

Tópicos:

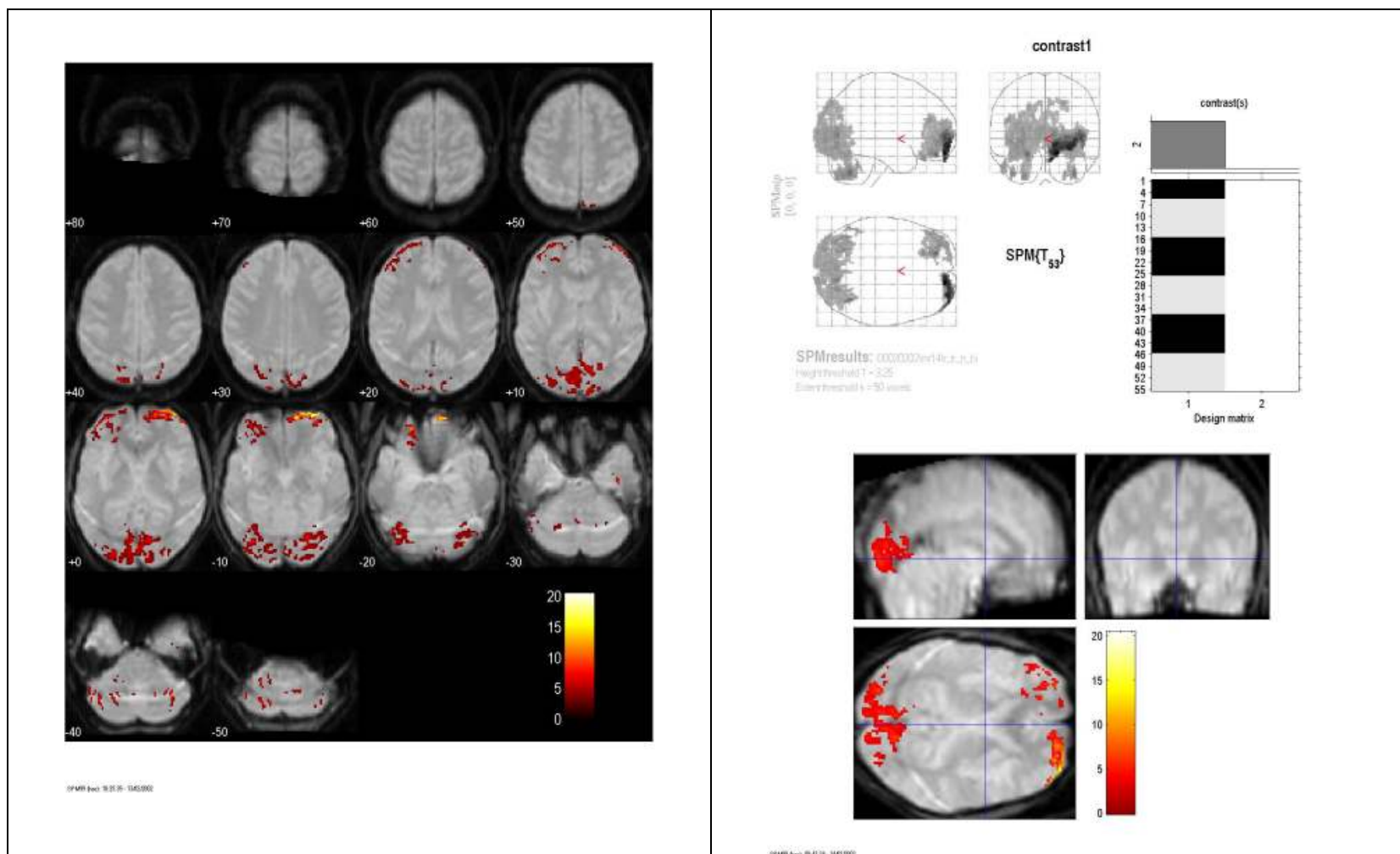
1. Introdução sobre fMRI;
2. Pré-processamento de fMRI;
- 3. Modelo linear geral;**
4. Difusão anisotrópica robusta (RAD);
- 5. Filtragem de fMRI pela RAD.**

