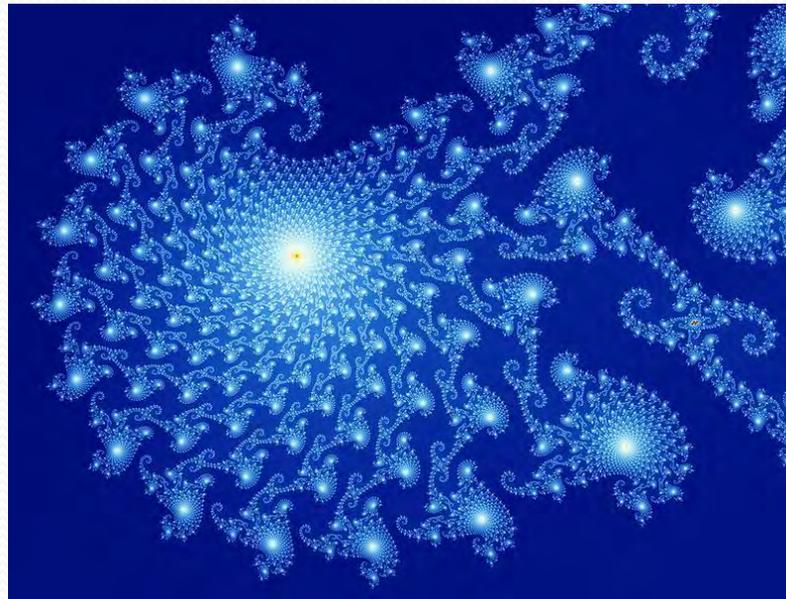


Modelli matematici e percezione del logos: armonia, regolarità e bellezza nella natura

Sistemi frattali in Biologia e in Medicina



Silvia Pompei, Università Campus Bio-medico, Roma

Caratteristiche dei Frattali

➔ FRATTALI

- Dal latino “fractus”, oggetto matematico con dimensione frazionaria (non intera).
- Sistemi autosimilari, che mantengono una ripetizione di struttura a scale sempre più piccole; la struttura dell'intero sistema è riflessa in ogni sua parte. (Forze modellanti l'intero sistema potrebbero somigliare a quelle che ne modellano ogni singola parte).
- Formalmente: oggetti con **dimensione di Hausdorff** $>$ della **dimensione Topologica**, sono frattali.
$$D_H > D_T$$
- Possono essere ottenuti reiterando operazioni geometriche o matematiche.



DIMENSIONE TOPOLOGICA

- Corrisponde al concetto intuitivo di dimensione: una retta ha dimensione 1, un piano ha dimensione 2, un volume 3. Questo perché è necessaria una coordinata per individuare un punto su una retta, due per individuarlo su un piano ecc.
- Formalmente possiamo anche dire che la dimensione di uno spazio è n se per dividere tale spazio possiamo usare un ente di dimensione $n - 1$ (per dividere un piano, $n = 2$, si utilizza una retta $n = 1$).
- La dimensione così definita è detta **EUCLIDEA** e corrisponde alla dimensione topologica.



DIMENSIONE di HAUSDORFF

➤ È necessario definire la dimensione di un oggetto in modo meno intuitivo quando si lavora con oggetti che non seguono le regole della geometria euclidea, come i frattali.

➤ La dimensionalità definita nel nuovo modo deve coincidere con quella euclidea quando si analizzano oggetti geometrici ordinari/euclidei.

$$D_H = D_T \text{ per tutte le figure euclidee}$$

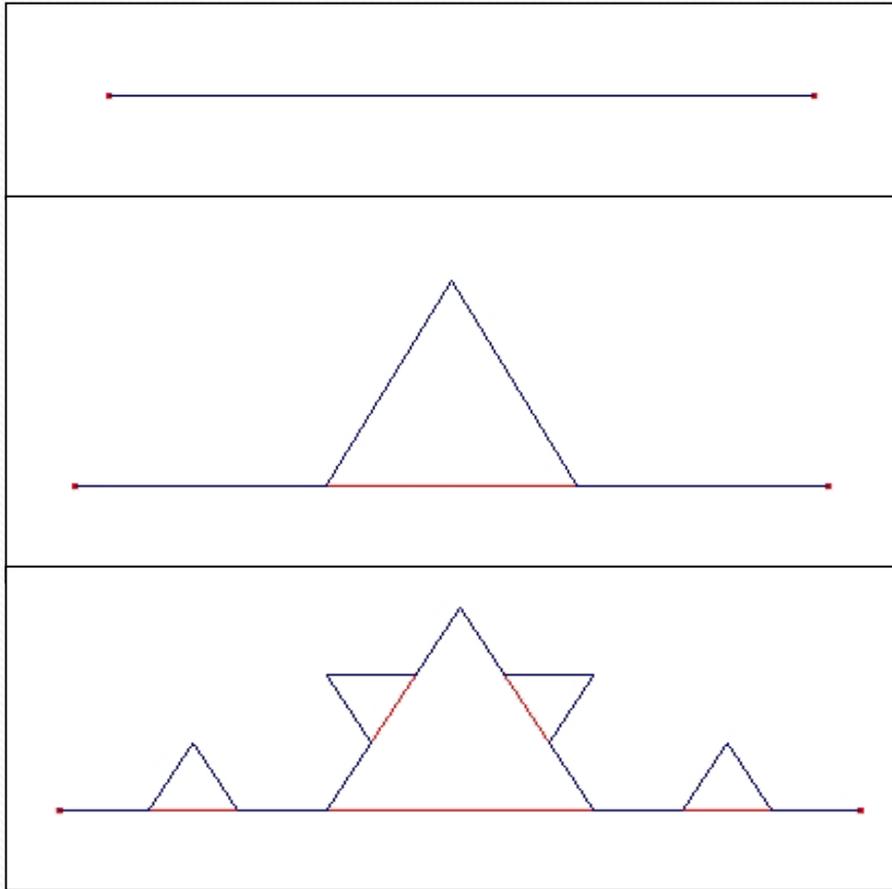
Applicazione della definizione di Hausdorff

