

# Mapa Anisotrópico Estadístico de Imágenes de Resonancia Magnética Funcional

HAE YONG KIM - JAVIER OSCAR GIACOMANTONE

Escola Politécnica, Universidade de São Paulo, USP  
Av. Prof. Luciano Gualberto, trav. 3, 158, CEP 05508-900, São Paulo, SP, Brasil  
hae, javier@lps.usp.br

ZANG HEE CHO

Department of Radiological Sciences, University of California at Irvine,  
Medical Sciences I, room B140, 92697-5000, Irvine, CA,USA.

**Resumen.** En este trabajo presentamos un nuevo método para procesar imágenes de Resonancia Magnética Funcional (IRMf) del cerebro. El nuevo procedimiento está basado en aplicar difusión anisotrópica robusta (DAR) a imágenes de resonancia magnética funcional ruidosa, para obtener mapas estadísticos de mayor relevancia. Las IRMf utilizan una serie de imágenes de resonancia magnética para mapear de forma no invasiva las áreas de actividad neuronal aumentada del cerebro humano. La baja relación señal ruido de las imágenes funcionales, hace necesario el uso de técnicas de procesamiento de imágenes sofisticadas como mapas estadísticos paramétricos (MEP). La aplicación del método propuesto permite obtener MEPs que incluyen valiosa información con respecto a la interrelación entre las series temporales correspondientes a cada elemento de volumen en un espacio 3-D (voxel) en el correspondiente MEP. Presentamos resultados de la técnica propuesta tanto en imágenes artificiales como en imágenes reales de resonancia magnética funcional de una experiencia basada en un estímulo visual en bloques.

**Palabras Clave.** Procesamiento de Imágenes, Resonancia Magnética Funcional, Procesamiento de Señales, Mapa Estadístico Paramétrico

## 1. Introducción

Las imágenes de Resonancia Magnética Funcional utilizan resonancia magnética para mapear las áreas de actividad neural aumentada del cerebro humano durante el desarrollo de una determinada tarea. La adquisición de IRMf es una técnica muy útil para investigar respuestas específicas del cerebro y ha sido empleada para estudiar, entre otras actividades, experimentos basados en percepción, estímulos visuales, auditivos, aprendizaje de idiomas y memoria. En 1990 el primer experimento fue realizado con un estímulo visual usando como contraste un agente externo, no mucho tiempo después la mayoría de los experimentos estuvieron basados en un nuevo descubrimiento relacionado con el nivel de oxígeno en la sangre [1]. La hemoglobina es un contraste natural, tiene propiedades magnéticas diferentes dependiendo del nivel de oxigenación y por lo tanto afecta la señal obtenida a través de IRMf. Esto hace posible disponer de una técnica no invasiva. Mediante la adquisición de IRMf cuando el paciente realiza una tarea específica, y cuando esta en reposo o realizando una tarea alternativa, es posible obtener una imagen funcional del cerebro. Básicamente podemos considerar dos tipos de experimentos, en bloques o relacionados a eventos. La técnica que aquí presentamos ha sido aplicada a experimentos que siguen un paradigma clásico en bloques de activación y reposo respectivamente [2]. Las imágenes adquiridas son analizadas para determinar, sobre una imagen estructural de alta resolución, que áreas del cerebro fueron activadas en respuesta al estímulo presente en el diseño del experimento. Este trabajo presenta un método para obtener una imagen del cerebro, indicando las regiones activadas durante una determinada experiencia, y determinando mediante el uso de difusión anisotrópica, conjuntos de voxels activados.

## 2. Análisis Estadístico de IRMf

Distintas técnicas han sido propuestas para analizar estadísticamente datos de IRMf [2]. El objetivo principal de estos métodos es producir una imagen identificando las regiones que presentan un cambio significativo de señal como respuesta a un estímulo predefinido, dada una IRMf de muy baja relación señal ruido. El valor de cada voxel corresponde a una determinada distribución de probabilidades. La imagen formada se denomina mapa estadístico paramétrico (MEP). El modelo lineal general (MLG) [3] calcula también un MEP. Representa un marco teórico unificado para un conjunto de métodos y modela tanto experimentos simples como complejos paradigmas relacionados a eventos con múltiples variables. El método adoptado en este trabajo es el método de correlación de voxels independientes [4]. Recientemente distintas técnicas han sido propuestas para determinar el umbral efectivo de activación en mapas de correlación [5].