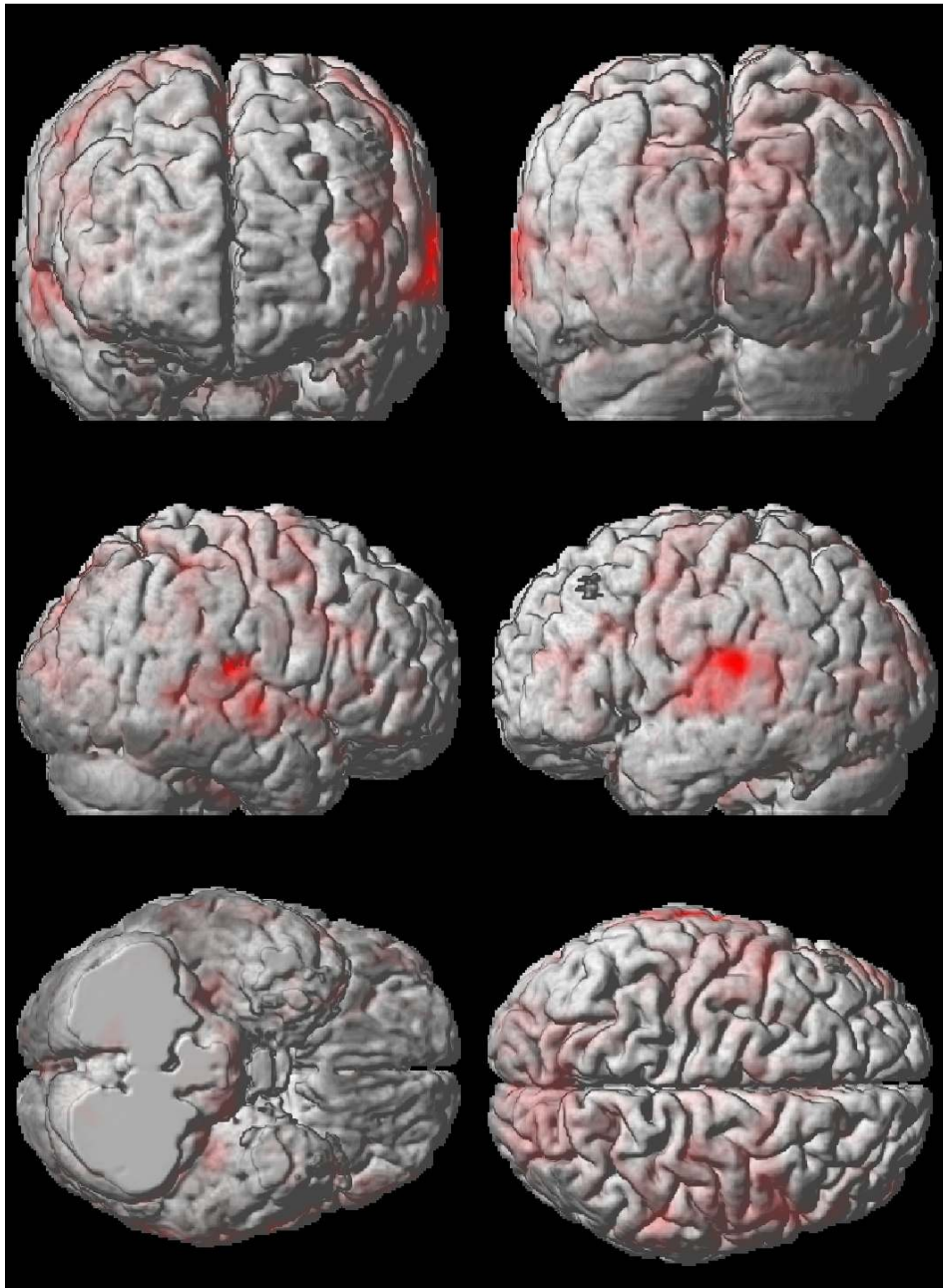
# 1. Introdução sobre fMRI

- ❖ 1970s - Uso de MRI estrutural na medicina.
  - Imagem 3D sem usar radiação ionizante ou marcador radioativo.
- ❖ Início de 1990s - descoberta do efeito BOLD (Blood Oxygenation Level Dependent).
  - $\uparrow 50\%$  de oxigenação de sangue  $\Rightarrow \uparrow 1\%$  nível de cinza.
  - $\uparrow$  atividade cerebral  $\Rightarrow \downarrow$  oxigenação  $\Rightarrow \uparrow$  fluxo de sangue  $\Rightarrow \uparrow$  oxigenação.
- ❖ fMRI é 4D. Resolução de fMRI:
  - Física: 1-3mm e 1-3s.
  - Fisiológica (devido à resposta hemodinâmica): 2-5mm e 5-8s.
- ❖ Modalidades:
  - Periódica;
  - Relacionada a eventos.
- ❖ Exemplo: Acende luz  $\Rightarrow \uparrow$  atividade de regiões do cérebro

- ❖ Baixo SNR (1-2% em 1,5 tesla; muito ruído)  $\Rightarrow$  métodos sofisticados para análise.
  - 1<sup>a</sup> idéia: subtrair imagem em repouso da imagem ativada (não funciona).
- ❖ Modelo linear geral (GLM): provavelmente o mais usado.
- ❖ Resulta em mapa paramétrico estatístico (SPM).
- ❖ Programas
  - SPM - provavelmente o programa + usado;
  - IMG - minha implementação em C++ para testar novos algoritmos.
  - MRicro - visualiza MRI e fMRI.

# Exemplos de saída do programa SPM

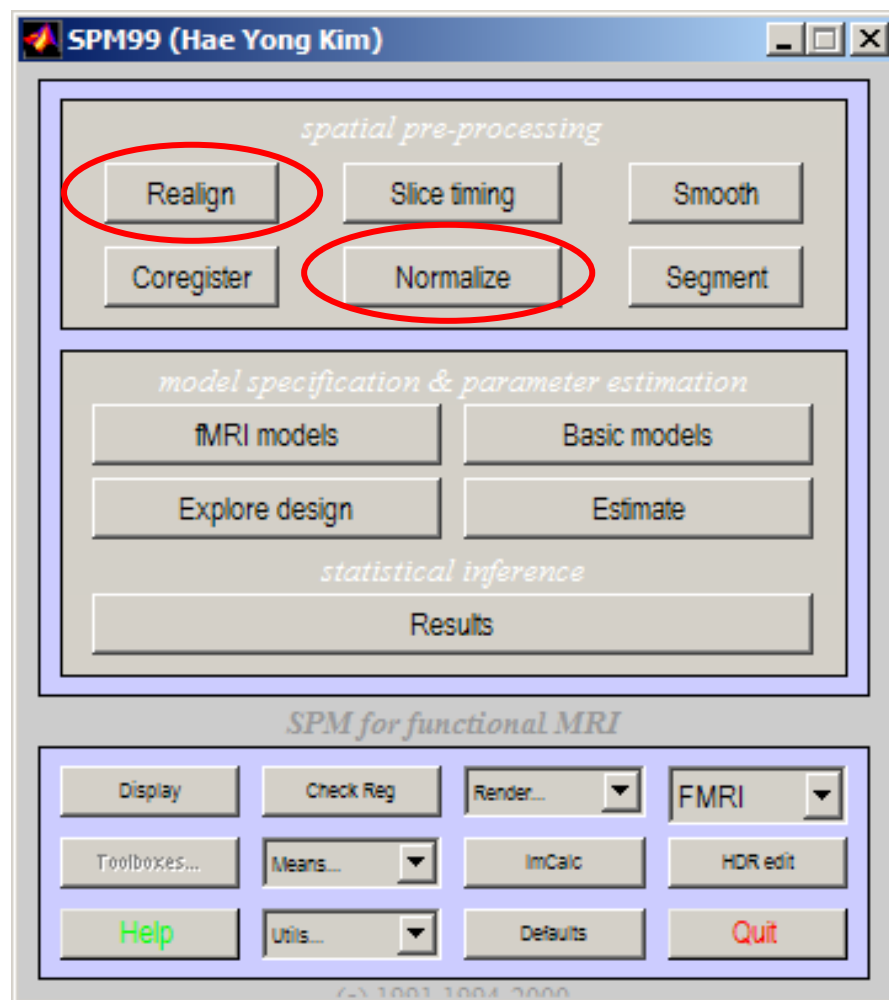




## 2. Pré-Processamento de fMRI

- ❖ Realinhamento: Corrige movimento de cabeça do paciente.
  - Co-registro e reslice (reamostragem).
  - 1<sup>a</sup> MRI é modelo. Calcula parâmetros de rotação/translação para encaixar outras MRIs na 1<sup>a</sup>.
  - Reamostragem (vizinho + px, trilinear, sinc).
  
- ❖ Normalização: Mapeamento para cérebro-padrão.
  - Para estudos com vários indivíduos.
  - Normalização simples: rotação/translação/escala.
  - Normalização sofisticada: warping local.

