

Herramienta de Análisis de Espectros de RM

Sánchez J^{a,b}, Santos A^a, SantaMarta C^{b,c}, Benito C^b, Benito M^b, Desco M^b

^a ETSI Telecomunicación, Universidad Politécnica de Madrid, 28040 Madrid, Spain.

^b Hospital G. U. “Gregorio Marañón”, C/ Dr. Esquerdo 46, 28007 Madrid, Spain.

^c Dpto. Física Matemática y Fluidos. UNED.

Resumen

En este artículo se muestra una nueva herramienta de análisis de estudios de Espectroscopía por Resonancia Magnética (ERM)

Se hace una breve recorrido por los algoritmos y los programas que se encuentran en la actualidad y se proponen mejoras para su uso clínico. Esta herramienta incluye algunos de los algoritmos de cuantificación más robustos y permite extraer la información anatómica que compone el volumen de estudio de la ERM utilizando la información anatómica que proporciona la Imagen por Resonancia Magnética (IRM).

1. Estado del Arte

La ERM *in vivo* es una técnica que permite tener información bioquímica de una forma no invasiva. Este tipo de estudios se han aplicado a un gran número de enfermedades (Alzheimer [1], epilepsia [2], esquizofrenia [3, 4]), pero en el terreno en el que ha cobrado una mayor popularidad es el estudio y clasificación de los tumores cerebrales [5-7].

Aunque la ERM y la Imagen por Resonancia Magnética (IRM) se basan en principios parecidos la información que obtiene cada una de ellas es totalmente diferente. Por una parte, la IRM obtiene una información morfológica, es decir, muestra las estructuras de las que se compone el órgano estudiado. Por otra parte, la ERM, en el ámbito clínico busca una información de tipo bioquímico. Esta información se proporciona en forma de diferentes picos de resonancia dentro de un espectro como se muestra en la figura 1. Los distintos picos que aparecen en la gráfica de la figura 1. corresponden a diferentes sustancias, distinguiendo unas de otras por su frecuencia de resonancia. Esta diferencia en la frecuencia de resonancia se suele medir en una escala independiente del campo magnético principal (partes por millón o ppm), siendo posible la comparación de estudios a diferentes campos. La información bioquímica reside en la intensidad de cada uno de estos picos la cual está relacionada con la concentración que hay de cada una de

las sustancias dentro del volumen estudiado. Debido a esto se puede entender la necesidad de cuantificar esta clase de estudios para la obtención de una información bioquímicamente útil. Con la idea de mejorar la cuantificación se han tomado diferentes estrategias.

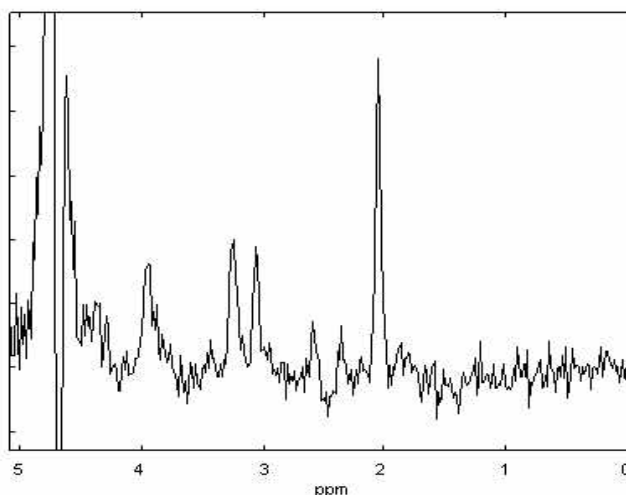


Figura 1. Espectro *in vivo* de cerebro sano. En el que se aprecian los picos de las diferentes sustancias.

Por una parte se han optimizado los modelos que definen los picos de resonancia partiendo de una lorenciana, tal y como predicen la ecuaciones de Bloch, hasta llegar a una gausiana o una voigt [8] que modelan mejor la desviación del modelo lorenciano debido a las no homogeneidades del campo magnético principal o a las corrientes de remolino de los gradientes.

Por otra parte, la mayor parte del trabajo se ha invertido en la búsqueda de nuevos algoritmos de cuantificación ajusten mejor la señal adquirida. Dentro de estos algoritmos se encuentran tantos los algoritmos de cuantificación como los métodos de preprocesado de la señal [9-11] para una posterior cuantificación.

