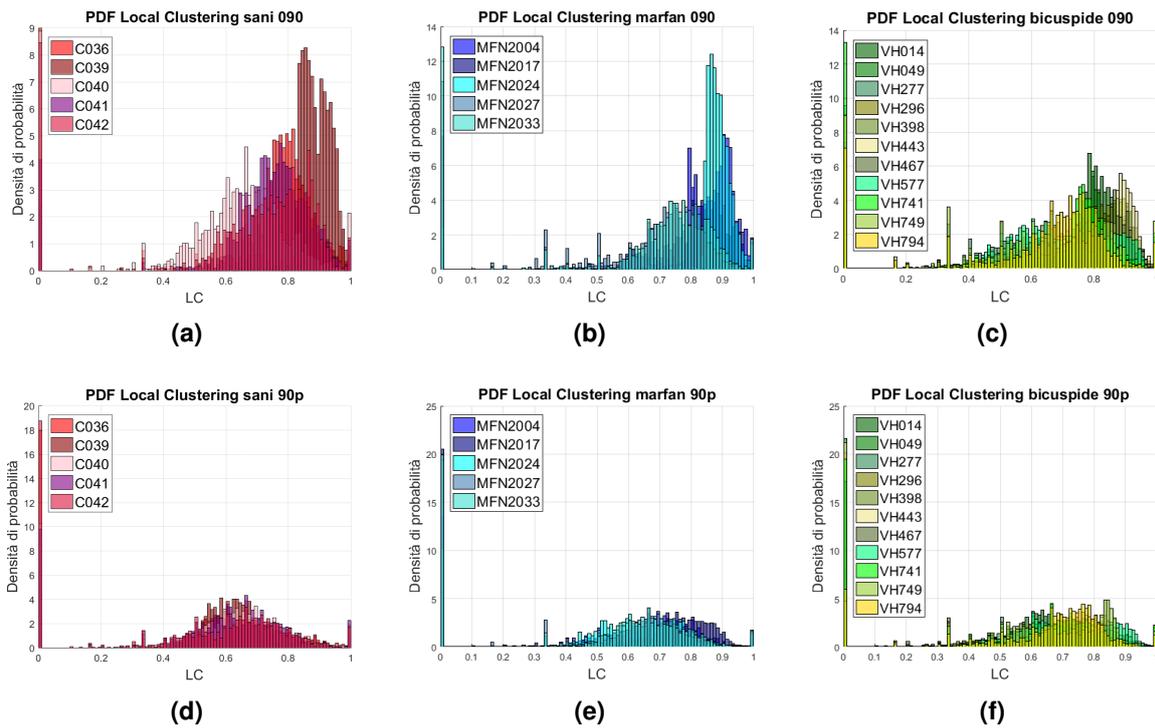


Figura 6.13: Istogrammi del Local Clustering, suddivisi per categorie di pazienti, per la soglia 90° percentile (a,b,c) e per la soglia 0.90 (d,e,f)

6.5.3 PDF della Betweenness e della Closeness Centrality

Nelle tabelle precedenti si sono riportati la media e la deviazione standard dei seguenti parametri: *betweenness centrality* e *closeness centrality* di ogni paziente e per ogni soglia; si riportano di seguito le distribuzioni di probabilità cumulative di questi due parametri delle reti, per visualizzare eventuali similitudini e differenze tra i pazienti, analogamente alla rappresentazione delle $P(k)$ del **Paragrafo 6.2.2** Si mostrano di seguito le distribuzioni di probabilità relative a tutte le soglie. Visivamente si differenziano le 3 categorie di pazienti con i colori: rosa per i sani, blu per i Marfan e verde per i bicuspide.

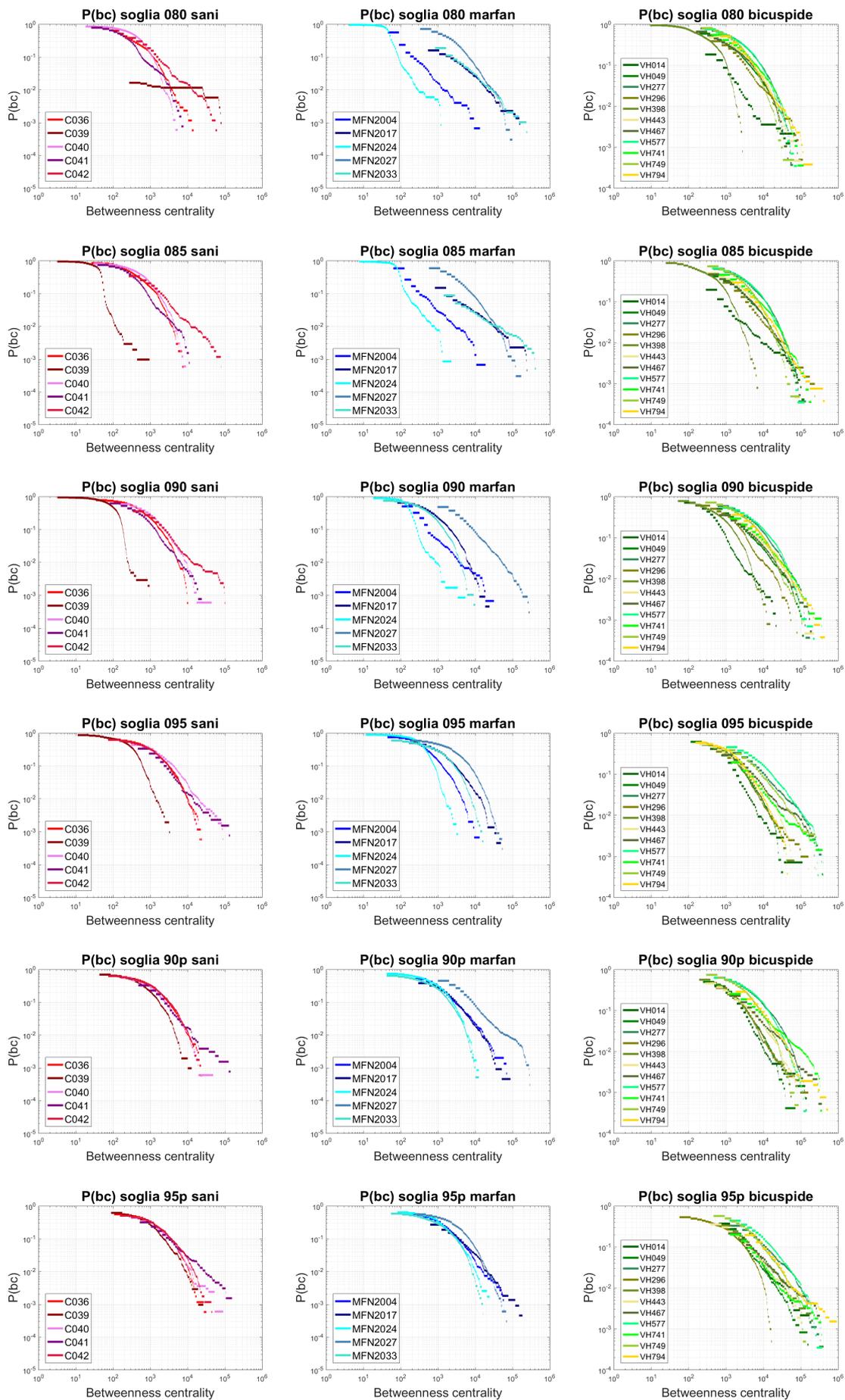


Figura 6.14: $P(\textit{betweenness})$ suddivise per categoria, per tutte e 6 le soglie, analoghe alle $P(k)$, riportate in forma logaritmica

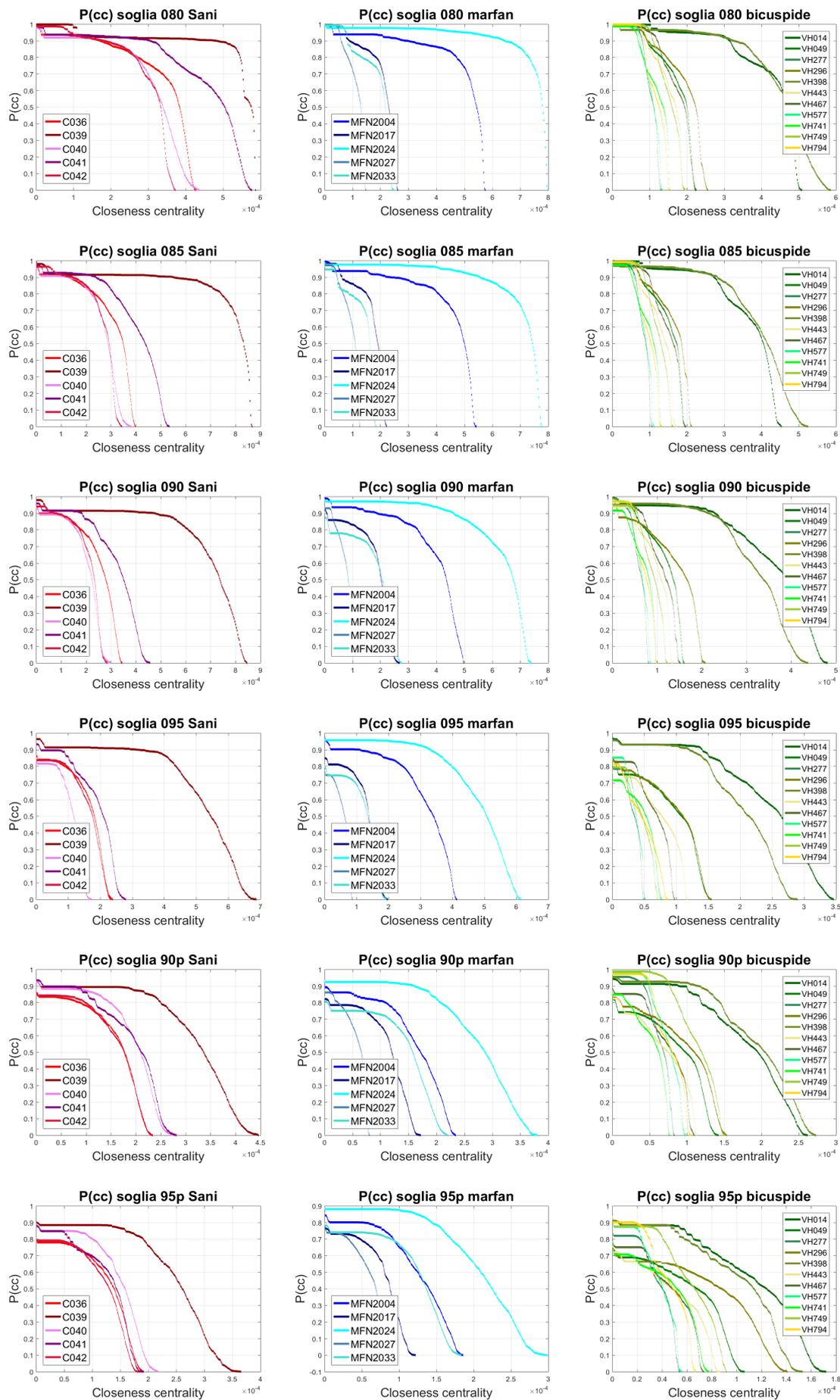


Figura 6.15: $P(\text{closeness})$ suddivise per categoria, per tutte e 6 le soglie, analoghe alle $P(k)$, riportate in forma logaritmica

6.6 Confronto degree dei pazienti

A questo punto si è scelto di analizzare più nel dettaglio le differenze del degree tra le 3 categorie di pazienti e in particolare tra i sani e i bicuspidi. Per un confronto immediato della distribuzione del degree tra i pazienti sani e malati si è rappresentata per ognuno di essi una visualizzazione nello spazio del degree dei nodi che costituiscono il vaso. Si è scelto di riportare i risultati soltanto per la soglia del 90° percentile. La scala colore utilizzata nelle immagini è la medesima. Chiaramente il massimo valore di degree è piuttosto variabile tra un paziente e un altro. Per questo motivo si è reso necessario, per un confronto più significativo, normalizzare la scala di degree della figura. In particolare il valore di degree lo si è calcolato dividendolo per il numero di punti del vaso. Come si nota dalla **Tabella 6.14**, sezione K_{max} , il degree massimo normalizzato si mantiene intorno allo 0.35 per tutti i pazienti, per cui il range scelto per tutte le figure è $[0; 0.35]$, dove 1 corrisponderebbe al degree massimo possibile ovvero un punto connesso a tutti gli altri punti del vaso. Chiaramente questo non accade mai e in questo caso il valore massimo di degree riscontrato per ogni paziente si aggira intorno al 35% del valore massimo possibile ovvero $N - 1$.