Cerchiamo di applicare la definizione di dimensionalità data da Hausdorff ad un oggetto che possiede delle proprietà che le curve ordinarie non hanno:

la curva di Koch

La curva di Koch

I primi tre passi della costruzione della curva



- 1) si parte con un segmento di lunghezza l .
- 2) al primo segmento si sostituiscono quattro segmenti ciascuno di lunghezza $l/3$, disposti a triangolo.
- 3) si ripete lo stesso procedimento per ogni segmento della curva, in teoria si può reiterare all'infinito.

Dimensione di Hausdorff della curva di Koch

➤ Applichiamo la formula

$$d_H = \log m / \log n \text{ con } m = 4 \text{ e } n = 3$$

dato che da un segmento di lunghezza ℓ si passa ad uno lungo $\ell/3$ e che sono necessari 4 di questi segmenti per ricoprire quello iniziale.

Perciò, per la curva di Koch, $D_H = \log 4 / \log 3 \approx 1.262$ ($> D_T$)

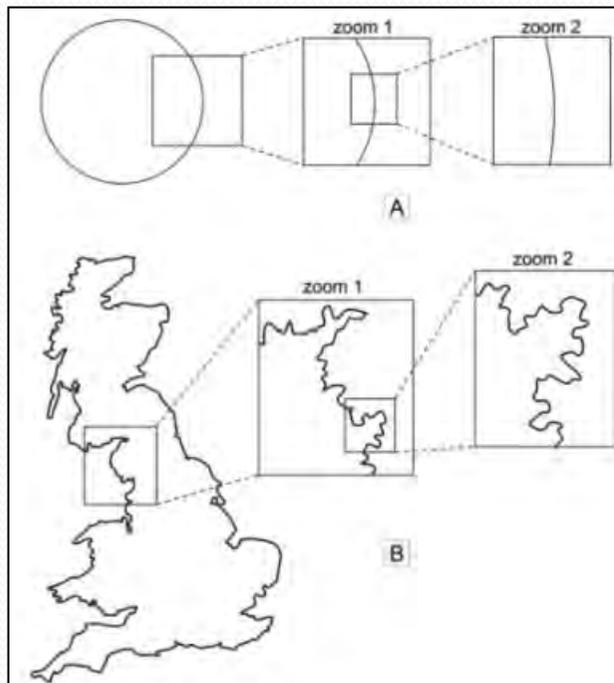
➤ E' evidente che applicando la costruzione di Koch ad un triangolo si ottiene una curva il cui perimetro tende ad infinito e che delimita una porzione di piano finita, infatti:

$2p = 3\ell$ al primo passo, diventa $3(4/3)\ell$ al secondo, $3(4/3)^2\ell$ al terzo e così via e la successione $1, 4/3, (4/3)^2, \dots, (4/3)^n$ è divergente.

La curva di Koch è un frattale e ogni sua parte è simile all'intero

I frattali sono “reali” ?

- La curva di Koch si chiama anche “fiocco di neve”. La somiglianza è evidente e l’autosimilarità si può mettere in relazione con l’aumento di risoluzione, come quando osservando un oggetto al microscopio si aumenta l’ingrandimento.
- Benoit Mandelbrot (1924) - fondatore della geometria frattale - trova che la lunghezza delle linee di costa ha comportamenti simili alla curva di Koch: aumenta al diminuire dell’unità di misura lineare.

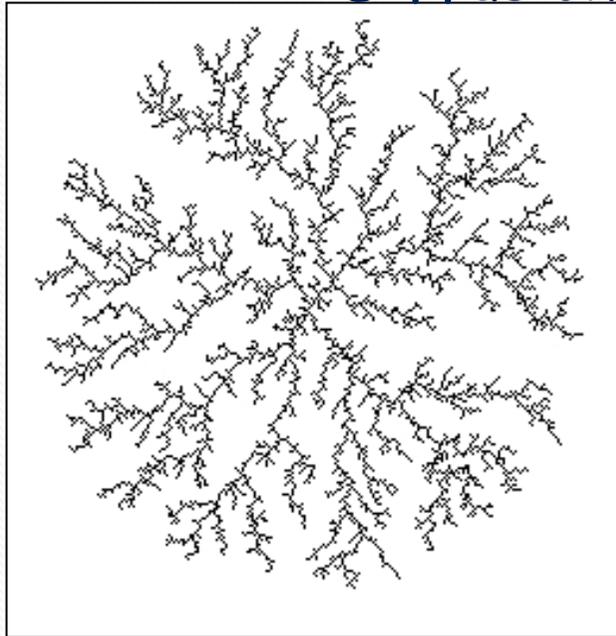


A) nel caso di una circonferenza, un ingrandimento di un particolare, non modifica sostanzialmente la geometria e quindi la lunghezza totale dell’oggetto non cambia.