## 3. Método de Correlación

Cada posición en el cerebro es representada por un voxel, y cada voxel tiene asociada una serie temporal, formada a partir de los valores de la secuencia de imágenes de resonancia magnética funcional para el mismo voxel.  $X = \{x_i\}$  es la serie temporal y  $Y = \{y_i\}$  es la serie temporal que correspondería teóricamente a un voxel activado de acuerdo al paradigma usado para el diseño de la experiencia de resonancia magnética funcional. En este trabajo el paradigma adoptado es un experimento en bloques correspondientes a estímulo y reposo.  $Y$ , llamada también función de referencia, puede ser modelada en una primera aproximación simplemente como una onda cuadrada, o puede representar en forma más adecuada el comportamiento hemodinámico del cerebro incorporando un

retardo en la señal. La función adoptada para evaluar nuestro método es el resultado de la convolución entre una onda cuadrada simple representado el experimento y la respuesta hemodinámica del cerebro, una respuesta impulsiva que no solo tiene en cuenta el retardo sino también características importantes del comportamiento hemodinámico del cerebro [6]. La elección de una adecuada función de referencia es fundamental para obtener resultados satisfactorios en el método de correlación aplicado a IRMf. Calculando el coeficiente de correlación, obtenemos un mapa de coeficientes de correlación (MCC), una imagen del cerebro donde el valor de cada voxel es un coeficiente de correlación  $\rho$ .

$$\rho = \frac{\sum x_i y_i - (\sum x_i \sum y_i / N)}{\sqrt{\sum x_i^2 - (\sum x_i)^2 / N} \sqrt{\sum y_i^2 - (\sum y_i)^2 / N}} \quad (1)$$

Con un umbral adecuado es posible seleccionar los voxels activados como respuesta al estímulo programado. Las IRMf tienen muy baja relación señal ruido, por lo tanto debemos determinar la probabilidad de obtener un voxel con coeficiente de correlación superior al umbral adoptado como consecuencia del ruido en la imagen adquirida y no por ser un voxel activado. Transformamos el coeficiente de correlación de cada voxel en un valor  $\tau$ :

$$\tau = \frac{\rho \sqrt{N - 2}}{\sqrt{1 - \rho^2}} \quad (2)$$

$\tau$  tiene distribución Student's con N menos dos grados de libertad, siendo N el número de volúmenes de la imagen funcional. La nueva imagen 3-D formada a partir del valor de  $\tau$  calculado para cada voxel se denomina mapa estadístico paramétrico (MEP( $\tau$ )).

#### 4. Difusión Anisotrópica

Espacio de Escala es una teoría usada para procesar una imagen en varias resoluciones diferentes. Witkin [7] introdujo un formalismo claro e preciso para definir espacio de escala lineal. Una imagen con un grado de resolución mas grueso se obtiene aplicando un filtro pasa bajos a la misma imagen con resolución mas fina. Sea  $I(x, y) : \mathbb{R}^2 \rightarrow \mathbb{R}^+$  una imagen 2-D con dominio continuo. El espacio de escala es una imagen 3-D,  $I(x, y, t) : \mathbb{R}^2 \times \mathbb{R}^+ \rightarrow \mathbb{R}^+$  que satisface la siguiente ecuación diferencial:

$$\frac{\partial I(x, y, t)}{\partial t} = \text{div}(\nabla I), \quad (3)$$

La imagen original  $I(x, y, 0) = I(x, y)$  es la condición inicial de la ecuación. La variable  $t$  especifica la escala de la imagen correspondiente. A pesar de tener varias propiedades matemáticas favorables el espacio de escala lineal borra los bordes de los objetos en una imagen, en vez de eliminar ruido preservando los bordes pronunciados. Una solución para este problema es el espacio de

escala no lineal. Perona y Malik [8] definieron el espacio de escala no lineal, difusión anisotrópica, modificando la ecuación diferencial parcial (3) de la siguiente manera:

