

Michał Staniszewski, Andrzej Polański

Politechnika Śląska w Gliwicach

***Metody przetwarzania spektroskopii
rezonansu magnetycznego
skutecznym narzędziem diagnostycznym***

***Preprocessing techniques of magnetic resonance
spectroscopy as a effective diagnostic tool***

Key words: *magnetic resonanse spectroscopy, diagnostic tool, preprocessing techniques*

Wprowadzenie

Zdrowie i medycyna są dziedzinami najbardziej kluczowymi, w momencie kiedy niektóre choroby pojawiają się, a inne, niezwykłe od dziesięcioleci, w dalszym ciągu zbierają swoje żniwo, liczone w tysiącach ofiar. Jedną z najcięższych chorób dzisiejszych czasów jest nowotwór. Podstawą skutecznego leczenia nowotworów jest szybka diagnostyka, która opiera się na badaniach mających na celu rozpoznanie chorób. Do jednej z metod zalicza się obrazowanie oraz spektroskopia rezonansu magnetycznego. Główną zaletą tej metody polega na tym, że jest bezinwazyjna i nie wymaga ingerencji chirurgicznej. O ile obrazowanie rezonansu magnetycznego potrafi zlokalizować potencjalny nowotwór to spektroskopia rezonansu magnetycznego daje szczegółowe informacje na temat składu biochemicz-

nego poszczególnych metabolitów. Aparaty rezonansu magnetycznego są stosowane w szpitalach na terenie całego Województwa Śląskiego, więc nic nie stoi na przeszkodzie by opracować oprogramowanie będące alternatywą dla komercyjnych. Dostarczy to narzędzie, dzięki któremu lekarze i naukowcy będą mogli jeszcze skuteczniej diagnozować nowotwory. Prowadzone badania są ściśle związane z diagnostyką obrazową i obrazowaniem medycznym wykorzystującym jądrowy rezonans magnetyczny NMR oraz spektroskopię, czyli analizę widm NMR. Obrazowanie medyczne oraz spektroskopia NMR jest jednym z zagadnień, które wchodzi w skład inżynierii biomedycznej a tym samym zawiera się w jednym z kluczowych obszarów technologicznych „Technologie medyczne (ochrona zdrowia)” oraz grupie technologii składowej „technologie inżynierii medycznej” zawartej w programie rozwoju Województwa Śląskiego. Tym samym ma niebagatelny wpływ na życie oraz na jakość życia społeczeństwa [*Strategia rozwoju województwa śląskiego „Śląskiego 2020”, 2010*].

Techniki diagnostyczne oparte na rezonansie magnetycznym w odróżnieniu od innych metod stosowanych w medycynie (np. promieni rentgenowskich czy też biopsji) są całkowicie nieinwazyjne oraz nieszkodliwe dla ludzkiego organizmu. NMR jest zjawiskiem bazującym na magnetycznych właściwościach jąder atomowych, które pod wpływem szybkich zmian pola magnetycznego mogą pochłaniać i rejestrować energię elektromagnetyczną. Magnetyczny rezonans jest często stosowany dla jąder atomowych wodoru (choć nie tylko), które są obecne w cząsteczkach wody. Prawie w każdej tkance ludzkiego organizmu można zaobserwować cząsteczkę wody, jednak w różnych proporcjach. Taka właściwość daje możliwość rejestracji zmian sygnału rezonansowego pochodzącego od atomu wodoru.

Prace badawcze nad poprawą jakości technik przetwarzania końcowego spektroskopii rezonansu magnetycznego polegają na analizie i modyfikowaniu procesów, technik i metod działania, które prowadzą do zwiększenia efektywności wykorzystania zasobów. Obrazowanie medyczne oraz spektroskopia rezonansu magnetycznego to grupa badań na pograniczu radio-

logii i medycyny nuklearnej, przy zastosowaniu nowoczesnych i innowacyjnych rozwiązaniach technicznych i informatycznych.