Si faccia riferimento alla **Figura 6.16, immagini (a), (b), (c)**: in generale la rappresentazione spaziale del degree dei nodi dei pazienti **Sani** mostra un degree più elevato nell'aorta discendente (DAo), però non è distribuito in modo omogeneo in tutta questa zona del vaso; ciò è molto evidente nei pazienti C041 e C042 (**(b)** e **(c)**). Diversamente, in altri pazienti sani, come per esempio il C040, si evidenzia, nel tratto di aorta ascendente (AAo), una zona in cui il degree è intermedio; questa zona caratteristica è presente anche in altri casi di pazienti sani (C036 e C039).

Si faccia riferimento alla **Figura 6.16, immagini (d), (e), (f)**: per quanto riguarda i pazienti **Marfan** il comportamento è piuttosto differente nei 5 pazienti. In particolare si sono riscontrate 3 rappresentazioni tipiche del degree: la prima, osservata nei pazienti MFN2004 (immagine **(d)**) e MFN2024 mostra un degree molto alto nell'aorta ascendente, mentre nella restante parte del vaso il degree è molto basso; la seconda rappresentazione la troviamo solo nel paziente MFN2017 e presenta una zona ad alto degree nell'aorta ascendente e una zona estesa a degree intermedio nell'aorta discendente (immagine **(e)**); la terza rappresentazione invece la si è riscontrata nei pazienti MFN2027 (immagine **(f)**) e MFN2033 ed è molto simile ai pazienti bicuspidi (vedi descrizione seguente).

Si faccia riferimento alla **Figura 6.16, immagini (g), (h), (i)**: i pazienti **Bicuspidi** invece presentano tra di loro una disposizione spaziale simile del degree, ovvero un'aorta ascendente con basso degree ma con una zona centrale particolare, ovvero caratterizzata da degree molto alto al centro che però decresce verso le pareti del vaso, dove infatti il degree torna ad essere molto basso (colore blu scuro). Questo comportamento è molto evidente in alcuni pazienti, come il VH277 (immagine **(h)**),

VH749 (immagine (i)), VH577, VH443, mentre è meno evidente, ma comunque presente, negli altri pazienti bicuspidi (come nella immagine (g)). Mentre nell'aorta discendente per tutti i pazienti bicuspidi il degree è elevato (colore arancio, rosso), in alcuni in modo più omogeneo di altri.

Per cui dalle immagini della **Figura 6.16**, si deduce che in generale i pazienti sani hanno un degree più basso nella prima parte del vaso e un degree più elevato nella seconda, ma non in modo omogeneo, riscontrando inoltre molte differenze tra un paziente e un altro. Invece i pazienti marfan presentano in generale delle immagini molto differenti tra un paziente e un altro. In generale la zona dell'arco aortico si mantiene per tutti a degree basso. Infine i pazienti di tipo bicuspidi sono quelli che riportano una visualizzazione spaziale del degree più simile tra di essi. Le immagini degli altri pazienti sono riportate nell'Appendice (A.1).

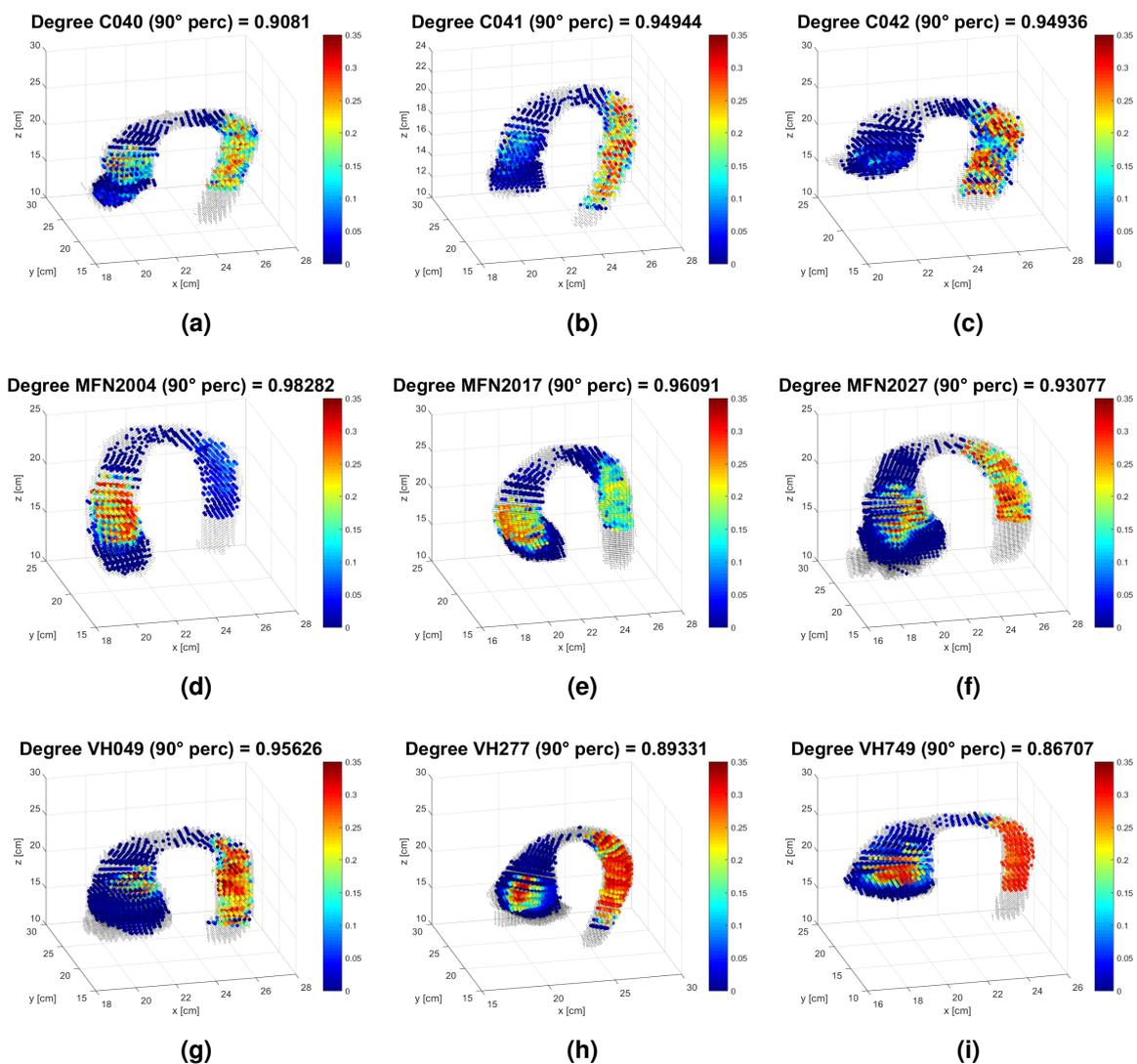


Figura 6.16: Visualizzazione spaziale del degree di 9 pazienti (3 sani, 3 marfan, 3 bicuspidi) ottenute data la soglia del 90° percentile

Di seguito nella **Figura 6.17** si riportano inizialmente le $P(k)$ dei 9 pazienti della **Figura 6.16** con K normalizzato rispetto al valore massimo, suddivise per categoria, per osservare meglio gli andamenti di ciascuna curva. Nella **Figura 6.18** si riportano invece tutte le $P(k)$ sovrapposte per osservare le differenze tra le varie categorie. Inoltre si riporta la PDF di un solo paziente bicuspidale, la cui $P(k)$ riporta l'andamento tipico a doppio ginocchio ($VH749$). In effetti la PDF evidenzia un comportamento bimodale, come già evidenziato in precedenza.

