

UNIVERSIDAD DE ANTIOQUIA
FACULTAD DE CIENCIAS EXACTAS Y NATURALES
PROGRAMA DE PREGRADO EN ESTADÍSTICA

Una Revisión del Artículo:

**Identificación de la activación cortical en múltiples sujetos
con MRI funcional: un acercamiento del dominio de la
frecuencia**

Stiven Pérez Pulgarín
Profesor: Duván Cataño

INSTITUTO DE MATEMÁTICAS

2 0 1 8

Resumen

En este documento se realiza una revisión del artículo de Joao Ricardo Sato 2006 cuyo resumen dice así: La resonancia magnética funcional (fMRI) se ha convertido, desde su descripción hace quince años, en la técnica de neuroimagen en vivo más común. La fMRI permite la identificación de áreas del cerebro relacionadas con tareas específicas, mediante el análisis estadístico de la señal BOLD (dependiente del nivel de oxigenación de la sangre). Clásicamente, la señal BOLD observada se compara con una función de respuesta hemodinámica esperada (HRF) utilizando un modelo lineal generalizado (GLM). Sin embargo, los resultados de GLM se basan en la especificación HRF, que generalmente se determina de manera ad hoc. Para los diseños experimentales periódicos, proponemos un mapeo cerebral en el dominio de la frecuencia de múltiples sujetos, que requiere solo la frecuencia de estimulación y, por lo tanto, evita las elecciones subjetivas de HRF. Presentamos algunas simulaciones computacionales, que demuestran un buen desempeño del enfoque propuesto en series de tiempo cortas. Además, también se presenta una aplicación a los conjuntos de datos reales fMRI.

Palabras Claves: Análisis de series temporales, Análisis espectral, Activación, Resonancia magnética funcional (fMRI), Dominio de las frecuencias, Múltiples sujetos.

1. Introducción

Desde la descripción de la señal dependiente del nivel de oxigenación sanguínea (BOLD), el número de estudios basados en la resonancia magnética funcional (fMRI) ha aumentado muy rápidamente. Varios autores mostraron que la señal BOLD puede ser considerada como una medida indirecta de la actividad neuronal, reflejando las propiedades locales del flujo sanguíneo. En una sesión de resonancia magnética, muchas imágenes se adquieren en intervalos cortos de tiempo, permitiendo el monitoreo temporal de las relaciones entre la señal BOLD y la exposición a estímulos. Por lo tanto, la señal BOLD refleja el nivel de activación en una región específica del cerebro (voxel). Un punto importante es que el concepto de estímulos es algo relacionado con las condiciones o las tareas activas realizadas por un individuo. Así, el movimiento de las manos, hablar, calcular, también se consideran como estímulos.

Las imágenes de resonancia magnética estructural se adquieren comúnmente para el diagnóstico médico después de lesiones, tumo-

res o derrames cerebrales. Por el contrario, la resonancia magnética funcional (fMRI) se centra en la observación de la actividad neuronal en todo el cerebro a intervalos cortos de tiempo para establecer la relación entre la señal BOLD y un estímulo específico. La principal ventaja de el análisis de fMRI comparado con EEG (electroencefalografía) y PET (tomografía por emisión de positrones) son sus propiedades no invasivas y también la alta resolución espacial. Las imágenes de una sesión de resonancia magnética funcional fMRI se adquieren como múltiples rebanadas (Figura 1A) proporcionando una visualización tridimensional de todo el cerebro (volumen). En términos de estructura de datos, cada rebanada es una matriz compuesta por $X \times Y$ vóxeles, y cada voxel representa un área pequeña del cerebro. Por lo tanto, considerando todas las rebanadas, el cerebro entero es representado por una matriz tridimensional de vóxeles. En una sesión de escaneo de resonancia magnética funcional, varios volúmenes se adquieren a través del tiempo (Figura 1B), resultando en T observaciones $\{y_t, t = 1, \dots, T\}$ para cada voxel (un volumen es un set de voxels). En conclusión, un Data-

Set de resonancia magnética funcional consiste en muchas series temporales de BOLD, cada

una relacionada con una pequeña área cerebral.