Dentro de los programas de cuantificación de espectro 1D se pueden distinguir entre aquellos que utilizan métodos de ajuste en el dominio de la frecuencia y aquellos que trabajan en el dominio del tiempo. Dentro de la primera clase de estos algoritmos destaca el programa

conocido con el nombre de PERCH[12]. Por otra parte, dentro de los algoritmos que trabajan en el dominio del tiempo destacan el programa conocido con el nombre de MRUI (*Magnetic Resonance User Interface*) y su versión actualizada jMRUI [13]. Aunque estos programas son muy potentes, no están pensados para su uso habitual en clínica debido a su complejidad. Además, estos programas no permiten combinar la información estructural de la IRM con los datos obtenidos de la cuantificación de la ERM.

La herramienta que proponemos, además de cuantificar los estudios de ERM de una forma sencilla con alguno de los métodos más robustos, está ideada para su uso clínico comunicándose con el equipo de resonancia para traer los estudios de una forma automática. Además, brinda la posibilidad de cargar un estudio de IRM sobre el que localizar el volumen de ERM. Por último, se puede segmentar volumen estudiado permitiendo la separación entre los diferentes tejidos que forman el volumen de ERM. Según [14], este proceso es necesario para corregir los efectos de volumen parcial, entre los diferentes tipos de tejidos.

2. Algoritmos de Cuantificación

En esta herramienta se han implementado algoritmos de análisis en el tiempo. Esta clase de algoritmos permite la cuantificación de la señal evitando los efectos de truncado que aparecen en la transformada de Fourier de la señal. Este hecho permite una cuantificación más fiable de los datos medidos.

Dentro de estos algoritmos en el tiempo se pueden distinguir dos grandes familias:

La primera la componen los algoritmos denominados lineales. Este nombre es debido a que reducen el problema de la cuantificación, que es altamente no lineal, a un problema de sistemas lineal y después resuelven esta simplificación por con la ayuda del álgebra matricial. Esta clase de métodos de cuantificación, también denominados “cajas negras”, no permiten ninguna interacción por parte de usuario, siendo imposible decidir qué resonancias se quieren buscar. Además, el modelo que utilizan está definido *a priori*, sin poderse variar la información según el tipo de datos que se quieren analizar. Dentro de estos métodos destaca el denominado *Hankel Total Least Square* (HTLS) [15]. Tal y como se demuestra en [15] este método es el que mejor se comporta en aquellos casos en que la relación señal ruido es menor. Esta ventaja, con respecto al resto de los algoritmos de su clase, se basa en un mejor cálculo de las frecuencias y de las constantes de decaimiento que componen la señal. Una mejor determinación de estos dos parámetros produce una mejor cuantificación de las amplitudes de las señales que proporcionan la información sobre la concentración de las distintas sustancias.

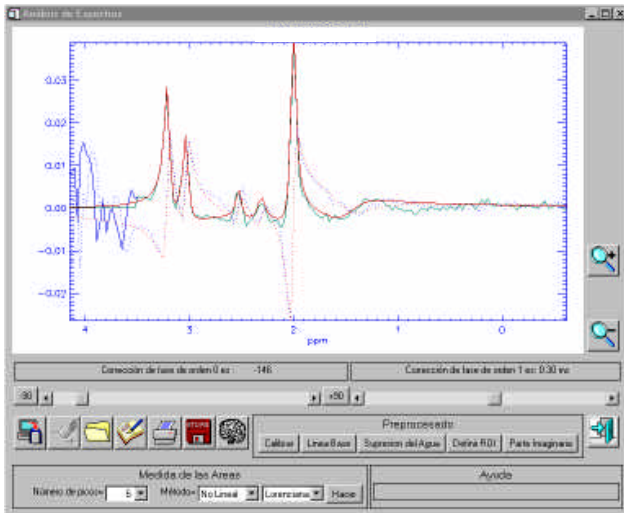
La segunda de estas grandes familias la componen los algoritmos no lineales, o también denominados de máxima verosimilitud. Esta clase de métodos de cuantificación no transforman el problema a un modelo lineal, sino que resuelven el problema tal y como está definido. Esta forma de actuar permite una mayor flexibilidad en la definición del modelo he incluso permite variar los datos de entrada en función de los datos a analizar. Esta variación va desde el modelo al que se quieren ajustar los picos de resonancia (lorenciana, gaussiana o voigt) hasta las relaciones que existen entre las distintas resonancias del acoplo. Este tipo de información se denomina *conocimiento a priori* de la señal. Dentro de esta clase de métodos de cuantificación se encuentra el VARPRO [16] y su evolución AMARES [17]. Las mayores diferencias entre estos dos métodos es la función que tienen que minimizar y el método de minimización empleado.