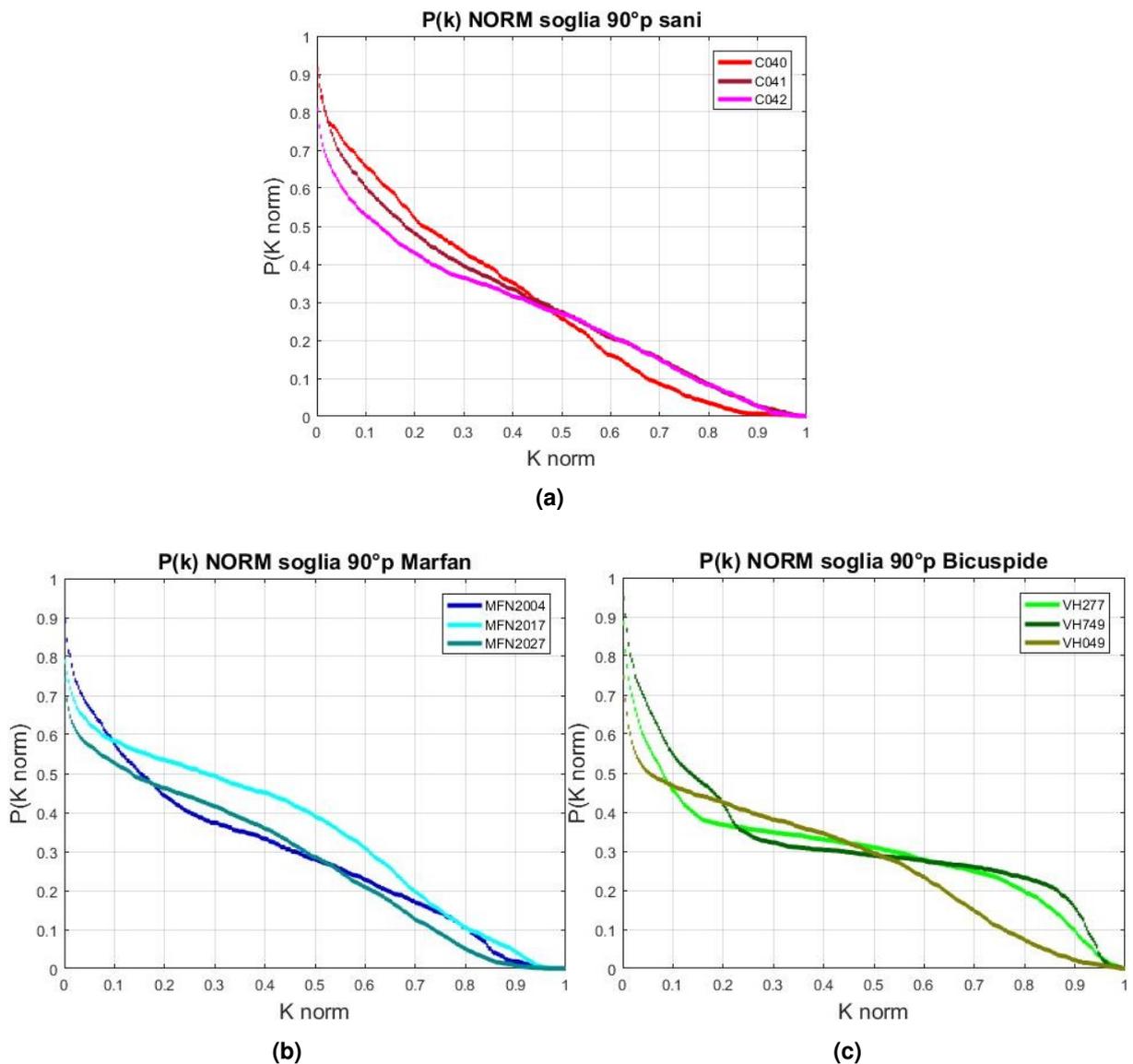
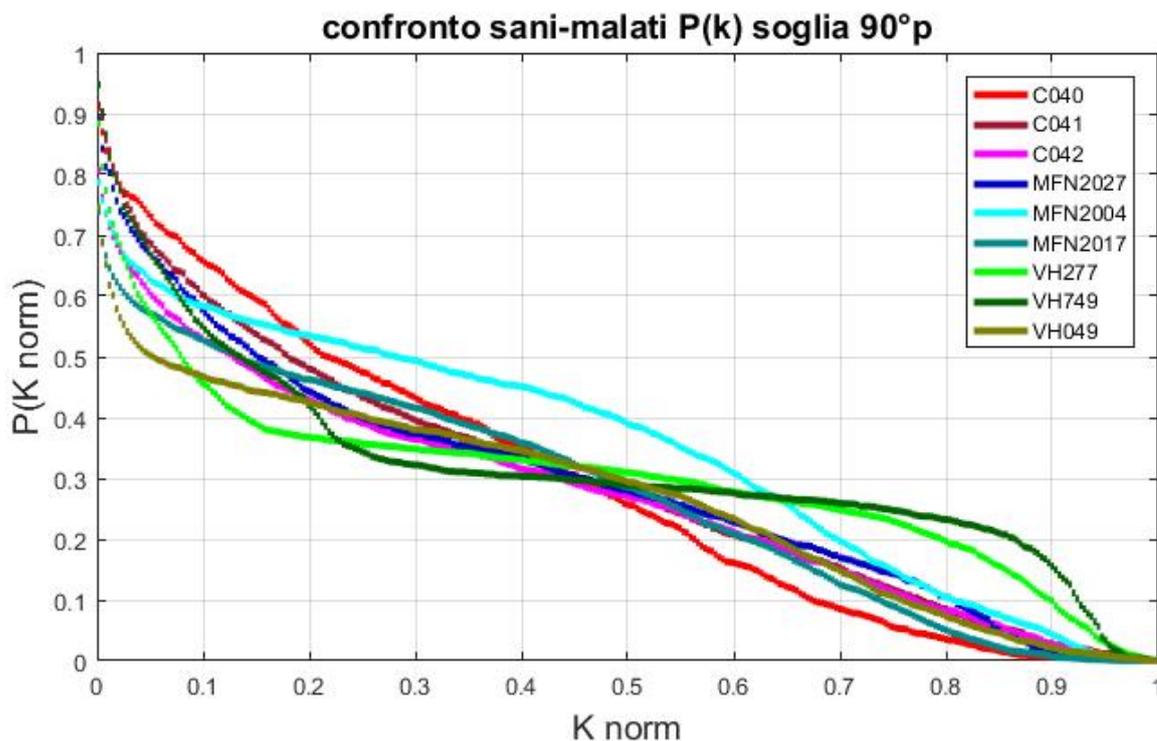
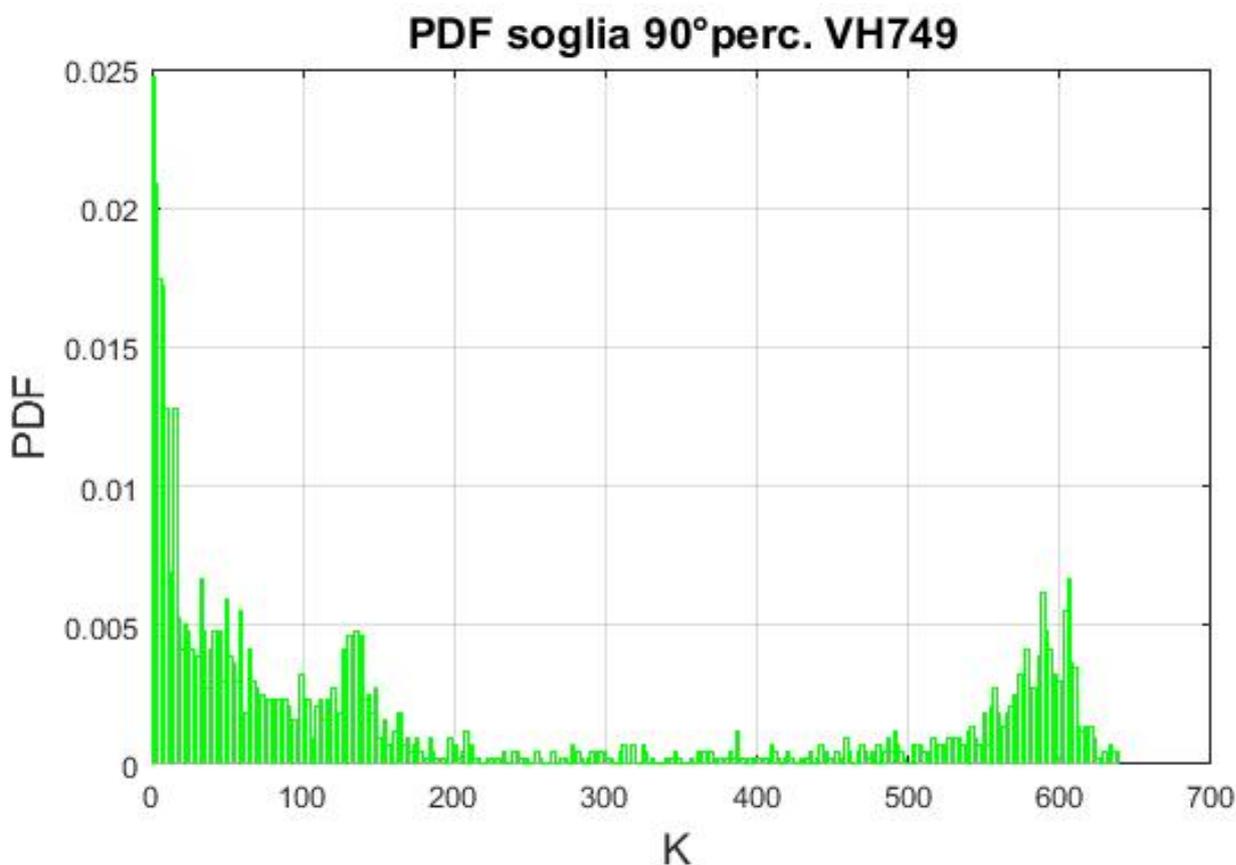


Figura 6.17: P_k dei 9 pazienti descritti nella figura precedente suddivisi per categoria



(a) P_k dei 9 pazienti: i pazienti sani sono identificati dalle curve di colore rosso/rosa, i pazienti sani dalle curve blu/azzurre e i pazienti bicuspidi dalle curve verdi. dei pazienti BIC si sono scelti 2 pazienti con andamento della P_k a doppio ginocchio



(b) PDF del degree del paziente bicuspidi VH749 che presenta nella P_k un doppio ginocchio

Figura 6.18: P_k dei 9 pazienti descritti nella figura precedente e PDF del degree di un solo paziente bicuspidi che presenta nella P_k la forma con un doppio ginocchio

6.6.1 Andamento longitudinale degree

Si è ricavato l'andamento lungo la direzione longitudinale (dal piano 1 al piano 40) del degree medio e della deviazione standard del degree. Si riportano i grafici sovrapposti per categoria degli stessi 9 pazienti analizzati nella **Figure 6.16 e 6.17**.

Osservando la **Figura 6.19** si osserva un comportamento simile della media tra i pazienti bicuspide. Infatti, la media del degree risulta molto elevata nell'aorta discendente, che corrisponde ai piani 25-40. Allo stesso tempo nel primo tratto di vaso (aorta ascendente) è presente un innalzamento della media del degree, ma con uno scarto quadratico medio che rimane molto alto; questo comportamento è dovuto alla presenza di una zona centrale del vaso ad elevato degree, circondata però da nodi a basso degree, come evidenziato nell'analisi della **Figura 6.16, immagini (g),(h),(i)**.

Per quanto riguarda i pazienti sani essi hanno in media un degree più basso rispetto alle altre due categorie, però questo è dovuto al fatto che il numero di nodi dei pazienti sani è solitamente inferiore rispetto a quello dei pazienti marfan e bicuspide, infatti in percentuale i sani hanno un degree massimo molto simile a quello dei bicuspide e dei marfan (**Figura 6.14**). I pazienti marfan analizzati presentano un andamento longitudinale della media del degree molto variabile tra di loro nel tratto di aorta discendente (piani 25-40), mentre nel primo tratto (AAo) tutti e 3 presentano una media con un andamento longitudinale simile.

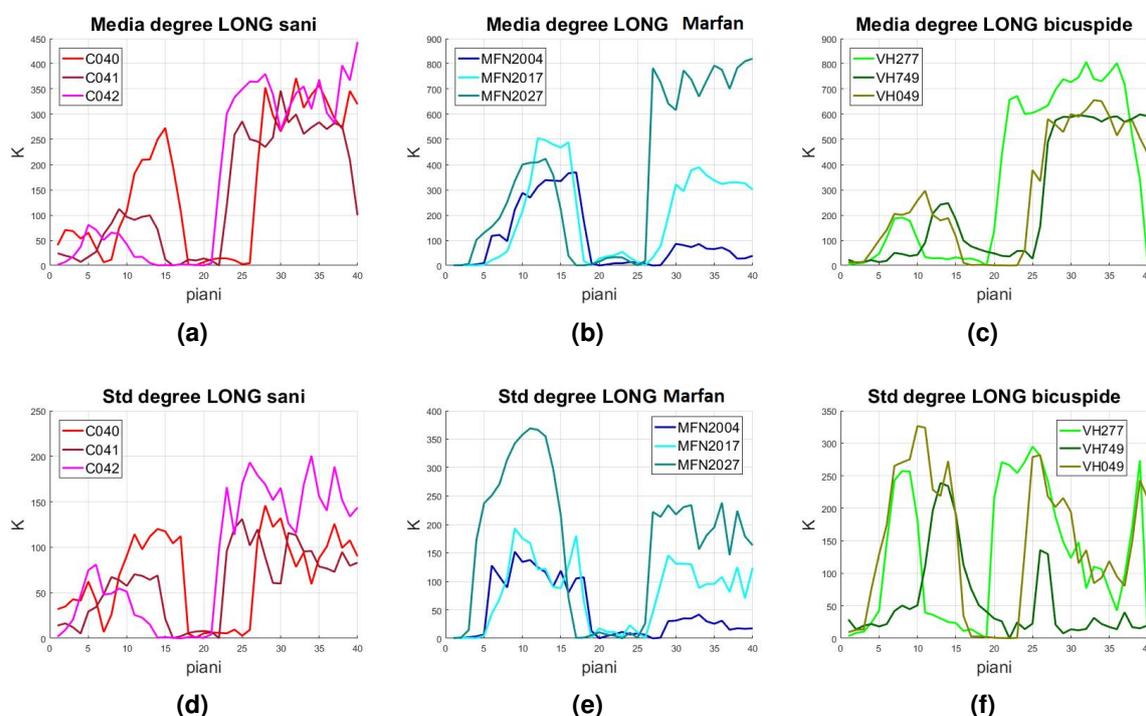


Figura 6.19: Andamento longitudinale di \bar{K} e di σ_K lungo la direzione di scorrimento del sangue, calcolati per la soglia 90° percentile. Si fa riferimento alle immagini della **Figura 6.16**

Conclusion

L'obiettivo di questo lavoro di tesi è stato quello di effettuare un'analisi emodinamica dell'aorta mediante la teoria delle reti complesse col fine di far emergere eventuali similitudini e/o differenze tra tutti i pazienti dello studio.