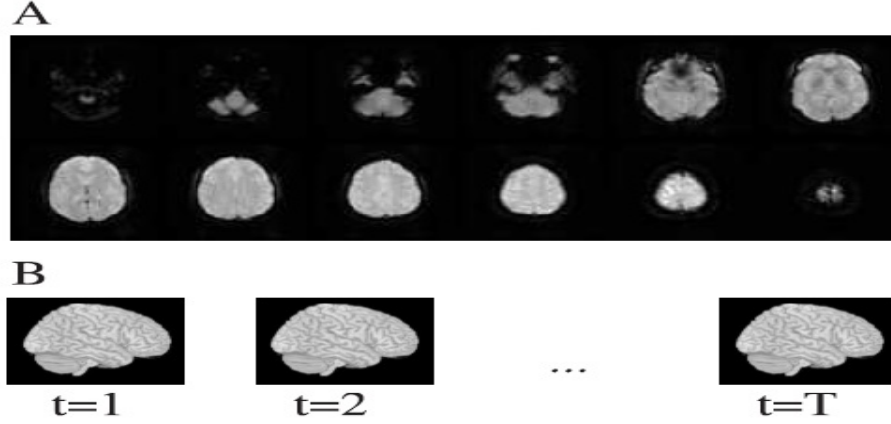


Figura 1: **A:** Un volumen cerebral de varias rebanadas adquiridas en un momento. **B:** Una serie de tiempo de resonancia magnética es un conjunto de volúmenes (BOLD en cada voxel) observados en diferentes puntos de tiempo (Tomada de Joao Ricardo Sato 2006).

En un experimento con resonancia magnética funcional, los individuos se encuentran dentro de un escaner de resonancia magnética y están expuestos a una secuencia de estímulos. La evaluación del cambio temporal en la señal BOLD se puede entonces utilizar para inferir la dinámica de los nervios, es decir, respuesta a una tarea experimental. Un modelo lineal generalizado (GLM) es el más utilizada para identificar las regiones del cerebro activadas por una determinada tarea. El SPM (mapeo estadístico paramétrico), es la técnica más comúnmente utilizada para describir los resultados del análisis. En el análisis GLM, se realiza una regresión lineal considerando la señal BOLD observada como variable dependiente y la función de respuesta hemodinámica esperada (HRF) como variable regresora. La HRF es la variación o respuesta esperada de la señal BOLD después de una presentación de estímulo (ejemplos de posibles opciones para la HRF se muestran en el lado izquierdo de la Figura

2). El modelo es dado por

$$Y_t = \alpha + \beta X_t + \epsilon_t, \quad (1.1)$$

donde Y_t es el valor observado de la señal BOLD en el tiempo t , X_t es la respuesta prevista esperada asumiendo la estimulación (HRF) y ϵ_t es un error aleatorio. Como la variable dependiente se obtiene directamente de los datos, la primera cuestión en este análisis es la elección del valor de la variable HRF, que es subjetivo. Asumiendo que la secuencia y los tiempos de estímulo se conocen, hay muchas sugerencias para una HRF apropiada basada en el retardo hemodinámico, por ejemplo, Gamma functions, Volterra kernels, y non-parametric smoothing. Finalmente, se alcanza la decisión de si un determinado voxel fue o no activado por el estímulo, evaluando la significancia estadística de la activación obtenida utilizando una estadística de Wald sobre el coeficiente de HRF (β). La hipótesis nula de no activación esta dada por $H_0 : \beta = 0$. En otras palabras, el análisis GLM proporciona una decisión sobre si una señal BOLD observada es

similar a una variación prevista en la estimulación (HRF).

En el artículo de Joao Ricardo Sato 2006, se propone un mapeo multidisciplinario de activación en el dominio de frecuencias para los casos de estimulación periódica, el cual revisaremos y trataremos de sintetizar en este artículo, dado que este enfoque la especificación de la HRF no es necesaria, evitando decisiones

2. Marco Teórico

2.1. Análisis de Series Temporales

Una serie de tiempo es una secuencia ordenada de observaciones a través del tiempo, particularmente en términos de algunos intervalos temporales igualmente espaciados (Wei 1990). Esta estructura de los datos introduce una correlación que reduce la aplicabilidad de los muchos métodos estadísticos los cuales son convencionalmente dependientes de la hipótesis de que las observaciones adyacentes son independientes e idénticamente distribuidas. El análisis de Series temporales es el enfoque teórico por el cual se va a dar respuesta a las preguntas estadísticas y matemáticas planteadas por estas correlaciones temporales. De manera general, nosotros vamos a observar una o mas realizaciones $\{y_t, t = 1, \dots, T\}$ de un proceso estocástico $\{Y_t\}$, describir sus propiedades y hacer inferencias. En el análisis de series temporales, hay dos enfoques comúnmente usados: el estudio en el dominio del tiempo y el análisis en el dominio de frecuencias. Muchos estudios se enfocan en los procesos estacionarios de segundo orden, ya que la esperanza incondicional es invariante en el tiempo y la varianza y covarianza entre observaciones en diferentes puntos

subjetivas o incorrectas. Esta revisión, al igual que el artículo original, está estructurado de la siguiente manera: la propuesta se presenta en la sección 2. La sección 3 contiene los resultados de la simulación relacionados con el poder estadístico y las pequeñas muestras aproximadas, en la sección 4 se presenta una aplicación del enfoque propuesto para un conjunto de datos de fMRI real que involucra una tarea motora y finalmente están las referencias.

de tiempo dependen sólo del rezago entre ellos (Shumway y Stoffer 2017).