Prof. Jan Lubiński, reprezentujący Polską Platformę Technologiczną Innowacyjnej Medycyny Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie podczas posiedzenia sejmowej komisji innowacyjności i nowoczesnych technologii przedstawił wyniki badań OBOP, które wykazały, że 65 proc. Polaków uważa medycynę i opracowywanie nowych leków za najważniejszy obszar badań. 82 proc. ankietowanych chce, żeby rząd wspierał pozytywnie nowe terapie.

Modelowanie sygnału spektroskopii rezonansu magnetycznego

Metody oparte na magnetycznym rezonansie jądrowym są obecnie szeroko stosowane jako techniki badawcze oraz diagnostyczne w chemii oraz medycynie. Do jednych z głównych zastosowań należy identyfikacja leków, szczepionek oraz określenie ich czystości. Techniki NMR są bardzo dokładne i precyzyjne przez co może być stosowane jak standardowa chromatografia z tą różnicą, że nie jest potrzebna żadna dodatkowa obróbka chemiczna oraz użycie wzorców.

NMR jest fizyczną podstawą do dwóch głównych metod stosowanych w dzisiejszej diagnostyce: obrazowania rezonansu magnetycznego (ang. *Magnetic Resonance Imaging*, w skrócie MRI) oraz spektroskopii rezonansu magnetycznego (ang. *Magnetic Resonance Spectroscopy*, w skrócie MRS). Pierwsza z metod, MRI, daje szczegółową wizualizację wewnętrznej struktury w postaci przekrojów a nawet obrazu trójwymiarowemu, dzięki której w medycynie można odróżnić tkankę patologiczną od zdrowej, natomiast MRS jest w stanie określić dokładny skład biochemiczny badanego fragmentu. Główna różnica polega na tym, iż MRI pomaga w głównej mierze w zlokalizowaniu tkanki nowotworowej w ludzkim organizmie, podczas gdy MRS potrafi stwierdzić jak bardzo agresywna jest badana tkanka nowotworowa.

Sygnał rejestrowany na cewce odbiornika współczesnych skanerów NMR jest nazywany zanikiem swobodnej precesji (ang. *Free Induction De-*

caj, w skrócie FID) i zawiera wszystkie częstotliwości rezonansowe jąder próbek. Wynikowy sygnał NMR jest zbudowany z dwóch części – rzeczywistej oraz urojonej FID, który pochodzi odpowiednio z komponenty x i y wektora magnetyzacji, który obraca się wokół osi z . W tym przypadku notacja zespolona została użyta w celu matematycznego opisu sygnału. Część rzeczywista oraz urojona FID zależy od siebie jak sinus i cosinus z uwagi na obracający się wzdłuż osi z wektor magnetyzacji M . FID jest opisany przez 4 główne parametry – sygnał zanika eksponencjalnie zgodnie ze stałą czasową nazywaną czasem relaksacji T_2 , ma amplitudę A , częstotliwość oscylacji oraz początkową fazę, która odpowiada pozycji wektora M na samym początku [Gunther, 1992].

FID jest reprezentacją sygnału w dziedzinie czasu. Dla pojedynczego protonu sygnał będzie się składał z pojedynczej sinusoidy, opisanej przez parametry podane wcześniej, która zanika w czasie z konkretną częstotliwością odpowiadającą przesunięciu chemicznemu danego protonu. W przypadku pojedynczego protonu problem wydaje się być trywialny, jednak jeżeli w sygnale dostrzegamy protony z różnym przesunięciem chemicznym to wtedy FID składa się z sumy zanikających sinusoid, które mają różne amplitudy i częstotliwości, co w rezultacie wpływa na niezwykłość wyniku. Aby zmierzyć się z tym problemem zostało zaproponowane alternatywne spojrzenie na sygnał NMR. Zamiast odczytywania danych zawartych w sygnale FID tworzy się widmo reprezentujące komponenty w sygnale jako funkcja częstotliwości. Konwersja danych z FID w dziedzinie czasu na widmo w dziedzinie częstotliwości odbywa się za pomocą matematycznej operacji zwanej transformacją Fouriera (ang. *Fourier Transformation*, w skrócie FT). FT używane w tym przypadku odpowiada korelacji pomiędzy jedną funkcją w dziedzinie czasu oraz kolejną w dziedzinie częstotliwości. Dzięki tej operacji FID jest dekomponowany na pojedyncze oscylujące komponenty a w rezultacie można otrzymać widmo, na którym komponenty mają odpowiadające wartości amplitud i pozycji na osi częstotliwości.