In particolare, questo studio si è focalizzato sull'analisi dettagliata degli andamenti di velocità del sangue nell'aorta. I dati sono stati ottenuti da un esame di risonanza magnetica "4D MRI" che ha fornito le velocità [cm/s] lungo 3 direzioni chiamate X , Y , Z che corrispondono rispettivamente a un asse orizzontale in direzione "destra-sinistra", un asse trasversale in direzione "anteriore-posteriore" e infine un asse verticale in direzione "testa-piedi". Questi dati di velocità sono stati rilevati per un intervallo temporale pari a un battito cardiaco, chiaramente di durata differente tra i pazienti. I pazienti di cui questo studio si è occupato sono 21 in totale, di cui 5 pazienti sani, 5 pazienti affetti dalla sindrome di Marfan e 11 pazienti affetti da valvola aortica bicuspidale (BAV).

L'obiettivo primario dell'analisi delle velocità è stato quello di arrivare ad ottenere la rappresentazione dei dati tramite lo strumento delle reti complesse e in particolare tramite la costruzione della matrice di adiacenza di ciascuna rete. In altre parole a ciascun paziente corrisponde una rete complessa, caratterizzata dalla propria matrice di adiacenza.

In particolare, ci si aspettava che pazienti della stessa categoria risultassero avere caratteristiche comuni e quindi una variabilità inferiore, mentre nel confronto tra pazienti di categorie differenti ci si aspettava una variabilità maggiore.

In un primo momento è stata effettuata un'analisi preliminare sui dati grezzi di velocità, attraverso lo strumento delle correlazioni lineari e del calcolo dell'area relativa, per ottenere le matrici di adiacenza che caratterizzano le reti. I risultati però non erano soddisfacenti in quanto le immagini del primo vicinato dei nodi delle reti risultavano molto casuali, poiché ci si aspettava che i nodi del vaso vicini nello spazio

avessero una correlazione alta dato che punti del vaso adiacenti dovrebbero avere velocità circa uguali, mentre ciò che appariva dalle immagini del vicinato è che ci fosse un collegamento tra i nodi quasi casuale all'interno del vaso.

Per questo motivo è stata prevista una fase di filtraggio dei dati di velocità, attraverso la tecnica della media mobile applicata nel tempo e nello spazio. A questo punto gli andamenti di velocità risultavano più simili tra nodi vicini e grazie a questo passaggio si sono attenuati tutti quei picchi casuali e poco significativi che si osservavano sull'andamento delle velocità dei dati grezzi. Dopo aver filtrato i dati di velocità si è effettuato un altro tentativo sul calcolo della matrice di adiacenza per ricavare una rappresentazione delle reti, a partire dalla matrice delle correlazioni ricavate sulla base delle variabili di energia e di modulo della velocità dei nodi del vaso.

Nonostante il filtraggio avesse migliorato i risultati in termini di primo vicinato ancora non si potevano ritenere sufficienti per il proseguimento dell'analisi delle reti.

Successivamente, si è prevista quindi una fase di modifica del sistema di riferimento, in cui le componenti di velocità sono state opportunamente modificate in modo da ottenere 3 componenti di velocità più significative della reale geometria del vaso e concordi con il verso di scorrimento del sangue. In particolare, le direzioni delle componenti ottenute sono quella longitudinale, radiale e infine azimutale. Si è proseguito a questo punto soltanto con la componente di velocità longitudinale in quanto è stata ritenuta la più significativa e inoltre le altre due componenti non aggiungevano nessuna informazione importante.

A partire dagli andamenti delle velocità in direzione longitudinale di tutti i nodi del vaso si è proseguita l'analisi delle reti, a partire dal calcolo della matrice di adiacenza, ottenuta in seguito al calcolo del coefficiente di correlazione tra tutte le coppie di variabili velocità.

Successivamente si è effettuata un'analisi della variabilità che ha previsto l'applicazione di una serie di metodi per confrontare le reti relative ai pazienti, andando a confrontare tutte le possibili coppie di pazienti, sia della stessa categoria (sani con sani, Marfan con Marfan, etc.), sia di categorie differenti (sani con Marfan, sani con bicuspidi, etc.). In particolare, i primi due metodi implementati prevedevano il calcolo della differenza tra le distribuzioni di probabilità del degree dei nodi di ciascuna rete, il primo esegue la differenza tra le distribuzioni cumulate del degree ($P(k)$) con K normalizzato tra 0 e 1, mentre il secondo la differenza tra le PDF con degree non normalizzato.

Ciò che è emerso dall'analisi delle tabelle risultanti dal primo metodo è stato che se si confrontano le distribuzioni di probabilità di due qualsiasi pazienti Marfan la variabilità è spesso superiore rispetto al confronto di una qualsiasi altra coppia di pazienti. Infatti, anche osservando direttamente le distribuzioni di probabilità del

degree (sia cumulate che non) dei pazienti Marfan si è notata una grande variabilità all'interno di questa categoria. Per quanto riguarda invece i pazienti bicuspidi si è osservato che la variabilità tende ad essere più bassa se si confrontano elementi di questa categoria. Infatti le curve delle distribuzioni di probabilità mostrano un andamento simile e delle caratteristiche comuni nei pazienti bicuspidi, ovvero un andamento a doppio ginocchio delle $P(k)$ che si riflette in una PDF bimodale. Tutte queste considerazioni però si attenuano e diventano meno evidenti se si utilizzano le soglie in percentile sul calcolo del coefficiente di correlazione, infatti in questo caso alcuni pazienti non soddisfano più questa caratteristica delle distribuzioni di probabilità, diventando più simili alle curve relative ai pazienti sani.

Per quanto riguarda l'analisi delle tabelle di variabilità risultanti dal calcolo della differenza tra le PDF si mantiene vero (rispetto al precedente metodo) il fatto che i pazienti bicuspidi presentano tra di loro bassa variabilità, ma anche in questo caso questa caratteristica si perde nel caso dei percentili, in cui la variabilità si uniforma tra tutti.

Passando all'analisi della variabilità attraverso il metodo di Kolmogorov Smirnov applicato alle distribuzioni di *degree* questo non ha aggiunto nessuna informazione rilevante. Ciò che si osserva è infatti che la variabilità rilevata all'interno della categoria dei Marfan è sempre la maggiore rispetto alle altre.

In seguito, si analizza il numero di *link* presenti in ciascuna rete, da cui si ricava l'informazione che i pazienti bicuspidi hanno in percentuale un numero di *link* inferiori, per cui le reti risulteranno meno connesse.

Successivamente all'analisi della variabilità si è fatto un passo indietro, ovvero si è svolta un'analisi di sensitività, per verificare se una modifica nel metodo di filtraggio dei dati di partenza portasse a dei cambiamenti nei risultati fino ad ora ottenuti. È emerso che il cambio del metodo non causa delle modifiche significative nei risultati.

In seguito, si è passati ad analizzare più nel dettaglio le reti, calcolando in particolare una serie di parametri specifici che descrivono il comportamento delle reti, come la *betweenness centrality*, la *closeness centrality*, il diametro della rete, il coefficiente di *local clustering* e l'assortatività. Si è osservato che il *degree* dei pazienti bicuspidi, come anche il coefficiente di *local clustering* sono in media inferiore rispetto alle altre due categorie, mentre il parametro di assortatività è superiore per la categoria dei pazienti bicuspidi. Invece tra le altre due categorie non si riscontrano differenze significative. Per quanto riguarda il diametro delle reti invece si è notata una differenza significativa tra i sani e i bicuspidi: questi ultimi hanno in media un diametro delle reti superiore. Anche in questo caso i Marfan stanno nel mezzo. Modificando però la soglia in uno dei due percentili le differenze dei parametri tra le diverse categorie diminuiscono, soprattutto per quanto riguarda il *degree*. Infatti il valor medio del *degree* è esattamente pari al complementare del percentile.

Un altro risultato interessante è emerso osservando la *betweenness* e la *closeness* di cui si sono riportati sia valor medio e deviazione standard sia le diverse *PDF*, una per ogni paziente. In particolare i pazienti bicuspidi hanno una *closeness centrality* in media inferiore rispetto ai pazienti sani (come lo è la deviazione standard). Ciò indica che i nodi delle reti corrispondenti ai pazienti sani sono più connesse rispetto ai pazienti bicuspidi. Questo risultato era già emerso osservando che le reti dei pazienti sani sono caratterizzate da un numero di *link* superiore. Per i Marfan invece i valori di *closeness centrality* sono piuttosto variabili tra un paziente e l'altro. Invece il parametro della *betweenness centrality* risulta essere maggiore nei pazienti bicuspidi. Osservando invece la tabella relativa al 90° percentile, come già anticipato, i risultati diventavano più omogenei, pur mantenendo le medesime caratteristiche.

Un'osservazione generale relativa a tutti i risultati analizzati è che tra i pazienti sani ne risulta uno (C039) che ha quasi sempre un comportamento differente rispetto agli altri pazienti sani. Lo si nota particolarmente bene nelle distribuzioni di probabilità della *closeness*. Tra i pazienti Marfan invece, come già notato, si osserva parecchia variabilità nelle distribuzioni. Osservando le distribuzioni della *closeness* dei bicuspidi, che in genere hanno un comportamento simile all'interno della stessa categoria, risulta evidente che ci sono due pazienti che si discostano particolarmente dal comportamento medio (VH014 e VH398).

In seguito per un confronto immediato della distribuzione del *degree* tra i pazienti sani e malati si è riportata per ognuno di essi una visualizzazione nello spazio del *degree* dei nodi che costituiscono il vaso. Analizzando le immagini si è dedotto che in generale i pazienti sani hanno un *degree* più basso nella prima parte del vaso (AAo) e un *degree* più elevato nella seconda (DAo), ma non in modo omogeneo, riscontrando inoltre molte differenze tra un paziente e un altro. Invece i pazienti Marfan presentano in generale delle immagini molto differenti tra un paziente e un altro. In generale la zona dell'arco aortico si mantiene per tutti a *degree* basso. Infine, i pazienti di tipo bicuspidi sono quelli che riportano una visualizzazione spaziale del *degree* più simile tra di essi, caratterizzati da un'aorta ascendente con basso *degree* ma con una zona centrale particolare, ovvero caratterizzata da *degree* molto alto al centro che però decresce verso le pareti del vaso, dove infatti il *degree* torna ad essere molto basso. Questo comportamento è molto evidente in alcuni pazienti, meno in altri.