## Menu inicial do programa SPM modalidade fMRI



# 3. Modelo Linear Geral (GLM)

## 3.1 Método GLM

GLM é o método mais popular para análise de fMRI. Exemplo:

tempo (s)	0	5	10	15	20	25	30	35
design matrix	0	0	1	1	0	0	1	1
valor do voxel	50	51	60	62	51	52	62	63

(convolução com curva hemodinâmica)

$$\begin{bmatrix} 50 \\ 51 \\ 60 \\ 62 \\ 51 \\ 52 \\ 62 \\ 63 \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} 0 & 1 \\ 0 & 1 \\ 1 & 1 \\ 1 & 1 \\ 0 & 1 \\ 0 & 1 \\ 1 & 1 \\ 1 & 1 \end{bmatrix} \cdot \begin{bmatrix} \beta_1 \\ \beta_2 \end{bmatrix} + \begin{bmatrix} \varepsilon_1 \\ \varepsilon_2 \\ \varepsilon_3 \\ \varepsilon_4 \\ \varepsilon_5 \\ \varepsilon_6 \\ \varepsilon_7 \\ \varepsilon_8 \end{bmatrix}$$

$$Y = F\beta + \varepsilon$$

Para minimizar  $\sum_i (\varepsilon_i)^2$ :

$$\beta = (F^T F)^{-1} F^T Y$$

Para o exemplo acima:

$$\beta = \begin{bmatrix} 10,75 \\ 51,00 \end{bmatrix}$$



## 3.2 Método dos Mínimos Quadrados

Por que  $\beta = (F^T F)^{-1} F^T Y$ ? Método dos mínimos quadrados.

Suponha que temos  $y(t)$  amostrado em 3 pontos (para simplificar).

Escrever  $y(t)$  como uma combinação linear de  $f_1(t)$  e  $f_2(t)$ :

$$y(t) = \beta_1 f_1(t) + \beta_2 f_2(t) + \varepsilon$$

Exemplo:

t (s)	0	5	10
$y(t)$	$y(0) = 50$	$y(5) = 51$	$y(10) = 60$
$f_1(t)$	$f_1(0) = 0$	$f_1(5) = 0$	$f_1(10) = 1$
$f_2(t)$	$f_2(0) = 1$	$f_2(5) = 1$	$f_2(10) = 1$

$$E = [\beta_1 f_1(0) + \beta_2 f_2(0) - y(0)]^2 +$$
$$[\beta_1 f_1(5) + \beta_2 f_2(5) - y(5)]^2 +$$
$$[\beta_1 f_1(10) + \beta_2 f_2(10) - y(10)]^2$$

Achar derivada e igualar a zero.

Calculando derivada parcial:

$$\begin{aligned} \frac{dE}{d\beta_1} = & 2[\beta_1 f_1(0) + \beta_2 f_2(0) - y(0)]f_1(0) + \\ & 2[\beta_1 f_1(5) + \beta_2 f_2(5) - y(5)]f_1(5) + \\ & 2[\beta_1 f_1(10) + \beta_2 f_2(10) - y(10)]f_1(10) \end{aligned}$$

Igualando a zero para achar mínimo e agrupando:

$$\begin{aligned} f_1(0)f_1(0)\beta_1 + f_1(0)f_2(0)\beta_2 - f_1(0)y(0) + \\ f_1(5)f_1(5)\beta_1 + f_1(5)f_2(5)\beta_2 - f_1(5)y(5) + \\ f_1(10)f_1(10)\beta_1 + f_1(10)f_2(10)\beta_2 - f_1(10)y(10) = 0 \end{aligned}$$

Usando notação vetorial

$$F_1 = [f_1(0), f_1(5), f_1(10)],$$

$$F_2 = [f_2(0), f_2(5), f_2(10)],$$

$$Y = [y(0), y(5), y(10)]:$$

$$\begin{cases} (F_1 \cdot F_1)\beta_1 + (F_1 \cdot F_2)\beta_2 = F_1 \cdot Y \\ (F_2 \cdot F_1)\beta_1 + (F_2 \cdot F_2)\beta_2 = F_2 \cdot Y \end{cases}$$

Segunda linha vem de  $\frac{dE}{d\beta_2} = 0$ .

Usando notação matricial  $F = [F_1, F_2]$   $\beta = \begin{bmatrix} \beta_1 \\ \beta_2 \end{bmatrix}$ :

$$F^T F \beta = F^T Y \quad \Rightarrow \quad \beta = (F^T F)^{-1} F^T Y$$

A mesma equação vale quando tem número maior de pontos.

### 3.3 Observações

A segunda coluna de design matrix é “dummy”.  
Pode eliminá-la fazendo correção de média.

$$\text{Média}(Y) = 56,375. \quad \text{Média}(F_1) = 0,5.$$

$$\begin{bmatrix} -6,375 \\ -5,375 \\ 3,625 \\ 5,625 \\ -5,375 \\ -4,375 \\ 5,625 \\ 6,625 \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} -0,5 \\ -0,5 \\ 0,5 \\ 0,5 \\ -0,5 \\ -0,5 \\ 0,5 \\ 0,5 \end{bmatrix} \beta + \begin{bmatrix} \varepsilon_1 \\ \varepsilon_2 \\ \varepsilon_3 \\ \varepsilon_4 \\ \varepsilon_5 \\ \varepsilon_6 \\ \varepsilon_7 \\ \varepsilon_8 \end{bmatrix}$$

$$Y = F\beta + \varepsilon$$


Calculando  $\beta = (F^T F)^{-1} F^T Y$ :

$$\beta = 10,75$$

(mesmo que antes)

Dispondo espacialmente  $\beta$ s, obtemos o mapa dos parâmetros (EPM).

### 3.4 Conversão de EPM em SPM

Parâmetro  $\beta$  não tem interpretação física.

Suposição:  $\varepsilon_i$  são variáveis aleatórias normais iid.

Neste caso,  $\beta$  também será uma variável aleatória normal.

- ❖ Se a quantidade de volumes  $n$  é grande ( $n > 30$ ):
  - $\beta$  é convertida em v.a. normal  $z$  (média=0, desv.=1).
- ❖ Caso contrário ( $n \leq 30$ ):
  - $\beta$  é convertida em distribuição  $t$  de Student com  $n-1$  graus de

liberdade:  $t = \frac{\beta}{\sqrt{\frac{\varepsilon^T \varepsilon}{n-1}}}$ .