En el caso del algoritmo VARPRO la función que se tiene que minimizar es la diferencia que existe entre los datos y la proyección de estos datos sobre un proyector el cual varía ajustando solamente la frecuencia y factor de decaimiento de las resonancias. Esta función se denomina función de proyección variable. El método de minimización que emplea este algoritmo en el conocido algoritmo de Levenberg-Marquardt.

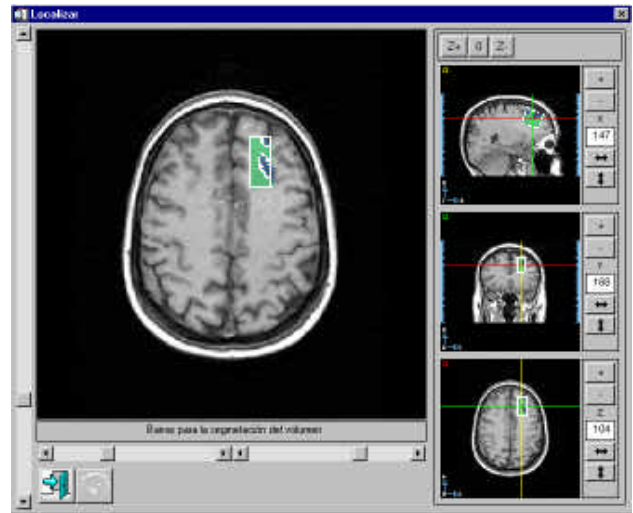
Por otra parte, en el caso del algoritmo AMARES la función a minimizar es la desviación estándar de los datos del estudio respecto al modelo (ecuación 2.1) donde a_k es la amplitud de la resonancia, d_k es el factor de decaimiento, f_k es la fase de la resonancia, f_k es la frecuencia de la resonancia e y_n es el valor de los datos adquiridos en cada instante t_n . Por otra parte, el método de minimización (*dn2gb*) que emplea es más robusto que el simple Levenberg-Marquardt que utiliza el algoritmo VARPRO. Esta forma de definir la función de coste permite una mayor libertad a la hora de definir las relaciones entre los picos de los acoplos, al igual que permite la inclusión sencilla de las desviaciones del modelo teórico que proponen las ecuaciones de Bloch.

$$G(a, d, f, \mathbf{f}) = \sum_{n=0}^{N-1} \left| y_n - \sum_{k=1}^K a_k e^{j f_k} e^{(-d_k + j 2 \pi f_k) t_n} \right|^2 \quad \text{e.2.1}$$

Además de estos dos métodos de cuantificación existen otros métodos que ayudan al procesado de la señal. Entre esta clase de métodos podemos encontrar el método de suprimir el agua por medio del método HSVD. Este algoritmo sirve para eliminar la señal del agua que está contaminando el espectro y, por tanto, el efecto que las colas de esta señal tienen en el resto del espectro. Este método realiza un ajuste de la señal a una combinación de resonancias por el método de HSVD y de todas ellas solamente se seleccionan aquéllas que se encuentran en la banda de frecuencias que se ha seleccionado. Por otra



a



b

Figura 3. a) Imagen de la apariencia de la herramienta de análisis de espectros en la que se puede observar que todas las funciones se encuentran a la vista facilitando su uso clínico. b) Apariencia de la parte de la interfaz que se encarga de localizar y segmentar la imagen que se encuentra dentro del volumen de ERM.

parte, se encuentra el denominado *ER-filter* [9], para la selección de las resonancias que se quieren estudiar eliminando el resto de la señal de tu espectro permitiendo un mejor ajuste de la zona de interés.