B) nel caso di una linea di costa, un ingrandimento, rivela particolari non visibili e ciò comporta un “allungamento” della lunghezza complessiva (come nella curva di Koch).

Esempi di frattali “reali”

Diffusione o Percolazione



Questa figura rappresenta la simulazione della diffusione di un gas in una camera o se preferite la diffusione dell'acqua in un materiale granuloso (sabbia o caffè).

La diffusione parte dal punto centrale e il gas (o l'acqua) occupa i punti (siti) vicini in modo casuale.



Diffusione di una scarica elettrica nell'atmosfera, non particelle macroscopiche ma ioni e su scala notevolmente più grande rispetto alla precedente.

La struttura ha comunque le caratteristiche dei frattali in termini di autosimilarità.

...quindi i frattali “esistono”

La geometria frattale sembra essere straordinariamente ricorrente in natura

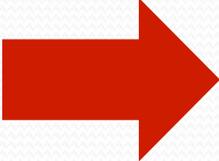


Proprietà di “ottimizzazione” del riempimento dello spazio circostante-
Moltiplicazione superfici biologicamente attive e dei punti di contatto con
l’ambiente esterno negli organismi viventi.

**Rispetto alla geometria Euclidea (linearità, regolarità),
mezzo più potente di analisi della complessità spaziale
degli oggetti/fenomeni “reali” di natura tipicamente
irregolare**



Applicazione di tecniche di analisi frattale nello studio morfometrico di strutture
complesse e irregolari in fisica e biologia



In natura, sono presenti oggetti che approssimano solo l'idealizzazione matematica: in genere si usa definire "frattali" oggetti naturali che sono "statisticamente" simili a sé stessi su un range finito di scale di lunghezza.



Possiamo usare i frattali come modelli di oggetti-fenomeni naturali nello stesso modo in cui un cerchio perfetto potrebbe essere usato per rappresentare la sezione trasversale di un'arteria, con piena consapevolezza che il modello è approssimativo.

Frattali e Sistemi Biologici



Benoît Mandelbrot

Novembre 2007: Laurea Honoris Causa in
Medicina e Chirurgia, Università di Bari

« Il concetto di base che unisce lo studio dei frattali alle discipline come la biologia e quindi anatomia e fisiologia parte dalla convinzione di un necessario superamento della geometria euclidea nella descrizione della realtà naturale. Volendo essere molto sintetici, i frattali servono a trovare una nuova rappresentazione che parta dall'idea di base che il piccolo in natura non è nient'altro che una copia del grande. La mia convinzione è che i frattali saranno presto impiegati nella comprensione dei processi neurali, la mente umana sarà la loro nuova frontiera. »

Frattali e Sistemi Caotici

➤ Sistemi apparentemente “disordinati”, irregolari, non periodici e quindi di natura imprevedibile.

Sistemi
Caotici



➤ Si definiscono “caotiche” quelle situazioni in cui le dinamiche sono governate da processi non lineari in cui piccole variazioni di un parametro possono causare grosse variazioni delle grandezze in gioco.

ES. Moto delle perturbazioni atmosferiche/
Andamento mercati azionari (Sistema Caotico)

vs

Moto dei pianeti (Sistema deterministico)



Strutture ordinate possono essere generate da una dinamica caotica.

**I frattali come sistemi ad invarianza di scala
sospesi tra caos e ordine.**

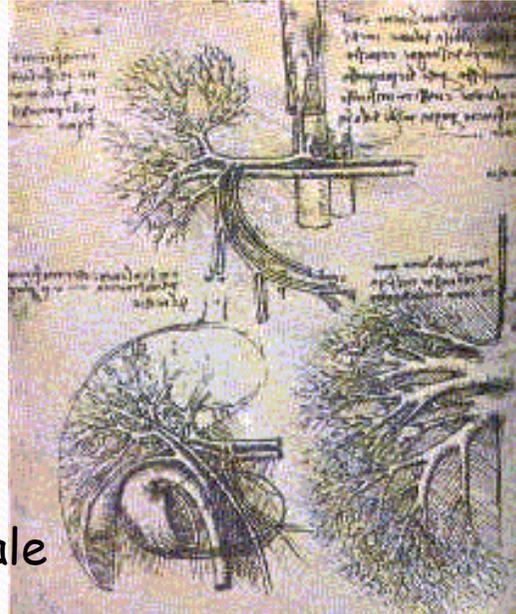
Sistemi biologici frattali nei mammiferi