Cuando se trabaja en el dominio del tiempo la estructura de correlación de segundo orden de una proceso estacionario se describe mediante la función de autocovarianza (acf) $\gamma_y(k)$ definida como

$$\begin{aligned}\gamma_y(k) &= Cov(y_t, y_{t-k}) \\ &= E[(y_t - \mu)(y_{t-k} - \mu)],\end{aligned}\quad (2.2)$$

donde μ es la media incondicional del proceso. Esta función mide la dependencia lineal entre dos puntos separados por k rezagos en una serie.

En el dominios de la frecuencia, la estructura de correlación es representada por la densidad espectral, $f(\lambda)$, $\lambda \in [-\frac{1}{2}, \frac{1}{2}]$, definida por

$$f(\lambda) = \sum_{k=-\infty}^{\infty} \gamma(k) e^{(-2\pi i \lambda k)}, \quad (2.3)$$

donde λ se mide en ciclos por unidad de tiempo. La densidad espectral describe las propiedades del proceso en términos de componentes periódicos a diferentes frecuencias en cualquier realización dada. Además, la densidad espectral también puede interpretarse como una descomposición de varianza en componentes ortogonales (Senos y Cosenos).

2.2. Análisis espectral de los diseños de estímulos periódicos

En el análisis de la serie de tiempo voxel de resonancia magnética, considerando los diseños periódicos, la frecuencia de estimulación se define como la frecuencia fundamental de activación (λ_a). Nuestro objetivo es la identificación de voxels que tienen una señal BOLD oscilante en la frecuencia de estímulo.

La varianza de la serie de tiempo voxel, $\{y_t, t = 1, \dots, T\}$, atribuible a una oscilación de frecuencia λ_j se obtiene a través de la densidad espectral (2.3) con $\lambda = \lambda_j$, que puede ser estimada por el periodograma definido como

$$I_y(\lambda_j) = |d_y(\lambda_j)|^2, \quad (2.4)$$

donde $d_y(\lambda_j)$ es la transformada discreta de Fourier de y_t, \dots, y_T , en las frecuencias

$$\lambda_j = \frac{j}{T}, \quad j = 0, 1, 2, \dots, \left\lfloor \frac{T}{2} \right\rfloor$$

y definida como

$$d_y(\lambda_j) = \frac{1}{T} \sum_{t=1}^T y_t e^{(-i2\pi\lambda_j t)} \quad (2.5)$$

En la practica, la transformada discreta de Fourier se obtiene usando el algoritmo rápido de transformación de Fourier (FFT), el cual es computacionalmente más eficiente. La mayoría de las frecuencias contendrán información únicamente sobre la estructura de correlación del proceso estocástico subyacente en el voxel elegido. El valor del periodograma en cada frecuencia representa la cantidad de variación de series temporales relacionadas con esta frecuencia (potencia). La figura 2 muestra algunas funciones hemodinámicas y sus respectivos periodogramas. La cantidad de varianza explicada por una frecuencia se define como la potencia (o energía) en esta frecuencia. Tenga en cuenta que la potencia (2.5) en la frecuencia fundamental es tan grande, que visualmente, hace que la potencia en otras frecuencias parezca ser cero.

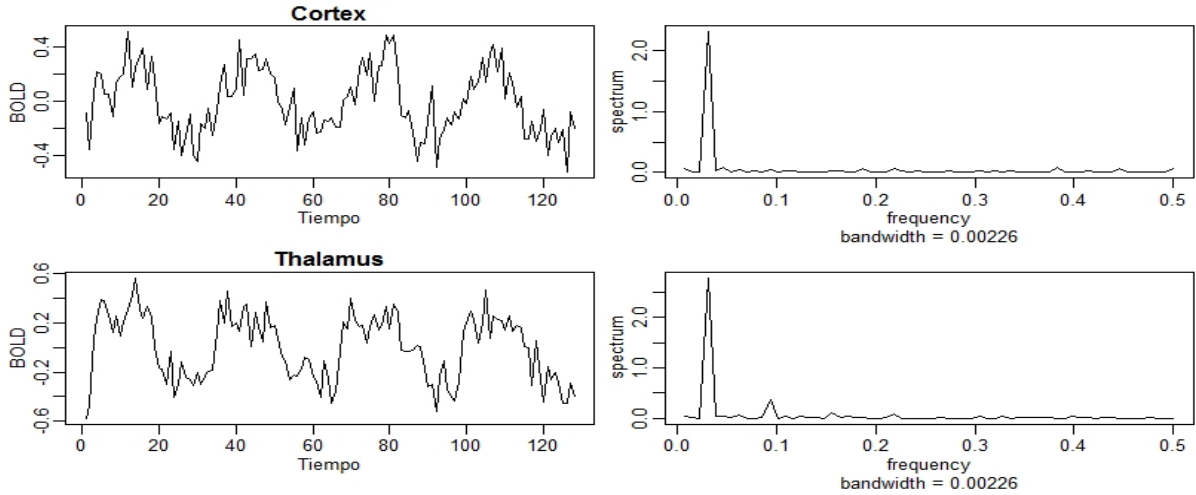


Figura 2: Algunas funciones de respuesta hemodinámica y sus respectivos periodogramas.

