

O método de diagonalização na base de Krilov como ferramenta para processamento de sinais de Espectroscopia por Ressonância Magnética

Krylov Basis Diagonalization Method as a tool for Magnetic Resonance Spectroscopy signal processing

Cíntia M. P. Silva, Fernando F. Paiva, Edson L. G. Vidoto, Cláudio J. Magon e Alberto Tannús

CIERMag – Centro de Imagens e Espectroscopia *in vivo* por Ressonância Magnética, Departamento de Física e Ciência Interdisciplinar, Instituto de Física de São Carlos, Universidade de São Paulo (USP) – São Carlos (SP), Brasil.

Resumo

Neste trabalho, propomos o uso do formalismo do Método de Diagonalização na Base de Krilov (KBDM) como uma alternativa a Transformada de Fourier (FT) para processar dados de Espectroscopia por Ressonância Magnética (MRS). O KBDM é numericamente mais efetivo para análise de sinais truncados, e tem diversos recursos que possibilite remover picos de forma mais eficiente, como por exemplo, o pico residual da água. Como resultados preliminares, o formalismo foi avaliado com um *phantom* que simulava o ambiente bioquímico do cérebro humano, em respeito às relações de concentrações molares dos metabólitos. Com praticamente nenhuma perda de resolução, conseguimos truncar o sinal em 4% do seu tamanho original, além de remover eficientemente o pico residual da água. Como perspectivas animadoras deste trabalho, esperamos a introdução do KBDM como uma técnica eficiente e coadjuvante ao Imageamento de Ressonância Magnética funcional (fMRI), auxiliando estudos de funções cerebrais, em sequências de MRS para identificar uma rápida variação das linhas associadas às atividades metabólicas dos cérebros.

Palavras-chave: espectroscopia de ressonância magnética, processamento de sinais assistido por computador, análise de Fourier, imagem por ressonância magnética.

Abstract

In this study, we propose the use of the Krylov Basis Diagonalization Method (KBDM) formalism as an alternative to the Fourier Transform (FT) to process the data from the Magnetic Resonance Spectroscopy (MRS). KBDM is numerically more effective and resourceful for the analysis of truncated signals, which allows the removal of peaks more efficiently, such as residual water peak. As preliminary results, the formalism was evaluated using a phantom which simulated a biochemical human brain with respect to the molar concentration relations of the metabolites. With a no loss of resolution, we could truncate the signal in 4% of its original size, in addition to effectively removing residual water peaks. Exciting prospects from this work include the introduction of KBDM as an efficient and adjuvant technique to functional Magnetic Resonance Imaging (fMRI), for studying the brain functions, in MRS sequence to identify rapid variation in spectroscopic lines associated to metabolic activities in the brain.

Keywords: magnetic resonance spectroscopy, computer-assisted signal processing, Fourier analysis, magnetic resonance imaging.

Introdução

Apesar da popularidade e robustez do formalismo de Fourier, existem situações em que a análise espectral dos dados no domínio do tempo pode se tornar uma tarefa árdua. Exemplo disso pode ser encontrado em alguns experimentos de Ressonância Magnética (RM) de sistemas biológicos em que os tempos de relaxação transversais (T2) dos tecidos envolvidos são muito curtos, o que demanda a aquisição direta dos sinais de *Free Induction Decay* (FID), devido ao

fato da aquisição de ecos de *spin* se tornar impraticável¹. Nesses casos, os sinais com T2, comparáveis ao “tempo morto” do espectrômetro, geram espectros com anomalias de fase e intensidades relativas, introduzidas pela perda da informação nos primeiros instantes da ocorrência do FID.

Outro exemplo típico pode ser encontrado em experimentos *in vivo* de espectroscopia por Ressonância Magnética (MRS), nos quais são detectados diversos grupos multipletos não resolvidos que resultam em formas de linhas complexas com considerável sobreposição

Autor correspondente: Cíntia Maira Pereira da Silva – Centro de Imagens e Espectroscopia *in vivo* por Ressonância Magnética (CIERMag), Instituto de Física de São Carlos, Universidade de São Paulo (IFSC-USP) – Avenida Trabalhador são-carlense, 400 – CEP: 13566-590 – São Carlos (SP), Brasil – E-mail: cintiamairas@gmail.com

espectral. Nesse caso, a resolução espectral adequada exige experimentos com tempos de aquisição longos, o que se torna incompatível com determinadas aplicações, como por exemplo, a avaliação da evolução temporal da concentração dos metabólitos em resposta a estímulos.