$$\frac{\partial I(x, y, t)}{\partial t} = \text{div}[g(\|\nabla I\|)\nabla I] \quad (4)$$

donde  $\|\nabla I\|$  es el gradiente, y  $g$  es la función de parada. Sugieren usar una de las dos funciones que se presentan a continuación (todas las funciones de parada  $g_i(x)$  en este trabajo son dilatadas y transformadas mediante un factor de escala tal que  $g_i(x) = 1$  y sus funciones de influencia  $xg_i(x)$  tienen máximos locales en  $x = 1$ ):

$$g_1(\|\nabla I\|) = \left[1 + \frac{\|\nabla I\|^2}{\sigma^2}\right]^{-1} \quad \text{o} \quad g_2(\|\nabla I\|) = \exp -\frac{\|\nabla I\|^2}{\sigma^2} \quad (5)$$

donde  $\sigma$  es una constante positiva. Perona y Malik formularon en forma discreta, espacial y temporalmente la ecuación de difusión anisotrópica (4) como:

$$I(s, t + 1) = I(s, t) + \frac{\lambda}{|\eta_s|} \sum_{p \in \eta_s} g(\|\nabla I_{s,p}(t)\|)\nabla I_{s,p}(t), \quad (6)$$

donde  $I(s, t)$  es una imagen digital,  $s$  indica la posición en un espacio 2-D o 3-D,  $t$  es el número discreto de pasos temporales (número de iteraciones,  $t \geq 0$ ), y la constante  $\lambda \in \mathbb{R}^+$  determina la difusión (normalmente  $\lambda = 1$ ).  $\eta_s$  representa el conjunto de voxels vecinos de  $s$ . En una imagen 2-D, los cuatro vecinos son usualmente: “norte”, “sur”, “este” y “oeste”. En una imagen 3-D los vecinos de  $s$  son seis, los ya mencionados mas el voxel “superior” e “inferior”. Perona y Malik aproximaron la magnitud del gradiente de la imagen en una dirección particular en la iteración  $t$  como:

$$\nabla I_{s,p}(t) = I(p, t) - I(s, t), \quad p \in \eta_s. \quad (7)$$

La elección de  $g$  determina en que medida las discontinuidades son preservadas. Black et al.[9] presentó una alternativa llamada difusión anisotrópica robusta (DAR) que utiliza otra función de parada (función de Tukey), esta es la función de parada, adoptada en el método propuesto en este trabajo:

$$g_3(\|\nabla I\|) = \begin{cases} \left[1 - \frac{\|\nabla I\|^2}{5\sigma^2}\right]^2, & \text{si } \frac{\|\nabla I\|^2}{5} \leq \sigma \\ 0, & \text{en otro caso} \end{cases} \quad (8)$$

Utilizando la función de Tukey, el proceso de difusión converge mas rápido y genera bordes mas agudos que usando las funciones de Perona y Malik. Black mediante elementos de teoría de estimación robusta, obtiene un valor estimado de la escala robusta  $\sigma_e$  como:

$$\sigma_e = 1,4826 \text{ MAD}(\nabla I) = 1,4826 \text{ mediana}_I [|\|\nabla I\| - \text{mediana}_I(|\|\nabla I\|)|] \quad (9)$$

La escala robusta debe ser considerada en nuestro método como un valor inicial. La escala óptima debe ser determinada experimentalmente comenzando por la estimación de Black, para una aplicación específica. Nuestra experiencia aplicando DAR en señales 1-D, 2-D y en particular IRMf, es que la escala óptima es normalmente dos o tres veces mayor que la escala robusta estimada.