Alla luce dei risultati ottenuti si può affermare che i pazienti bicuspidi sono quelli per cui si evidenzia la minore variabilità intraclassa. Infatti sono i pazienti a cui si possono associare delle caratteristiche tipiche, anche se non per tutti i pazienti sono così evidenti; invece i pazienti Marfan sono quelli che riportano la maggior variabilità intraclassa, tra cui alcuni pazienti con caratteristiche comuni con i sani e a volte con i bicuspidi. Infine, i pazienti sani hanno una variabilità intraclassa

intermedia, a volte più elevata a seconda del metodo utilizzato e della soglia sul coefficiente di correlazione. In generale si è notato che alle soglie in percentile è associata una variabilità intra e interclasse minore, perché alla soglia in percentile è associato un valore di *link* delle reti che è costante per tutti (in percentuale).

Per il futuro si ritiene interessante proseguire l'analisi, analizzando più a fondo le reti complesse e aggiungendo eventualmente alcuni pazienti allo studio, in modo da verificare se le caratteristiche comuni che si sono riscontrate, soprattutto per i pazienti bicuspidi, sono presenti anche in altri pazienti.

APPENDICE A

Appendice

A.1 Visualizzazione del degree 3D

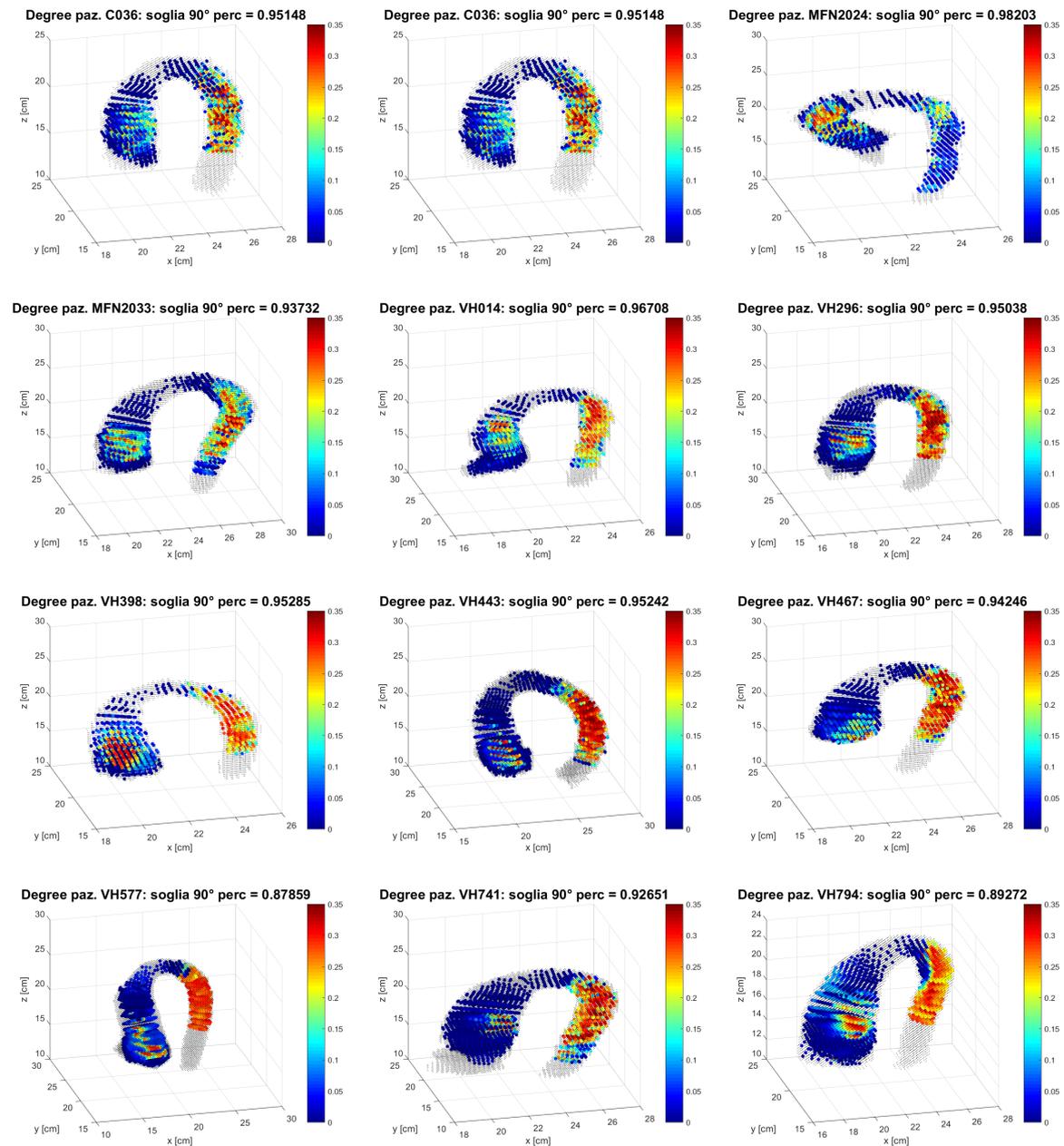


Figura A.1: Visualizzazione spaziale del degree dei pazienti ottenute data la soglia del 90° percentile