Apparato respiratorio

- Cornetti nasali
- Turbinati
- Anelli Tracheali
- Albero Bronchiale

Muscoli e Ossa

- Tessuto muscolare scheletrico
- Vertebre della spina dorsale
- Costole



Ghiandole Esocrine/Endocrine

- Tiroide, Corticale surrenali
- Mammella

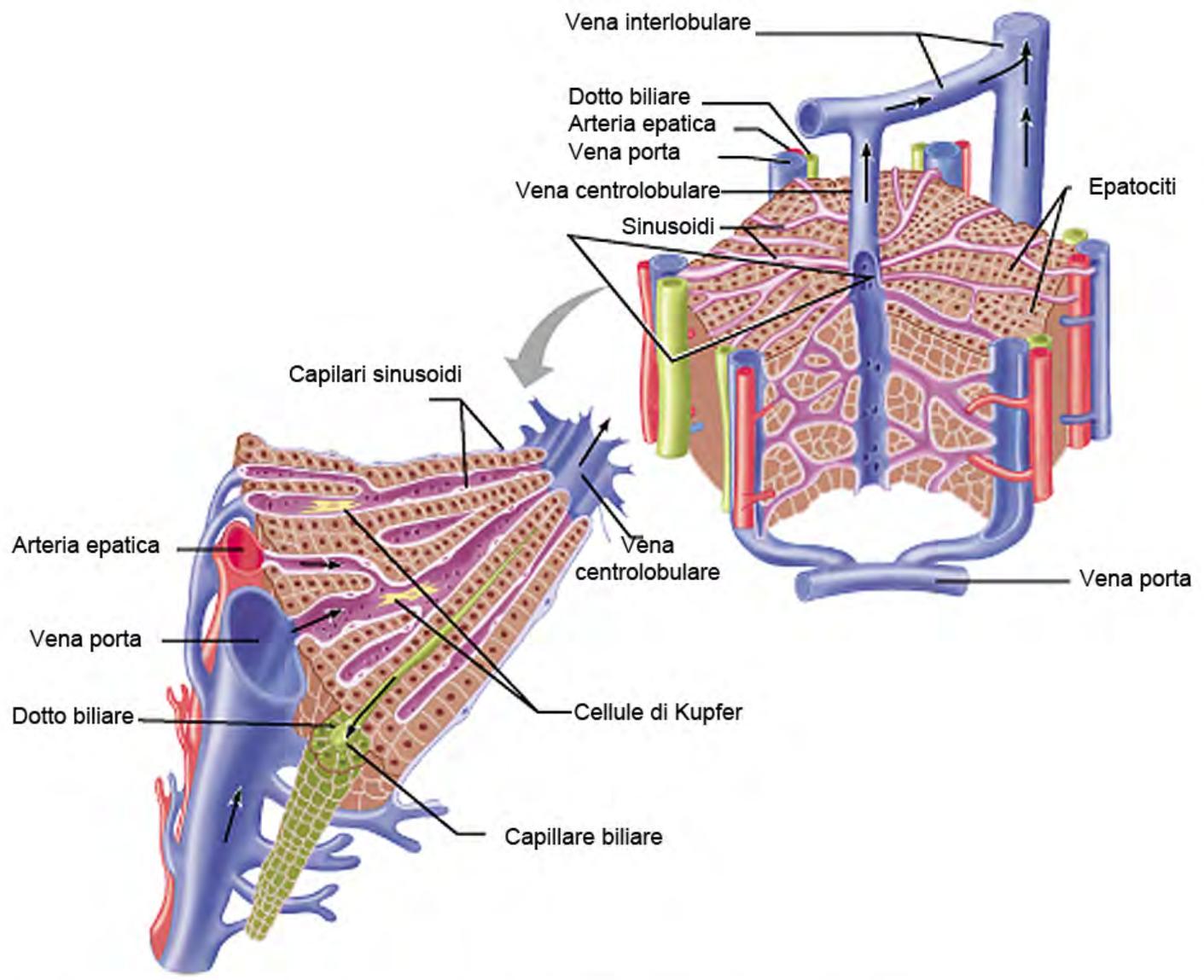
Sistema Circolatorio

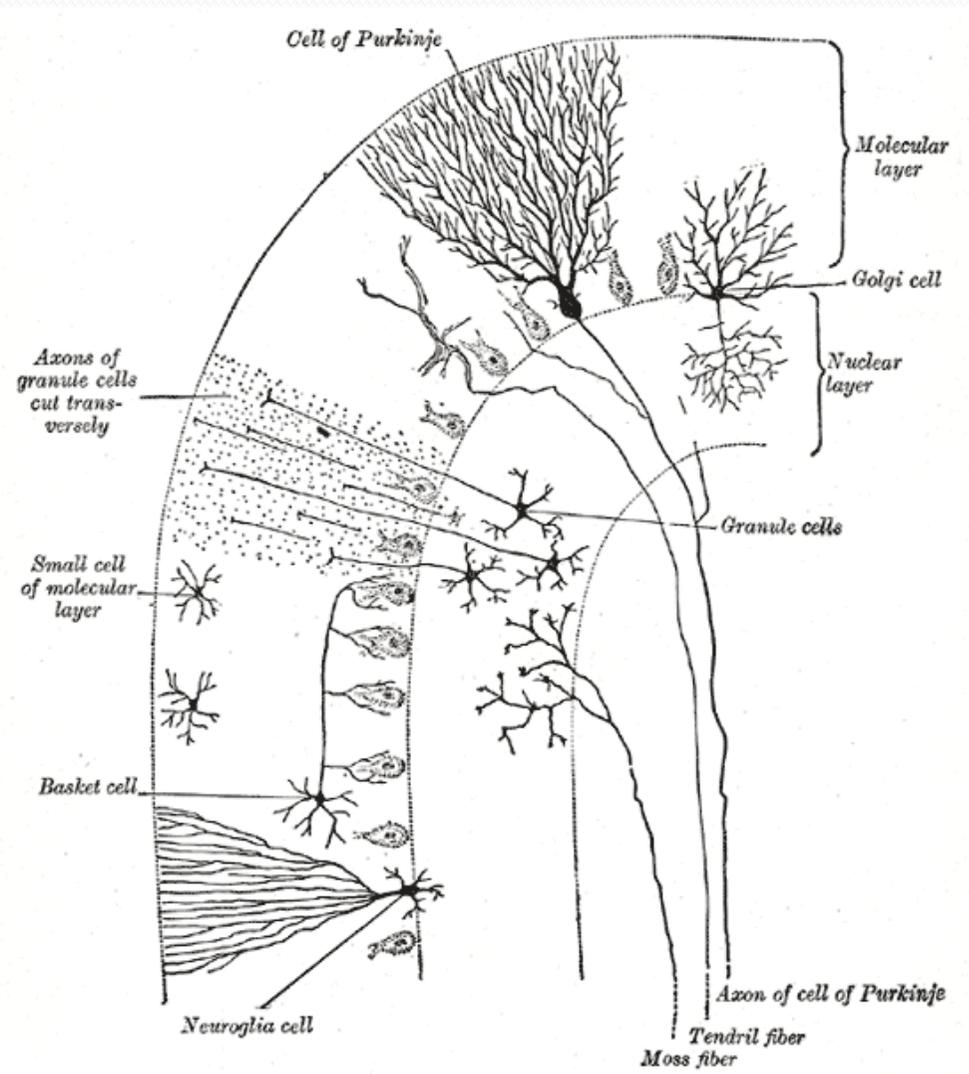
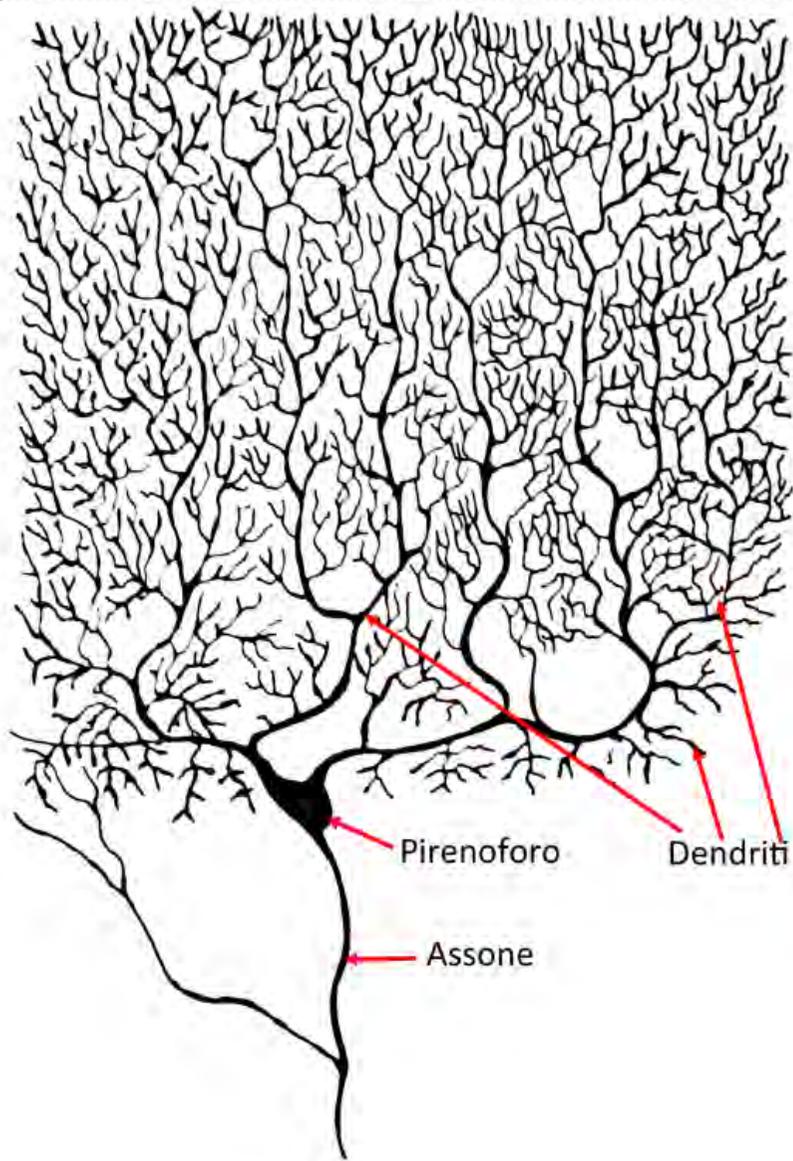
- Muscolatura Cardiaca
- Vasi sanguigni

❖ *Esistono, negli esseri viventi, numerosi sistemi biologici caratterizzati da una dimensione frattale (FD), soggetti nel corso del loro sviluppo all'azione di forze complesse che li determinano, regolano e stabilizzano ad ogni livello di scala.*

❖ *La forma "pura" definita dal codice genetico è alterata da variazioni in apparenza casuali.*

❖ *Alterazioni della FD sono collegate a condizioni patologiche.*





Sistemi biologici frattali nei mammiferi



- Strutture biologiche frattali che oltre un certo limite passano in un nuovo sistema frattale di diversa conformazione e funzioni.
(trachea - albero bronchiale).
- Strutture biologiche frattali isolate, ma che si ricollegano ad una struttura frattale di ordine superiore.
(molti tipi di neuroni e il sistema delle circonvoluzioni cerebrali).
- Strutture biologiche frattali isolate.
(penne degli uccelli).

