

## Applicazioni della matematica alla medicina

**Abstract.** Le applicazioni trattate in dettaglio nel corso sono due: la tomografia a raggi X nella modalità di acquisizione classica *parallel beam* e la tomografia a emissione di positroni (PET). Per ognuno dei due problemi, lo schema logico che seguirò sarà basato sui seguenti punti:

- (i) descriverò la fisica relativa alla modalità di acquisizione e deriverò le equazioni di modello;
- (ii) discuterò le proprietà funzionali delle equazioni di modello;
- (iii) descriverò il metodo o i metodi di elezione per la riduzione delle equazioni di modello attraverso soluzioni approssimate stabili.

Nel caso del problema della tomografia a raggi X, il punto 3 del precedente schema includerà anche la trattazione numerica del metodo di risoluzione nel corso di alcune lezioni comprendenti anche un'esperienza di laboratorio. I riferimenti bibliografici utilizzati saranno:

- Natterer F 1986 *The Mathematics of Computerized Tomography* Teubner, Stuttgart
- Natterer F and Wübbeling F

Parte I: Tomografia a raggi X

## 1. Tomografia a trasmissione

**Oss.(modello semplificato):** e' dato  $x \in \mathbb{R}^2$  e sia  $I(x)$  l'intensità di un raggio X in  $x$ . La variazione infinitesima  $dI(x)$  di cui soffre il raggio durante il cammino infinitesimo  $dx$  è data da

$$dI(x) = -I(x)f(x)dx \quad (1.1)$$

dove  $f(x)$  è il coefficiente di attenuazione del tessuto, proporzionale alla sua densità. La soluzione dell'equazione differenziale (1.1) è

$$\log \frac{I}{I_0} = - \int_L f(x)dx, \quad (1.2)$$

dove  $I$  è l'intensità della ricevente,  $I_0$  è l'intensità della sorgente e  $L$  denota il percorso rettilineo dalla sorgente  $S$  alla ricevente  $R$ .

**Oss. (beam hardening):** il modello (1.2) è realistico ma semplificato. Un modello più generale tiene conto del fatto che il coefficiente di attenuazione dipende anche dall'energia (*beam hardening*). Quindi la (1.2) può essere sostituita dall'equazione

$$\frac{I}{I_0} = \int T(E)e^{-\int_L f(x,E)dx}dE, \quad (1.3)$$

dove  $T(E)$  è lo spettro di energia della sorgente di raggi X.

**Oss. (tomografia a emissione):** si dice tomografia a emissione quella tomografia a raggi X in cui la sorgente è interna al tessuto sotto analisi, nella forma di tracciante radiativo. In questo tipo di tomografia vi sono due incognite: la funzione di distribuzione del tracciante  $f(x)$  e il coefficiente di attenuazione lineare  $\mu(x)$ . Tipicamente si assume che  $\mu(x)$  sia noto (ad esempio perche' fornito da un'analisi precedentemente svolta con una tomografia a raggi X a trasmissione). Vi sono due tipi di tomografia a emissione:

**SPECT** : nella tomografia a emissione di fotone singolo un solo fotone è emesso dal tracciante quando interagisce in  $x$  con gli elettroni del tessuto. Il modello è quindi dato da:

$$I = \int_{L(x)} f(x)e^{-\int_{L(x)} \mu(y)dy} dx. \quad (1.4)$$

**PET** : nella tomografia a emissione di positroni, il positrone annichila con un elettrone del tessuto emettendo due fotoni ad angolo piatto, con energia (esattamente) di 511 keV. Il modello è quindi dato da:

$$I = \int_L f(x)e^{-\int_L \mu(y)dy} dx = e^{-\int_L \mu(y)dy} \int_L f(x)dx. \quad (1.5)$$

## 2. Trasformata di Fourier

**Def. (multi-indici):** un multi-indice di dimensione  $n$  è un vettore di  $n$  componenti non negative  $k = (k_1, \dots, k_n)$  tale che:

**somma:** se  $j$  è un altro multi-indice di dimensione  $n$ ,

$$k + j = (k_1 + j_1, \dots, k_n + j_n); \quad (2.6)$$

**ordinamento:**  $j < k$  se  $j_i < k_i$  per ogni  $i = 1, \dots, n$ ;

**valore assoluto:**  $|k| := k_1 + \dots + k_n$ ;

**potenza:**  $x^k := x_1^{k_1} \cdot \dots \cdot x_n^{k_n}$

**derivate parziali:**  $\partial^k = \partial^{k_1} \dots \partial^{k_n}$ .

**Def. (spazio di Schwartz):** si dice spazio di Schwartz  $S(\mathbb{R}^n)$  lo spazio delle funzioni  $f \in C^\infty(\mathbb{R}^n)$  tale che

$$|f|_{l,k} := \sup_{x \in \mathbb{R}^n} |x^l \partial^k f(x)| < +\infty \quad (2.7)$$

per ogni coppia di multi-indici  $l, k$ .

**Def. (trasformata di Fourier):** sia  $f \in L^1(\mathbb{R}^n)$ . Si dice trasformata di Fourier  $\hat{f}(\xi)$  di  $f(x)$  la funzione

$$\hat{f}(\xi) := (2\pi)^{-n/2} \int_{\mathbb{R}^n} f(x) e^{-ix\xi} dx. \quad (2.8)$$

Non è necessariamente vero che la trasformata di Fourier di una funzione integrabile sia una funzione integrabile.

**Oss. (trasformata di Fourier in  $S(\mathbb{R}^n)$ ):** se  $f \in S(\mathbb{R}^n)$ , allora  $\hat{f}(\xi) \in S(\mathbb{R}^n)$ . Inoltre, se la trasformata di Fourier inversa è definita come

$$\tilde{f}(x) := (2\pi)^{-n/2} \int_{\mathbb{R}^n} f(\xi) e^{ix\xi} d\xi, \quad (2.9)$$

allora anche  $\hat{f}(x) \in S(\mathbb{R}^n)$  e  $\tilde{\tilde{f}} = \hat{\hat{f}} = f$ , ovvero la trasformata di Fourier mappa lo spazio di Schwartz in se stesso in modo biunivoco.

**Oss. (proprietà):** valgono le seguenti proprietà relative alla trasformata di Fourier:

- $\widehat{(\partial^k f)}(\xi) = i^{|k|} \xi^k \hat{f}(\xi)$ ;
- $\widehat{f \star g}(\xi) = (2\pi)^{n/2} \hat{f}(\xi) \hat{g}(\xi)$ ;
- $\widehat{f \cdot g}(\xi) = (2\pi)^{-n/2} \hat{f} \star \hat{g}(\xi)$ ;
- $\int_{\mathbb{R}^n} f \hat{g} dx = \int_{\mathbb{R}^n} \hat{f} g dx$ .

### 3. Trasformata di Radon

**Def. (geometria):** definisco l'iperpiano di  $\mathbb{R}^n$

$$H(\theta, s) = \{x \in \mathbb{R}^n, x \cdot \theta = s\} \quad (3.10)$$

perpendicolare a  $\theta \in S^{n-1}$  e il cilindro in  $\mathbb{R}^n$

$$C^n = \{(\theta, s), \theta \in S^{n-1}, s \in \mathbb{R}^1\}. \quad (3.11)$$

**Def. (un altro spazio di Schwartz):** definisco lo spazio di Schwartz sul cilindro

$$S(C^n) := \{f \in C^\infty(C^n), \quad (3.12)$$

$$\sup_{\theta \in S^{n-1}, s \in \mathbb{R}^1} \left| s^l \frac{\partial^k \partial^j f(\theta, s)}{\partial \theta^k \partial s^j} \right| \quad \forall l, j \in \mathbb{Z}_+^1, k \in \mathbb{Z}_+^{n-1}\}. \quad (3.13)$$

**Def. (Trasformata di Radon):** si definisce Trasformata di Radon l'operatore integrale  $R : S(\mathbb{R}^n) \rightarrow S(C^n)$  tale che

$$(Rf)(\theta, s) = \int_{H(\theta, s)} f(x) dx = \int_{\theta^\perp} f(s\theta + y) dy. \quad (3.14)$$

Si definisce proiezione di  $f$  nella direzione  $\theta$  l'operatore integrale  $R_\theta : S(\mathbb{R}^n) \rightarrow S(\mathbb{R}^1)$  tale che

$$(R_\theta f)(s) = (Rf)(\theta, s). \quad (3.15)$$

Nota Bene: se non specificamente indicato, d'ora in poi la Trasformata di Fourier della Trasformata di Radon va intesa rispetto alla variabile  $s$ .