## 5. Método Propuesto

El MEP calculado por medio de los coeficientes de correlación, determina el valor de cada voxel independientemente del valor de las series temporales asociadas a los voxels vecinos. Distintas técnicas han sido propuestas para obtener un mapa de activación considerando esta correlación existente entre voxels [5]. Una posible solución es aplicar difusión anisotrópica con el objeto de agrupar regiones con voxels activados, distintas alternativas intentan optimizar el mapa estadístico resultante mediante este procedimiento [10], [11], [12]. En este trabajo presentamos una nueva técnica llamada Difusión Anisotrópica Robusta de Mapas Estadísticos Paramétricos (DARMEP). El método que aquí presentamos es simple y genera MEPs con mayor significado estadístico, detecta regiones de mayor actividad neuronal, con mayor confiabilidad. Dada una imagen  $I'$  (IRMf que contiene tanto información funcional como estructural),  $I'(s, n)$  es el valor de la imagen en un voxel en la posición  $s$  y en el volumen  $n$ . El primer paso consiste en remover la información estructural, y así obtenemos la imagen IRMf  $I$ :

$$I = I' - \bar{I}' \quad (10)$$

Este primer paso aunque trivial es muy importante porque solo la información correspondiente a áreas activadas debe ser difundida, para no obtener un MEP borroso.

Denominamos  $I(s, n, t)$  a la imagen difundida en la iteración  $t$ , y  $I(s, n, 0)$  a la imagen inicial con media corregida. El método consiste en los siguientes pasos:

1.  $t \leftarrow 0$
2. Calcular el mapa de los coeficientes correlación MCC, ecuación (1).
3. A partir del MCC calcular el MEP( $\tau$ ), ecuación (2). Denominamos T(s,t) al valor de MEP( $\tau$ ) en el voxel  $s$  y en la iteración  $t$ .

4. Calcular los coeficientes de difusión. El coeficiente de difusión entre el voxel  $s$  y su vecino  $p$  en el instante  $t$  esta dado por:

$$g(|\nabla T_{s,p}(t)|), \text{ donde } \nabla T_{s,p}(t) = T(p, t) - T(s, t). \quad (11)$$

5. Utilizar los coeficientes del paso anterior para difundir la imagen  $I(s,n,t)$  y obtener así la IRMf  $I(s,n,t+1)$  correspondiente a la iteración  $t+1$ :

$$I(s, n, t + 1) \leftarrow I(s, n, t) + \frac{\lambda}{|\eta_s|} \sum_{p \in \eta_s} g(|\nabla T_{s,p}(t)|) \nabla I_{s,p}(t), \quad (12)$$

donde  $\nabla I_{s,p}(n, t) = I(p, n, t) - I(s, n, t)$ .

6. Asignar  $t \leftarrow t + 1$  y repetir los pasos 2 a 6 hasta que el promedio de los valores difundidos (el segundo término de la ecuación (12) sea menor que un umbral predefinido. Una alternativa posible es simplemente determinar el número de iteraciones en vez de un valor de difusión promedio.

## 6. Resultados Experimentales

### 6.1. IRMf Artificial

El método fue evaluado en primer término con una imagen generada artificialmente. La imagen funcional 4-D generada tiene las siguientes características  $10 \times 10 \times 3$  voxels por volumen y 84 volúmenes. Todos los voxels tienen sumado ruido gaussiano de media 16000 y desvío estandar 4000. Los volúmenes seleccionados como activados, bloques de 6 comenzando por no activado, en el diseño 4-D, tienen una área de  $6 \times 6$  activada en el centro del volumen con dos regiones de  $4 \times 4$  no activadas dentro de la área activada. El valor de los voxels activados esta incrementado en 5000. El objetivo principal es evaluar el comportamiento del algoritmo y no modelar en detalle el tipo y características del ruido presente en una imagen de resonancia magnética funcional real. La figura 1(a) muestra un corte, una imagen 2-D del  $MEP(\tau)$  generado a partir del MCC. Los valores de cada voxel son mapeados linealmente a una escala de grises entre 0 y 255 (los voxels con valores  $\tau \leq 0$  son representados como negro y para valores  $\tau \geq 20$  como blanco). La figura 1(b) presenta la misma imagen 2-D de la figura 1(a) pero obtenida aplicando el método propuesto DARMPEP con  $\sigma = 3 = 2,747\sigma_e$  y  $t = 90$ . Destacamos la importancia que tiene determinar la escala adecuada para obtener un  $DARMEP(\tau)$  relevante, efectivo para diferenciar voxels activados de voxels no activados. La figura 1(c) presenta un corte de un  $DARMEP(\tau)$  obtenido con una escala  $\sigma = 5$ , que no cumple con el criterio de selección propuesto. El cuadro 1 presenta los valores mínimos, máximos y promedio tanto para el  $MEP(\tau)$  como para el  $DARMEP(\tau)$  para distintas escalas.