Frattali e Cancro

[CANCER RESEARCH 60, 3683–3688, July 15, 2000]

Perspectives in Cancer Research

Fractals and Cancer¹

James W. Baish and Rakesh K. Jain²



- Cancro come processo di crescita caotico che sfugge alla geometria euclidea (basata su forme regolari).
- Uso della geometria frattale come strumento morfometrico per descrivere la struttura dei tumori (prognosi-diagnosi) e per comprendere meglio i meccanismi della crescita tumorale.
- Tecniche di misura della dimensione frattale nel cancro- Uso di modelli per generare rappresentazioni virtuali di crescita tumorale.

Frattali e Cancro

Geometry of Human Vascular System: Is it an Obstacle for Quantifying Antiangiogenic Therapies?

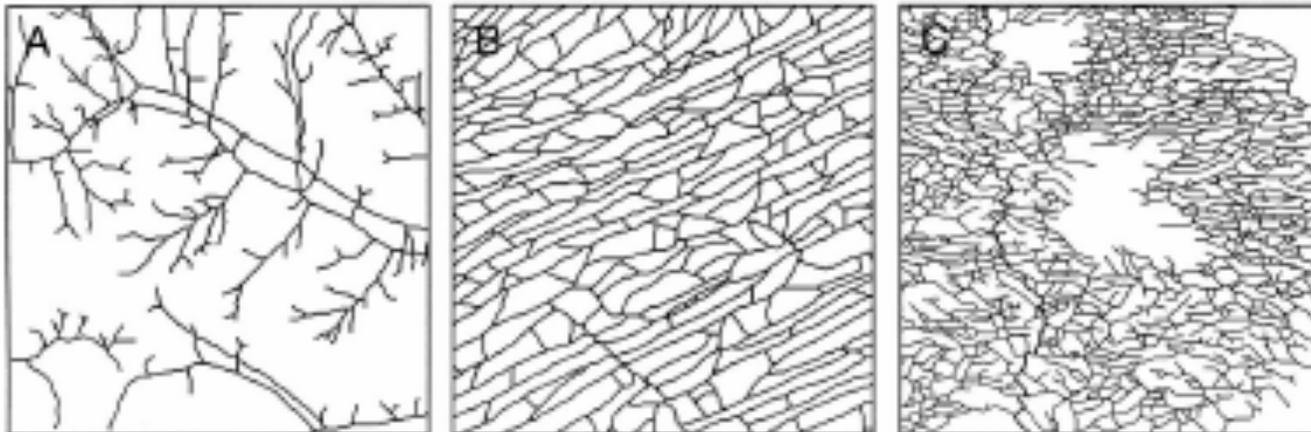
Fabio Grizzi, PhD, † Piergiuseppe Colombo, MD, ‡ Gianluigi Taverna, MD, §
Maurizio Chiriva-Internati, PhD, || Everardo Cobos, MD, || ¶
Pierpaolo Graziotti, MD, § Pier Carlo Muzzio, MD, # and Nicola Dioguardi, MD* †*



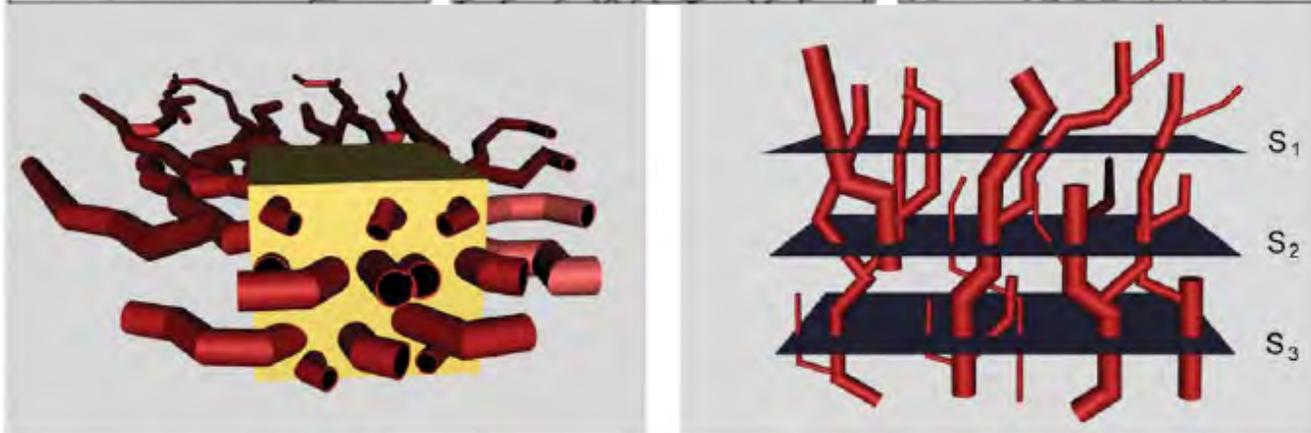
- **Vascularizzazione dei tumori (Angiogenesi)** è un sistema dinamico, non lineare, discontinuo nello spazio e nel tempo, che progredisce passando attraverso differenti schemi configurazionali o “stati” qualitativamente differenti in un certo intervallo di tempo (t), dipendente da un enorme n° di variabile
- Una volta che l' Angiogenesi è promossa il tumore diventa localmente e sistematicamente invasivo: *La vascularizzazione gioca un ruolo primario nella crescita tumorale e nella metastatizzazione.*
- **Non c'è ancora un consenso generale circa il miglior metodo di quantificazione della vascularizzazione in sezioni istologiche bidimensionali.**

Angiogenesi Tumorale

➤ La **struttura del sistema vascolare tumorale** è altamente **anomala**: manca di un'organizzazione compiuta, è molto **tortuosa** e **distribuita in modo eterogeneo**, priva di arteriole, venule e capillari; le interconnessioni tra i vasi sono spesso incomplete; i vasi stessi hanno una struttura irregolare con costrizioni e dilatazioni ed di un'eccessiva formazione di ramificazioni.