**Teo. (Fourier Slice Theorem):** Hp.:  $f \in S(\mathbb{R}^n)$ . Th.:  $(\widehat{R_\theta f})(\sigma) = (2\pi)^{\frac{n-1}{2}} \hat{f}(\sigma\theta)$

Dim.:

$$(\widehat{R_\theta f})(\sigma) = (2\pi)^{-1/2} \int_{\mathbb{R}^1} (R_\theta f)(s) e^{-is\sigma} ds = \quad (3.16)$$

$$= (2\pi)^{-1/2} \int_{\mathbb{R}^1} \left( \int_{\theta^\perp} f(s\theta + y) dy \right) e^{-is\sigma} ds = \quad (3.17)$$

$$= (2\pi)^{-1/2} \int_{\mathbb{R}^n} f(x) e^{-ix \cdot \sigma\theta} dx = (2\pi)^{\frac{n-1}{2}} \hat{f}(\sigma\theta). \quad (3.18)$$

**Teo. (convoluzione I):** Hp.:  $f, g \in S(\mathbb{R}^n)$ . Th.  $R_\theta(f \star g) = R_\theta f \star R_\theta g$ .

Dim.:

$$[R_\theta(\widehat{f \star g})](\sigma) = (2\pi)^{\frac{n-1}{2}} (\widehat{f \star g})(\sigma\theta) = \quad (3.19)$$

$$= (2\pi)^{\frac{n-1}{2}} (2\pi)^{\frac{n}{2}} \hat{f}(\sigma\theta) \hat{g}(\sigma\theta) = \sqrt{2\pi} (\widehat{R_\theta f})(\sigma) (\widehat{R_\theta g})(\sigma) = (Rf \star Rg)(\sigma). \quad (3.20)$$

Calcolando l'antitrasformata di Fourier del primo e dell'ultimo termine della catena di uguaglianze si ha la tesi.

**Oss. (operatori duali):** Dati  $f(x) \in S(\mathbb{R}^n)$  e  $g(s) \in S(\mathbb{R}^1)$ ,

$$\int_{\mathbb{R}^1} (R_\theta f)(s)g(s)ds = \int_{\mathbb{R}^1} ds g(s) \int_{\theta^\perp} dy f(s\theta+y) = \int_{\mathbb{R}^n} f(x)g(x \cdot \theta)dx. \quad (3.21)$$

Quindi si definisce il primo operatore duale come

$$(R_\theta^\sharp g)(x) := g(x \cdot \theta). \quad (3.22)$$

Inoltre, dati  $f \in S(\mathbb{R}^n)$  e  $g \in S(C^n)$ ,

$$\int_{S^{n-1}} d\theta \int_{\mathbb{R}^1} ds g(\theta, s)(Rf)(\theta, s) = \int_{\mathbb{R}^n} dx \int_{S^{n-1}} d\theta g(\theta, x \cdot \theta)f(x) \quad (3.23)$$

per cui si definisce il secondo operatore duale (detto anche retroproiezione o backprojection):

$$(R^\sharp g)(x) := \int_{S^{n-1}} d\theta g(\theta, x \cdot \theta)d\theta. \quad (3.24)$$

**Teo. (convoluzione II):** Hp.:  $f \in S(\mathbb{R}^n)$  e  $g \in S(C^n)$ . Th.:  $(R^\sharp g) \star f = R^\sharp(g \star Rf)$ .

Dim.

$$(R^\sharp g \star f)(x) = \int_{\mathbb{R}^n} (R^\sharp g)(x-y)f(y)dy = \int_{\mathbb{R}^n} dy f(y) \int_{S^{n-1}} g(\theta, (x-y) \cdot \theta)d\theta. \quad (3.25)$$

Applico il cambio di variabile  $y = s\theta + z$  con  $z \in \theta^\perp$ . Quindi:

$$(R^\sharp g \star f)(x) = \int_{S^{n-1}} d\theta \int_{\mathbb{R}^1} ds \int_{\theta^\perp} dz f(s\theta + z)g(\theta, x \cdot \theta - s) = \quad (3.26)$$

$$= \int_{S^{n-1}} d\theta \int_{\mathbb{R}^1} ds g(\theta, x \cdot \theta - s)(Rf)(\theta, s) = \quad (3.27)$$

$$= \int_{S^{n-1}} d\theta (g \star Rf)(x \cdot \theta) = R^\sharp(g \star Rf). \quad (3.28)$$

#### 4. Formula di inversione

**Def. (potenziale di Riesz):** Sia  $f \in S(\mathbb{R}^n)$  e  $\alpha < n$ . Si definisce potenziale di Riesz l'operatore lineare  $I^\alpha$  tale che

$$(\widehat{I^\alpha f})(\xi) = |\xi|^{-\alpha} \widehat{f}(\xi). \quad (4.1)$$

Poichè  $(\widehat{I^\alpha f}) \in L^1(\mathbb{R}^n)$ , allora  $I^\alpha f$  fa senso e  $I^{-\alpha} I^\alpha f = f$ .

**Teo. (formula di inversione):** Hp.:  $f \in S(\mathbb{R}^n)$  e  $\alpha < n$ . Th.:

$$f = \frac{1}{2} (2\pi)^{n-1} I^{-\alpha} R^\sharp I^{\alpha-n+1} g \quad g = Rf. \quad (4.2)$$

Dim.: Cominciando dalla formula di inversione per la Trasformata di Fourier:

$$I^\alpha f(x) = (2\pi)^{-n/2} \int_{\mathbb{R}^n} e^{ix \cdot \xi} |\xi|^{-\alpha} \widehat{f}(\xi) d\xi, \quad (4.3)$$

introducendo le coordinate polari  $\xi = \sigma\theta$  e applicando il Fourier Slice Theorem si ottiene

$$I^\alpha f(x) = (2\pi)^{-n+1/2} \int_{S^{n-1}} \int_0^\infty e^{i\sigma x \cdot \theta} |\sigma|^{n-1-\alpha} (\widehat{Rf})(\theta, \sigma) d\sigma d\theta. \quad (4.4)$$

Faccio il cambio di variabile  $\theta = -\theta$  e  $\sigma = -\sigma$  e sfrutto il fatto che  $\widehat{Rf}$  è pari per cui posso sostituire l'integrale in  $ds$  su  $(0, \infty)$  con lo stesso integrale ma su  $(-\infty, 0)$ . Sommo le due formule e ottengo:

$$I^\alpha f(x) = \frac{1}{2} (2\pi)^{-n+1/2} \int_{S^{n-1}} \int_{-\infty}^{+\infty} e^{i\sigma x \cdot \theta} |\sigma|^{n-1-\alpha} (\widehat{Rf})(\theta, \sigma) d\sigma d\theta. \quad (4.5)$$

Poichè  $\alpha < n$ , allora  $\alpha - n + 1 < 1$  e quindi nell'integrale interno al secondo membro della (4.5) posso utilizzare il potenziale di Riesz (in dimensione 1) e ottenere

$$I^\alpha f(x) = \frac{1}{2} (2\pi)^{-n+1} \int_{S^{n-1}} I^{\alpha-n+1} Rf(\theta, x \cdot \theta) d\theta \quad (4.6)$$

da cui la tesi.