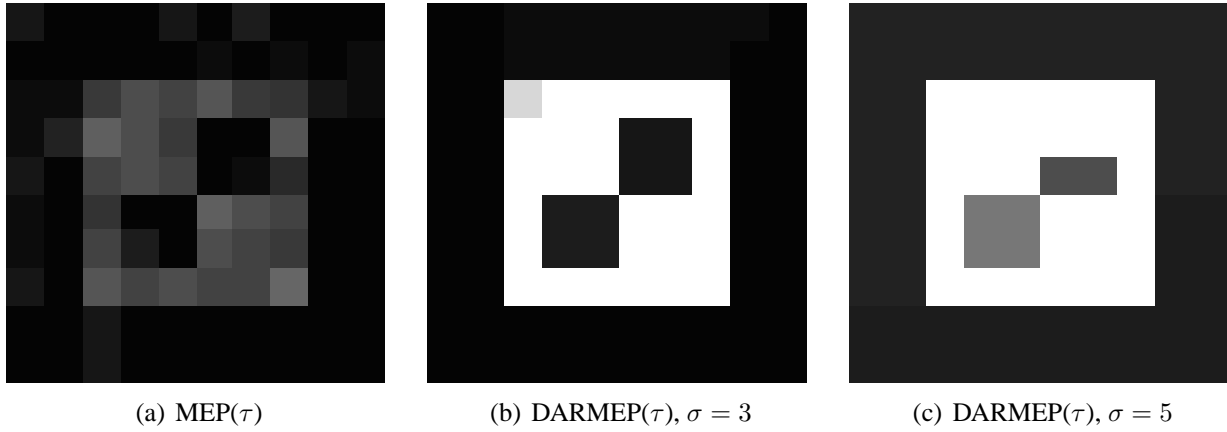


Figura 1: Resultados Experimentales, IRMf Artificial

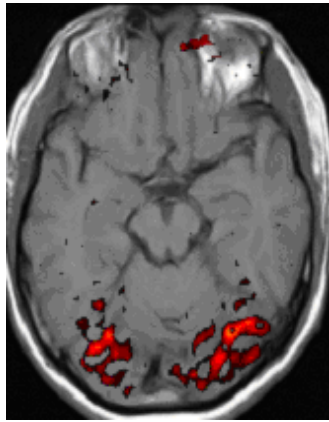
## 6.2. IRMf Real

El método propuesto fue evaluado para una imagen real. El paradigma utilizado corresponde a un experimento en bloques. El experimento fue realizado con un sistema Philips Eclipse de 1.5T. Fueron realizadas 60 adquisiciones del tipo EPI/BOLD (imágenes ecoplanares basadas en el nivel de oxígeno en la sangre como contraste natural), es decir imágenes funcionales. Cada adquisición fue de 25 cortes ( $64 \times 64 \times 25$ ,  $4\text{mm} \times 4\text{mm} \times 5\text{mm}$  voxels), tiempo de repetición 3 segundos, tiempo total 180 segundos. El estímulo visual fue un LED a 2Hz y sin estímulo en reposo. Los volúmenes fueron adecuadamente alineados y normalizados, y los primeros 5 volúmenes descartados por inestabilidades durante la adquisición (efectos T1) resultando finalmente una imagen de  $79 \times 95 \times 68$  voxels y 55 volúmenes. Una imagen estructural en modo T2 también fue adquirida y normalizada ( $157 \times 189 \times 136$  voxels). La primera columna en la figura 2 presenta el MEP obtenido a partir del mapa de coeficientes de correlación sobrepuesto a una imagen estructural de alta definición del cerebro para tres cortes de la imagen 3-D estructural.

