

# Uso do conceito de entropia associado à densidade espectral de energia na detecção de regiões de ativação cerebral em neuroimagens funcionais

## Using the entropy concept associated to energy spectral density for detection of active brain regions in functional neuroimaging

Ana C. T. Souza, Marcio J. Sturzbecher, Joaquim C. Felipe

Departamento de Física e Matemática da Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (FFCLRP/USP) – Ribeirão Preto (SP), Brasil.

### Resumo

Uma importante aplicação das imagens de Ressonância Magnética Funcional (fMRI) é a detecção e o mapeamento de regiões cerebrais ativas. Esta detecção pode ser realizada por meio da variação observada na intensidade dos pixels, que são relacionadas à mudança na oxigenação do sangue quando o cérebro detecta um estímulo curto. Neste trabalho é proposto um novo método para realizar análises em fMRI evento-relacionado. Este método avalia a intensidade do pixel na série temporal usando o conceito de entropia associado à densidade espectral de energia. Os resultados mostram a capacidade do método da Entropia com Densidade Espectral de Energia (EDEE) para discriminar entre regiões em repouso e ativadas por um estímulo motor. Comparado a outros métodos, o EDEE apresenta duas vantagens: 1) é menos afetado por ruídos de aquisição; 2) não necessita da implementação e do uso de uma função teórica de referência representando a aplicação do estímulo.

**Palavras-chave:** IRM funcional; imagem por ressonância magnética; análise de Fourier; mapeamento cerebral.

### Abstract

An important application of Functional Magnetic Resonance Imaging (fMRI) is the detection and mapping of active brain regions. This detection can be accomplished by the variations observed in pixel intensity, which are related to changes in blood oxygen signal when the brain detects short stimuli. In this work we propose a new method to perform analysis of event-related fMRI. This method analyzes pixel intensity time series by the use of Entropy concept applied to energy spectral density. The results show the ability of Entropy-Energy Spectral Density to discriminate between active and resting brain regions for motor stimuli. Compared to others, our method presents two advantages: 1) it is less affected by acquisition noise; 2) it does not need the implementation and use of a theoretical reference function to represent the stimulus application.

**Keywords:** functional MRI; magnetic resonance imaging; Fourier analysis; brain mapping.

### Introdução

Nos últimos anos, a área de pesquisa que aborda as neuroimagens funcionais tem apresentado progressos significativos. A possibilidade de se obter imagens funcionais por ressonância magnética (functional magnetic resonance imaging - fMRI) com faixas de resolução anatômica milimétrica e resolução temporal da ordem de milissegundos, aliada ao aprimoramento de técnicas de aquisição e processamento de sinais, tem viabilizado a aplicação dessa

modalidade de imagens para o estudo de vários processos envolvendo a atividade cerebral humana. Em ambiente hospitalar, essa nova modalidade de neuroimagem abre uma nova perspectiva de aplicações, como, por exemplo, no mapeamento pré-cirúrgico de funções primárias de pacientes indicados à cirurgia, podendo contribuir fundamentalmente na avaliação, no planejamento e na segurança do ato cirúrgico. No campo da neurociência, o uso de fMRI possibilita o estudo de funções cognitivas e emocionais do cérebro ainda não totalmente caracterizadas.

Uma importante técnica de geração de fMRI baseia-se na ocorrência de um contraste endógeno, conhecido como efeito BOLD (blood oxygen level dependent), que consiste na variação da concentração local de hemoglobina desoxigenada nas regiões de atividade cerebral<sup>1</sup> que, por sua vez, altera localmente o contraste das imagens. Infelizmente, essa alteração no contraste não é grande - da ordem de 3%, o que impossibilita uma inspeção visual direta, tornando necessária a utilização de algoritmos computacionais de identificação dessas áreas<sup>2</sup>.

Na maioria dos exames de fMRI, o indivíduo não observa passivamente o estímulo, mas é solicitado a realizar alguma tarefa que requer uma resposta comportamental, definindo um procedimento. Paradigmas em fMRI correspondem às séries de tarefas apresentadas aos indivíduos a fim de se observar áreas de atividade cerebral.