## 5. Distribuzioni

**Def. (distribuzioni temperate):** Dato lo spazio di Schwartz  $S(\mathbb{R}^n)$  si definisce spazio delle distribuzioni temperate  $S'$  lo spazio dei funzionali lineari limitati  $T$  su  $S$ , dove la limitatezza va intesa secondo la definizione: esistono  $c < \infty$  e due multi-indice  $l, k \in \mathbb{Z}^n$  tali che

$$|Tf| \leq c \sum_{k' \leq k} |f|_{k', l}. \quad (5.1)$$

**Def. (operazioni su distribuzioni):**

- Derivata:

$$D^k T f := (-1)^{|k|} T D^k f. \quad (5.2)$$

- Prodotto: se  $f \in S$  e  $g$  è tale che  $gf \in S$ :

$$g T f := T g f. \quad (5.3)$$

- Prodotto di convoluzione:

$$(T \star f)(x) := T f_x \quad (5.4)$$

con  $f_x(y) = f(x - y)$ .

- Trasformata di Fourier:

$$\hat{T} f := T \hat{f}. \quad (5.5)$$

Si dimostra che con questa definizione  $\hat{T}$  è in  $S'$ .

**Es. (distribuzione rappresentata da una funzione):** sia  $g$  una funzione misurabile su  $\mathbb{R}^n$  tale che

$$\int_{\mathbb{R}^n} |g(x)| (1 + |x|^q) dx < +\infty \quad (5.6)$$

per un qualche  $q > 0$ . Definisco il funzionale

$$T_g f := \int_{\mathbb{R}^n} g(x) f(x) dx. \quad (5.7)$$

Si dimostra che  $T_g$  è una distribuzione temperata e si dice che è rappresentata da  $g$ . Inoltre si dimostra, integrando per parti, che  $D^k T_g = T_{D^k g}$ . Infine:

$$\hat{T}_g f = T_g \hat{f} = \int_{\mathbb{R}^n} g(x) \hat{f}(x) dx = \int_{\mathbb{R}^n} \hat{g}(x) f(x) dx = T_{\hat{g}} f, \quad (5.8)$$

per cui  $\hat{T}_g = T_{\hat{g}}$ .

**Es. (Integrale principale di Cauchy):** definisco la distribuzione temperata

$$Tf = \int \frac{f(x)}{x} := \int_{-\infty}^{+\infty} \frac{f(x) - f(-x)}{2x} dx. \quad (5.9)$$

Ne calcolo la Trasformata di Fourier:

$$\hat{T}f = T\hat{f} = \int_{-\infty}^{+\infty} \frac{\hat{f}(x) - \hat{f}(-x)}{2x} dx = \quad (5.10)$$

$$= (2\pi)^{-1/2} \int_{\mathbb{R}^1} dx \int_{\mathbb{R}^1} d\xi \frac{e^{-ix\xi} - e^{ix\xi}}{2x} f(\xi) = \quad (5.11)$$

$$= (2\pi)^{-1/2} \int_{\mathbb{R}^1} dx \int_{\mathbb{R}^1} d\xi \frac{\sin(x\xi)}{x} f(\xi) = \quad (5.12)$$

$$= -i(2\pi)^{-1/2} \int_{\mathbb{R}^1} d\xi f(\xi) \int_{\mathbb{R}^1} dx \frac{\sin(x\xi)}{x}. \quad (5.13)$$

Ora:

$$\int_{\mathbb{R}^1} \frac{\sin(x\xi)}{x} dx = \pi \operatorname{sgn}(\xi) \quad (5.14)$$

per cui

$$\hat{T}f = -i \left(\frac{\pi}{2}\right)^{1/2} \int_{\mathbb{R}^1} \operatorname{sgn}(\xi) f(\xi) d\xi, \quad (5.15)$$

ovvero  $\hat{T}$  è rappresentata dalla funzione

$$\hat{T}(\xi) = -i \left(\frac{\pi}{2}\right)^{1/2} \operatorname{sgn}(\xi). \quad (5.16)$$

## 6. Trasformata di Hilbert e formula di inversione

**Def. (Trasformata di Hilbert):** Se  $T$  è l'integrale principale di Cauchy, la Trasformata di Hilbert è la trasformazione lineare in  $S(\mathbb{R})$  definita come

$$Hf(x) = \frac{1}{\pi} T \star f = \frac{1}{\pi} \int_{\mathbb{R}^1} \frac{f(y)}{x-y} dy. \quad (6.1)$$



Si ottiene immediatamente che

$$(\widehat{Hf})(\xi) = (2\pi)^{1/2} \frac{1}{\pi} \widehat{T}(\xi) \widehat{f}(\xi) = \frac{\text{sgn}(\xi)}{i} \widehat{f}(\xi). \quad (6.2)$$

**Oss. (formula di inversione per  $\alpha = 0$ ):** Per  $\alpha = 0$ ,  $n$  generico, la formula di inversione diventa

$$f(x) = \frac{1}{2} (2\pi)^{1-n} R^\# I^{1-n} g \quad (6.3)$$

con  $g = Rf$ . Ora:

$$(I^{1-n} g)(\theta, \sigma) = |\sigma|^{n-1} \widehat{g}(\theta, \sigma) = (\text{sgn}(\sigma))^{n-1} \sigma^{n-1} \widehat{g}(\theta, \sigma) = \quad (6.4)$$

$$\left(\frac{1}{i}\right)^{n-1} (\text{sgn}(\sigma))^{n-1} i^{n-1} \sigma^{n-1} \widehat{g}(\theta, \sigma) = \quad (6.5)$$

$$= (H^{n-1} \widehat{g^{(n-1)}})(\theta, \sigma) \quad (6.6)$$

Quindi

$$f(x) = \frac{1}{2} (2\pi)^{1-n} (R^\# H^{n-1} g^{(n-1)})(x). \quad (6.7)$$

Calcoliamo  $H^{n-1}$  nel caso  $n$  pari.

$$(H^{n-1} g)(\theta, \sigma) = (-i)(-i)^{n-2} (\text{sgn}(\sigma)) (\text{sgn}(\sigma))^{n-2} \widehat{g}(\theta, \sigma) = \quad (6.8)$$

$$= (-i)^{n-2} (\text{sgn}(\sigma))^{n-2} (\widehat{Hg})(\theta, \sigma) = (-1)^{\frac{n-2}{2}} (\widehat{Hg})(\theta, \sigma). \quad (6.9)$$

Per cui:  $H^{n-1} = (-1)^{\frac{n-1}{2}} H$ .

Ora consideriamo il caso  $n$  dispari.

$$(H^{n-1} g)(\theta, \sigma) = (-i)^{n-1} (\text{sgn}(\sigma))^{n-1} \widehat{g}(\theta, \sigma) = (-1)^{\frac{n-1}{2}} \widehat{g}(\theta, \sigma). \quad (6.10)$$

Per cui:  $H^{n-1} = (-1)^{\frac{n-1}{2}}$ .

Quindi, la formula di inversione per  $\alpha = 0$ ,  $n$  pari, è:

$$f(x) = \frac{1}{2} (2\pi)^{1-n} (-1)^{\frac{n-2}{2}} (R^\# Hg^{(n-1)})(x). \quad (6.11)$$

La formula di inversione per  $\alpha = 0$ ,  $n$  dispari, è:

$$f(x) = \frac{1}{2} (2\pi)^{1-n} (-1)^{\frac{n-1}{2}} (R^\# g^{(n-1)})(x). \quad (6.12)$$

**Oss. (questioni di località):** Esplicito il ruolo di  $R^\#$  e  $H$  nella formula per  $n$  pari:

$$f(x) = \frac{1}{2} (2\pi)^{1-n} (-1)^{\frac{n-2}{2}} \int_{S^{n-1}} (Hg^{(n-1)})(\theta, x \cdot \theta) d\theta = \quad (6.13)$$

$$= \frac{1}{2} (2\pi)^{1-n} (-1)^{\frac{n-2}{2}} \frac{1}{\pi} \int_{S^{n-1}} d\theta \int_{R^1} \frac{g^{(n-1)}(\theta, t)}{x \cdot \theta - t} dt. \quad (6.14)$$

Cambio di variabile  $t = x \cdot \theta + q$ . Quindi

$$f(x) = \frac{1}{2}(2\pi)^{-n}(-1)^{n/2} \int_{\mathbb{R}^1} \frac{dq}{q} \int_{S^{n-1}} [g^{(n-1)}(\theta, x \cdot \theta + q) - g^{(n-1)}(\theta, x \cdot \theta - q)] d\theta. \quad (6.15)$$

Facendo il cambio di variabile  $\theta \rightarrow -\theta$  e osservando che  $g^{(n-1)}$  è una funzione dispari, si vede che il secondo integrale in  $d\theta$  è uguale all'opposto del primo. Quindi:

$$f(x) = (2\pi)^{-n}(-1)^{n/2} \int_{\mathbb{R}^1} \frac{dq}{q} \int_{S^{n-1}} g^{(n-1)}(\theta, x \cdot \theta + q) d\theta. \quad (6.16)$$

Da questa espressione risulta evidente che la formula di inversione nel caso  $n$  pari, non è locale, in quanto per applicarla in un punto  $x$  è necessario conoscere gli integrali su ipersuperfici lontane da  $x$ .