A.2 Distribuzioni di probabilità

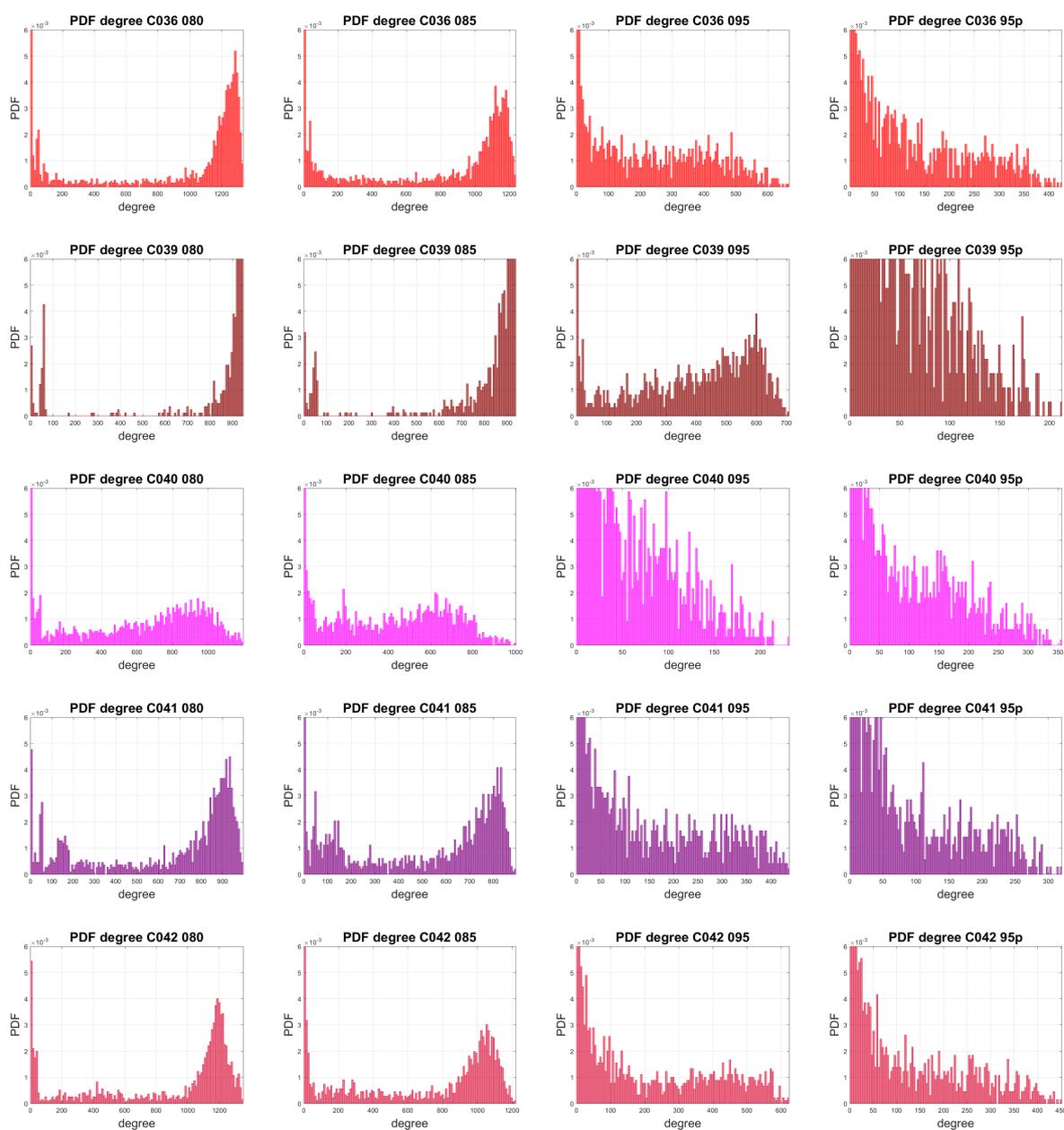


Figura A.2: PDF del degree, pazienti sani, 4 soglie

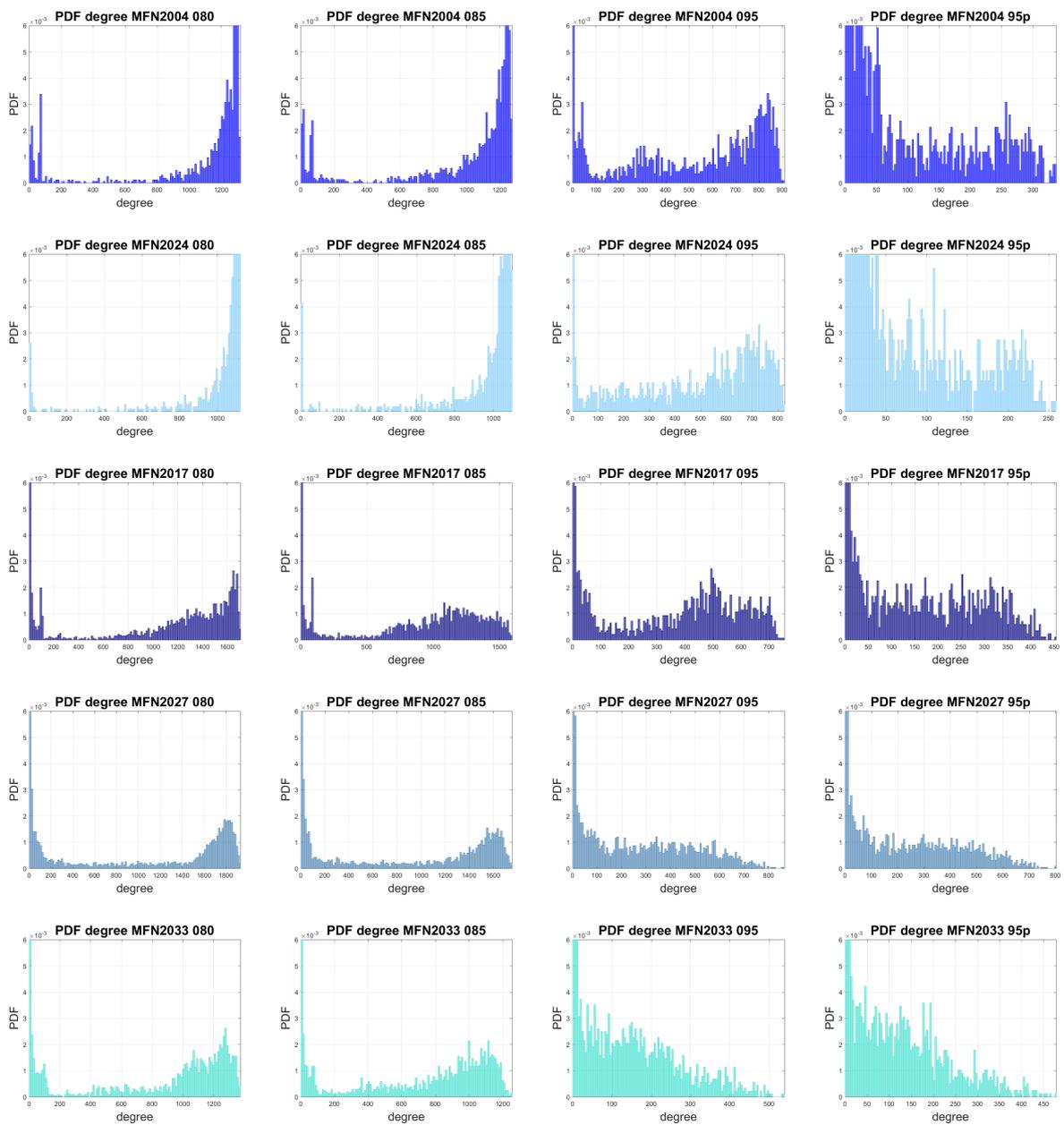


Figura A.3: PDF del degree, pazienti Marfan, 4 soglie

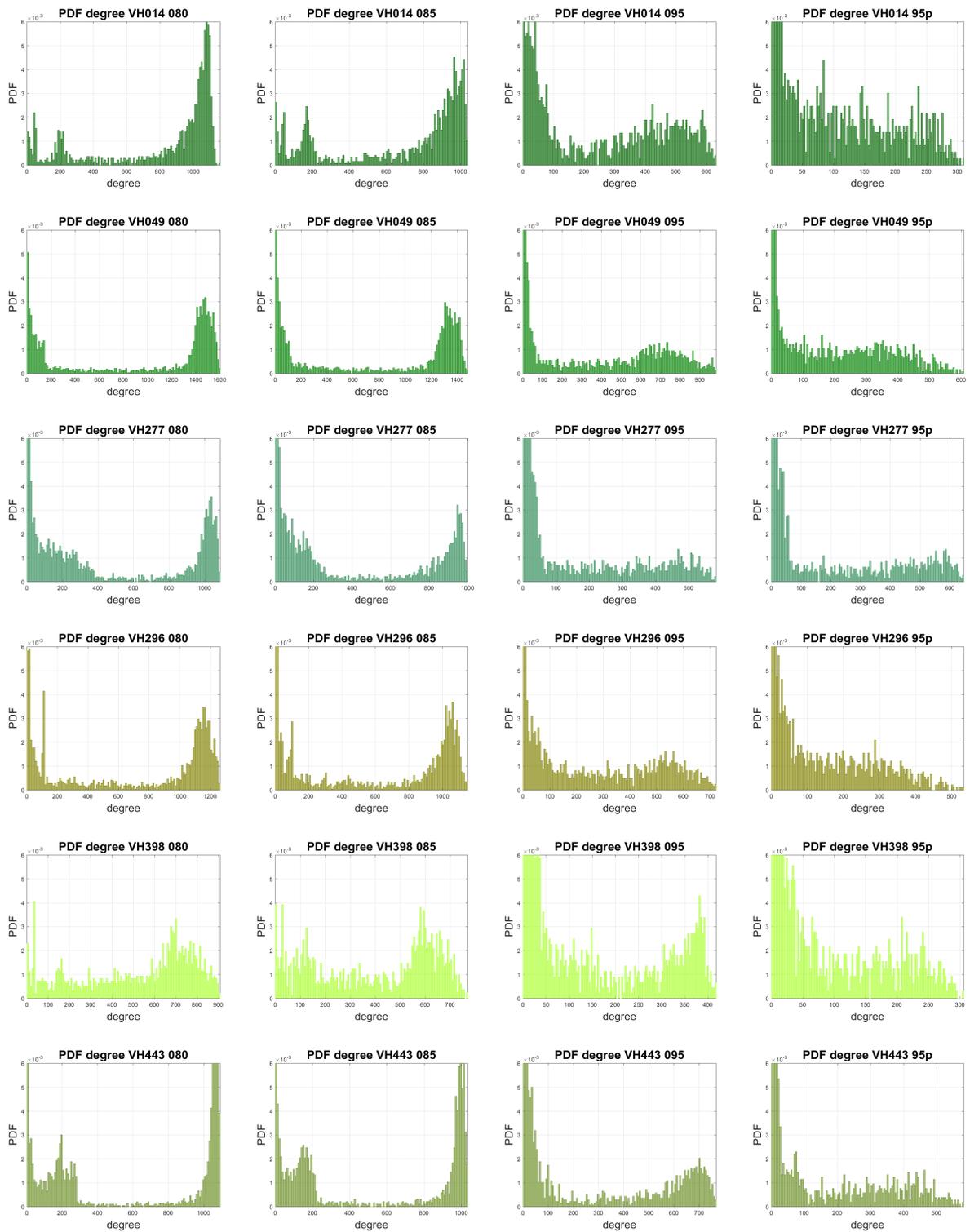


Figura A.4: PDF del degree, pazienti Bicuspide (1° parte), 4 soglie

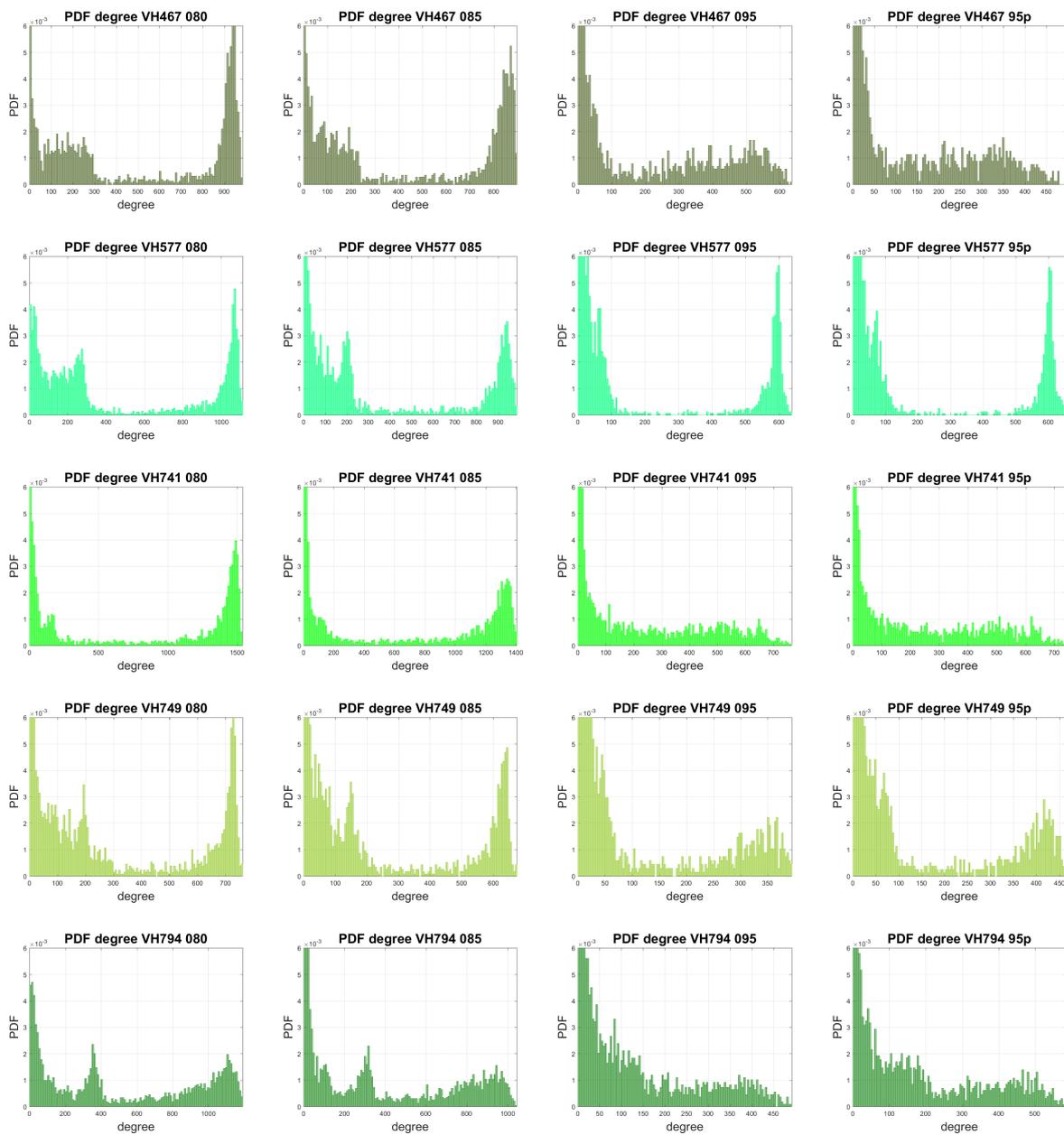


Figura A.5: PDF del degree, pazienti Bicuspidi (2° parte), 4 soglie

A.3 Parametri delle reti

Si riportano le tabelle dei parametri delle reti relative alle soglie 0.80, 0.85, 0.95, 95° percentile:

Tabella A.1: Parametri delle reti, per la soglia di 0.80

<i>s: 0,80</i>	K_{max}	\bar{K}	S_K	r_{var}	r_A	\bar{LC}	S_{LC}	D	\bar{B}_c	S_{B_c}	\bar{C}_c	S_{C_c}	
C0xx	36	0,77	0,53	0,28	0,52	0,32	0,84	0,19	12	3,30E-04	6,08E-04	0,58	0,19
	39	0,91	0,80	0,25	0,31	0,49	0,96	0,09	13	1,21E-03	1,10E-02	0,55	0,13
	40	0,71	0,36	0,21	0,59	0,21	0,75	0,16	9	3,57E-04	3,93E-04	0,52	0,17
	41	0,76	0,49	0,25	0,52	0,38	0,84	0,15	11	3,94E-04	7,44E-04	0,59	0,18
	42	0,78	0,50	0,26	0,52	0,28	0,82	0,17	18	6,55E-04	2,36E-03	0,51	0,14
MFN20xx	04	0,88	0,71	0,26	0,37	0,27	0,93	0,08	6	1,49E-04	5,04E-04	0,74	0,21
	17	0,77	0,49	0,27	0,54	0,15	0,83	0,16	17	6,43E-04	3,11E-03	0,46	0,13
	24	0,95	0,85	0,20	0,23	0,03	0,94	0,11	6	9,23E-05	1,27E-04	0,87	0,16
	27	0,58	0,31	0,23	0,75	0,46	0,76	0,18	16	5,64E-04	1,08E-03	0,38	0,10
	33	0,70	0,41	0,25	0,62	0,30	0,80	0,19	15	1,03E-03	5,20E-03	0,37	0,11
VHxxx	014	0,83	0,58	0,26	0,45	0,37	0,88	0,09	9	6,05E-04	3,83E-03	0,60	0,14
	049	0,66	0,38	0,26	0,69	0,45	0,80	0,18	15	6,26E-04	1,38E-03	0,43	0,12
	277	0,40	0,17	0,16	0,93	0,77	0,72	0,18	13	9,46E-04	1,56E-03	0,29	0,05
	296	0,62	0,34	0,24	0,70	0,46	0,81	0,14	13	8,83E-04	2,92E-03	0,40	0,11
	398	0,72	0,41	0,21	0,52	0,37	0,79	0,11	7	5,27E-04	5,56E-04	0,57	0,14
	443	0,51	0,27	0,21	0,78	0,80	0,80	0,18	23	1,04E-03	2,26E-03	0,33	0,08
	467	0,51	0,27	0,20	0,75	0,73	0,78	0,16	13	1,08E-03	2,24E-03	0,34	0,08
	557	0,39	0,16	0,15	0,91	0,78	0,73	0,16	12	8,25E-04	1,32E-03	0,31	0,06
	741	0,55	0,28	0,23	0,83	0,47	0,75	0,21	13	7,48E-04	1,69E-03	0,34	0,10
	749	0,37	0,15	0,14	0,92	0,75	0,71	0,16	11	1,13E-03	1,65E-03	0,31	0,06
	794	0,45	0,19	0,16	0,82	0,59	0,74	0,14	11	8,65E-04	2,23E-03	0,32	0,07