Pode-se enquadrar esses paradigmas em três grupos, que determinam o modo como serão pós-processadas as imagens:

1. discretos, ou paradigmas em bloco: alternam-se períodos de atividade com períodos de repouso;
2. contínuos ou paramétricos: os estímulos são apresentados continuamente, em geral de forma aleatória;
3. eventos-relacionados: estímulos curtos são intercalados com períodos longos de repouso.

Neste projeto utilizamos imagens obtidas em experimentos baseados no paradigma evento-relacionado.

## Conceitos

Nesta seção faremos uma breve descrição dos conceitos que sustentam o método proposto na seção seguinte.

### Transformada rápida de Fourier

A análise de Fourier é a representação de sinais em termos de onda senoidal. Essa representação fornece eficiência no tratamento de sinais em um grande número de aplicações práticas nas áreas da ciência<sup>3</sup>.

A transformada rápida de Fourier (fast Fourier transform - FFT) é um algoritmo simplificado da Transformada Discreta de Fourier (discret Fourier transform - DFT). Para que se realize uma análise das frequências é necessário o processamento do resultado da FFT para obter a densidade espectral de energia (energy spectral density - ESD), comumente chamada de periodograma.

Existem dois métodos para se obter a ESD: aplicando diretamente na transformada de Fourier, ou com uma abordagem baseada na aplicação de uma função de autocorrelação na transformada de Fourier<sup>4</sup>. Neste projeto foi utilizado o primeiro método.

A ESD é calculada da seguinte forma:

$$G(T, f) = \frac{|X(T, f)|^2}{T} \quad (1)$$

sendo  $X(T, f)$  a FFT de uma função  $f$  avaliada ao longo do intervalo  $[0, T]$ .

## Entropia de Shannon

Entropia de Shannon é um conceito que pode ser usado como uma medida da incerteza sobre as informações relativas a um conjunto de dados<sup>5</sup>. Conceitos de entropia permitem uma comparação entre propriedades de sistemas em termos numéricos, por meio da sua distribuição de probabilidades<sup>6</sup>, uma vez que a entropia pode ser usada como uma medida da sua dispersão.

A entropia de Shannon é calculada da seguinte forma:

$$H(X) = -k \sum_{i=1}^n p_i(x) \log_2 \{ p_i(x) \}, \quad (2)$$

sendo  $X$  uma série,  $p_i(x)$  a frequência do valor  $x$  e  $k$  uma constante positiva.

Por convenção, assume-se  $x \log(x) = 0$  quando  $x = 0$ , para preservar a continuidade de  $H(X)$ <sup>5</sup>.

## Materiais e método proposto

As imagens utilizadas neste trabalho foram geradas por meio de um experimento usando sequências do tipo EPI-BOLD, seguindo o paradigma evento-relacionado de fMRI. Nesse experimento, foi pedido ao voluntário para produzir um estímulo motor que consistiu no movimento bilateral dos dedos das mãos.

Esse conjunto de imagens possui as seguintes características: imagens com resolução de 128 x 128 pixels, composto por três cortes axiais, sendo que para cada um deles há uma sequência de 336 imagens. Nesse exame, foi solicitado ao indivíduo que produzisse o estímulo por pequenos períodos de tempo, sendo que para cada período foi possível adquirir três imagens. Entre esses períodos curtos houve um período de tempo maior de repouso, que possibilitou a aquisição de 11 imagens por período. Dessa forma, uma época (período de ativação-repouso) é composta de 14 imagens. Esse exame apresenta 24 épocas (336/14).

Todas as imagens pertencem ao laboratório coordenado pelo Prof. Dr. Dráulio Barros de Araújo no Departamento de Física e Matemática da Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras da Universidade de São Paulo e foram adquiridas com um equipamento de 1.5T (Siemens, Magnéton Vision) pertencente ao Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo.