**Oss.** ( $\alpha = 0, n = 2$ ):

$$f(x) = -(2\pi)^{-2} \int_{\mathbb{R}^1} \frac{dq}{q} \int_{S^1} g'(\theta, x \cdot \theta + q) d\theta. \quad (6.17)$$

**Oss. (restaurare la località):** Considero la formula di inversione (4.2) scritta nella forma

$$I^\alpha f = \frac{1}{2}(2\pi)^{1-n} R^\# I^{\alpha-n+1} g. \quad (6.18)$$

Per  $n$  pari, scelgo  $\alpha = n - 3$ . Ora:

$$(\widehat{I^{-2}g})(\theta, \sigma) = |\sigma|^2 \hat{g}(\theta, \sigma) = -i^2 \sigma^2 \hat{g}(\theta, \sigma) = -(\hat{g}'')(\theta, \sigma), \quad (6.19)$$

per cui  $I^{-2}g = -g''$ . Quindi la trasformata di Hilbert, che è l'oggetto non locale, non compare più.

## 7. Questioni di unicità

**Oss. (unicità in generale):** la formula di inversione (4.2) dice in modo esplicito che  $f$  è univocamente determinata dalla sua trasformata di Radon. Per dimostrare questo fatto non è nemmeno necessario passare per la formula di inversione, ma basta usare il Fourier Slice Theorem. Infatti  $Rf = 0$  implica  $\widehat{Rf}(\theta, \sigma) = 0$  per ogni  $\theta$  e ogni  $\sigma$ , il che implica  $\hat{f}(\sigma\theta) = 0$  per ogni  $\theta$  e  $\sigma$ . Quindi  $\hat{f} = 0$  e allora  $f = 0$ . Questo risultato di unicità, però, vale quando si ha una conoscenza completa della trasformata di Radon. Il problema è che nelle applicazioni l'informazione è invece sempre parziale. Esiste tuttavia un risultato di unicità anche nel caso di una conoscenza parziale della trasformata di Radon e tale risultato è descritto nel cosiddetto 'hole theorem'. Per dimostrare l'hole theorem è necessario introdurre le armoniche sferiche, i polinomi di Gegenbauer e la trasformata di Mellin.

### 7.1. Polinomi di Gegenbauer

**Def. (polinomi di Gegenbauer):** Dato  $\lambda > -1/2$ , i polinomi di Gegenbauer di grado  $l$  sono i polinomi  $G_l^\lambda(x)$  ortogonali su  $[-1, 1]$  con funzione peso  $w^\lambda(x) = (1 - x^2)^{\lambda-1/2}$ , per cui

$$\int_{-1}^1 w^\lambda(x) C_l^\lambda(x) C_k^\lambda(x) dx = A(\lambda, l) \delta_{kl}. \quad (7.1)$$

Il coefficiente  $A(\lambda, l)$  dipende dalla normalizzazione che si sceglie. Se si normalizza secondo  $C_l^\lambda(1) = 1$  si trova che  $A(\lambda, l)$  si può scrivere in termini di funzioni  $\Gamma$ .

**Def. (polinomi di Chebyshev):** Per  $\lambda = 0$  i polinomi di Gegenbauer diventano i polinomi di Chebyshev di primo tipo:

$$T_l(x) = \cos(l \arccos(x)) \quad |x| \leq 1. \quad (7.2)$$

Per  $\lambda = 1$ , i polinomi di Gegenbauer diventano i polinomi di Chebyshev del secondo tipo:

$$U_l(x) = \frac{\sin((l+1) \arccos(x))}{\sin(\arccos(x))} \quad |x| \leq 1. \quad (7.3)$$

**Def. (polinomi di Legendre):** per  $\lambda = 1/2$  i polinomi di Gegenbauer diventano i polinomi di Legendre  $P_l(x)$ .

### 7.2. Armoniche sferiche

**Def. (armoniche sferiche):** Un'armonica sferica  $Y_l(\theta)$  di grado  $l$  è la restrizione su  $S^{n-1}$  di un polinomio armonico omogeneo di grado  $l$  su  $\mathbb{R}^n$ .

**Oss. (numero di armoniche sferiche):** Il numero di armoniche sferiche linearmente indipendenti di grado  $l$  è

$$N(n, l) = \frac{(2l+n-2)(n+l-3)!}{l!(n-2)!} \quad (7.4)$$

a cui va aggiunta l'armonica sferica  $Y_0 = 1$ . Armoniche sferiche di grado diverso sono ortogonali su  $S^{n-1}$ .

**Oss. (caso  $n = 2$ ):** nel caso  $n = 2$  il numero di armoniche sferiche è  $N(2, l) = 2$  a cui va aggiunta  $Y_0$ . Esplicitamente, le armoniche sferiche sono

$$Y_0 = 1, \quad (7.5)$$

$$Y_{l,1}(\theta) = \cos l\varphi, \quad (7.6)$$

$$Y_{l,-1}(\theta) = \sin l\varphi, \quad (7.7)$$

con

$$\theta = (\cos \varphi, \sin \varphi). \quad (7.8)$$

**Oss. (caso  $n = 3$ ):** Per  $n = 3$ , si ha  $N(3, l) = 2l + 1$  armoniche sferiche linearmente indipendenti di grado maggiore di zero. Definendo

$$\theta = (\sin \psi \sin \varphi, \sin \psi \cos \varphi, \cos \psi) \quad 0 \leq \varphi \leq 2\pi \quad 0 \leq \psi \leq \pi, \quad (7.9)$$

si ha

$$Y_{l,0}(\theta) = P_l(\cos \psi), \quad (7.10)$$

$$Y_{l,k}(\theta) = P_l^{|k|}(\cos \psi) \cos(k\varphi), \quad (7.11)$$

$$Y_{l,-k}(\theta) = P_l^{|k|}(\cos \psi) \sin(k\varphi), \quad (7.12)$$

con  $1 \leq k \leq l$  e  $P_l^k(t)$  le funzioni di Legendre date da

$$P_l^k(t) = (-1)^k (1-t^2)^{k/2} \frac{d^k P_l}{dt^k}, \quad 0 \leq 1. \quad (7.13)$$

**Teo. (Funk-Hecke):** Hp.: sia  $h(x)$  una funzione definita su  $[-1, 1]$ . Th.:

$$\int_{S^{n-1}} h(\theta \cdot \omega) Y_l(\omega) d\omega = c(n, l) Y_l(\theta), \quad (7.14)$$

con

$$c(n, l) = |S^{n-2}| \int_{\mathbb{R}^1} h(t) C_l^{(n-2)/2}(t) (1-t^2)^{(n-3)/2} dt. \quad (7.15)$$

### 7.3. Trasformata di Mellin

**Def. (Trasformata di Mellin):** La trasformata di Mellin è la trasformata integrale lineare

$$(\mathcal{M}f)(\xi) = \int_0^\infty f(x) x^{-1/2+i\xi} dx. \quad (7.16)$$

**Teo. (convoluzione):** Se

$$g(x) = \int_0^\infty k(x/y) f(y) \frac{dy}{y}, \quad (7.17)$$

allora

$$(\mathcal{M}g)(\xi) = (\mathcal{M}k)(-i\xi) (\mathcal{M}f)(\xi). \quad (7.18)$$