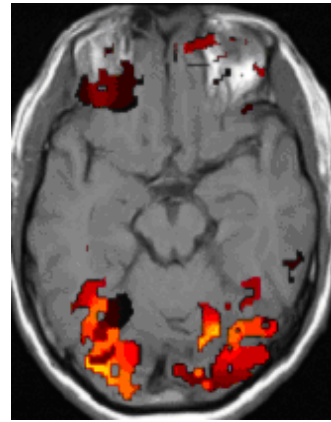
Voxels		MEP	$\sigma = 1,0$	$\sigma = 3,0$	$\sigma = 4$	$\sigma = 5$
Voxels activados	máximo	8.49	25.46	43.93	49.24	49.16
	promedio	5.67	15.30	33.74	44.01	46.05
	mínimo	3.37	3.71	16.73	39.72	42.68
Voxels no activados	máximo	2.57	4.41	2.17	4.25	46.96
	promedio	0.00	-0.73	0,17	1.46	3.44
	mínimo	-2.92	-4.41	-0.99	0.34	1.93

Cuadro 1: Escala adoptada  $\sigma = 3$

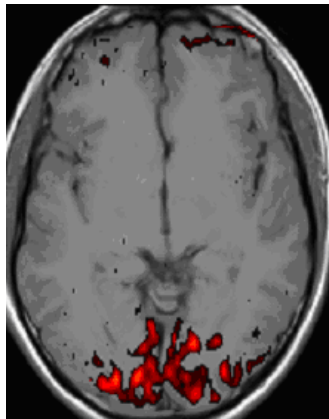
La segunda columna de la figura 2 permite observar el mapa estadístico calculado a partir del método propuesto, DARMEP( $\tau$ ), adecuadamente sobrepuesto sobre la misma imagen estructural utilizada en la primer columna para el MEP y con la misma normalización y escala. Podemos observar una agrupación mayor de áreas activadas. La escala adoptada fue  $\sigma = 1,5 = 2,39\sigma_e$  y el número de iteraciones  $t = 90$ . El cuadro 2 permite observar el valor mínimo, máximo y el valor promedio para



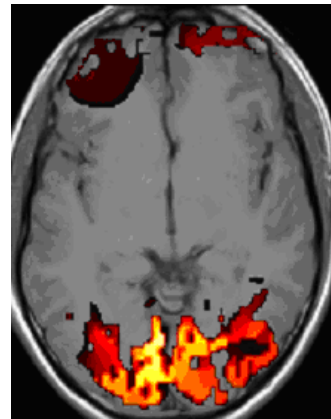
(a) corte 35



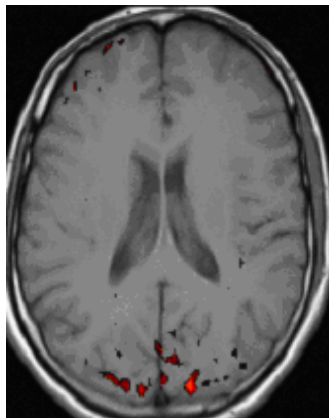
(b) corte 35,  $\sigma = 1,5$



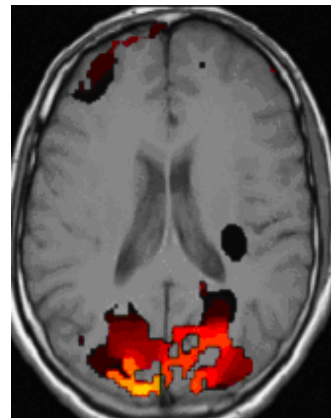
(c) corte 50



(d) corte 50,  $\sigma = 1,5$



(e) corte 75



(f) corte 75,  $\sigma = 1,5$

Figura 2: Resultados Experimentales en una IRMf Real.MEP y DARMEP



el 3% de voxels con valores mas altos y para el 30% con valores mas bajos. Estos valores fueron calculados para el  $MEP(\tau)$  y para el  $DARMEP(\tau)$  con distintos valores de  $\sigma$ .