## Proposta

Neste trabalho propomos um novo método para identificar regiões de atividade cerebral relativas a um estímulo evento-relacionado, chamado entropia com densidade espectral de energia (EDEE), que é baseado na aplicação da transformada de Fourier nas séries temporais derivadas da variação da intensidade do pixel nas imagens fMRI do cérebro. A partir da ESD resultante de cada pixel é calculada a respectiva Entropia de Shannon.

Esse método baseia-se na seguinte propriedade: uma vez que a ESD concentra suas amplitudes em torno de valores específicos da frequência, a entropia representa uma medida de dispersão da curva gerada pela ESD.

As quatro etapas principais do método EDEE estão descritas nas seções seguintes.

### Pré-processamento das séries temporais

Inicialmente as séries temporais não possuíam um padrão ideal para serem feitas comparações, conforme mostra a Figura 1. Assim, foi feito o pré-processamento para:

- remoção de ruídos: suavização da curva, tornando o sinal mais limpo, removendo o aspecto ruidoso. A remoção do ruído se fez com uso do filtro da média. Foi calculada a média do valor de um ponto da série temporal com seus pontos vizinhos utilizando uma janela igual a 3;
- escala de amplitude: a amplitude do sinal foi modificada para adaptá-lo a uma amplitude proporcional entre todas as séries do corte. Para tanto, calculou-se a média do valor de um ponto com valor de janela 15 e, após a remoção de ruídos já descrita, subtraiu-se essa média da série;
- Deslocamento translacional: a linha central média da curva foi transladada para sobrepor-se ao eixo de intensidade igual a zero, com o objetivo de haver uma compatibilidade entre os níveis de intensidade.

A Figura 2 mostra as séries após o pré-processamento.

### Cálculo da transformada de Fourier

Essa etapa consistiu no cálculo da FFT e no processamento do resultado para se construir a ESD. Para cada série temporal, é calculada a FFT e a ESD é gerada para frequências entre 0 e 1024 Hz, pois, após vários testes, os valores significativos ficaram nesta faixa.

A ESD varia de acordo com a periodicidade do sinal e sua frequência; portanto, se a série temporal apresenta uma periodicidade bem definida, sua ESD apresentará alta amplitude para algumas frequências específicas. As Figuras 3 e 4 apresentam respectivamente um exemplo da ESD de um pixel localizado em região inativa e de outro localizado em região ativa.

### Cálculo da entropia do ESD

O terceiro passo consiste em calcular a entropia do ESD. Para o ESD de cada série temporal, é calculada a entropia e este é o valor que será utilizado para cada pixel na geração do mapa de ativação. A entropia é calculada com o valor de cada frequência de ESD.

O valor da entropia obtido em uma função é uma medida de “achatamento”, isto é, do grau de dispersão da distribuição da função. Então, se a série temporal apresenta uma periodicidade bem definida, sua ESD será concentrada ao redor de alguns valores e consequentemente sua entropia resultante possuirá um valor baixo.

### Mapa de pixels ativados

A etapa final consiste em construir um mapa de cores para cada fatia da imagem adquirida. O resultado do processamento fica armazenado em uma matriz de 3 dimensões, de tamanho 128x128x3, onde estão representados os valores resultantes do processamento. As cores no mapa representam estes valores da entropia calculada para a ESD da série temporal de cada pixel. De acordo com a cor de cada pixel, é possível identificar regiões de atividade. Esse mapa é feito utilizando uma escala de cores que variam do azul escuro para o vermelho escuro. Por convenção utiliza-se o vermelho para regiões de atividade e o azul para regiões não-ativas.

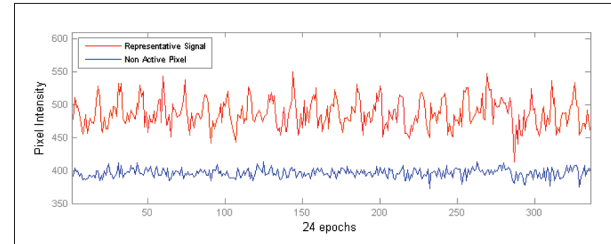


Figura 1. Duas séries temporais originais, série ativa (vermelho) e série inativa (azul).