### 7.4. 'Hole' Theorem

**Oss. (nuova formula di inversione):** considero  $f \in S(\mathbb{R}^n)$  e, quindi,  $Rf \in S(C^n)$ . L'idea è quella di espandere le due funzioni in armoniche sferiche e scrivere un'equazione per i coefficienti. Ovvero:

$$f(x) = \sum_{l=0}^{\infty} \sum_{k=0}^{N(n,l)} f_{lk}(|x|) Y_{lk}(x/|x|) \quad (7.19)$$

e

$$g(\theta, s) = Rf(\theta, s) = \sum_{l=0}^{\infty} \sum_{k=0}^{N(n,l)} g_{lk}(s) Y_{lk}(\theta). \quad (7.20)$$

Inserendo la (7.19) nella trasformata di Radon e uguagliamo i coefficienti del risultato con i coefficienti di (7.20) si ottiene l'equazione per i coefficienti

$$g_{lk} = |S^{n-2}| \int_s^{\infty} C_l^{(n-2)/2}(s/r) \left(1 - \frac{s^2}{r^2}\right)^{\frac{n-3}{2}} f_{lk}(r) r^{n-2} ds. \quad (7.21)$$

Si tratta di un'equazione di Volterra lineare di prima specie, diagonalizzabile applicando la trasformata di Mellin. La soluzione dell'equazione è data da

$$f_{lk}(r) = c(n) r^{2-n} \int_r^{\infty} (s^2 - r^2)^{\frac{n-3}{2}} C_l^{(n-2)/2}(s/r) g_{lk}^{(n-1)}(s) ds, \quad (7.22)$$

con

$$c(n) = \frac{(-1)^{n-1} \Gamma((n-2)/2)}{2\pi^{n/2} \Gamma(n-2)} \quad (7.23)$$

e

$$\Gamma(z) = \int_0^{\infty} e^{-t} t^{z-1} dt. \quad (7.24)$$

Si dimostra che  $c(2) = -1/\pi$ .

**Teo. ('hole theorem')**: Hp.: sia  $f \in S(\mathbb{R}^n)$  e  $K$  un insieme convesso compatto in  $\mathbb{R}^n$ . Inoltre sia  $Rf(\theta, s) = 0$  su ogni piano  $x \cdot \theta = s$  fuori da  $K$ . Th.:  $f = 0$  fuori da  $K$ .

**Dim.**: se  $K$  è una palla di  $\mathbb{R}^n$  con raggio  $r_0$ , utilizzo la formula (7.22) e ho che  $f_{lk}(r) = 0$  per  $r > r_0$ . Ne consegue che  $f = 0$  per  $r > r_0$ . Se  $K$  non è una palla, prendo  $x$  fuori da  $K$  e considero la palla che non contiene  $x$  ma contiene  $K$  (poichè  $K$  è convesso e compatto, tale palla esiste). Quindi ripeto il ragionamento.

## 8. Analisi funzionale

**Def. (trasformata di Radon)**: Definiamo l'operatore  $R : X \rightarrow Y$  tale che

$$(Rf)(\theta, s) = \int_{-w(s)}^{w(s)} f(s\theta + t\theta^\perp) dt \quad (8.1)$$

dove  $X = L^2(D)$ ,  $D$  è il disco di raggio unitario in  $\mathbb{R}^2$ ,  $Y$  è lo spazio  $L^2([0, 2\pi] \times [-1, 1], w)$  in cui il prodotto scalare è definito da

$$(g, h)_Y = \int_0^{2\pi} d\phi \int_{-1}^1 ds \frac{1}{w(s)} g(s) h(s) \quad (8.2)$$

e  $w(s) = \sqrt{1 - s^2}$ . Si dimostra che  $R$  è compatto.

**Oss. (aggiunto)**:

$$(Rf, g)_Y = \int_0^{2\pi} d\phi \int_{-1}^1 \frac{ds}{w(s)} (Rf)(\theta, s) g(\theta, s) = \quad (8.3)$$

$$= \int_0^{2\pi} d\phi \int_{-1}^1 \frac{ds}{w(s)} \left[ \int_{-w(s)}^{w(s)} f(s\theta + t\theta^\perp) dt \right] g(\theta, s) = \quad (8.4)$$

$$\int_D dx f(x) \int_0^{2\pi} d\phi \frac{g(\theta, x \cdot \theta)}{w(x \cdot \theta)}. \quad (8.5)$$

Quindi l'operatore aggiunto è  $R^* : Y \rightarrow X$  tale che

$$(R^*g)(x) = \int_0^{2\pi} d\phi \frac{g(\theta, x \cdot \theta)}{w(x \cdot \theta)}. \quad (8.6)$$

**Def. (polinomi di Chebyshev di prima specie):** tra i polinomi di Gegenbauer, i polinomi di Chebyshev di prima specie sono quelli caratterizzati da  $\lambda = 1$ . Possono essere scritti nella forma trigonometrica

$$U_m(s) = \frac{\sin[(m+1) \arccos s]}{\sin(\arccos s)} \quad m = 0, 1, 2, \dots \quad (8.7)$$

Vale la relazione di ortogonalità

$$\int_{-1}^1 U_m(s) U_{m'}(s) ds = \frac{\pi}{2} \delta_{m,m'}. \quad (8.8)$$

**Teo. (SVD):** Hp:

$$u_{m,k} = \sqrt{\frac{2}{\pi}} w(s) U_m(s) Y_{m-2k}(\theta) \quad k = 0, 1, \dots, m \quad m = 0, 1, \dots \quad (8.9)$$

$$\sigma_m = \sqrt{\frac{4\pi}{m+1}} \quad m = 0, 1, \dots \quad (8.10)$$

$$v_{m,k} = \frac{1}{\sigma_m} R^* u_{m,k} \quad (8.11)$$

Th.:  $\{\sigma_m, v_{m,k}, u_{m,k}\}$  costituisce il sistema singolare di  $R : X \rightarrow Y$ .

Dim.:

*Step 1:*

$$(RR^* u_{m,k})(\theta, s) = \sqrt{\frac{2}{\pi}} \int_0^{2\pi} d\phi' Y_{m-2k}(\theta') \int_{-w(s)}^{w(s)} dt U_m(\theta' \cdot (s\theta + t\theta^\perp)). \quad (8.12)$$

*Step 2:*

$$I_m(s, \theta, \theta') := \int_{-w(s)}^w (s) dt U_m(\theta' \cdot (s\theta + t\theta^\perp)). \quad (8.13)$$

I cambi di variabile:  $\theta = (\cos \phi, \sin \phi)$ ,  $\theta' = (\cos \phi', \sin \phi')$ ,  $\cos \xi$ ,  $\psi = \phi - \phi'$  conducono a

$$I_m(\cos \xi, \theta, \theta') = \int_{\sin \xi}^{\sin \xi} dt U_m(\cos \xi \cos \psi - t \sin \psi). \quad (8.14)$$

Il cambio di variabile  $u := \cos \xi \cos \psi - t \sin \psi$  conduce a

$$I_m(\cos \xi, \theta, \theta') = \int_{\cos(\xi+\psi)}^{\cos(\xi-\psi)} \frac{du}{\sin \psi} \frac{\sin[(m+1) \arccos u]}{\sin(\arccos u)}. \quad (8.15)$$

Il cambio di variabile  $u := \cos \eta$  conduce a

$$I_m(\cos \xi, \theta, \theta') = \frac{1}{\sin \psi} \frac{2}{m+1} \sin[(m+1)\xi] \sin[(m+1)\psi]. \quad (8.16)$$

*Step 3:* Da (8.16) segue che

$$(RR^*u_{m,k})(\theta, s) = \quad (8.17)$$

$$\sqrt{\frac{2}{\pi}} \frac{4\pi}{m+1} \sin[(m+1) \arccos s] \frac{1}{2\pi} \int_0^{2\pi} d\phi' \frac{Y_{m-2k}(\theta')}{\sin(\phi - \phi')} \sin[(m+1)(\phi - \phi')]. \quad (8.18)$$

*Step 4:* È dato l'operatore  $L_m : L^2(0, 2\pi) \rightarrow L^2(0, 2\pi)$  tale che

$$(L_m u)(\theta) = \frac{1}{2\pi} \int_0^{2\pi} d\phi' \frac{u(\theta')}{\sin(\phi - \phi')} \sin[(m+1)(\phi - \phi')]; \quad (8.19)$$

si dimostra che  $Y_{m-2k}$  è autofunzione di  $L_m$  con autovalore 1 di molteplicità  $m+1$ .