Para tentar solucionar esses problemas, alguns métodos foram propostos, dentre os quais podemos citar o Método de Diagonalização na Base de Krilov (KBDM). O KBDM é um método paramétrico não linear que permite que sinais que variam no tempo tenham suas componentes determinadas a partir de um processo de *fitting*². Quando comparado com métodos que utilizam formalismo matemático equivalente, o KBDM possui a vantagem de não demandar nenhum parâmetro de entrada, o que o torna menos suscetível à interferência humana, reduzindo, assim, as possibilidades de erro. Por ser um algoritmo de *fitting*, outra vantagem do KBDM é que ele não é limitado pelo Princípio de Incerteza da Transformada de Fourier (FT), ou seja, a resolução espectral não é determinada exclusivamente pela amostragem do sinal³.

O presente estudo teve como principal objetivo demonstrar a viabilidade do processamento de dados de espectroscopia por RM utilizando o KBDM, enfatizando duas características importantes do método: a habilidade de lidar com sinais truncados e a eficiência na remoção de sinais com características específicas, como o pico residual da água, por exemplo, que claramente pode comprometer a análise precisa dos dados.

As perspectivas futuras que decorrerão dos resultados deste trabalho incluem a introdução da técnica MRS como coadjuvante à imagem funcional por ressonância magnética (fMRI) para o estudo da função cerebral e a complementação da informação obtida pelos algoritmos convencionais de processamento de dados de MRS.

Material e Métodos

Para avaliar a eficácia do método de processamento, bem como ilustrar algumas de suas características, foram realizados alguns experimentos *in vitro* com *phantoms*, desenvolvidos especificamente para o presente trabalho, utilizando soluções contendo os principais metabólitos cerebrais. O *phantom* foi feito a partir de um tarugo de PVC, com um volume interno oco e esférico (onde foi colocada a solução), e superfície externa cilíndrica. A solução, que simula o ambiente bioquímico proporcionado pela presença de metabólitos no cérebro, foi feita com os seguintes metabólitos:

- Creatina (anidro e acima de 98% de pureza);
- Glutamato (99% de pureza);
- Cloreto de Colina (mais de 98% de pureza);
- Ácido N-acetil aspartato (com pureza maior que 99%);
- Mio-Inositol (com pureza maior que 99%).

Na literatura, encontra-se inúmeros estudos sobre a distribuição regional dos metabólitos cerebrais e comparações entre estes estudos. Baseando-se em um estudo comparativo⁴, foram adotadas as relações de proporção

entre os valores das concentrações molares presente na matéria cinzenta do lóbulo parietal humano em um campo de 2.0 T⁵, como expõe a Tabela 1. A escolha pela região parietal do córtex é justificada pela alta frequência de estudos funcionais neste lóbulo. Muito embora as relações entre as concentrações encontradas no cérebro tenham sido respeitadas, para os testes iniciais, foram utilizadas concentrações absolutas de cada metabólito cinco vezes maiores que a presente no cérebro. Isso foi feito para maximizarmos a relação sinal-ruído obtida. Além dos metabólitos, uma solução tampão composta por Na₂HPO₄ e NaH₂PO₄ foi utilizada para estabilizar o pH. Dois marcadores, HCOONa e DSS, foram adicionados à solução para servir como referência espectral, afinal, essas substâncias dão origem a picos no espectro de RM de prótons, nos desvios químicos de 8.44 ppm e 0 ppm, respectivamente.

Todos os experimentos foram realizados em um magneto supercondutor de 2 Tesla da *Oxford Instruments*, modelo 85310HR, que opera em conjunto com um espectrômetro Avance III, da Bruker. Para aquisição dos dados, foram utilizados os *softwares* padrões do equipamento: Paravision 5.1 e TopSPIN.

Para todas as aquisições de dados, foi aplicada uma sequência de pulsos do tipo PRESS (*Point-Resolved Spectroscopy Sequence*)⁶ de *voxel* único, com TE/TR = 30/3.000ms. Esses valores foram otimizados para garantir a boa visualização dos metabólitos com T2 curto, além de garantir uma relaxação suficiente do sinal entre as subseqüentes aquisições. Todos os dados foram adquiridos utilizando um *voxel* de 12x12x12 mm³ e o sinal foi obtido com 2.048 pontos, com largura de banda de 2000 Hz e 128 médias. O ajuste de *shimming* foi feito através da rotina *MapShim* do aparelho, que faz o *shimming* automaticamente com base em uma configuração previamente feita pelo o usuário. A sequência PRESS foi combinada com pulsos de RF de supressão de volume externo, e a supressão do sinal da água foi feita utilizando a técnica VAPOR (*variable power and optimized relaxation delays*). Para garantir um melhor resultado, foram feitos ajustes finos, manualmente, nos pulsos responsáveis pela saturação da água, para cada experimento.