Un valor grande del periodograma $I_y(\lambda_j)$ en la frecuencia fundamental es indicativo de la

respuesta al estímulo. Por lo tanto, para un diseño periódico, sólo estamos interesados en la

densidad espectral en un λ_a de frecuencia de Fourier (la frecuencia fundamental de la activación). Las propiedades asintóticas muestrales del periodograma son bien conocidas. Para series estacionarias:

- I. $I_y(\lambda_j)$ y $I_y(\lambda_k)$ son asintóticamente independientes, para todo $j \neq K$;
- II. Para $k = 1, \dots, K$, $K \ll T$, $\frac{k}{T} \approx \lambda$ y

2.3. Pruebas para la Respuesta a los Estímulos

El periodograma proporciona una línea base para probar la hipótesis nula de ningún pico de potencia en una frecuencia de interés. Definimos la proporción estadística en la frecuencia fundamental de activación (frecuencia de estímulo), λ_a , para cada serie de tiempo voxel como

$$W_a = \frac{([\frac{T}{2}] - 1)I_n(\lambda_a)}{\sum_{j=1, j \neq a}^{[\frac{T}{2}]} I_n(\lambda_j)} \quad (2.7)$$

para obtener una estadística de prueba para la activación significativa. El valor grande de W_a indica un efecto grande en la frecuencia fundamental, y consecuentemente, que la señal BOLD de esa área cerebral esta correlacionada con la presentación del estímulo. Es importante destacar que, teóricamente, la estadística de W_a es adecuada solamente en los casos donde la energía de la señal se concentra solamente en una frecuencia. La potencia de de la prueba se reduce si hay dos o más picos. Sin embargo, en algunos casos, la energía en la frecuencia de interés es tan grande comparada a los otros picos, que una aproximación a la distribución asintótica de la estadística W_a la mantiene.

$\frac{k}{T} \neq 0, \pm \frac{1}{2}, \dots$, cuando $T \rightarrow \infty$,

$$\frac{2I_y(\lambda_k)}{f(\lambda)} \xrightarrow{D} \chi_2^2, \quad (2.6)$$

independientemente, donde χ_2^2 denota una variable aleatoria chi-cuadrados con 2 grados de libertad (Shumway y Stoffer 2017), y D significa que converge en distribución.

De (I) y (II), bajo la hipótesis de no activación, la distribución asintótica de W_a es dada por

$$2W_a \overset{a}{\sim} \chi_2^2. \quad (2.8)$$

cuando $T \rightarrow \infty$ (ibíd.). Analogamente, para un análisis donde consideramos N individuos, tenemos

$$W_a^* = \frac{([\frac{T}{2}] - 1) \sum_{n=1}^N I_n(\lambda_a)}{\sum_{n=1}^N \sum_{j=1, j \neq a}^{[\frac{T}{2}]} I_n(\lambda_j)} \quad (2.9)$$

$$(2N)W_a^* \overset{a}{\sim} \chi_{2N}^2. \quad (2.10)$$

Por lo tanto, rechazamos la hipótesis de la no activación para la energía grande en la frecuencia fundamental de la activación. Sin embargo, algunas series de tiempo de resonancia magnética funcional se correlacionan. En estos casos, se deben aplicar filtros de preblanqueamiento que preserven la periodicidad de la serie temporal. La detección de periodicidad es la principal preocupación en el análisis de experimentos cíclicos con resonancia magnética funcional, por lo que las tendencias u otros componentes no son importantes y pueden ser descartados.