*Step 5:*

$$(RR^*u_{m,k})(\theta, s) = \frac{4\pi}{m+1} u_{m,k}(\theta, s). \quad (8.20)$$

**Oss. (mal posizione):** l'andamento

$$\sigma_m = \sqrt{\frac{4\pi}{m+1}} \quad (8.21)$$

dei valori singolari indica che il problema dell'inversione della trasformata di Radon è moderatamente mal posto.

Parte II: Tomografia a Emissione di Positroni (PET)



## 9. FDG-PET

**Oss. (glucosio):** la molecola di glucosio ha formula  $C_6H_{12}O_6$  ed è costituita da sei atomi di carbonio ( $C$ ), dodici atomi di idrogeno ( $H$ ) e sei atomi di ossigeno ( $O$ ). In un tessuto biologico vivente, la molecola di glucosio subisce un destino caratterizzato da due vie possibili:

**Glucosio libero.** Il glucosio non viene metabolizzato dalle cellule e rimane negli interstizi tra le membrane cellulari.

**Glucosio metabolizzato.** Questa è la via più complessa: un enzima, la esochinase (simbolo:  $HK$ ) permette alla molecola di glucosio di passare attraverso la membrana cellulare; una volta nel citoplasma, la molecola viene aggredita da altri enzimi che incollano al gruppo  $C_6$  sei atomi di fosforo (simbolo:  $P$ ), trasformandolo in glucosio 6-fosfato (simbolo:  $G6P$ ). A sua volta,  $G6P$  può subire due destini: venire immagazzinato in forma di glicogeno oppure venire bruciato per produrre energia e quindi essere trasformato in acqua e anidride carbonica.

**Oss. (G-PET):** il glucosio gioca un ruolo fondamentale sia nella fisiologia sia nella patologia dell'organismo: il glucosio fornisce l'energia fondamentale al metabolismo, il malfunzionamento del meccanismo di elaborazione del glucosio causa malattie importanti come il diabete, il modo con cui il glucosio è utilizzato dalle cellule tumorali è probabilmente la chiave per capire le cause delle neoplasie. Da qui segue la notevole utilità di una tecnica di imaging in grado di fornire rappresentazioni iconografiche del metabolismo del glucosio nei vari tessuti. Un modo standard per realizzarla è quello della medicina nucleare: la molecola di glucosio è taggata per mezzo di un emettitore di positroni in modo da ottenere un tracciante; il tracciante è iniettato nel corpo; all'interno del corpo, ogni positrone emesso annichila con un elettrone del tessuto ed emette due fotoni a 511 keV, perfettamente collimati a  $\pi$ ; un sistema di collimatori raccoglie la luce emessa e il modo in cui il segnale è distribuito, nel tempo e nello spazio, nei collimatori è un segno della distribuzione del glucosio, nel tempo e nello spazio, nel tessuto biologico.

Questa procedura è impossibile per ragioni tecniche: taggare una molecola di  $C_6H_{12}O_6$  significa taggare il carbonio, oppure l'idrogeno, oppure l'ossigeno. Tuttavia, se si tagga l'ossigeno si ottiene un emettitore di positroni che decade in 120 secondi (troppo poco per un'applicazione clinica); se si tagga l'idrogeno si ottiene un emettitore di positroni che decade in 2000 anni (troppo per un'applicazione clinica); se si tagga il carbonio si ottiene un emettitore di positroni che decade in 20 minuti (ancora troppo poco per un'applicazione clinica).

**Oss. (FDG):** il fluorodeossiglucosio (simbolo:  $FDG$ ) è un analogo del glucosio; il fluoruro presente è fluoro-18 ed è un emettitore di positroni. Anche in questo caso ci sono due destini possibili. Il primo path prevede che l' $FDG$  rimanga libero tra le

cellule, senza metabolizzazione. Nel secondo path, *HK* fa entrare la molecole di *FDG* attraverso la parete cellulare e, nel citoplasma, gli altri enzimi appiccicano il gruppo *6P* al carbonio dell'*FDG* in modo da impedirne il ri-atteversamento della membrana. Da questo punto in poi, però, il destino dell'*FDG6P* è diverso da quello del *G6P*: infatti le molecole di *FDG6P* non possono essere bruciate e non possono essere trasformate in un analogo del glicogeno, ma rimangono semplicemente bloccate all'interno del citosol.

**Oss. (FDG-PET):** come traccianti, l'FDG è ideale: infatti il fluoro-18 ha un tempo di decadimento di 120 minuti, perfetto per applicazioni cliniche. L'FDG-PET è quindi una modalità di imaging nucleare quasi ottimale per rappresentare iconograficamente la dinamica del metabolismo del glucosio.

**Oss. (equazione di modello):** nella tomografia a emissione di positroni, il positrone annichila con un elettrone del tessuto emettendo due fotoni ad angolo piatto, con energia (esattamente) di 511 keV. Il modello è quindi dato da:

$$I = \int_L f(x) e^{-\int_L \mu(y) dy} dx = e^{-\int_L \mu(y) dy} \int_L f(x) dx. \quad (9.22)$$

dove  $\mu(x)$  è la densità del tessuto, mentre  $f(x)$  è la funzione di distribuzione del tracciante. Assumendo nota  $\mu(x)$  (per ogni analisi PET avviene, contemporaneamente, un'analisi X-ray CT da cui è possibile ricostruire  $\mu(x)$ ), l'incognita funzionale è  $f(x)$ .

## 10. Analisi compartimentale: problema diretto

**Def. (modello catenario a due compartimenti):** l'analisi compartimentale descrive il metabolismo del glucosio secondo il seguente schema (Figura 1):

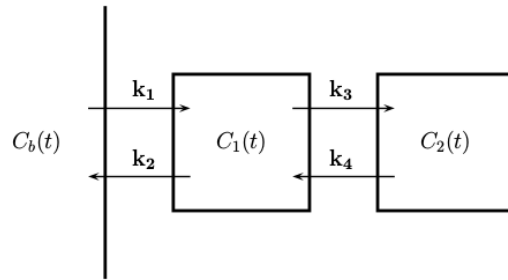
- Nell'organo di interesse si prevede la co-esistenza di due compartimenti funzionali (e, quindi, non necessariamente anatomici), uno rappresentativo dell'FDG libero e l'altro rappresentativo dell'FDG metabolizzato (FDG6P).
- Il tracciante raggiunge l'organo grazie all'input fornito dal sangue arterioso. A sua volta, il tracciante libero può lasciare l'organo e tornare al sangue.
- Le variabili di stato del modello compartimentale sono due: la concentrazione  $C_1(t)$  del tracciante, funzione del tempo, nel compartimento funzionale 'tracciante libero' e la concentrazione  $C_2(t)$  del tracciante, funzione del tempo, nel compartimento funzionale 'tracciante metabolizzato'.
- Il processo cinetico nel sistema è governato dai quattro coefficienti cinetici  $k_1$ ,  $k_2$ ,  $k_3$ , e  $k_4$  che misurano l'efficienza con cui il tracciante passa dal sangue al compartimento libero ( $k_1$ ), dal compartimento libero al sangue ( $k_2$ ), dal compartimento libero al compartimento metabolizzato ( $k_3$ ) e dal compartimento metabolizzato al compartimento libero ( $k_4$ ). I coefficienti cinetici (detti anche tracer coefficients) sono misurati in  $\text{min}^{-1}$  e sono tutti positivi.
- Il processo cinetico nel sistema è inizializzato dall'Input Function (IF),

rappresentato dalla concentrazione  $C_b(t)$  nel sangue arterioso.

**Oss.: (conservazione del tracciante):** se si assume che in ognuno dei due comparti funzionale il tracciante si conserva si ottengono le due equazioni differenziali ordinarie:

$$\begin{cases} \dot{C}_1(t) = -(k_2 + k_3)C_1(t) + k_4C_2(t) + k_1C_b(t) \\ \dot{C}_2(t) = k_3C_1(t) - k_4C_2(t) \end{cases} \quad (10.23)$$

con condizioni iniziali  $C_1(0) = C_2(0) = 0$ , in cui si assume anche che le due funzioni  $C_1$  e  $C_2$  siano  $C^1(\mathbb{R}_+)$ .