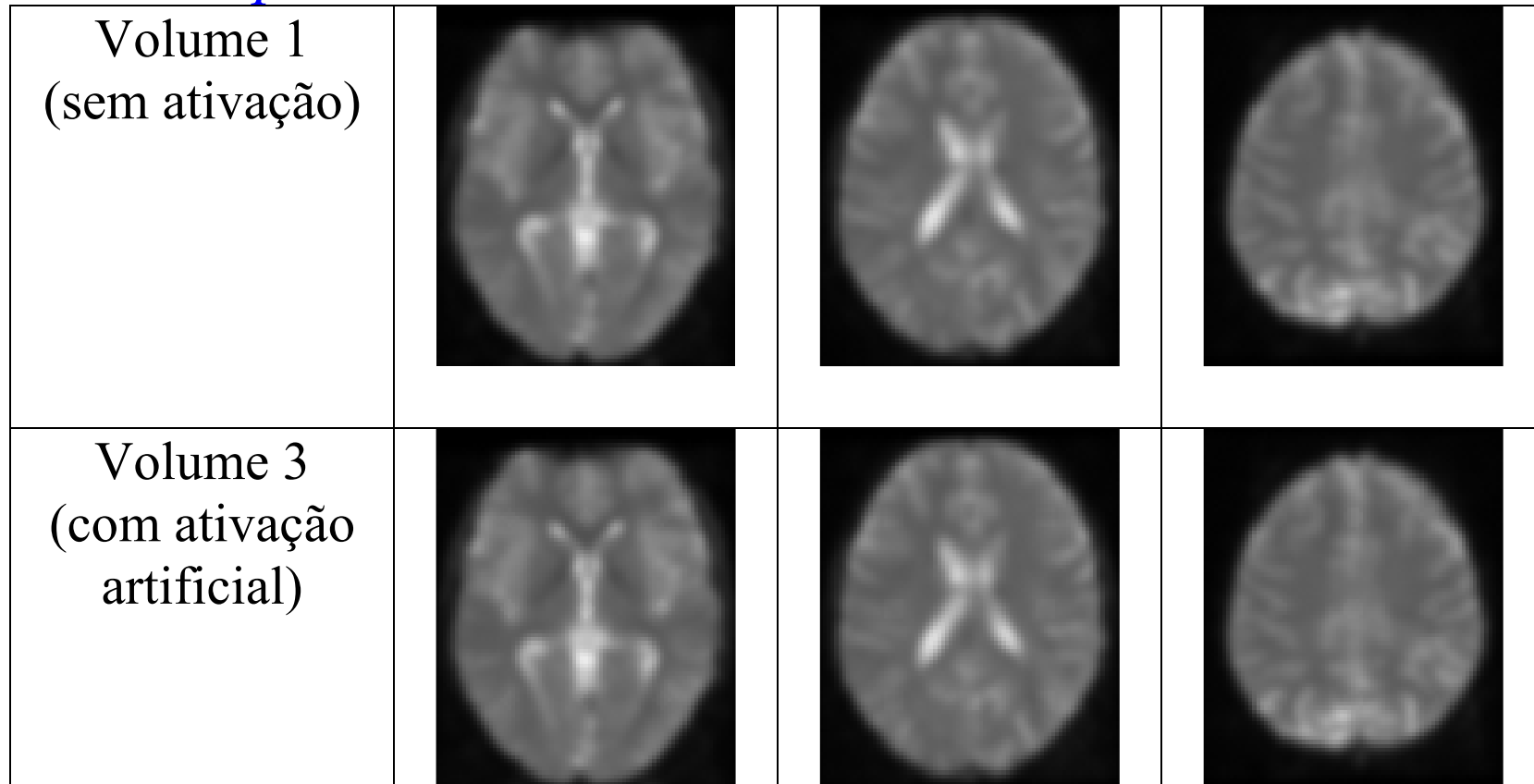
erro padrão

No exemplo acima,  $t = 10,947$  com 7 graus de liberdade.

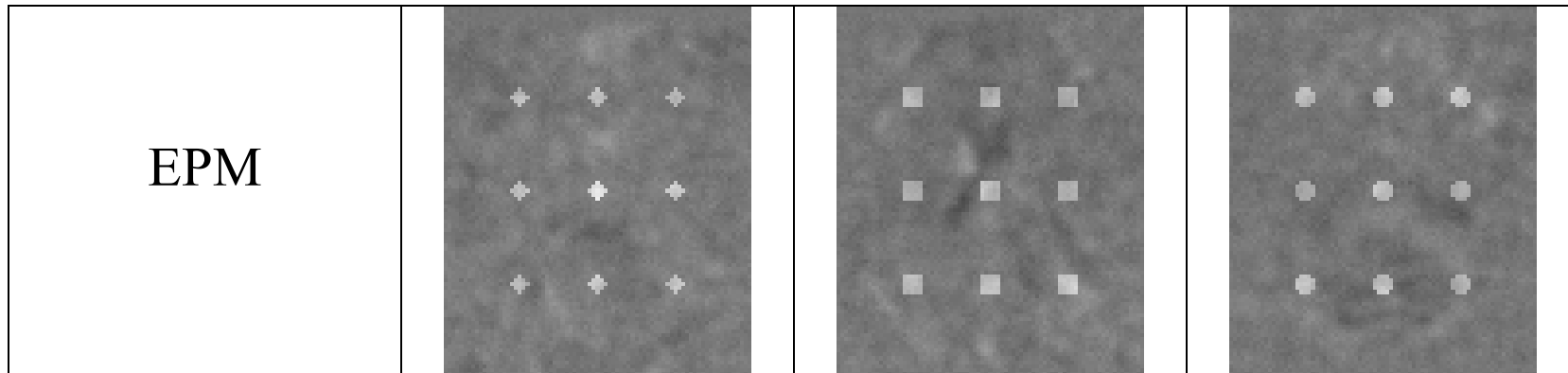
Existe probabilidade  $6 \times 10^{-6}$  de resultar  $\beta$  maior que 10,75 ao acaso.

Dispondo espacialmente  $t$ 's, obtemos SPM.