Model FID może zostać uzyskany dzięki zastosowaniu metody rozkładu według wartości osobliwych (ang. *Singular Value Decomposition*, w skrócie SVD) opartej na danych ułożonych w postaci macierzy Hankela. Dzięki temu rozkładowi można otrzymać parametry opisujące każdą składową sygnału. [Pijnappel, Van Den Boogaart, de Beer, Van Ormondt, 1992: 122-134].

Techniki przetwarzania sygnału

Wskutek licznych ograniczeń wynikających z niedoskonałości skanera NMR, jakość danych jest bardzo często niewystarczająca do dalszej analizy. W przypadku użycia danych jako narzędzia diagnostycznego konieczne jest wprowadzenie kilku technik, które są nazywane technikami przetwarzania wstępnego (ang. *pre-processing techniques*, jeżeli przetwarzanie jest rozumiane jako analiza sygnału cyfrowego, komputerowego) lub przetwarzania końcowego (ang. *post-processing techniques*, w przypadku rozumienia przetwarzania jako samego badania NMR), gdzie oba nazewnictwa są stosowane zamiennie. Niska wartość współczynnika sygnał do szumu (ang. *signal to noise ratio*, w skrócie SNR), której powodem są liczne ograniczenia procedury pomiarowej, takie jak niski poziom stężenia metabolitów, ograniczony czas pomiaru, czy nawet poruszanie się pacjenta w skanerze, powodują analizę danych trudniejszą. Stąd też zastosowanie metod przetwarzania, które są dostosowane do przyczyn powstawania niedoskonałości i wykonywane po zakończeniu pomiaru.

Część z metod jest już dostępna w skanerach, jednak w dalszym ciągu konieczne jest numeryczne poprawienie jakości sygnału. W przypadku MRS przetwarzanie sygnału odbywa się zarówno po stronie FID, w dziedzinie czasu, jak również na widmie, po transformacji Fouriera z uwagi na fakt, iż transformacja Fouriera może zostać zastosowana w obu kierunkach. Oznacza to, że również widmo może zostać przekształcone do FID bez straty informacji. Należy pamiętać, iż nie zawsze należy stosować wszystkie metody przetwarzania, dlatego wcześniej analizuje się sygnał pod kątem występowania zakłóceń [Jiru, 2008: 202-217].

Kształt widma widoczny w widmie po zastosowaniu transformacji Fouriera może okazać się różny od tego oczekiwanego. Początek sygnału FID, a będąc bardziej precyzyjnym początkowy punkt sinusoidy FID w domenie czasu jest nazywany fazą lub przesunięciem fazowym, która wpływa bezpośrednio na kształt widma. Błąd w fazie, który zaburza ostateczny wynik wpływa na wszystkie możliwe kąty, również pomiędzy częścią absorpcyjną a dyspersyjną FID. Aby uzyskać pożądaną fazę równą 0 stopni po transformacji Fouriera, sygnał musi zostać skorygowany. Jak to już zostało wspomniane surowy sygnał składa się z części rzeczywistej oraz części urojonej dla każdego punktu w dziedzinie czasu lub dziedzinie częstotliwości. W idealnym przypadku, w momencie braku błędu w fazie, przesunięcie fazowe jest równe 0 stopni co oznacza, iż część rzeczywista staje się absorpcyjna, a kształt widma jest czytelny. W rzeczywistości widmo jest obciążone błędem w fazie w różnych proporcjach. Korekcję fazy wykonuje się poprzez policzenie liniowej kombinacji części rzeczywistej oraz urojonej FID. Matematycznie odpowiada to sumie dwóch iloczynów, które odzwierciedlają obrót dwóch prostopadłych wektorów pochodzących z części rzeczywistej i urojonej FID. Głównym problemem w tym przypadku jest znalezienie jednego kąta, który wpłynie na poprawę widma. Operacja ta może zostać wykonana manualnie, przy pomocy operatora lub automatycznie, co jest wyzwaniem numerycznym [Chen, Weng, Goh, Garland, 2002: 164-168].