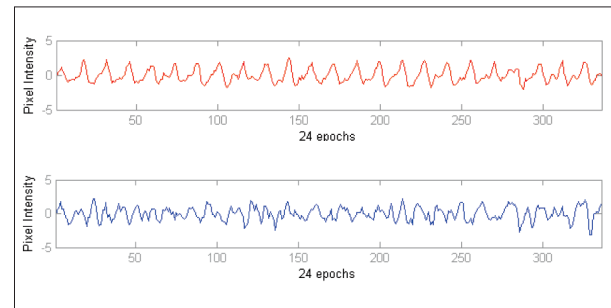


Figura 2. Séries temporais mostradas na Figura 1, após serem pré-processadas

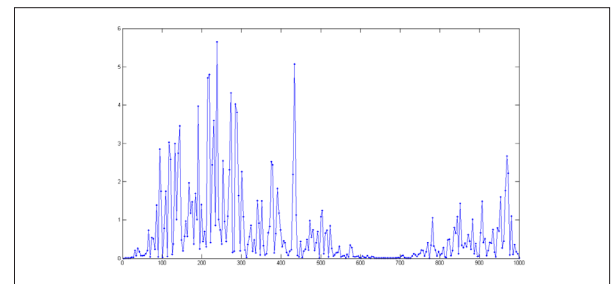


Figura 3. ESD de um pixel localizado em região inativa

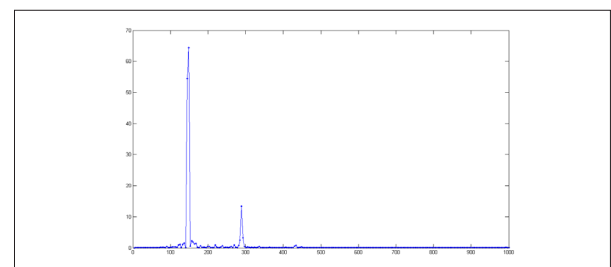


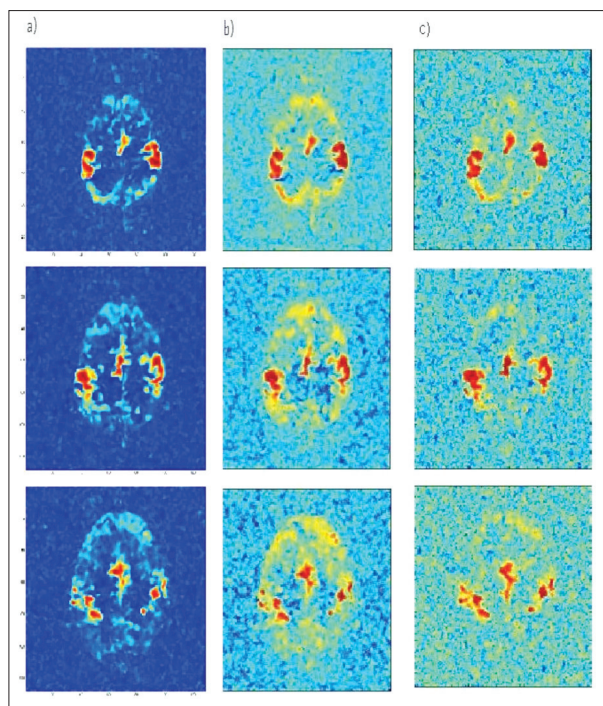
Figura 4. ESD de um pixel localizado em região ativa

## Resultados e discussão

Após o processamento descrito na seção anterior, temos como resultado um mapa de cores variando do azul escuro (região de menor ativação) para o vermelho (região de maior ativação).