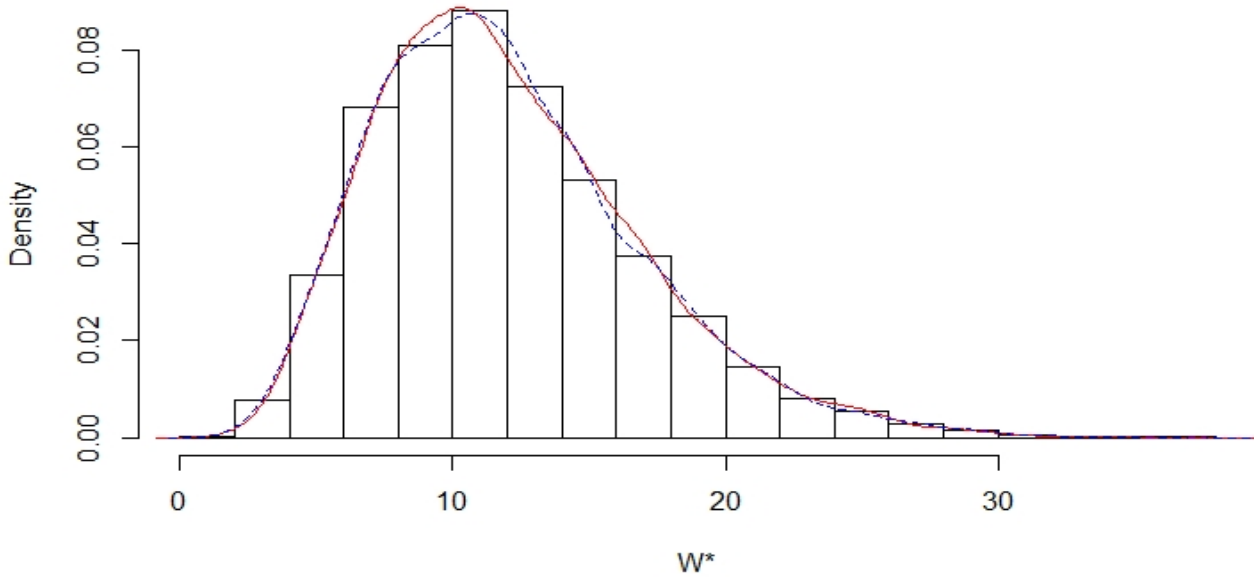


Figura 3: Función de densidad de probabilidad estimada de W_a^* (Linea punteada). La función teórica es representada por la linea continua.

3. Simulaciones

Tras la derivación de la distribución asintótica del estadístico W_a^* , es necesario evaluar la validez de la aproximación en muestras pequeñas y en esta sección, presentamos los resultados de unas simulaciones relacionadas con estas preguntas.

En primer lugar, vamos a considerar el caso de una serie de tiempo de ruido blanco. Simulamos 10000 procesos de ruido blanco de Gauss de longitud 100 para 6 sujetos con el fin de estimar empíricamente la función de densidad de probabilidad bajo la hipótesis nula de W_a^* , considerando como frecuencia fundamental a $\lambda_a = 0,05$. En la figura 3 se muestran las densidades teórica y estimada. Note que las densidades estimadas y teóricas son similares, lo que indica una buena aproximación asintótica incluso para series temporales de longitud

corta.

Para centrarnos en la evaluación de potencia, considere el siguiente modelo:

$$x_{tn} = R_a \sin\left(\frac{2\pi\lambda_a t}{T}\right) + \epsilon_{tn}, \quad (3.11)$$

donde $t = 1, \dots, T$, T es la longitud de la serie de tiempo, $n = 1, \dots, N$ indica el sujeto, λ_a es la frecuencia fundamental de la activación, R_a es un coeficiente que representa la energía en frecuencia λ_a y ϵ_{tn} es un ruido blanco de Gauss. Se realizaron diez mil simulaciones para cada evaluación y se considero un significancia de $\alpha = 0,05$. El efecto en la potencia de la prueba aumentando la energía en la frecuencia fundamental de activación R_a para $N = 6$, $T = 100$ y $\lambda_a = 0,05$ se muestra en la Figura 4a. Los efectos de la longitud de la muestra (T) y el número de sujetos (N) se presentan en las figuras 4b y 4c, respectivamente.