Todos os sinais de FID foram processados utilizando FT, e KBDM utilizando o Origin 8.5.1 (*OriginLab*, Wellesley Hills, Massachusetts, EUA). O processamento utilizando o KBDM foi realizado com auxílio de um plug-in implementado localmente em linguagem C e Fortran, no ambiente *Code Builder* do próprio Origin e aprimorado posteriormente⁷.

Tabela 1. Concentrações molares dos metabólitos para a matéria cinzenta do lóbulo parietal humano em um campo de 2.0⁵.

Metabólitos	Cr	NAA	Cho	M-Ins	Glu	Gln
Concentração Molar (mM)	6,5	8,2	1,10	4,3	8,2	3,8
Erro (mM)	0,6	0,8	0,14	0,7	1,1	1,4

Resultados

A Figura 1 mostra um espectro de MRS típico, obtido a partir do *phantom* desenvolvido. Nele é possível visualizar todos os picos dos principais metabólitos cerebrais incluídos na construção do *phantom*. Muito embora tenha sido utilizada uma técnica para supressão do sinal da água, é possível notar claramente um sinal residual ao redor de 4.7 ppm, que se apresenta muito maior que o sinal dos metabólitos de interesse. Esse sinal residual compromete a adequada avaliação dos metabólitos de interesse, uma vez que dado sua largura, o mesmo se sobrepõe aos sinais dos metabólitos mais próximos.

Submetemos, então, esse sinal ao processamento utilizando o KBDM. Como resultado, obtivemos uma lista composta por quatro parâmetros (amplitude, frequência, fase inicial e T2') para cada lorentziana encontrada pelo algoritmo. Os valores obtidos para as amplitudes dos picos e os respectivos desvios químicos estão mostrados na Figura 2.

Uma análise da distribuição das amplitudes dos picos ao longo dos diversos desvios químicos demonstra que, em torno de 4.7 ppm, encontramos picos com até duas ordens de grandeza maiores que a maior parte dos picos remanescentes. Isso é, consistente com o que se pode notar através da análise do espectro mostrado na Figura 1, que sugere que esses pontos em 4.7 ppm sejam de fato componentes do pico residual da água. Utilizando um processo que chamamos de edição da lista de parâmetros, removemos os picos mostrados em detalhe da Figura 2 do sinal original. O resultado dessa operação pode ser visto na Figura 3.

Como é possível observar, o processo de remoção do pico da água a partir da seleção dos picos obtidos pelo método KBDM é bastante eficiente. É importante notar que todas as componentes do sinal remanescente da água foram removidas, sem que o sinal de interesse fosse comprometido. Como resultado, a distorção gerada pela cauda do pico da água nos metabólitos mais próximos de 4.7 ppm também foi removida, e a linha de base do espectro processado não apresenta nenhuma distorção que possa comprometer a adequada análise espectral do dado.

A Figura 4 mostra o FID complexo obtido após a remoção do sinal residual da água. Nela, estão mostradas as componentes reais e imaginárias do sinal experimental pós-processado. Verifica-se que o nível de ruído presente nesse sinal pós-processado já está bastante reduzido, graças às possibilidades de truncamento do sinal a partir da posição na qual a relação sinal-ruído se torna menor do que 10^{-2} . Esse sinal foi utilizado para demonstrar outra característica importante do processamento utilizando método KBDM: a habilidade de lidar com sinais truncados. Para tal, foram realizados diversos processamentos, utilizando diferentes números de pontos, conforme especificado na própria Figura 4. Inicialmente, os 2.048 pontos do sinal foram utilizados, e a partir de então foram tomados sempre metade do número de pontos utilizados no processamento anterior.

A Figura 5 mostra os espectros obtidos com os diferentes processamentos utilizando diferentes truncamentos

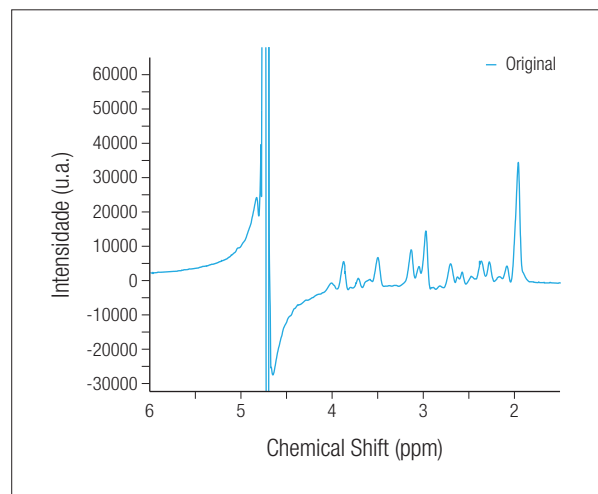


Figura 1. Espectro experimental original.