2.1. Método de Localización

Como se ha comentado anteriormente una de las principales ventajas de este programa es la posibilidad de localizar el volumen del espectro una vez se haya cuantificado el estudio. Para localizar el volumen se utiliza la información que se proporciona tanto en la cabecera de los datos del espectro como los datos de localización del volumen de imagen. Los datos del volumen de la imagen los obtenemos del formato DICOM de la imagen*. De los estudios de imagen se pueden obtener las coordenadas espaciales de uno de los vértices del volumen y los tres vectores directores del volumen. Con estos tres vectores directores se construye una matriz de cambio de base que transforma una coordenada del sistema de referencias de la máquina de resonancia al sistema de referencia del volumen de la imagen.

Por último, para establecer la angulación del volumen de ERM hay que tener cuidado con eliminar el efecto de la angulación del volumen de la imagen.

Una vez se ha localizado el volumen se puede pasar a una cuantificación del volumen que hay de las diferentes

* Tanto las coordenadas del espectro como las coordenadas de la imagen están referenciadas respecto al isocentro de la máquina de resonancia y sus valores son con respecto al sistema de coordenadas de la máquina.

estructuras que forman parte del volumen de ERM. Este hecho permite tener en cuenta el efecto que produce tener distintas estructuras dentro del volumen de interés.

3. Descripción de la herramienta

Esta herramienta ha sido implementada en un IDL (*Interface Data Language*). Este es un lenguaje que permite trabajar con matrices de una manera eficiente. Por otra parte, ofrece una gran variedad de rutinas que ayudan a la implementación de nuevos algoritmos de una forma sencilla.

Una de las principales características de esta herramienta de cuantificación es que todas las opciones disponibles, tanto de cuantificación como de preproceso, se encuentran a la vista, haciendo muy fácil el análisis de un estudio (Figura 3.a). Con respecto a la visualización, sólo consta de una ventana en la que se distinguen entre datos y ajustes por un código de colores. Además, se permite en todo momento ver la parte real e imaginaria de la señal representadas por diferente tipo de trazado. Esto permite una verificación visual del ajuste de los datos, o del tipo de supresión del agua que se va a realizar tanto en la parte real como en la parte imaginaria.

Además, como hemos comentado anteriormente, esta herramienta permite la localización del vóxel sobre un volumen de cortes axiales de la imagen. También permite la creación de máscara de segmentación, por medio de un sistema de umbralización del histograma del volumen de imagen y cuantificar que cantidad de cada uno de los tejidos se encuentra en el volumen estudiado. Este procedimiento permite correlacionar el efecto de la

composición del volumen de ERM con las intensidades de las distintas sustancias.

Por último, repasamos brevemente los pasos a seguir para procesar un señal de ERM con nuestra herramienta de análisis. El primer paso en el procesado de una señal es la eliminación, si fuera necesario, de la señal del agua. Para ello se selecciona la parte del espectro en la que se encuentra la señal de agua, por medio de la función Definir ROI, y posteriormente pulsa en la función Supresión del Agua.

A continuación, corregimos la fase de la señal y pasamos a la cuantificación. Para ello seleccionamos la zona del espectro que se desea analizar, con la función Definir ROI, el número de resonancias a cuantificar y elegimos el método a utilizar. Si escogemos el método HTLS basta con pulsar el botón Hacer y el programa dará el resultado de los picos encontrados. Por otra parte, si se elige el sistema No Lineal hay que seleccionar los picos de interés y en caso de haber los acoplamiento definir entre que picos se encuentra el acoplamiento. Posteriormente, el programa minimizará la ecuación 2.1 y mostrará los resultados de la cuantificación. En todo momento se pueden ver los datos del estudio y de la cuantificación pulsando en el botón de resultados.

Por último, para localizar el volumen se pulsa en el botón de localización y se carga el estudio de cortes axiales. El programa localizará automáticamente el volumen y dará una primera aproximación de la segmentación del volumen. Esta segmentación se puede corregir por medio de las barras deslizantes. Una vez se pulsa el botón salir (ver figura 3.b) se hará el recuento de las diferente estructuras que se pueden encontrar en el volumen.

Agradecimientos

Este trabajo ha sido financiado parcialmente por el III PRICIT (Comunidad de Madrid).