Tabella A.2: Parametri delle reti, per la soglia di 0.85

s: 0,85		K_{max}	\bar{K}	S_K	r_{var}	r_A	\bar{LC}	S_{LC}	D	\bar{B}_c	S_{B_c}	\bar{C}_c	S_{C_c}
C0xx	36	0,72	0,44	0,26	0,60	0,30	0,79	0,22	10	3,66E-04	5,24E-04	0,52	0,19
	39	0,90	0,76	0,25	0,33	0,25	0,92	0,13	4	8,08E-05	7,14E-05	0,78	0,24
	40	0,60	0,24	0,17	0,70	0,30	0,69	0,19	10	4,86E-04	6,56E-04	0,44	0,16
	41	0,68	0,39	0,23	0,60	0,44	0,80	0,17	9	5,00E-04	1,04E-03	0,52	0,18
	42	0,71	0,40	0,24	0,61	0,34	0,78	0,20	15	7,41E-04	2,80E-03	0,45	0,14
MFN20xx	04	0,85	0,64	0,27	0,41	0,23	0,90	0,10	7	2,37E-04	7,49E-04	0,67	0,20
	17	0,72	0,39	0,23	0,60	0,17	0,79	0,19	16	8,68E-04	5,05E-03	0,38	0,12
	24	0,93	0,79	0,22	0,28	0,05	0,91	0,12	6	1,54E-04	1,95E-04	0,82	0,17
	27	0,53	0,25	0,21	0,84	0,45	0,71	0,22	17	6,71E-04	1,43E-03	0,32	0,10
	33	0,64	0,33	0,22	0,68	0,33	0,74	0,25	23	1,44E-03	1,09E-02	0,27	0,10
VHxxx	014	0,74	0,48	0,25	0,52	0,43	0,85	0,11	12	8,53E-04	4,91E-03	0,52	0,13
	049	0,61	0,32	0,24	0,78	0,42	0,77	0,20	17	7,77E-04	2,20E-03	0,37	0,11
	277	0,37	0,13	0,14	1,06	0,73	0,68	0,21	18	1,22E-03	2,27E-03	0,23	0,05
	296	0,57	0,28	0,22	0,78	0,52	0,78	0,18	18	1,18E-03	5,16E-03	0,33	0,10
	398	0,61	0,31	0,19	0,61	0,54	0,77	0,14	11	7,24E-04	9,56E-04	0,49	0,13
	443	0,48	0,23	0,20	0,86	0,76	0,76	0,22	17	1,20E-03	2,82E-03	0,28	0,09
	467	0,47	0,22	0,19	0,86	0,71	0,75	0,20	14	1,24E-03	3,28E-03	0,28	0,08
	557	0,34	0,12	0,13	1,04	0,77	0,70	0,18	18	1,09E-03	1,91E-03	0,25	0,06
	741	0,50	0,22	0,21	0,92	0,40	0,70	0,24	20	9,56E-04	2,51E-03	0,28	0,09
	749	0,33	0,11	0,12	1,07	0,73	0,67	0,20	19	1,49E-03	2,40E-03	0,26	0,06
	794	0,39	0,15	0,13	0,92	0,59	0,71	0,17	13	1,10E-03	3,95E-03	0,26	0,06

Tabella A.3: Parametri delle reti, per la soglia di 0.95

<i>s: 0,95</i>		K_{max}	\bar{K}	S_K	r_{var}	r_A	\bar{LC}	S_{LC}	D	\bar{B}_c	S_{B_c}	\bar{C}_c	S_{C_c}
C0xx	36	0,39	0,11	0,11	1,02	0,33	0,54	0,28	18	7,98E-04	1,43E-03	0,26	0,13
	39	0,68	0,37	0,20	0,54	0,26	0,74	0,18	7	5,44E-04	5,93E-04	0,52	0,18
	40	0,14	0,03	0,03	1,16	0,48	0,45	0,27	18	1,29E-03	3,93E-03	0,17	0,09
	41	0,33	0,10	0,10	1,00	0,49	0,58	0,24	14	1,66E-03	7,21E-03	0,24	0,10
	42	0,36	0,10	0,11	1,12	0,36	0,52	0,29	13	7,89E-04	1,39E-03	0,25	0,13
MFN20xx	04	0,61	0,34	0,21	0,61	0,47	0,78	0,19	11	5,08E-04	8,17E-04	0,45	0,17
	17	0,34	0,13	0,11	0,86	0,33	0,63	0,31	14	4,97E-04	1,11E-03	0,26	0,14
	24	0,70	0,41	0,21	0,52	0,28	0,76	0,18	9	5,56E-04	5,00E-04	0,56	0,16
	27	0,26	0,06	0,07	1,19	0,40	0,45	0,30	25	4,60E-04	7,95E-04	0,16	0,11
	33	0,28	0,06	0,06	1,05	0,31	0,49	0,28	13	5,05E-04	8,66E-04	0,21	0,13
VHxxx	014	0,45	0,17	0,15	0,87	0,47	0,69	0,19	13	1,09E-03	3,73E-03	0,33	0,12
	049	0,40	0,12	0,13	1,13	0,31	0,56	0,30	18	4,69E-04	9,57E-04	0,21	0,13
	277	0,21	0,04	0,06	1,54	0,50	0,45	0,31	32	1,66E-03	6,28E-03	0,08	0,05
	296	0,36	0,10	0,11	1,12	0,46	0,55	0,31	21	8,51E-04	3,29E-03	0,18	0,11
	398	0,33	0,11	0,11	1,05	0,69	0,64	0,22	15	1,86E-03	4,44E-03	0,25	0,09
	443	0,36	0,11	0,13	1,24	0,46	0,56	0,32	25	8,72E-04	2,22E-03	0,14	0,09
	467	0,33	0,08	0,11	1,27	0,44	0,53	0,31	24	1,98E-03	9,25E-03	0,12	0,06
	557	0,22	0,05	0,08	1,65	0,86	0,52	0,33	33	1,89E-03	5,75E-03	0,09	0,05
	741	0,27	0,05	0,08	1,43	0,32	0,45	0,32	34	7,83E-04	4,72E-03	0,11	0,08
	749	0,19	0,04	0,06	1,65	0,70	0,46	0,33	38	2,28E-03	8,65E-03	0,08	0,05
	794	0,19	0,04	0,05	1,35	0,65	0,50	0,29	24	5,06E-04	1,04E-03	0,11	0,08

Tabella A.4: Parametri delle reti, per la soglia di 95° percentile

<i>s: 95p</i>		K_{max}	\bar{K}	S_K	r_{var}	r_A	\bar{LC}	S_{LC}	D	\bar{B}_c	S_{B_c}	\bar{C}_c	S_{C_c}
C0xx	36	0,25	0,05	0,06	1,25	0,44	0,45	0,30	15	8,45E-04	1,55E-03	0,19	0,11
	39	0,20	0,05	0,05	0,92	0,45	0,52	0,23	12	1,80E-03	3,56E-03	0,24	0,10
	40	0,21	0,05	0,05	1,04	0,44	0,50	0,26	14	1,00E-03	2,79E-03	0,23	0,11
	41	0,24	0,05	0,06	1,20	0,52	0,49	0,26	19	2,35E-03	1,03E-02	0,15	0,08
	42	0,26	0,05	0,07	1,32	0,34	0,44	0,30	20	9,76E-04	2,11E-03	0,18	0,11
MFN20xx	04	0,22	0,05	0,06	1,28	0,55	0,50	0,28	17	1,40E-03	3,69E-03	0,16	0,09
	17	0,20	0,05	0,06	1,16	0,35	0,48	0,32	19	7,27E-04	2,90E-03	0,14	0,09
	24	0,22	0,05	0,06	1,18	0,56	0,51	0,26	14	1,76E-03	3,12E-03	0,22	0,10
	27	0,24	0,05	0,06	1,21	0,40	0,44	0,30	25	4,59E-04	8,60E-04	0,16	0,10
	33	0,24	0,05	0,05	1,08	0,31	0,47	0,28	11	5,36E-04	9,38E-04	0,20	0,12
VHxxx	014	0,22	0,05	0,06	1,23	0,59	0,52	0,27	20	2,61E-03	1,04E-02	0,15	0,07
	049	0,25	0,05	0,07	1,33	0,38	0,44	0,31	25	6,12E-04	2,21E-03	0,13	0,10
	277	0,24	0,05	0,07	1,47	0,51	0,48	0,30	29	1,67E-03	5,38E-03	0,09	0,05
	296	0,26	0,05	0,06	1,29	0,42	0,45	0,31	17	5,19E-04	1,01E-03	0,14	0,11
	398	0,24	0,05	0,07	1,32	0,58	0,51	0,28	25	3,78E-03	1,58E-02	0,12	0,06
	443	0,27	0,05	0,07	1,50	0,33	0,43	0,33	26	9,46E-04	3,37E-03	0,09	0,07
	467	0,26	0,05	0,07	1,42	0,39	0,44	0,32	28	2,08E-03	1,17E-02	0,08	0,05
	557	0,23	0,05	0,08	1,60	0,86	0,54	0,31	30	1,85E-03	5,23E-03	0,10	0,05
	741	0,26	0,05	0,07	1,45	0,32	0,44	0,32	32	7,52E-04	4,54E-03	0,11	0,08
	749	0,23	0,05	0,07	1,47	0,72	0,53	0,30	27	2,19E-03	5,36E-03	0,12	0,06
794	0,22	0,05	0,06	1,24	0,64	0,56	0,27	35	2,06E-03	1,23E-02	0,12	0,05	

A.4 Tabelle Variabilità (e di Sensitività)

Si riportano a questo punto tutte le tabelle del calcolo della variabilità non inserite precedentemente, per cui quelle relative alle soglie 0.80, 0.85, 0.95, 95 percentile, per i 3 metodi descritti nella tesi. Le ultime 4 tabelle invece (**Tabelle A.17, A.18, A.19, A.20**) sono riferite allo studio di sensitività. Sono riportate soltanto le tabelle relative a due soglie (0.90 e 90 percentile) per i metodi di differenza delle $P(k)$ e di Kolmogorv Smirnov.