Para efeito de comparação, foram implementados outros dois métodos: o método de entropia das séries temporais, descrito em de Araujo et al.<sup>7</sup>, e o método de dynamic time warping, que mede a similaridade da série temporal em relação a uma série de referência, descrito em Duque et al.<sup>8</sup>. Usando o mesmo conjunto de imagens, após o pré-processamento foram gerados mapas de cores com a mesma escala de cores, independentemente da grandeza utilizada para cada método, conforme mostrado na Figura 5.

Comparando os mapas gerados pelo método EDEE com os outros métodos, através da análise da região de cor vermelha, podemos verificar que o EDEE pode identificar precisamente as regiões de atividade relacionadas com o córtex motor, como os outros métodos também o fazem. Por outro lado, analisando as regiões azuis e a transição das cores, pode-se observar que o EDEE é mais eficiente em identificar regiões não ativas e, portanto, é mais preciso no sentido de não gerar resultados falsos positivos, que corresponde a identificar falsas regiões de atividade. Assim, foi obtido um contraste melhor na escala de cor azul-vermelho, com maior precisão na definição de áreas de ativação.



**Figura 5.** a) Mapas gerados pelo método EDEE, b) mapas gerados pelo método dynamic time warping, c) mapas gerados pelo método de entropia das séries temporais

Além disso, com EDEE podemos notar que as áreas do cérebro estão bem delimitadas, contrastando com os outros métodos. Isso nos leva a concluir que o EDEE é menos influenciado por ruídos no sinal (gerado por distorções no processo de aquisição).

## Conclusões

Este artigo apresentou o método entropia com densidade espectral de energia (EDEE), um novo método para detecção de regiões de atividade no cérebro, baseada em fMRI. Os mapas de cores obtidos pelo EDEE, a partir de experimentos com o procedimento evento-relacionado, mostraram coerência com a área conhecida a priori da região motora no córtex primário e as áreas motoras suplementares. Estes resultados são também consistentes com outros experimentos relativos a estímulos motores.

Quando comparamos com os resultados de outros métodos, os mapas de cores gerados pelo EDEE apresentam maior distinção entre regiões ativas e não-ativas.

Além disso, o EDEE apresenta a vantagem de, ao contrário dos outros experimentos com que foi comparado, não precisar de uma função teórica de referência simulando um pixel ativado para representar a aplicação do estímulo, o que é uma questão importante em situações onde o estímulo não é totalmente controlado.

## Referências

1. Kwong KK, Belliveau JW, Chesler DA, Goldberg IE, Weisskoff RM, Poncelet BP, et al. Dynamic magnetic resonance imaging of human brain activity during primary sensory stimulation. *Proc. Natl Sci USA*. 1992;89(12):5675-9.
2. Araujo D, de Araujo DB, Pontes-Neto OM, Escorsi-Rosset S, Simao GN, Wichert-Ana L, et al. Language and Motor fMRI activation in polymicrogyric cortex. *Epilepsia*. 2006;47(3):589-92.
3. Sundararajan D. *The Discrete Fourier Transform: Theory, Algorithms and Applications*. World Scientific; 2001.
4. Howard RM. *Principles of random signal analysis and low noisedesign: the power spectral density and its applications*. New York: Wiley; 2002.
5. Cover TM, Thomas JA. *Elements of Information Theory*. New York: Wiley; 1991.
6. Sturzbecher MJ. *Detecção e caracterização da resposta hemodinâmica pelo desenvolvimento de novos métodos de processamento de imagens funcionais por ressonância magnética*. [dissertação]. 193 p. São Paulo: Faculdade de Filosofia Ciências e Letras de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo; 2006.
7. de Araujo DB, Tedeschi W, Santos AC, Elias J Jr, Neves UP, Baffa O. Shannon entropy applied to the analysis of event-related fMRI time series. *NeuroImage*. 2003;20(1):311-7.
8. Duque JJ, Sturzbecher M, de Araújo DB, Felipe JC. A new method for detection of active brain regions with event-related fMRI time series analysis. *Proceedings of the 20th Brazilian Symposium of Computer Graphics and Image Processing*. Belo Horizonte, Brazil, 2007:329-34.