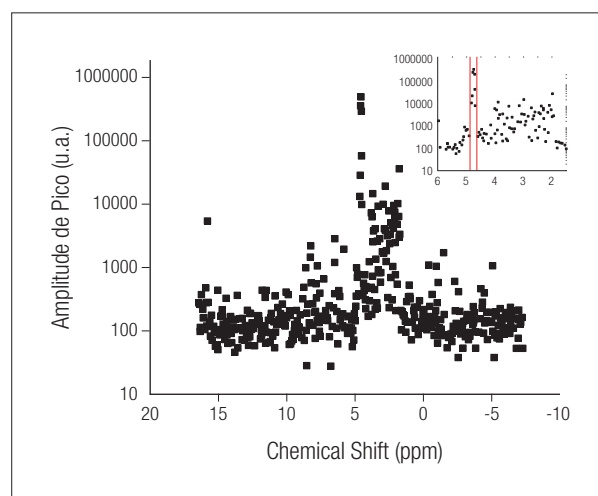


Figura 2. Lista de todos os picos válidos, com suas respectivas amplitudes e desvios químicos. O quadrante superior mostra os valores obtidos que compõem o pico da água.

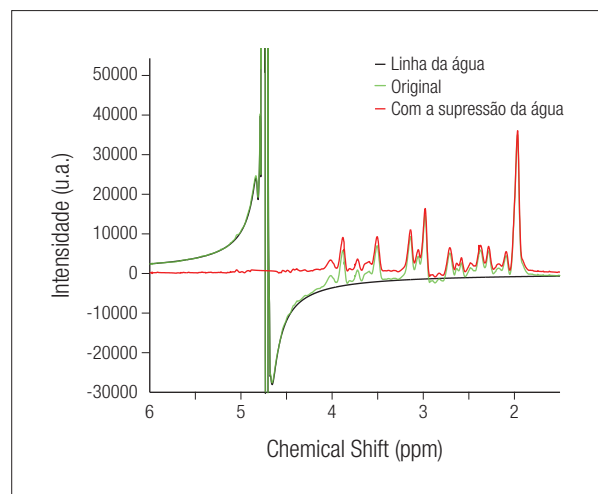


Figura 3. Espectro original mostrado em verde, a linha da água, determinada a partir dos picos selecionados na Figura 2 (preto), e o espectro remanescente após a remoção do pico residual da água (vermelho).

do sinal. Como se pode ver, mesmo quando é utilizado um número restrito de pontos, o KBDM ainda é efetivo no que se refere à definição dos picos principais do espectro. Teoricamente, se o sinal fosse um sinal ideal, seriam necessários apenas $4N$ pontos, onde N é o número de picos presentes no sinal. No caso particular do *phantom* utilizado, são esperados menos de duas dezenas de ressonâncias presentes no sinal, de forma que seriam necessários no máximo 80 pontos para a perfeita caracterização do sinal. De fato, isso pode ser visto na Figura 5, afinal, o espectro obtido com processamento a partir de 80 pontos não apresenta diferença significativa quando comparado ao espectro obtido com número de pontos maiores, nem mesmo com relação ao método tradicional de processamento utilizando o formalismo de Fourier.

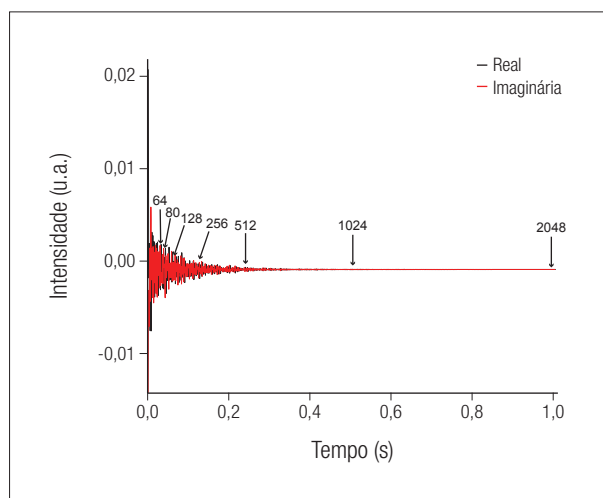


Figura 4. *Free Induction Decay* com marcações indicando onde foram feitos os truncamentos do número de pontos para os diferentes processamentos utilizando o Método de Diagonalização na Base de Krilov.