1. Rappresentazione schematica 2D della ramificazione vascolare di arterie e vene (A) e capillari sottocutanei (B) in tessuto normale e tumorale (C)



2. Rappresentazione 3D della complessa struttura angiogenetica ramificata che riempie in modo irregolare l'ambiente circostante

Angiogenesi Tumorale

TABLE 1. Geometrical and Functional Characteristics of the Vasculature in Natural and Tumoral Tissues

	Vasculature	
	Natural	Tumoral
Global organization	Normal	Abnormal
Vessel diameter	Normal distribution	Dilated
Vessel density	Normal homogeneous distribution	Heterogeneous
Drugs penetration	Uniform	Heterogeneous

- **Flusso caotico di sangue nel tumore:** aree tumorali di ipossia e acidità - distribuzione eterogenea di regolatori dell'angiogenesi come il VEGF o il b-FGF.
- Queste condizioni riducono l'efficacia dei trattamenti, modulano la produzione di molecole pro-anti angiogenetiche e favoriscono la selezione di un sottoinsieme di cellule cancerose più aggressive con un più alto potenziale di meta statizzazione.
- Queste caratteristiche sono le **principali cause di errore nell'interpretazione visiva e di risultati discordanti** tra le valutazioni prodotte da differenti laboratori sullo stesso tumore, che stimolano la continua ricerca di adeguati indici quantitativi.

Angiogenesi Tumorale-MDV

- ❖ L'indice di quantificazione della vascolarizzazione tumorale più spesso usato è l' **MDV**, la **densità micro vasale**, usato **come indice prognostico in un' ampia varietà di tumori solidi** per rivelare il livello di attività angiogenica del tumore.
- ❖ **Non può** essere matematicamente o statisticamente analizzato in modo tale da **rappresentare un andamento generale** poiché *la misurazione* (che produce materiale grezzo per l' analisi statistica) per definizione coinvolge *l' attribuzione oggettiva* di numeri/cifre per rappresentare le proprietà di ciò che è stato misurato.
- ❖ **Inutilità del MDV come predittivo dell' efficacia di trattamenti antiangiogenici** o come modo di collocare pazienti in trials terapeutici- potenziale ampia **applicabilità di indici quantitativi di tipo frattale** per esplorare il range di variabilità morfologica della struttura vascolare che può essere prodotto dalla natura, aumentando così l' importanza diagnostica di tali variabilità nella ricerca sul cancro.

Angiogenesi Tumorale e indici di quantificazione frattale

- ❖ L' applicazione della geometria frattale alla quantificazione della neovascolarizzazione potrebbe essere maggiormente adatta (per via della sua natura non euclidea) poiché consta di strutture diramanti irregolarmente tortuose e contorte.
- ❖ **Metodo oggettivo computerizzato di misurazione** basato su principi di geometria frattale, **elimina completamente gli errori dell' interpretazione visiva** e la sua appropriatezza (abilità di interagire con la reale natura dell' oggetto misurato) rende possibile ottenere risultati più vicini alla realtà, indispensabili per qualsiasi processo di misurazione.
- ❖ L' uso descrittivo dei modelli frattali dell' architettura vascolare tumorale hanno dimostrato un' importante implicazione nella distribuzione di trattamenti antiangiogenetici.

Misura della dimensione frattale

Metodo	Descrizione	Relazione di scala	Stima
Metodi legati alla lunghezza			
Metodo di Richardson ⁴ (o del compasso)	Si misura il perimetro (N p) dell'oggetto in funzione del passo (p)	$N \cdot p \sim p^{1-D_{Richardson}}$	Dimensione di Hausdorff
Metodo box-counting ⁵ (o della griglia)	Su una griglia quadratica sovrapposta all'immagine si misura il numero (N) di maglie occupate dall'oggetto in funzione della larghezza (l) della maglia	$N \sim l^{-D_{Box-counting}}$	Dimensione di Kolmogorov
Metodo del "salsicciotto" ⁶ (o del nastro)	Si misura l'area (A) di un nastro formato da dischi centrati sui punti del perimetro dell'oggetto, in funzione del diametro dei dischi (d)	$A \sim d^{1-D_{Sausage}}$	Dimensione di Minkowski
Metodi legati alla massa			
Metodo sandbox ⁹ (o della massa cumulativa)	Si misura il numero (N) di punti (pixel) dell'oggetto compresi all'interno di un cerchio in funzione del raggio (R) del cerchio	$N \sim R^{D_{Sandbox}}$	Dimensione di Hausdorff
Metodo della funzione di autocorrelazione della densità ¹¹	Si misura la funzione di autocorrelazione della densità $c(r) = \frac{1}{V} \sum_{\mathbf{r}'} \rho(\mathbf{r} + \mathbf{r}') \rho(\mathbf{r}')$ in funzione della distanza (r) tra punti	$c \sim r^{D_{Autocorrel} - D_{Topol}}$	Dimensione di Hausdorff

1. Si analizza il comportamento in scala di proprietà legate all'**estensione spaziale**, con il singolo pixel dell'immagine digitalizzata come unità di misura
2. Il singolo pixel come unità di misura di "massa" - Analisi del comportamento in scala di proprietà legate al n° di pixel, ovvero la "massa".