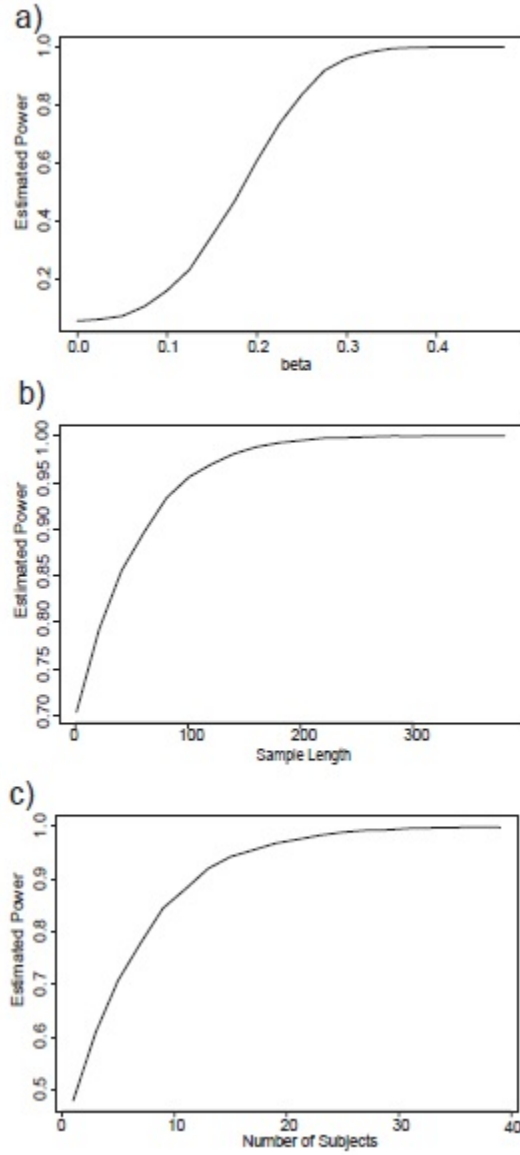


Figura 4: **a)** La Potencia de la prueba como una función de la energía en la frecuencia fundamental de activación (R_a). **b)** La Potencia de la prueba como una función de la longitud de la serie (T). **c)** La Potencia de la prueba como una función del número de sujetos (N).

Estas simulaciones nos dan evidencias de un rendimiento satisfactorio de la prueba estadística propuesta (W_a^*). La figura 3 muestra que la distribución asintótica es una aproximación razonable incluso para series temporales de longitud corta. Este resultado es bastante útil, ya que en muchos casos la serie de tiempo

de resonancia magnética funcional tiene una longitud corta para evitar efectos de habituación. Además, la figura 4 muestra un aumento razonable en la potencia de la prueba, ya que la energía a la frecuencia de interés (R_a), la longitud de la serie temporal (T) y el número de sujetos (N) aumentan, respectivamente.

4. Aplicación

En esta sección ilustramos la utilidad del enfoque propuesto en el análisis de un conjunto de datos de resonancia magnética con diseño de bloques. Un experimento con diseño de bloques consiste en la presentación segmentada del estímulo. En otras palabras, cada tipo de estímulo (por ejemplo, sonidos, golpecitos del dedo, luces, reposo, etc) se presenta durante largos intervalos de tiempo. En una sesión (Run), los sujetos se exponen a estos estímulos, los cuales pueden ocurrir alternativa o periódicamente.

Siete voluntarios sanos diestros (4 varones y 3 mujeres, de 36 a 75 años de edad) participaron en este estudio. Los datasets fueron adquiridos en el HC Radiology Institute - University of Sao Paulo (Brazil). Los sujetos realizaron una simple tarea motora: movimientos de golpecitos con los dedos de la mano derecha.

Un volumen contiene observaciones de la señal de BOLD de cada voxel (regiones) en el cerebro entero. Cada volumen estaba compuesto de 15 rebanadas adquiridas en un 1.5Tesla Signa LX escáner de resonancia magnética. Para cada sujeto, se adquirieron 100 volúmenes en diferentes puntos de tiempo, dando como resultado señales BOLD de longitud 100 por voxel ($T = 100$). El muestreo de la señal de BOLD ocurre en los intervalos fijos llamados TR (tiempo de la repetición), que se especifica en general en milisegundos (MS). Así, para cada región en el cerebro se monitoreó la señal B de siete individuos ($N = 7$).

La prueba de periodicidad multitemática del dominio de frecuencias se aplicó entonces a estas series temporales, dando como resultado

medidas estadísticas de asociación entre estimulación y actividad de cada región cerebral. La visualización de las regiones con periodicidad significativa (manchas rojas) se superpone a las imágenes cerebrales estructurales.

Cada sesión de diseño de bloques consistió en 5 ciclos con dos condiciones cada uno (30 segundos de movimientos activos del dedo y 30 segundos de reposo) en respuesta a una señal visual. El intervalo de muestreo BOLD es $TR = 3000\text{ms}$. Nótese que la secuencia de estímulos es periódica (reposo seguido de la tarea motora), con frecuencia fundamental de activación, λ_a , correspondiente a 0.05 TR/s . Aquí, el interés principal es la identificación de vóxeles cerebrales que muestran una periodicidad significativa en la frecuencia de estimulación, indicando que estas regiones son activadas por el estímulo.

Las imágenes se preprocesaron considerando el realineamiento del movimiento, la corrección del tiempo de corte y el alisado espacial. Esta primera etapa es necesaria para eliminar los artefactos de escaneado. Los individuos tienen diversos tamaños y formas del cerebro, así, deformando los volúmenes a una plantilla común del cerebro stereotatic el espacio de Talairach y de Tournoux (1988) es necesario en análisis multidisciplinario.

La señal BOLD fue de tendencia (polinomial de orden 2) y también pre-blanqueada considerando un modelo $AR(1)$ con el fin de eliminar la autocorrelación de los datos. Este filtro no cambia la periodicidad de la señal. Finalmente, los mapas de activación cerebral se obtuvieron utilizando la prueba de periodicidad multisujeto propuesta. Los puntos rojos muestran las áreas cerebrales activadas durante el movimiento de los dedos (figuras 5 y 6).