Podstawy linii widma bardzo często nie tworzą płaskiej i poziomej linii, które w idealnym przypadku taką powinny tworzyć, reprezentując zerową intensywność. Wspomniane tło znajdujące się w widmie jest nazywane linią bazową i pochodzi od uśrednione szumu zawartego w widmie. Główną przyczyną zakłóceń linii bazowej jest niedoskonałość sprzętu, ponieważ niepoprawne dane są generowane na początku FID w momencie, w którym urządzenie wciąż odtwarza sygnał. Stąd też linia bazowa sygnału może zostać rozpoznana jako szybko zanikająca komponenta na początku FID. Problem zakłócenia linii bazowej może być bardzo poważny w przypadku

analizy widma pod kątem estymacji pól pod powierzchnią. Korekcja linii bazowej polega na usunięciu tła znajdującego się w sygnale. Do tej pory powstało kilka metod korekcji, a najbardziej popularną jest analiza okienkowa, polegająca na wyszukiwaniu i łączeniu lokalnych minimów, a następnie odjęciu od bazowego sygnału.

Bardzo często końcowy wynik sygnału NMR jest zakłócony przez zjawisko tzw. prądów wirowych (ang. *eddy currents*), które występuje podczas samego procesu pomiarowego wskutek szybkich i częstych zmian pól magnetycznych. Prądy wirowe wprowadzają dodatkowe pola magnetyczne, zależne od czasu, które oddziałują na końcowy wynik. Część skanerów wprowadza dodatkową korekcję prądów wirowych już na etapie sprzętowym, co poprawia w pewien sposób jakość sygnału, jednak w większości przypadków stosuje się techniki eliminujące ten problem po stronie programowej. Jednym z najbardziej znanych podejść do korekcji jest użycie referencyjnego sygnału FID przed i po supresji wody. Przyjmuje się, iż sygnał FID przed supresją wody jest obciążony błędem wynikającym z prądów wirowych, a sama korekcja polega na odjęciu od fazy sygnału po supresji wody fazy sygnału przed supresją wody. Prądy wirowe mają głównie wpływ na fazę sygnału oraz w konsekwencji na dalszą analizę sygnału [Klose, 1990: 26-30].

Na początku można założyć, iż sygnał rejestrowany w skanerze NMR zawiera jedynie dane. Tak się dzieje jeżeli parametry badania zostaną dobrane dokładnie oraz w momencie kiedy badanie nie podlega żadnym zakłóceniom. W rzeczywistości sygnał będzie jednak zaburzony przez losowy szum różnego stopnia, który wpływa na wynik w postaci artefaktów, niskiego współczynnika sygnał/szum SNR, niechcianych komponentów oraz ograniczonej rozdzielczości. W takim przypadku widmo może zostać pomnożone przez funkcję o sprecyzowanym kształcie lub po prostu jej odpowiednik w dziedzinie czasu, który jest nazywany filtrem. Taki proces filtrowania jest również często nazywany apodyzacją (ang. *apodisation*) lub okienkowaniem (ang. *windowing*). Istnieje wiele dostępnych filtrów oraz metod prowadzących do odszumiania widma. Filtrowanie może dać korek-

cję sygnału, jednak z drugiej strony w większości przypadków stosuje się jeden filtr lub metodę w zależności od stopnia zaburzenia. Istnieje również pewne ryzyko tej metody, która w przypadku zbyt dużego odsumienia sygnału może doprowadzić do usunięcia potrzebnych informacji zawartych w sygnale [Cadzow, 1998: 49-62].