**Figure 1.** The compartmental model utilized in the paper: the Input Function (IF)  $C_b$  represents the tracer concentration in blood, while  $C_1$  and  $C_2$  describe the free and metabolized compartments, respectively.

Questo problema di Cauchy può essere scritto in modo più compatto nella forma

$$\dot{C}(t) = MC(t) + k_1W(t), \quad (10.24)$$

con condizione iniziale  $C(0) = 0$  e dove

$$C := \begin{bmatrix} C_1 \\ C_2 \end{bmatrix}; \quad (10.25)$$

$$M := \begin{bmatrix} -(k_2 + k_3) & k_4 \\ k_3 & -k_4 \end{bmatrix}; \quad (10.26)$$

e

$$W := \begin{bmatrix} C_b \\ 0 \end{bmatrix} = C_b e_1. \quad (10.27)$$

**Def. (esponenziale di una matrice):** data una matrice con determinante non nullo a coefficienti reali, la serie

$$\sum_{n=0}^{\infty} \frac{A^n}{n!} = I_n + A + \frac{A^2}{2!} + \dots \quad (10.28)$$

e la sua somma si indica con  $e^A$ . La (10.28) è un'equazione formale. Il calcolo effettivo di  $e^A$  è immediato se  $A$  è diagonalizzabile. Infatti, supponiamo che esista  $U$  invertibile tale che

$$A = U\Lambda U^{-1} \quad (10.29)$$

con  $\Lambda$  diagonale. Allora

$$e^A = \sum_{n=0}^{\infty} \frac{A^n}{n!} = \sum_{n=0}^{\infty} U \frac{\Lambda^n}{n!} U^{-1} = U \sum_{n=0}^{\infty} \frac{\Lambda^n}{n!} U^{-1} = U e^{\Lambda} U^{-1}. \quad (10.30)$$

Ma, essendo  $\Lambda$  diagonale, si ha

$$e^{\Lambda} = \text{diag}(e^{\lambda_1}, \dots, e^{\lambda_N}), \quad (10.31)$$

dove  $\lambda_1, \dots, \lambda_N$  sono gli autovalori di  $A$ . Più in generale, se  $A$  è diagonalizzabile e  $t \in \mathbb{R}$ , allora

$$e^{tA} = U e^{t\Lambda} U^{-1}. \quad (10.32)$$

**Teo. (problema di Cauchy):** è dato il problema di Cauchy vettoriale lineare non omogeneo

$$\begin{cases} \dot{Y}(t) = AY(t) + b(t) \\ Y(t_0) = Y_0, \end{cases} \quad (10.33)$$

con  $A$  diagonalizzabile secondo  $A = U\Lambda U^{-1}$ . Allora la soluzione del problema è

$$Y(t) = U e^{(t-t_0)\Lambda} U^{-1} Y_0 + \int_{t_0}^t U e^{(t-u)\Lambda} U^{-1} b(u) du. \quad (10.34)$$

Dim.:

Il vettore

$$Y(t) = e^{(t-t_0)A} Y_0 \quad (10.35)$$

è l'unica soluzione del problema di Cauchy omogeneo

$$\begin{cases} \dot{Y}(t) = AY(t) \\ Y(t_0) = Y_0. \end{cases} \quad (10.36)$$

D'altra parte, il metodo di variazione delle costanti garantisce che il vettore

$$Y(t) = \int_{t_0}^t e^{(t-u)A} b(u) du \quad (10.37)$$

è una soluzione dell'equazione lineare non omogenea  $\dot{Y}(t) = AY(t) + b(t)$ . Da qui la tesi.

**Oss. (soluzione del problema diretto compartimentale):** nel caso del modello compartimentale catenario a due compartimenti che descrive il metabolismo dell'FDG, il problema di Cauchy è:

$$\begin{cases} \dot{C}(t) = MC(t) + k_1 W(t) \\ C(0) = 0. \end{cases} \quad (10.38)$$

Quindi, confrontando con il problema (10.33) si ha:  $A = M$ ;  $b(t) = k_1 W(t)$ ;  $t_0 = 0$ ;  $Y_0 = 0$ . Ne consegue che la soluzione del problem (10.38) è

$$C(t) = \int_0^t e^{(t-u)M} k_1 W(u) du = k_1 \int_0^t C_b(u) e^{(t-u)M} e_1 du. \quad (10.39)$$

Ma la matrice  $M$  è diagonalizzabile con autovalori

$$\lambda_{1,2} = \frac{-(k_2 + k_3 + k_4) \pm \sqrt{(k_2 + k_3 + k_4)^2 - 4k_2 k_4}}{2}, \quad (10.40)$$

distinti e con molteplicità algebrica 1. Ne consegue che la formula finale che fornisce la soluzione del problema diretto a due compartimenti catenario è

$$C(t) = k_1 \int_0^t C_b(u) U e^{(t-u)\Lambda} U^{-1} e_1 du \quad (10.41)$$

dove

$$\Lambda = \begin{bmatrix} \lambda_1 & 0 \\ 0 & \lambda_2 \end{bmatrix} \quad (10.42)$$

e  $U$  è la matrice formata dagli autovettori di  $M$ .

## 11. Analisi compartimentale: problema inverso

**Oss. (misure sperimentali):** l'analisi PET fornisce immagini, a diversi istanti, del cuore (in particolare del ventricolo sinistro) e dell'organo di interesse. Disegnando, sulle varie immagini in funzione del tempo, Regioni di Interesse (ROIs) sul ventricolo sinistro e sommando il contenuto dei pixel interni alle ROIs, si ottiene una stima di  $C_b(t)$ . Analogamente, disegnando ROIs in funzione del tempo sull'organo di interesse e sommando il contenuto dei pixel interni alle ROIs, si ottiene una stima di  $C_1(t) + C_2(t)$ . Quindi le ROIs forniscono approssimazioni dell'IF e il dato sperimentale

$$C_{meas} = C_1 + C_2 \quad (11.43)$$

per il problema inverso.

**Def. (problema inverso dell'FDG):** il problema inverso nel caso del modello compartimentale a due comparti funzionali catenario è il problema di ricostruire  $k_1$  e la matrice  $M$  (ovvero  $k_2$ ,  $k_3$ , e  $k_4$ ) risolvendo l'equazione

$$C_{meas}(t) = \alpha^T k_1 \int_0^t C_b(u) e^{(t-u)M} e_1 du, \quad (11.44)$$

avendo misure di  $C_{meas}(t)$  ottenute dalle ROIs sull'organo di interesse, di  $C_b(t)$  ottenute dalle ROIs sul ventricolo sinistro ed essendo

$$\alpha = \begin{pmatrix} 1 \\ 1 \end{pmatrix}. \quad (11.45)$$

**Def. (trasformata di Laplace):** data una funzione  $f \in C^0(\mathbb{R}_+, B)$ , dove  $B$  è uno spazio di Banach, la trasformata di Laplace di  $f$  è definita da

$$\tilde{f}(s) = \int_0^\infty e^{-st} f(t) dt, \quad (11.46)$$

per  $s \in \mathbb{C}$ .

**Oss. (derivata e trasformata di Laplace):** se  $f \in C^1(\mathbb{R}_+, B)$  vale la seguente proprietà:

$$\frac{d\tilde{f}}{ds}(s) = s\tilde{f}(s) - f(0). \quad (11.47)$$

Considero

$$C(t) = k_1 \int_0^t C_b(u) e^{(t-u)M} e_1 du \quad (11.48)$$

soluzione del problema di Cauchy (10.38). Allora

$$s\tilde{C}(s) = M\tilde{C}(s) + k_1 e_1 \tilde{C}_b(s). \quad (11.49)$$

Da cui

$$\tilde{C}(s) = k_1 \tilde{C}_b(s) (sI - M)^{-1} e_1. \quad (11.50)$$

**Def. (funzione razionale irriducibile):** una funzione razionale è detta irriducibile se numeratore e denominatore non hanno radici comuni.