Referencias

- [1] J. G. Chen, H. C. Charles, D. P. Barboriak, and P. M. Doraiswamy, "Magnetic resonance spectroscopy in Alzheimer's disease: focus on N-acetylaspartate," *Acta Neurol Scand Suppl*, vol. 176, pp. 20-6., 2000.
- [2] H. Stefan, M. Feichtinger, E. Pauli, I. Schafer, K. W. Eberhardt, B. S. Kasper, P. Hopp, M. Buchfelder, J. Huk, and W. Paulus, "Magnetic resonance spectroscopy and histopathological findings in temporal lobe epilepsy," *Epilepsia*, vol. 42, pp. 41-6., 2001.
- [3] L. Rowland, J. R. Bustillo, and J. Lauriello, "Proton magnetic resonance spectroscopy (H-MRS) studies of schizophrenia," *Semin Clin Neuropsychiatry*, vol. 6, pp. 121-30., 2001.
- [4] A. L. Vance, D. Velakoulis, P. Maruff, S. J. Wood, P. Desmond, and C. Pantelis, "Magnetic resonance spectroscopy and schizophrenia: what have we learnt?," *Aust N Z J Psychiatry*, vol. 34, pp. 14-25., 2000.
- [5] M. Castillo and L. Kwok, "Clinical applications of proton magnetic resonance spectroscopy in the evaluation of common intracranial tumors," *Top Magn Reson Imaging*, vol. 10, pp. 104-13., 1999.
- [6] A. Lin, S. Bluml, and A. N. Mamelak, "Efficacy of proton magnetic resonance spectroscopy in clinical decision making for patients with suspected malignant brain tumors," *J Neurooncol*, vol. 45, pp. 69-81., 1999.
- [7] T. Tamiya, K. Kinoshita, Y. Ono, K. Matsumoto, T. Furuta, and T. Ohmoto, "Proton magnetic resonance spectroscopy reflects cellular proliferative activity in astrocytomas," *Neuroradiology*, vol. 42, pp. 333-8., 2000.
- [8] I. Marshall, S. D. Bruce, J. Higinbotham, A. MacLulich, J. M. Wardlaw, K. J. Ferguson, and J. Seckl, "Choice of spectroscopic lineshape model affects metabolite peak areas and area ratios," *Magn Reson Med*, vol. 44, pp. 646-9, 2000.
- [9] S. Cavassila, B. Fenet, A. v. d. Boogaart, C. Rémy, A. Briguet, and D. Graveron-Demilly, "ER-filter: A Preprocessing Technique for Frequency-selective Time-domain Analysis," *Magn Reson Anal*, pp. 87-92, 1997.
- [10] A. Diop, A. Briguet, and D. Graveron-Demilly, "Automatic in vivo NMR data processing based on an enhancement procedure and linear prediction method," *Magn Reson Med*, vol. 27, pp. 318-28, 1992.
- [11] L. Vanhamme, R. Fierro, S. V. Huffel, and R. d. Beer, "Fast Removal of Residual Water in Proton Spectra," *J Magn Reson*, pp. 189-194, 1998.
- [12] *El programa PERCH es accesible en: <http://www.uku.fi/perch.html>.*
- [13] A. Naressi, C. Couturier, J. M. Devos, M. Janssen, C. Mangeat, R. de Beer, and D. Graveron-Demilly, "Java-based graphical user interface for the MRUI quantitation package," *Magma*, vol. 12, pp. 141-52., 2001.
- [14] Y. Wang and S. J. Li, "Differentiation of metabolic concentrations between gray matter and white matter of human brain by in vivo 1H magnetic resonance spectroscopy," *Magn Reson Med*, vol. 39, pp. 28-33, 1998.
- [15] S. V. Huffel, H. Chen, C. Decanniere, and V. Hecke, "Algorithm for Time-Domain NMR Data Fitting Based on Total Least Squares," *J. Magn Reson*, pp. 228-237, 1994.
- [16] J. W. C. v. d. Veen, R. d. Beer, P. R. Luyten, and D. v. Ormondt, "Accurate Quantification of In Vivo P NMR Signals using the Variable Projection Method and Prior Knowledge," *Magn Reson Med*, vol. 6, pp. 92-98, 1988.
- [17] L. Vanhamme, A. v. d. Boogaart, and S. v. Huffel, "Improved Method for Accurate and Efficient Quantification of MRS Data with Use of Prior Knowledge," *J. Magn Reson*, pp. 35-43, 1997.

Dirección:

Manuel Desco Menendez
Dpto. de Medicina y Cirugía Experimental
Hospital General Gregorio Marañón
C/ Maiquez 9
Tlf. 91 586 66 78
desco@mce.hggm.es