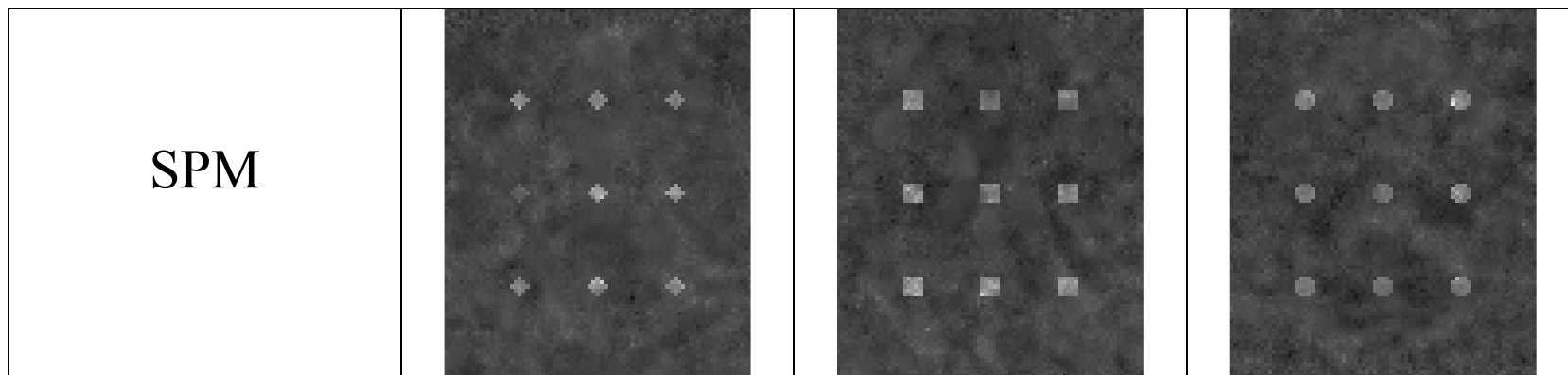
### 3.5 Exemplos



12 volumes com  $79 \times 95 \times 68$  voxels.



Voxel não-ativado: -120 a 100  
Voxel ativado: 160 a 260.



Voxel não-ativado: -3 a 4  
Voxel ativado: 2 a 12

EPM é mais nítido que SPM.

```

// Programa C++ para gerar EPM (usa biblioteca IMG)
#include <imgall>
int main(int argc, char** argv)
{ if (argc!=4)
    erro("Syntax: GLM fMRI Design.txt EPM\n");
  ALZSHT a; a.LeAlz(argv[1]);
  MATRIZ<double> F; le(F,argv[2]);
  MATRIZ<double> A=inv(trans(F)*F)*trans(F);
  ALZFLT sai(1,a.ns(),a.nx(),a.ny(),2,2,2);
  MATRIZ<double> Y(a.nv(),1);
  MATRIZ<double> beta(2,1);
  for (int s=0; s<a.ns(); s++)
    for (int x=0; x<a.nx(); x++)
      for (int y=0; y<a.ny(); y++) {
        for (int v=0; v<a.nv(); v++)
          Y(v,0)=a(v,s,x,y);
        beta=A*Y;
        sai(0,s,x,y)=beta(0,0);
      }
  sai.ImpAlz(argv[3]);
}

```

$$\beta = \underbrace{\left[ (F^T F)^{-1} F^T \right]}_A Y$$



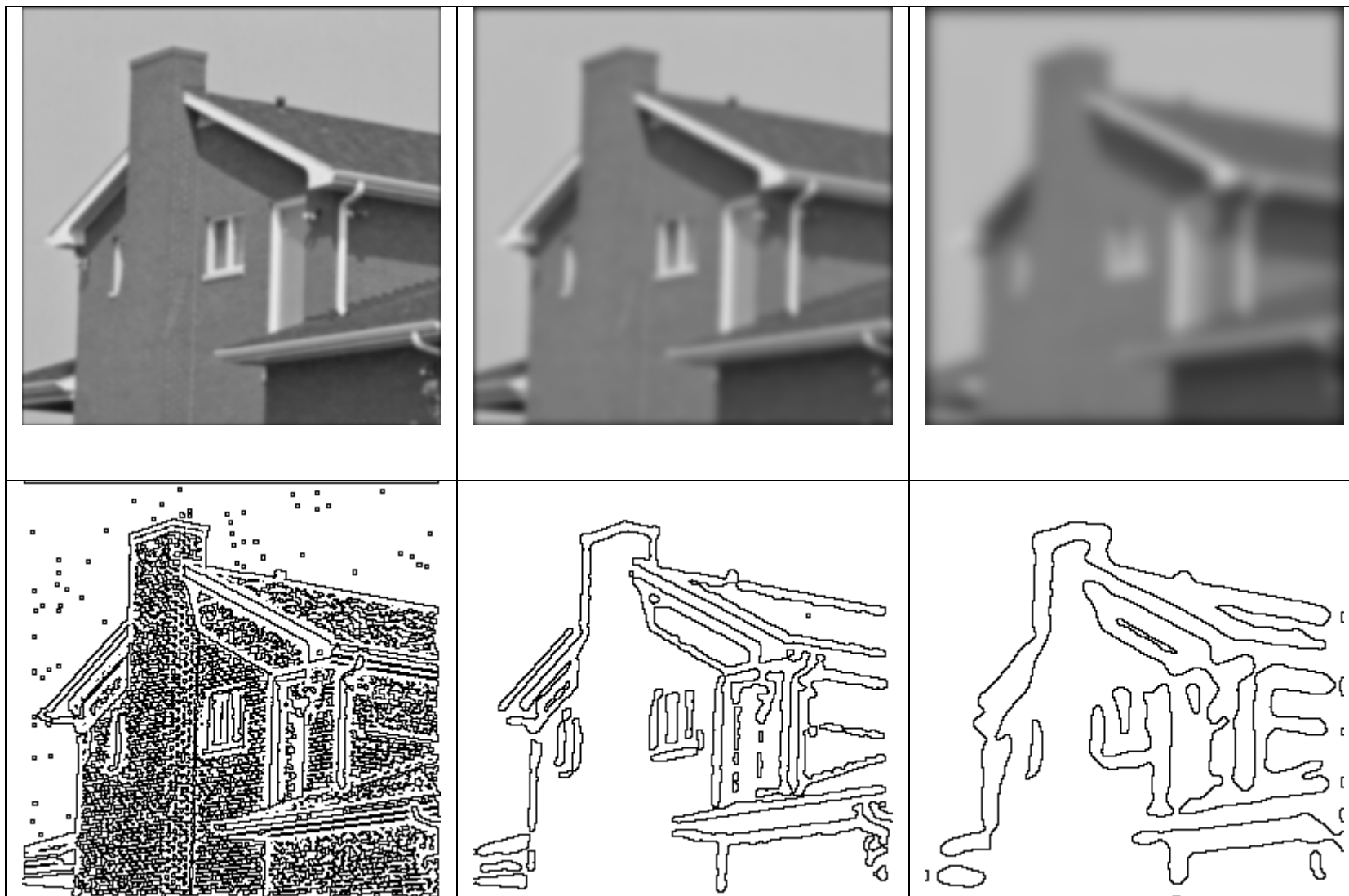
# 4. Difusão Anisotrópica Robusta (RAD)