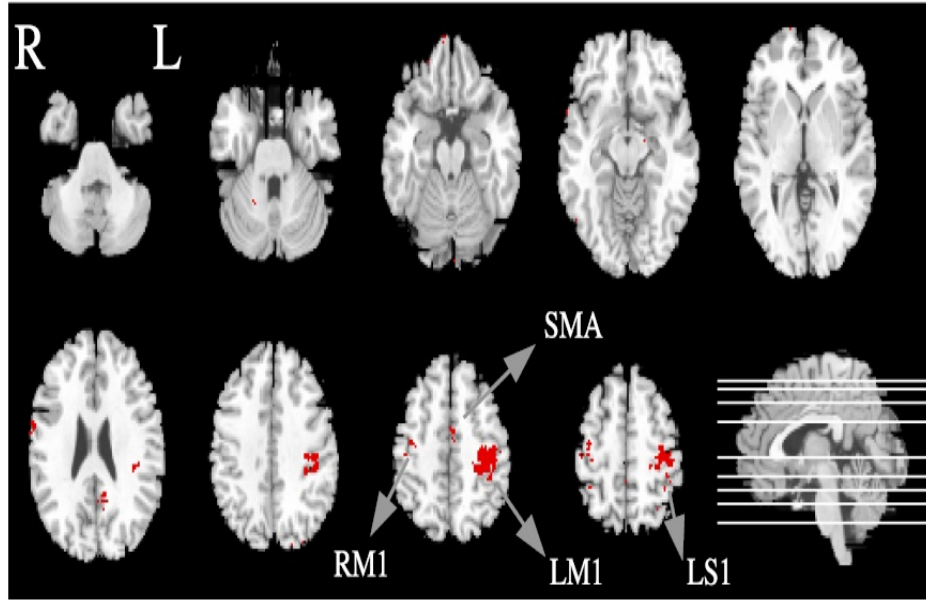


Figura 5: Análisis de datos de diseño de bloques: los mapas muestran cortes cerebrales y manchas rojas que indican las áreas (voxels) relacionadas con el estímulo motor (notación radiológica).

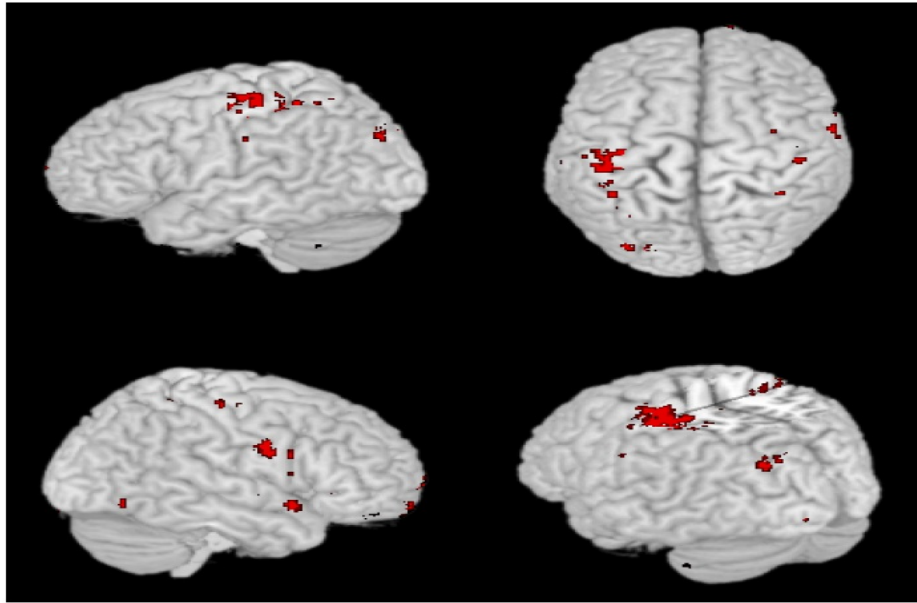


Figura 6: Análisis de datos de diseño de bloques: la figura muestra una vista 3D de voxels activados (manchas rojas) en diferentes ángulos.

De acuerdo con los mapas de activación (valor $p \leq 10^{-4}$, menos de 1 voxel falso activado esperado por rebanada), encontramos más grupos activados en la corteza motora prima-

ria izquierda (LM1), el área sensible primaria izquierda (LS1) y el área motora suplementaria (SMA). Se encontraron pequeños grupos en la corteza motora primaria derecha (RM1). El

área del motor primario izquierdo está involucrada clásicamente en los movimientos de la mano derecha y SMA a menudo está relacionada con la programación de movimientos. La activación en LS1 se espera ya que las tareas de golpeteo también implican tocar con los dedos. Se piensa que la comunicación interhemisférica es responsable de una reducción de la oxigenación y, en consecuencia, del efecto BOLD en esta área, probablemente para dar prioridad al aprendizaje motor en la RM1. Este patrón de activación también se ha encontrado en los estudios clásicos de motores con

resonancia magnética magnética (RMF) con golpeteo con los dedos, que es una tarea simple pero con componentes motores y sensoriales. La figura 7 presenta la serie de tiempo promedio de todos los sujetos correspondientes a un vóxel activo en el área motora primaria.