Misura della dimensione frattale: il metodo “box-counting”

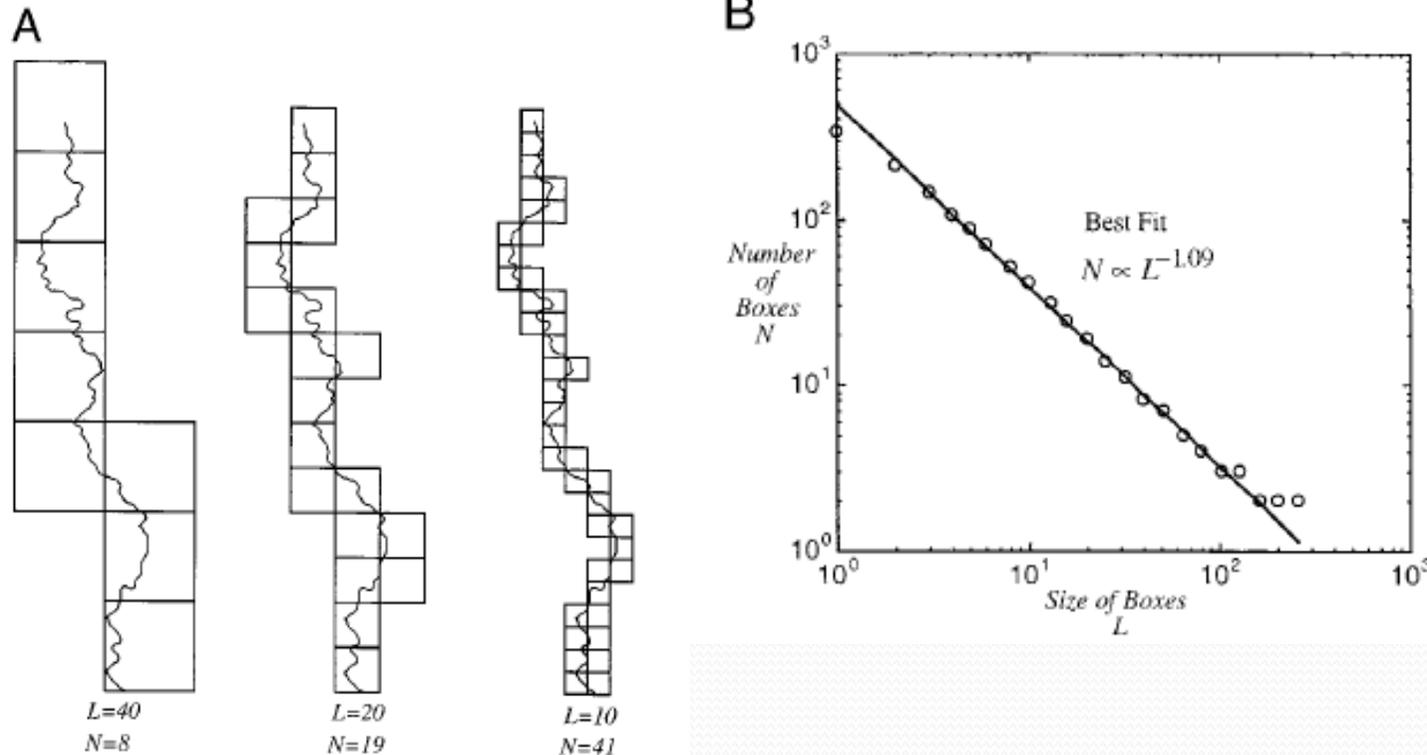


- ❖ Sovrapposizione all'immagine dell'oggetto di una griglia quadratica (r , lato delle maglie).
- ❖ Conta del numero delle maglie occupate variando la dimensione delle maglie.
- ❖ Graficazione del log del n^0 delle maglie occupate in funzione del log delle dimensioni delle maglie (n^0 di pixel che ne compongono il lato): il grafico è interpolabile con una retta di pendenza negativa S .
- ❖ $S =$ *dimensione di Kolmogorov* (dimensione di Hausdorff in condizione isotrope ideali)

$$D_{\text{frattale}} = D_{\text{Hausdorff}} \approx D_{\text{kol}} \approx D_{\text{box-count}} = -S$$

- ❖ Il dato ottenuto viene utilizzato per analisi successive

Misura della dimensione frattale nella struttura vascolare tumorale



A. Un percorso “minimo” compiuto dai vasi nella struttura viene analizzato attraverso box-counting sovrapponendo all’immagine maglie di dimensione progressivamente minore .

B. La legge che meglio interpola i dati ci fornisce una stima della dimensione frattale.

Conclusioni

- ❖ La matematica come strumento prezioso per capire quali proprietà della vita e della natura siano frutto di regolarità descrivibili matematicamente a nostro vantaggio.
- ❖ Mezzo per riavvicinarsi ad un approccio olistico in medicina, rigettato (ultimi 50 anni) a beneficio di una strategia analitica e riduzionista in base alla quale tutti fenomeni, sintomi, malattie sono dissezionati e ricondotti a meccanismi di carattere molecolare, smarrendo una visione unitaria imprescindibile.
- ❖ Gli studi di Mandelbrot hanno dato un contributo particolare alla ricerca in campo medico e biologico contribuendo ad introdurre una nuova visione altamente unificante del fenomeno della vita e un approccio unitario al trattamento della malattia e della persona malata, oggetto dell' *Ars Sanandi*