## 4.1 Espaço de Escala Linear

- ❖ Idéia: Processar imagem em várias escalas.
- ❖ Escala grosseira: imagem mais simples.
- ❖ Seja  $I(x, y) : \mathbb{R}^2 \rightarrow \mathbb{R}^+$  (2D). O seu espaço de escala é  $I(x, y, t) : \mathbb{R}^2 \times \mathbb{R}^+ \rightarrow \mathbb{R}^+$  (3D) que satisfaz:

$$\begin{cases} \frac{\partial I(x, y, t)}{\partial t} = \text{div}(\nabla I) \\ I(x, y, 0) = I(x, y) \end{cases}$$

- ❖ Equação de transferência de calor.
- ❖ Solução:  $I(x, y, t) = G_{2t}(x, y) * I(x, y)$  (conv. com gaussiana)
- ❖ Problema: Borra bordas e desloca arestas.



Espaço de escala linear

## 4.2 Espaço de Escala Não-Linear (Difusão Anisotrópica Robusta)

- ❖ Não faz difusão nas arestas:

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

edge-stopping  
function

- ❖ Perona-Malik sugeriram empiricamente edge-stopping functions:

$$g(\|\nabla I\|) = \left[1 + \frac{\|\nabla I\|^2}{K^2}\right]^{-1} \quad \text{e} \quad g(\|\nabla I\|) = \exp\left[-\frac{\|\nabla I\|^2}{K^2}\right].$$

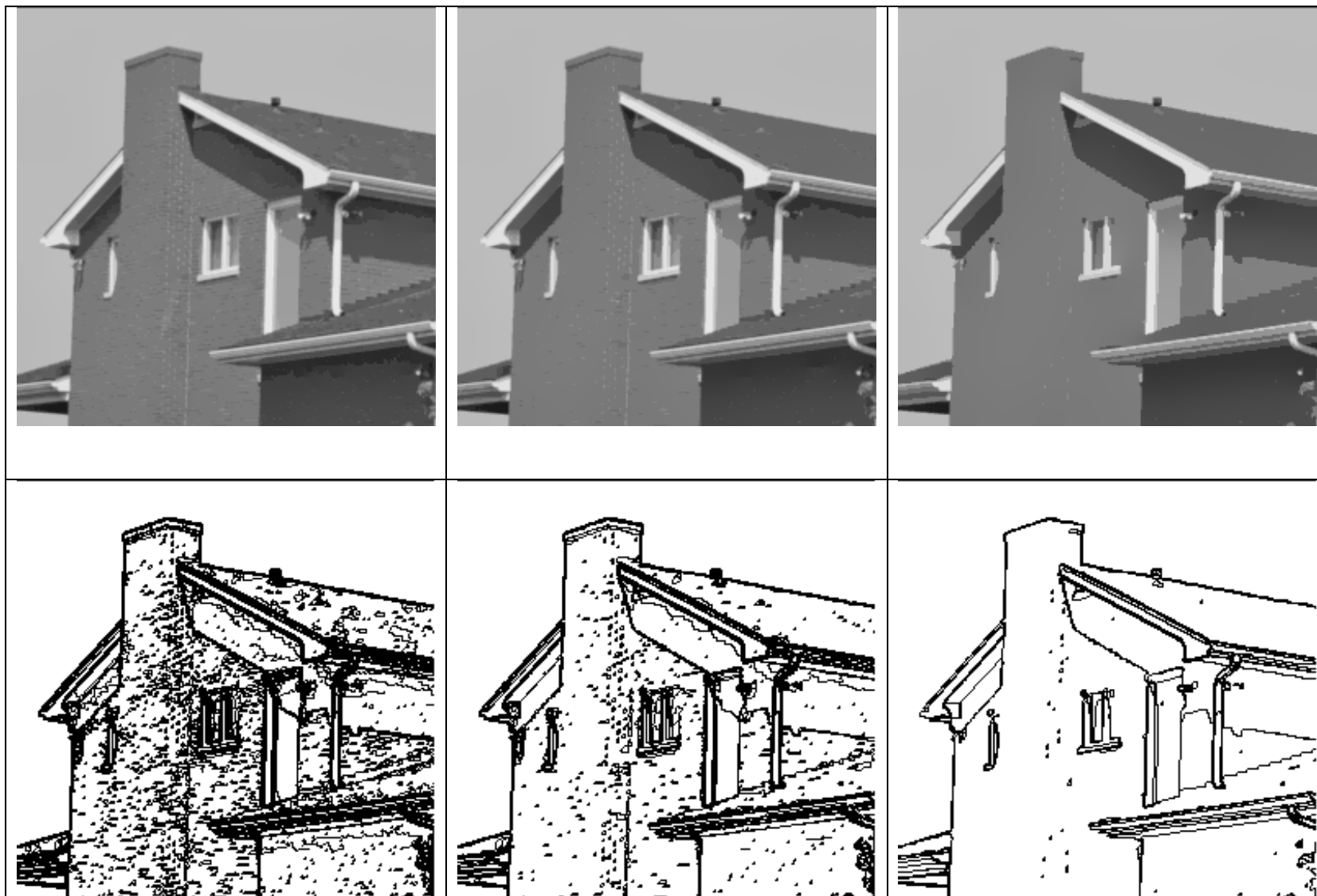
- ❖ Black et al. usam estatística robusta:

$$g(\|\nabla I\|) = \begin{cases} \frac{1}{2} \left[1 - \left(\frac{\|\nabla I\|}{\sigma}\right)^2\right]^2, & \|\nabla I\| \leq \sigma \\ 0, & \text{caso contrário} \end{cases}$$

- ❖ Discretização da difusão:

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

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



Difusão Anisotrópica Robusta

# 5. Filtragem de fMRI pela RAD

## 5.1 Problema

- ❖ Como obter SPM limpo?
  - Não pode filtrar fMRI com RAD.
  - Não pode filtrar EPM ou SPM com RAD.
- ❖ Tirando média espacial os ruídos são atenuados (mas borra bordas).
- ❖ Tirar média somente intra-região.
- ❖ Problema: como distinguir intra do inter região?
  - RAD em EPM consegue distinguir aproximadamente.
- ❖ Idéia:
  - Usar coeficientes de difusão calculados em EPM para filtrar fMRI.
  - fMRI mais limpo gera EPM mais limpo.
  - Repete os passos.