En conclusión, encontramos que todas las regiones activadas detectadas utilizando el enfoque propuesto están en total acuerdo con la literatura relacionada con este tema. Esto proporciona evidencia preliminar de la fiabilidad del método.

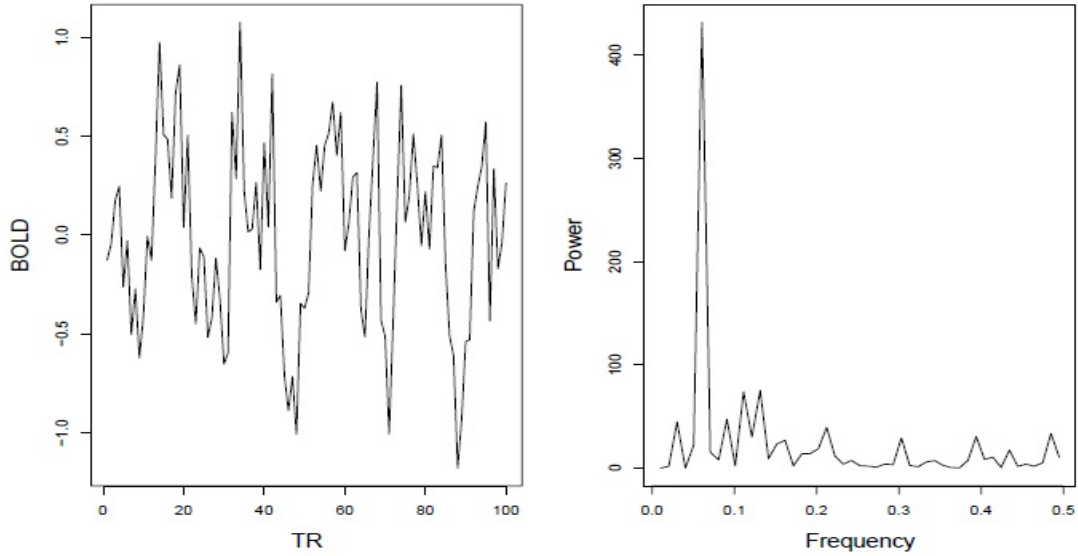


Figura 7: Análisis de datos de diseño de bloques: series temporales promedio de los sujetos correspondientes a un vóxel activo en el área motora primaria y su periodograma.

5. Conclusiones

El número de estudios neurocientíficos basados en la resonancia magnética ha aumentado rápidamente. Sin embargo, la calidad de los resultados se basa en la elección de la función de respuesta hemodinámica (HRF). En este trabajo, proponemos un enfoque multidisciplinar del dominio de frecuencias, que se basa única-

mente en las periodicidades de estímulo, evitando la especificación subjetiva de la HRF. Las simulaciones evalúan el poder y la utilidad del nuevo enfoque en muestras pequeñas. También presentamos una aplicación al Data-Set de resonancia magnética que implica un experimento motor. Los resultados proporcio-

nan evidencia de la fiabilidad del enfoque propuesto en los sujetos normales. Los trabajos futuros implican la aplicación de este acerca-

miento para detectar diferencias de la activación entre los grupos sanos y insalubres (Joao Ricardo Sato 2006).

Referencias

- Wei, William W. S. (1990). *Time series analysis*. Univariate and multivariate methods. Addison-Wesley Publishing Company, Advanced Book Program, Redwood City, CA, págs. xvi+478. ISBN: 0-201-15911-2.
- Joao Ricardo Sato, Chang Chiann, Eduardo Hiromassa Taniguchi, Emerson Gomes dos Santos, Paula Ricci Arantes, Maria Lucia Mourao, Edson Amaro Junior, Pedro Alberto Morettin (2006). «Identifying multisubject cortical activation in functional MRI: A frequency domain approach». En: <https://www.researchgate.net/publication/228415295>.
- Shumway, Robert H. y David S. Stoffer (2017). *Time series analysis and its applications*. Fourth. Springer Texts in Statistics. With R examples. Springer, Cham, págs. xiii+562. ISBN: 978-3-319-52451-1; 978-3-319-52452-8. DOI: 10.1007/978-3-319-52452-8. URL: <https://doi.org/10.1007/978-3-319-52452-8>.