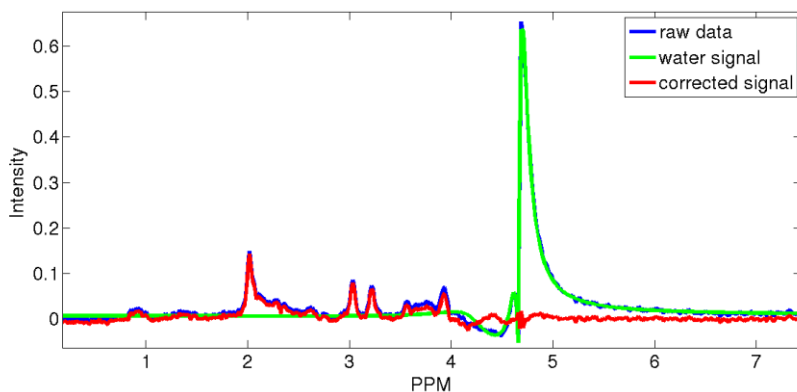
Sygnał NMR jest zakłócony przez różne elementy, jak to zostało już wcześniej opisane. Artefakty, które mogą być widoczne w sygnale są związane z siłą sygnału, przez co nawet małe zmiany mogą mieć wpływ na końcowy wynik poprzez zniekształcenie kształtu i wysokości poszczególnych komponentów. Możliwość usuwania poszczególnych komponentów ale również grupy sygnałów może mieć wpływ na poprawę jakości. Dodatkowo taki zabieg może mieć wpływ na redukcję złożoności sygnału a w rezultacie wpłynąć na poprawę dokładności parametrów sygnału. Dobrym przykładem komponentu, który wpływa na pozostałe wartości jest sygnał wody [Vanhamme, Fierro, Van Huffel, de Beer, 1997: 197-203].

Prezentacja i analiza wyników

Dane, które są analizowane podczas prowadzonych badań pochodzą z Instytutu Onkologii w Gliwicach. W początkowej fazie metody przetwarzania są testowane na danych pochodzących z fantoma, w którym znany jest skład oraz proporcja zawartych metabolitów. Dzięki temu znane są stosunki poszczególnych składników oraz można skutecznie testować wpływ metod przetwarzania. Poniżej na rysunku 1 został zaprezentowany wpływ jednej z metod przetwarzania – usunięcia resztkowego sygnału wody. Woda jest dominującym sygnałem w widmie wodorowym i brak jej usunięcia może wpłynąć na kształt widma.

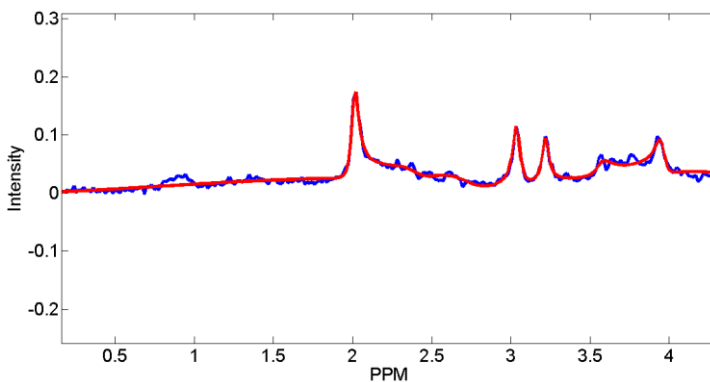
Kolejnym krokiem po prawidłowym przetworzeniu sygnału jest identyfikacja komponentów i metabolitów oraz analiza ilościowa. Wszelka zmiana w stężeniach metabolitów może dać informację diagnostykom o potencjalnych zmianach chorobowych. Identyfikacja polega na konstrukcji bazowego zbioru a następnie dopasowanie do sygnału widma.