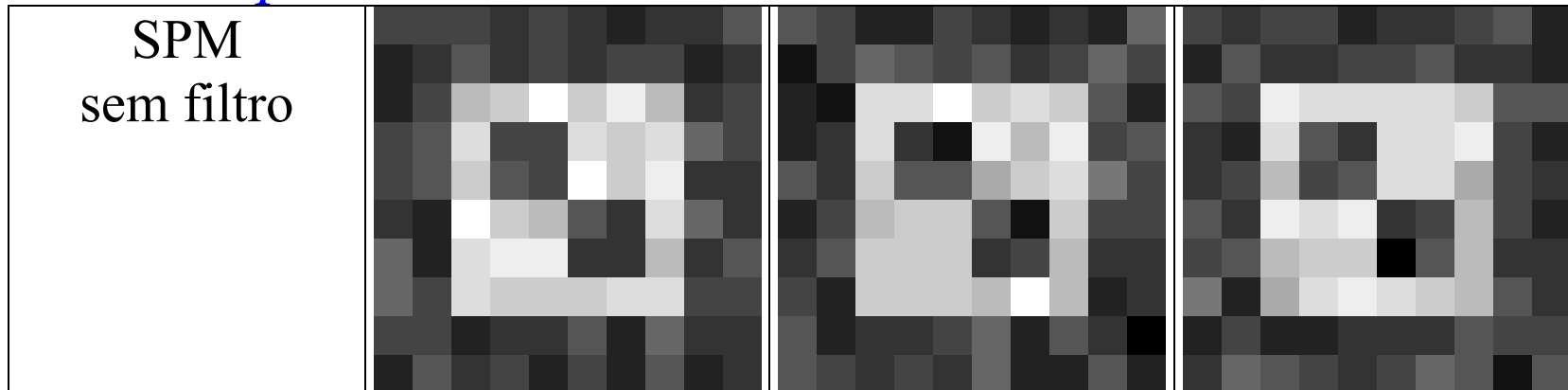
## 5.2 Método proposto:

1. Dado fMRI ruidoso  $I$ ;
2. Calcula-se EPM  $B$  usando GLM;
3. Calcula-se gradiente discreto  $\nabla B_{s,p}(t) = B(p,t) - B(s,t)$ ;
4. Calcula-se edge-stopping function  $g(|\nabla B_{s,p}(t)|)$ ;
5. Faz difusão no fMRI  $I$ :

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

6. Se a quantidade média difundida é maior que um limiar, volta ao passo 1;
7. Converte EPM  $B$  em SPM.

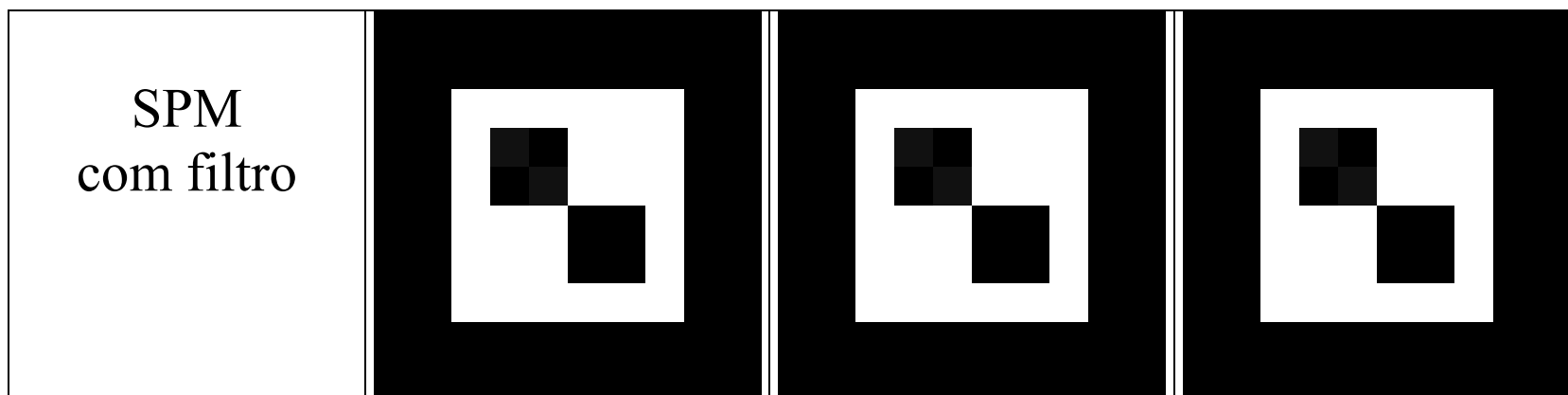
### 5.3 Exemplos



Voxel não-ativado: entre -0,93 e 0,74.

Voxel ativado: entre 1,48 e 2,78.

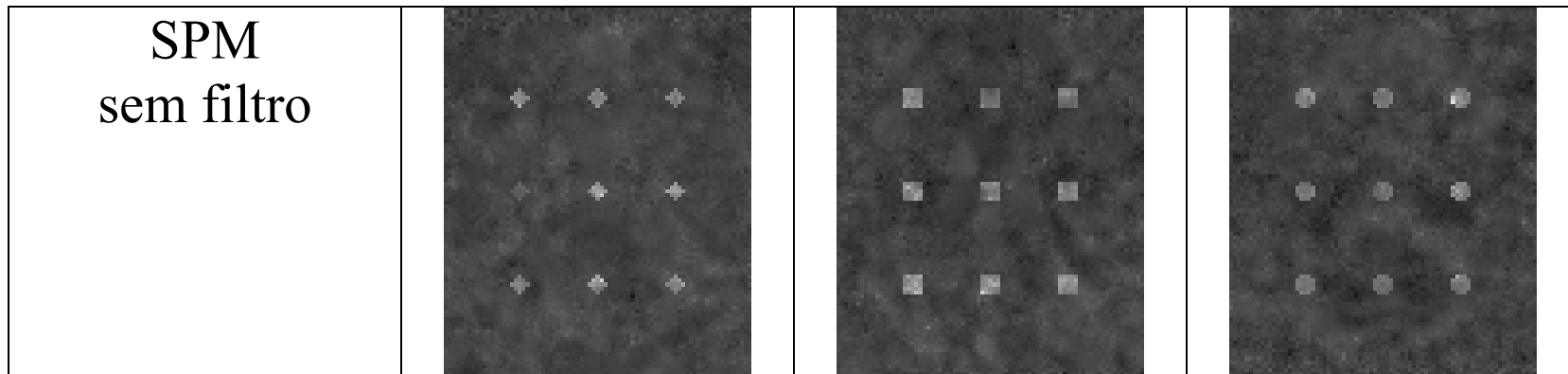
7,2% de chance de voxel não-ativado ter valor maior que 1,48.