Tabella A.15: Risultati del test di Kolmogorov Smirnov (p-value), soglia 0.95

Soglia: 0.95	SANI (COXX)										MARFAN (MFN20XX)										BICUSPIDE (VHXXX)																					
	36	39	40	41	42	04	17	24	27	33	014	049	277	296	398	443	467	577	741	749	014	049	277	296	398	443	467	577	741	749												
K.SMIRNOV	36	1	1,22E-84	8,83E-127	6,99E-18	4,26E-04	6,12E-183	9,19E-58	2,22E-160	1,13E-12	1,54E-31	2,40E-27	1,17E-65	5,29E-71	1,45E-11	9,15E-19	2,69E-39	3,13E-23	1,09E-87	2,69E-35	9,14E-99	1,71E-47	014	049	277	296	398	443	467	577	741	749	014	049	277	296	398	443	467	577	741	749
S	39	0	1	0,00E+00	1,03E-147	1,69E-106	4,73E-97	5,58E-37	1,45E-56	3,27E-115	3,03E-195	9,31E-45	2,92E-89	3,57E-212	8,64E-93	9,19E-145	6,76E-126	7,06E-132	3,90E-260	1,80E-172	2,46E-251	1,41E-230	014	049	277	296	398	443	467	577	741	749	014	049	277	296	398	443	467	577	741	749
A	40	0	0	1	1,29E-85	3,54E-91	0,00E+00	4,65E-266	0,00E+00	1,18E-139	4,63E-79	1,80E-165	8,73E-168	2,55E-47	2,78E-124	1,65E-60	4,88E-106	4,71E-87	4,96E-41	1,77E-71	6,95E-23	1,04E-32	014	049	277	296	398	443	467	577	741	749	014	049	277	296	398	443	467	577	741	749
N	41	0	0	0	1	2,21E-18	3,10E-227	2,27E-127	6,41E-230	3,65E-31	1,09E-10	3,71E-58	3,97E-94	3,05E-55	1,12E-43	1,74E-03	1,61E-63	2,79E-23	9,54E-49	2,81E-45	4,04E-69	1,43E-22	014	049	277	296	398	443	467	577	741	749	014	049	277	296	398	443	467	577	741	749
I	42	0	0	0	1	9,35E-186	2,17E-56	2,19E-154	2,50E-08	4,21E-24	0,00E+00	2,06E-31	6,91E-70	3,99E-48	5,87E-10	3,77E-19	1,83E-39	2,02E-10	1,14E-56	1,20E-25	2,11E-69	1,02E-25	014	049	277	296	398	443	467	577	741	749	014	049	277	296	398	443	467	577	741	749
M	04	0	0	0	0	1	3,04E-114	7,59E-26	4,73E-183	5,03E-272	1,27E-152	1,27E-152	9,56E-91	1,91E-252	2,09E-145	2,32E-230	2,69E-135	2,07E-183	6,74E-291	1,30E-210	3,10E-300	3,13E-298	014	049	277	296	398	443	467	577	741	749	014	049	277	296	398	443	467	577	741	749
A	17	0	0	0	0	0	1	2,56E-74	1,80E-61	6,50E-156	4,27E-19	8,47E-26	3,38E-127	1,72E-33	1,74E-128	7,99E-45	1,30E-52	3,71E-165	1,56E-93	1,24E-187	1,16E-170	1,16E-170	014	049	277	296	398	443	467	577	741	749	014	049	277	296	398	443	467	577	741	749
R	24	0	0	0	0	0	0	1	4,27E-159	2,94E-264	2,98E-105	6,01E-111	1,34E-253	1,03E-117	2,78E-230	1,26E-153	2,05E-161	3,83305000	2,12E-210	3,41E-301	4,57E-285	4,57E-285	014	049	277	296	398	443	467	577	741	749	014	049	277	296	398	443	467	577	741	749
F	27	0	0	0	0	0	0	1	8,88E-42	1,20E-76	5,27E-58	1,11E-51	1,09E-05	1,89E-41	4,08E-27	6,07E-10	1,11E-74	3,39E-18	6,55E-83	1,62E-48	1,62E-48	1,62E-48	014	049	277	296	398	443	467	577	741	749	014	049	277	296	398	443	467	577	741	749
A	27	0	0	0	0	0	0	1	8,88E-42	1,20E-76	5,27E-58	1,11E-51	1,09E-05	1,89E-41	4,08E-27	6,07E-10	1,11E-74	3,39E-18	6,55E-83	1,62E-48	1,62E-48	1,62E-48	014	049	277	296	398	443	467	577	741	749	014	049	277	296	398	443	467	577	741	749
N	33	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	2,21E-78	7,55E-110	5,11E-64	1,03E-48	2,67E-17	4,03E-71	8,37E-29	1,41E-66	1,38E-32	2,59E-85	5,65E-23	014	049	277	296	398	443	467	577	741	749	014	049	277	296	398	443	467	577	741	749
014	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	9,10E-52	2,21E-128	9,86E-42	1,52E-59	5,13E-47	8,53E-61	8,57E-114	5,16E-113	3,25E-140	1,15E-82	1,15E-82	014	049	277	296	398	443	467	577	741	749	014	049	277	296	398	443	467	577	741	749
049	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	2,72E-98	1,78E-41	2,51E-96	1,07E-14	2,42E-66	1,48E-78	1,07E-57	3,46E-134	1,07E-57	3,46E-134	3,46E-130	014	049	277	296	398	443	467	577	741	749	014	049	277	296	398	443	467	577	741	749
277	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1,66E-54	1,99E-64	3,92E-59	1,63E-15	8,86E-35	1,00E-09	3,03E-15	4,11E-13	4,11E-13	4,11E-13	014	049	277	296	398	443	467	577	741	749	014	049	277	296	398	443	467	577	741	749
I	296	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	4,66E-46	2,63E-19	3,52E-12	6,89E-47	6,89E-47	4,90E-26	1,18E-76	2,31E-54	2,31E-54	014	049	277	296	398	443	467	577	741	749	014	049	277	296	398	443	467	577	741	749
U	398	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	2,08E-63	2,25E-26	3,95E-39	3,95E-39	6,38E-63	3,80E-71	4,56E-35	4,56E-35	014	049	277	296	398	443	467	577	741	749	014	049	277	296	398	443	467	577	741	749
S	443	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	4,20E-37	5,93E-39	5,93E-39	4,07E-87	3,80E-71	4,56E-35	4,56E-35	014	049	277	296	398	443	467	577	741	749	014	049	277	296	398	443	467	577	741	749
P	467	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	3,48E-24	2,35E-11	2,35E-11	1,99E-39	5,00E-28	5,00E-28	014	049	277	296	398	443	467	577	741	749	014	049	277	296	398	443	467	577	741	749
I	467	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1,83E-21	3,84E-43	1,83E-21	3,84E-43	1,83E-21	014	049	277	296	398	443	467	577	741	749	014	049	277	296	398	443	467	577	741	749
D	577	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1,83E-21	3,84E-43	1,83E-21	3,84E-43	014	049	277	296	398	443	467	577	741	749	014	049	277	296	398	443	467	577	741	749
E	741	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	3,35E-35	1,39E-25	1,39E-25	014	049	277	296	398	443	467	577	741	749	014	049	277	296	398	443	467	577	741	749
741	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	3,35E-35	1,39E-25	1,39E-25	014	049	277	296	398	443	467	577	741	749	014	049	277	296	398	443	467	577	741	749
749	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	2,17E-26	2,17E-26	014	049	277	296	398	443	467	577	741	749	014	049	277	296	398	443	467	577	741	749
794	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	2,17E-26	014	049	277	296	398	443	467	577	741	749	014	049	277	296	398	443	467	577	741	749

Bibliografia

- ALLEN, B. D. (2015), «Thoracic Aorta 3D Hemodynamics in Pediatric and Young Adult Patients With Bicuspid Aortic Valve», *Journal of Magnetic Resonance Imaging*.
- BARRAT, A. (2008), «Dynamical processes on complex networks», *Cambridge University Press*.
- BOCCALETTI, S. (2006), «Complex networks: Structure and dynamics», *Physics reports*.
- BOLLACHE, E. (2016), «Comparison of 4D flow and 2D velocity-encoded phase contrast MRI sequences for the evaluation of aortic hemodynamics», *Int J Cardiovasc Imaging*.
- CALLAGHAN, F. M. (2016), «Use of Multi-Velocity Encoding 4D Flow MRI to Improve Quantification of Flow Patterns in the Aorta», *Journal of Magnetic Resonance Imaging*.
- GARCIA, J. (2018), «Distribution of Blood Flow Velocity in the Normal Aorta: Effect of Age and Gender», *Journal of Magnetic Resonance Imaging*.
- GEIGER, J. (2013), «Aortic Wall Shear Stress in Marfan Syndrome», *Magnetic Resonance in Medicine*.
- JULIE DE BACKER, M. G. (2007), *xPharm: The Comprehensive Pharmacology Reference*, S.J. Enna and David B. Bylund.
- MARKL, M. (2012), «4D flow MRI», *Journal of Magnetic Resonance Imaging*.
- MARZIALE, G. (2007), *Il paradigma delle reti dinamiche per la caratterizzazione di modelli di moto collettivo*, Tesi di laurea, Politecnico di Bari.

- MICHAEL A. GATZOULIS, G. D. W. e DAUBENEY, P. E. (2018), *Diagnosis and Management of Adult Congenital Heart Disease (Third Edition)*, Elsevier.
- NEWMAN, M. (2012), «The mathematics of networks», *The new palgrave encyclopedia of economics* (1-12).
- PIATTI, F. (2016), «Towards the improved quantification of in vivo abnormal wall shear stresses in BAV-affected patients from 4D-flow imaging: Benchmarking and application to real data», *Journal of Biomechanics*.
- RODRÍGUEZ-PALOMARES, J. F. (2018), «Aortic flow patterns and wall shear stress maps by 4D-flow cardiovascular magnetic resonance in the assessment of aortic dilatation in bicuspid aortic valve disease», *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*.
- STANKOVIC, Z. (2014), «4D flow imaging with MRI», *Cardiovascular Diagnosis and Therapy*.
- VAN OOIJ, P. (2016), «Reproducibility and Interobserver Variability of Systolic Blood Flow Velocity and 3D Wall Shear Stress Derived From 4D Flow MRI in the Healthy Aorta», *Journal of Magnetic Resonance Imaging*.
- WESTHOFF-BLECK, M. (2012), «Dilatation of the entire thoracic aorta in patients with bicuspid aortic valve: a magnetic resonance angiography study», *European Journal of Vascular Medicine*.

Ringraziamenti

Giunto finalmente a quest'importante traguardo, vorrei dedicare un'ultima pagina di ringraziamenti a tutti coloro che mi hanno accompagnato durante questo percorso formativo.

Innanzitutto voglio ringraziare la mia famiglia per aver appoggiato e incoraggiato ogni mia decisione, per aver creduto sempre in me e per tutti i sacrifici sostenuti durante questi anni.

Un ringraziamento particolare va a Andrea che mi ha sempre sostenuto, motivato e aiutato in ogni momento difficile in questi anni di università.

Infine vorrei ringraziare il Professor Luca Ridolfi e la Professoressa Stefania Scarsoglio che mi hanno guidato nella realizzazione di questa tesi finale e mi hanno permesso di fare un interessante lavoro in collaborazione con il "Vall d'Hebron Institute of Research" di Barcellona.