Rys. 1 Wpływ usunięcia sygnału wody na widmo



Przykład identyfikacji dla kilku podstawowych metabolitów (NAA, CR, CHO i INS) jest widoczny na rysunku 2.

Rys. 2. Identyfikacja poszczególnych komponentów w widmie



Podsumowanie i wnioski

Badanie rezonansem magnetycznym jest na Śląsku powszechnie stosowane. Co raz większa ilość podmiotów jest wyposażona w odpowiednią aparaturę. Analiza widma NMR pozwala na szybszą diagnostykę chorób nowotworowych co powoduje, że zapotrzebowanie na narzędzie analizy i przetwarzania widm jest duże z uwagi na skuteczniejszą diagnozę. Przewidywane wyniki mogą być wykorzystywane przez lekarzy, ale również podmioty zajmujące się analizą widm NMR pod kątem identyfikacji i wpływu poszczególnych metabolitów na choroby nowotworowe. Kluczem do poprawnej analizy i diagnostyki jest poprawne przetworzenie badanego sygnału, które może zostać przeprowadzone dzięki zastosowaniu technik i metod przedstawionych w artykule.

Podziękowania

Praca została częściowo sfinansowana przez projekt BK-515/rau2/2013/9 „Rozwój metod korygowania widma rezonansu magnetycznego”

Praca została częściowo sfinansowana przez projekt POIG.02.03.01-24-099/13, grant: „GCOnil - Upper-Silesian Center for Scientific Computation”.

Summary

Magnetic resonance spectroscopy is currently used as a diagnostic tool in current medicine and chemistry. Effective read of spectrum can give scientists information concerning biochemical composition of researched tissue. Method is non-invasive technique which provides details of metabolic changes in selected tissues. Due to number of limitations, quality of data obtained in spectroscopy is very often insufficient and methods of preprocessing are introduced. Such approach can be reached by application of singular value decomposition on data arranged in Hankel matrix. HSVD method can be used in preprocessing techniques and in further analysis of metabolites.

Literatura

- [1] *Strategia rozwoju województwa śląskiego „Śląskiego 2020”*, Katowice, luty 2010 r. <<http://www.slaskie.pl/zalaczniki/2010/02/24/1267017716/1267017953.pdf>>
- [2] Gunther, H. 1992. *NMR SPECTROSCOPY Basic Principles, Concepts, and Applications in Chemistry*. John Wiley Sons, XIIIIV.
- [3] Pijnappel, W. W. F., Van Den Boogaart, A., de Beer, R., and Van Ormondt, D. 1992. *SVD-Based Quantification of Magnetic Resonance Signals*. *Journal of Magnetic Resonance*, vol. 97.
- [4] Jiru, F. 2008. *Introduction to post-processing techniques*. *European Journal of Radiology*, vol. 67.
- [5] Chen, L., Weng, Z., Goh, L., Garland, M. 2002. *An efficient algorithm for automatic phase correction of NMR spectra based on entropy minimization*. *Journal of Magnetic Resonance* vol. 158.
- [6] Klose, U. 1990. *In vivo proton spectroscopy in presence of eddy currents*, *Magn. Reson. Med.*, vol. 14.
- [7] Cadzow, J. A. 1988. *Signal Enhancement – A Composite Property Mapping Algorithm*. *IEEE Transactions on Acoustic Speech and Signal Processing* vol. 36, pp. 49 – 62.
- [8] Vanhamme, L., Fierro, R., Van Huffel, S., de Beer, R. 1997. *Fast removal of residual water in proton spectra*. *Journal of Magnetic Resonance*, vol. 132(2).