Voxel não-ativado: entre -0,22 e 0,45.

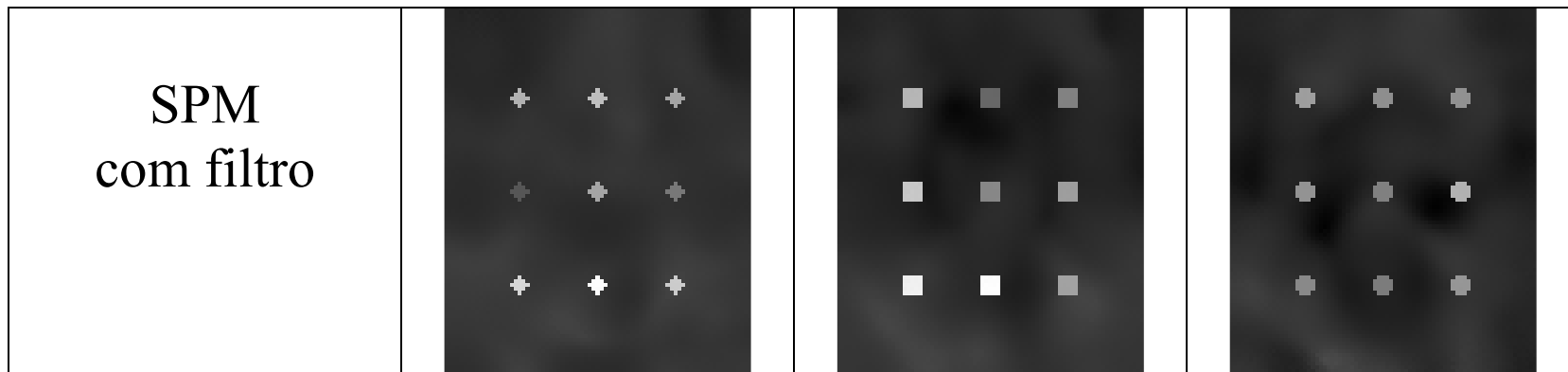
Voxel ativado: 12,1.

$10^{-16}$  de chance de voxel não-ativado ter valor maior que 12,1.



Menor voxel ativado: 1,3.

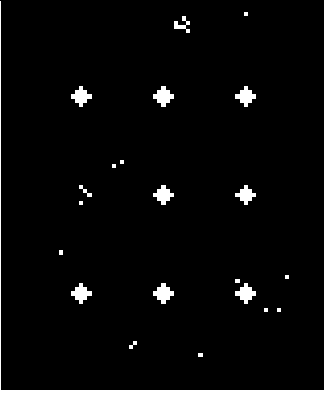
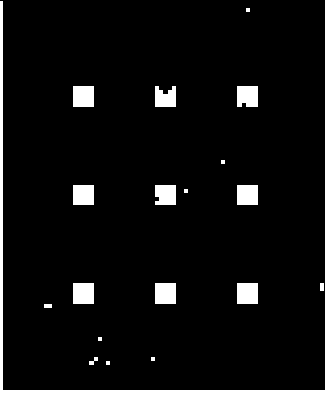
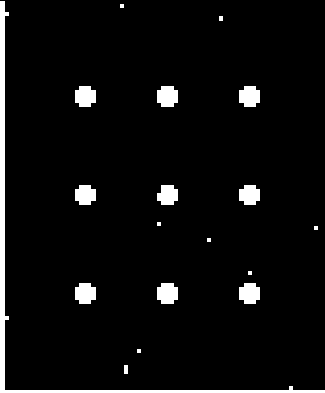
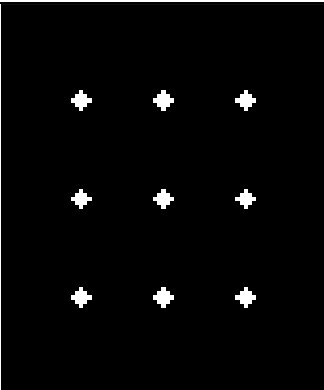
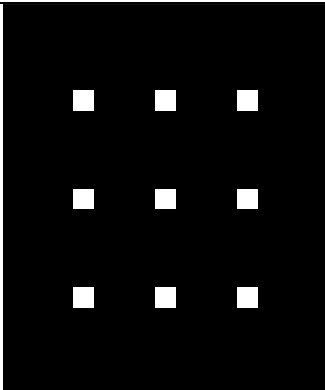
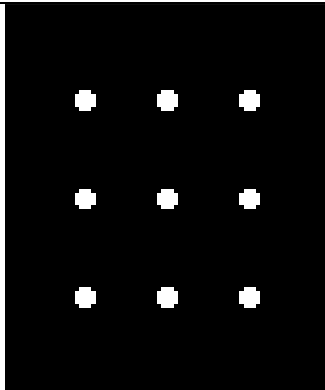
11% de chance de voxel não-ativado ter valor maior que 1,3.



Menor voxel ativado: 2,4.

2% de chance de voxel não-ativado ter valor maior que 2,4.



<p>SPM sem filtro limiarizado</p>			
<p>SPM com filtro RAD limiarizado</p>			

## 5. Bibliografia

- 1.H. Y. Kim and Z. H. Cho, "Robust Anisotropic Diffusion to Produce Clear Statistical Parametric Map from Noisy fMRI," in *Proc. Sibgrapi - Brazilian Symp. on Comp. Graph. and Image Proc.*, pp. 11-17, 2002.
- 2.K. J. Friston, A. P. Holmes, K. J. Worsley, J. P. Poline, C. D. Frith and R. S. J. Frackowiak, "Statistical Parametric Maps in Functional Imaging: A General Linear Approach," *Human Brain Mapping*, vol. 2, pp. 189-210, 1995.
- 3.K. J. Friston (ed.), *SPM Course – Short Course Notes*, available at site <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/course/notes97/>, 1997.
- 4.P. Perona and J. Malik, "Scale-Space and Edge Detection Using Anisotropic Diffusion," *IEEE. Trans. Patt. Anal. and Machine Intell.*, vol. 12, no. 7, pp 629-639, 1990.
- 5.M. J. Black, G. Sapiro, D. H. Marimont and D. Hegger, "Robust Anisotropic Diffusion," *IEEE Trans. Image Processing*, vol. 7, no. 3, pp. 421-432, Mar. 1998.
- 6.R. Sedgewick, *Algorithms*, second ed., Addison-Wesley, 1988.