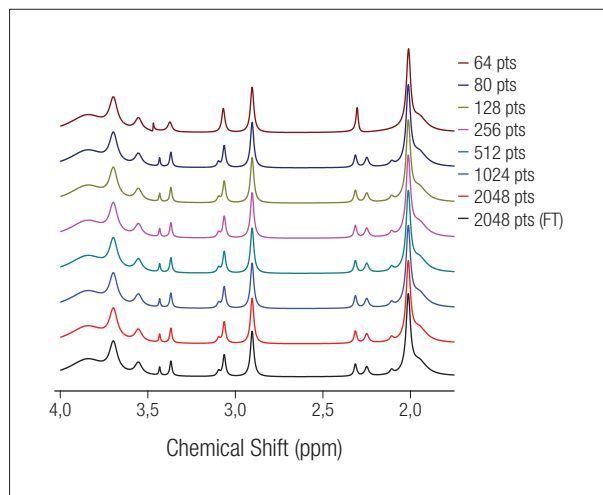


Figura 5. Espectros obtidos utilizando diferentes níveis de truncamento do sinal. Para referência, foi incluído o espectro obtido utilizando o formalismo de Fourier aplicado ao sinal completo.

Discussão e Conclusões

Os dados apresentados comprovam a robustez do método. Conforme se pode notar, a possibilidade de visualizar cada uma das componentes do sinal obtidas pelo método permite que sinais que não sejam de interesse possam ser removidos sem comprometer o sinal dos picos de interesse. Além disso, como demonstrado, esse procedimento pode ser explorado para eliminar componentes que estejam contribuindo para distorção da linha de base, o que é uma vantagem do método no sentido de contribuir para a adequada análise quantitativa do sinal.

Ademais, os dados demonstram o potencial do KBDM em processar sinais truncados. O espectro obtido utilizando truncamentos do sinal, que chegavam até 4% do tamanho original (os 80 primeiros pontos do FID), praticamente não apresentou perda de resolução. Com 3% dos pontos (64 pontos), por exemplo, a resolução ainda era suficiente para resolver a maioria das linhas de interesse clínico. Isso mostra que, dependendo da aplicação, ainda que em sinais com ruído, o KBDM é capaz de determinar com acurácia os picos de interesse com muito poucos pontos. Deste modo, conclui-se que o KBDM é uma ferramenta poderosa na otimização da relação resolução/tempo de aquisição, o que potencializa a realização de experimentos de espectroscopia com carácter funcional.

Em suma, não só a resolução de espectros com tempo total de aquisição comparável ou inferior à variação metabólica funcional é um desafio que o formalismo do KBDM pode auxiliar, como a gama de aplicação é diversa, situações na qual a resolução da FT é insuficiente, como, por exemplo, superposição de picos e linhas de bases de difícil ajuste.

Agradecimentos

À FAPESP (Processo 2011/15741-0). Este trabalho faz parte do programa ClnAPCe (Proc. FAPESP 2005/56663-1).

Referências

- Govindaraju V, Young K, Maudsley AA. Proton NMR Chemical Shifts and Coupling Constants for Brain Metabolites. *NMR Biomed.* 2000;13(3):129-53.
- Mandelshtam VA. FDM: the Filter Diagonalization Method for Data Processing in NMR Experiments. *Progress in Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy.* 2001;38(2):159-96.
- Magon CJ. A inversão harmônica do espectro de ressonância magnética: uma solução para o problema dos autocampos [Livre Docência]. São Carlos: Universidade de São Paulo; 2011.
- Baker EH, Basso G, Barker PB, Smith MA, Bonekamp D, Horska A. Regional apparent metabolite concentrations in young adult brain measured by $(1)H$ MR spectroscopy at 3 Tesla. *J Magn Reson Imaging.* 2008;27(3):489-99.
- Pouwels PJ, Frahm T. Regional Metabolite Concentrations in Human Brain as Determined by Quantitative Localized Proton MRS. *Magn Reson Med.* 1998;39(1):53-60.
- Bottomley PA. Spatial Localization in NMR Spectroscopy in Vivo. *Ann N Y Acad Sci.* 1987;508:333-48.
- Moraes TB. O método da diagonalização filtrada (FDM) e suas aplicações para a Ressonância Magnética [Tese de mestrado]. São Carlos: Universidade de São Paulo; 2011.