**Teo. (funzioni razionali irriducibili):** sono date due funzioni razionali irriducibili

$$f_1(s) = \frac{Q_1(s)}{P_1(s)} \quad (11.51)$$

e

$$f_2(s) = \frac{Q_2(s)}{P_2(s)}. \quad (11.52)$$

Se il leading term di  $Q_1(s)$  è uguale al leading term di  $Q_2(s)$  e il leading term di  $P_1(s)$  è uguale al leading term di  $P_2(s)$  allora  $f_1 = f_2$  implica  $Q_1 = Q_2$  e  $P_1 = P_2$ .

**Teo. (unicità):** il problema inverso (11.44) ha un'unica soluzione.

Dim.:

Derivando i due membri di (11.44) si ottiene

$$\alpha^T \dot{C}(0) = \dot{C}_{meas}(0). \quad (11.53)$$

Poichè la funzione

$$C(t) = k_1 \int_0^t C_b(u) e^{(t-u)M} e_1 du \quad (11.54)$$

è soluzione del problema di Cauchy (10.38), segue che

$$k_1 C_b(0) \alpha^T e_1 = \dot{C}_{meas}(0) \quad (11.55)$$

e quindi

$$k_1 = \frac{\dot{C}_{meas}(0)}{C_b(0)\alpha^T e_1} . \quad (11.56)$$

Ora assumo che  $M$  e  $M'$  siano due soluzioni di (11.44) da cui

$$\alpha^T k_1 \int_0^t C_b(u) e^{(t-u)M} e_1 du = \alpha^T k_1 \int_0^t C_b(u) e^{(t-u)M'} e_1 du . \quad (11.57)$$

Utilizzando la (11.50) e la (11.54) si ottiene

$$\alpha^T (sI - M)^{-1} e_1 = \alpha^T (sI - M')^{-1} e_1 . \quad (11.58)$$

Ora

$$(sI - M)^{-1} := \frac{1}{P(s)} \begin{bmatrix} s + k_4 & k_4 \\ k_3 & s + k_2 + k_3 \end{bmatrix} , \quad (11.59)$$

dove

$$P(s) := \det(sI - M) = s^2 + (k_2 + k_3 + k_4)s + k_2 k_4 \quad (11.60)$$

è il polinomio caratteristico di  $M$ . Quindi

$$(sI - M)^{-1} e_1 = \frac{1}{P(s)} \begin{bmatrix} s + k_4 \\ k_3 \end{bmatrix} \quad (11.61)$$

e

$$\alpha^T (sI - M)^{-1} e_1 = \frac{Q(s)}{P(s)} \quad (11.62)$$

con

$$Q(s) = s + k_3 + k_4 . \quad (11.63)$$

Equazione (11.58) può quindi essere scritta nella forma

$$\frac{Q(s)}{P(s)} = \frac{Q'(s)}{P'(s)} , \quad (11.64)$$

dove il significato di  $Q'(s)$  e  $P'(s)$  è ovvio. Poichè le radici di  $P(s)$ , ovvero  $\lambda_1$  e  $\lambda_2$  in (10.40), sono diversi dalla radice di  $Q(s)$ , ovvero  $-(k_3 + k_4)$ , allora le due funzioni razionali al primo e al secondo membro delle (11.64) sono irriducibili. Inoltre i leading term delle coppie  $Q_1, Q_2$  e  $P_1, P_2$  sono uguali e quindi il teorema sulle funzioni razionali irriducibili implica che  $Q_1 = Q_2$  e  $P_1 = P_2$ . Ne consegue che

$$k_3 + k_4 = k'_3 + k'_4 , \quad (11.65)$$

$$k_2 + k_3 + k_4 = k'_2 + k'_3 + k'_4 , \quad (11.66)$$

e

$$k_2 k_4 = k_2' k_4' . \quad (11.67)$$

Da cui segue che  $M = M'$ .

**Def. (altra definizione del problema inverso):** definisco l'operatore non lineare, parametrizzato nel tempo,  $\mathcal{F}_t : \mathbb{R}_+^4 \rightarrow C^1(\mathbb{R}_+, \mathbb{R})$  tale che

$$\mathcal{F}_t(k) = \alpha^T k_1 \int_0^t C_b(u) e^{(t-u)M} e_1 du . \quad (11.68)$$

Quindi il problema inverso dell'FDG (11.44), scritto in forma funzionale, è il problema di determinare  $k$  dato  $C_{meas}$  quando  $k$  e  $C_{meas}$  sono legati da

$$C_{meas} = \mathcal{F}_t(k) . \quad (11.69)$$

Ancora, posso definire l'operatore non lineare  $F_t : \mathbb{R}_+^4 \rightarrow C^1(\mathbb{R}_+, \mathbb{R})$  tale che

$$F_t(k) := C_{meas} - \mathcal{F}_t(k) \quad (11.70)$$

e quindi il problema inverso può essere visto come il problema di 'zero finding'

$$F_t(k) = 0 . \quad (11.71)$$

**Def. (derivata di Frechet):** si dice derivata di Frechet dell'operatore non lineare  $F_t$  in (11.68) l'operatore lineare  $\frac{dF_t}{dk} : \mathbb{R}^4 \rightarrow C^1(\mathbb{R}_+, \mathbb{R})$  che mappa un vettore  $h$  in  $\mathbb{R}^4$  nella funzione  $t \rightarrow \nabla_k F_t(k) \cdot h$ .

**Def. (metodo di Newton):** il metodo di Newton per la soluzione del problema (11.71) è dato dallo schema iterativo:

(i) dato il guess iniziale  $k^0$ , definisci

$$k = k^0 + h ; \quad (11.72)$$

(ii) risolvi l'equazione lineare

$$\frac{dF_t}{dk^0}(h) = -F_t(k^0) ; \quad (11.73)$$

(iii) aggiorna con

$$k^0 = k \quad (11.74)$$

e torna a (i).

Osservo che l'equazione (11.73) può essere vista come l'equazione (11.71) quando l'operatore  $F_t$  è sviluppato in Taylor al primo ordine.

**Oss: (nel discreto):** La PET fornisce un set discreto di misure; quindi il dato



sperimentale a disposizione è il vettore in  $\mathbb{R}^N$   $g := (C_{meas}(t_1), \dots, C_{meas}(t_N))^T$ , dove le immagini PET sono ricostruite ai tempi  $t_1, \dots, t_N$ . Al tempo  $t_1$ , per esempio, l'azione della derivata di Frechet  $\frac{dF_{t_1}}{dk}$  sul vettore  $h$  è il numero reale

$$\nabla_k F_{t_1} \cdot h = \sum_{j=1}^4 \frac{\partial F_{t_1}}{\partial k_j}(k) h_j . \quad (11.75)$$

Ne consegue che l'equazione lineare (11.73) dello step (ii) del metodo di Newton nel mondo discreto diventa il sistema lineare

$$Ah = -g + \mathcal{F}_t(k^0) , \quad (11.76)$$

dove  $A$  è la matrice

$$A = \begin{pmatrix} \frac{\partial F_{t_1}}{\partial k_1^0}(k^0) & \frac{\partial F_{t_1}}{\partial k_2^0}(k^0) & \frac{\partial F_{t_1}}{\partial k_3^0}(k^0) & \frac{\partial F_{t_1}}{\partial k_4^0}(k^0) \\ \dots & \dots & \dots & \dots \\ \frac{\partial F_{t_N}}{\partial k_1^0}(k^0) & \frac{\partial F_{t_N}}{\partial k_2^0}(k^0) & \frac{\partial F_{t_N}}{\partial k_3^0}(k^0) & \frac{\partial F_{t_N}}{\partial k_4^0}(k^0) \end{pmatrix} . \quad (11.77)$$

**Oss. (regolarizzazione):** per ogni iterazione del metodo di Newton, l'equazione (11.76) può essere regolarizzata con Tikhonov nella forma

$$(A^T A + \lambda I)h = A^T g \quad (11.78)$$

dove, sempre a ogni iterazione, il parametro di regolarizzazione  $\lambda$  va ottimizzato.