## 7. Conclusiones

En este trabajo presentamos una nueva, simple y efectiva técnica denominada DARMEP. Este método permite obtener MEPs mas significativos a partir de IRMf ruidosas. Este método esta basado en la difusión anisotrópica robusta de las imágenes funcionales. Los resultados experimentales presentan MEPs con bordes mas agudos y reflejan correlación entre voxels activados, agrupando regiones activadas. La técnica propuesta es particularmente sensible con respecto a la elección adecuada del parámetro de escala  $\sigma$ . Experimentalmente un valor de  $\sigma$  entre  $2\sigma_e$  y  $3\sigma_e$  resulta adecuado.

Voxels		MEP	$\sigma = 0,7$	$\sigma = 1,1$	$\sigma = 1,5$	$\sigma = 1,9$
3 % mayores	máximo	15.22	21.06	21.79	21.85	22.78
	promedio	5.72	10.14	11.78	12.38	12.15
	mínimo	3.82	7.79	8.77	9.66	8.71
30 % menores en valor abs.	máximo	0.52	1.52	0.98	0.69	0.69
	promedio	0.26	0.78	0,50	0.35	0.35
	mínimo	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00

Cuadro 2: Escala adoptada  $\sigma = 1,5$

## 8. Agradecimientos

Queremos expresar nuestro agradecimiento a FAPESP y a CNPq por el apoyo económico, proyectos, 2003/13752-9, 03/03369-3 y 305065/2003-3, respectivamente.

## Referencias

- [1] Nicholas Lange, Stephen C. Strother, Jon R.Anderson, Finn A. Nielsen, Andrew P. Holmes, Thomas Kolenda, Robert Savoy, and Lars Kai Hansen. Plurality and Resemblance in fMRI Data Analysis. *NeuroImage*, 10:282–303, 1999.
- [2] Babak A. Ardekani and Iwao Kanno. Statistical Methods for Detecting Activated Regions in Functional MRI of the Brain. *Magnetic Resonance Imaging*, 16(10):1217–1225, December 1998.
- [3] Karl J. Friston, Andrew P. Holmes, Keith J. Worsley, Jean-Baptiste Poline, Chris D. Frith, and Richard S. J. Frackowiak. Statistical parametric maps in functional imaging: A general linear approach. *Human Brain Mapping*, 2:189–210, 1995.
- [4] Peter A. Bandettini, A. Jesmanowicz, Eric C. Wong, and James S.Hyde. Processing Strategies for Time-Course Data Sets in Functional MRI of the Human Brain. *Magnetic Resonance in Medicine*, 30:161–173, 1993.

- [5] J. Baudewig, P. Dechent, K.D. Merboldt, and J. Frahm. Thresholding in Correlation Analyses of Magnetic Resonance Functional Neuroimaging. *Magnetic Resonance Imaging*, 21:1121–1130, 2003.
- [6] Gossel C., Auer D. P., and Fahrmeir L. Hemodynamic Response Function in BOLD fMRI. *NeuroImage*, 14:140–148, 2001.
- [7] A. P. Witkin. Scale Space Filtering. In *Proc. 8th Int. Joint Conf. Art. Intelligence*, volume 2, pages 1019–1022, 1983.
- [8] P. Perona and J. Malik. Scale Space and Edge Detection Using Anisotropic Diffusion. *IEEE Transaction on Pattern Analysis and Machine Intelligence.*, 12(7):629–639, 1990.
- [9] D. H. Marimont M. J. Black, G. Sapiro and D. Hegger. Robust anisotropic diffusion. *IEEE Transaction on Image Processing*, 7(3):421–432, 1998.
- [10] Hong Shan Neoh and Guillermo Shapiro. Using Anisotropic Diffusion of Probability Maps for Activity Detection in Block-Design Functional MRI. In *Proceedings of the IEEE International Conference on Image Processing*, volume 1, pages 621–624, 2000.
- [11] A. F. Solé, S. C. Ngan, G. Sapiro, X. P. Hu, and A. López. Anisotropic 2-d and 3-d Averaging of fMRI Signals. *IEEE Transaction on Medical Imaging*, 20(2):86–93, 2001.
- [12] H. Y. Kim and Z. H. Cho. Robusting Anisotropic Diffusion to Produce Clear Statistical Parametric Maps from fMRI. In *Proceedings of Sibgrapi - Brazilian Symp. on Comp. Graph. and Image Proc.*, pages 11–17, 2002.