

FERRAMENTA COMPUTACIONAL PARA VISUALIZAÇÃO E ANÁLISE DE ESPECTROSCOPIA MULTIVOXEL POR RESSONÂNCIA MAGNÉTICA

Danilo Rodrigues Pereira¹, Renan Bazuco Fritolli², Aline Tamires Lapa², Simone Appenzeller², Roberto Alencar Lotufo¹, Leticia Rittner¹

¹Faculdade de Engenharia Elétrica e de Computação (FEEC) – UNICAMP, Campinas/SP

²Faculdade de Ciências Médicas (FCM) – UNICAMP, Campinas/SP

e-mail: danilo.pereira84@gmail.com

Resumo: O crescente uso da espectroscopia por ressonância magnética (MRS), mais especificamente da espectroscopia multi-voxel (MVS), em pesquisa e aplicações clínicas estimulou o surgimento de ferramentas para visualização e análise deste tipo de espectro. A maioria destas ferramentas trabalha apenas com algum formato específico de arquivo, não disponibiliza seu código fonte e tem sua documentação muitas vezes pouco detalhada e escrita em inglês. O presente trabalho propõe o desenvolvimento de uma ferramenta para visualização e análise de MRS, capaz de localizar espacialmente os espectros adquiridos na imagem de ressonância magnética e de selecionar apenas uma parte destes espectros através da aplicação de uma máscara de segmentação. A ferramenta está sendo desenvolvida em Python/NumPy e seu código fonte, assim como toda a documentação, ficará disponível em português de forma didática e ilustrativa. Além disso, ela será disponibilizada em uma plataforma *web* colaborativa, chamada Adessowiki, que permite que a ferramenta seja executada sem necessidade de qualquer instalação ou configuração por parte do usuário.

Palavras-chave: Espectroscopia por Ressonância Magnética; Imagem por Ressonância Magnética; Ferramenta de código aberto; Python

Abstract: *The increasing use of magnetic resonance spectroscopy (MRS), specifically the multi-voxel spectroscopy (MVS), in research and clinical applications has stimulated the appearance of some tools for visualization and analysis of this type of spectra. Most of these tools work only with a specific file format does not provide the source code and its documentation is usually vague and always written in English. This paper proposes the development of a tool for visualization and analysis of MRS, able to spatially localize the acquired spectra within MRI and to select a subset of spectra based on a segmentation mask. The tool is being developed in Python/NumPy and its source code and documentation will be available in Portuguese, in a didactic and illustrative manner. Moreover, it will be available on a collaborative web-based platform called Adessowiki, which allows the tool to run without requiring any installation or configuration by the user.*

Keywords: *Magnetic Resonance Spectroscopy (MRS); Magnetic Resonance Imaging (MRI); Open source Software; Python*

Introdução

A espectroscopia por ressonância magnética (MRS) é uma técnica que permite a identificação e quantificação de metabolitos *in vitro* e *in vivo*. Ela utiliza sinais de prótons de hidrogênio (1H) assim como a imagem por ressonância magnética (MRI). Mas enquanto a MRI usa as informações para criar imagens bidimensionais, a MRS utiliza sinais de prótons de hidrogênio para determinar as concentrações de metabólitos em moléculas orgânicas [1].

A MRS tem sido usada como uma ferramenta de diagnóstico não-invasivo para estudar, por exemplo, as alterações metabólicas em tumores cerebrais, acidentes vasculares cerebrais, doenças convulsivas, doença de Alzheimer, depressão e outras doenças que afetem o cérebro [2].

A MRS pode ser realizada por dois métodos - espectroscopia single-voxel (SVS), em que um único volume de amostra é selecionado e um espectro obtido a partir dele, ou espectroscopia multi-voxel (MVS) onde espectros são obtidos a partir de vários voxels em um único bloco de tecido.

Existem ferramentas computacionais disponíveis para análise e visualização de MRS. A maioria dessas ferramentas foram desenvolvidas para analisar apenas os espectros, sem qualquer funcionalidade relacionada com a localização espacial [3, 4], e portanto adequadas para espectros single-voxel (SVS). Outras ferramentas são capazes de fazer o registro do espectro com a imagem de ressonância [5, 6], adequadas portanto para análise de espectros multi-voxel (MVS).

De maneira geral, as ferramentas existentes para análise e visualização de espectros foram desenvolvidas para trabalhar apenas com um formato específico de arquivo (DICOM GE, DICOM Siemens, DICOM Philips). As ferramentas existentes não são código aberto, o que restringe sua utilização no ambiente de pesquisa, já que muitas vezes seria desejável algum tipo de adaptação da ferramenta para adequá-la ao projeto de pesquisa. Além disso, nenhuma das ferramentas citadas permite aplicar uma máscara de segmentação binária na imagem, possibilitando descartar os espectros que não

estão na região delimitada pela máscara e que ficarão, portanto, fora da análise.

O presente trabalho tem portanto como objetivo desenvolver uma ferramenta de código aberto e num ambiente *web* colaborativo, com as seguintes funcionalidades: leitura de arquivos de MRS no formato DICOM Philips; registro do MRS com a imagem de ressonância correspondente; uso de uma máscara de segmentação que permite a seleção de apenas uma parte dos espectros adquiridos; e análise e visualização dos espectros. Além disso, essa ferramenta será toda documentada em português, de forma clara e didática, para permitir que o usuário entenda o que está sendo executado e possa inclusive personalizar a análise para se adequar a sua pesquisa específica. Por fim, a ferramenta deverá apresentar uma interface amigável e sem necessidade de instalação na máquina do usuário.

Materiais e métodos

Single-voxel spectroscopy (SVS) – É uma técnica de espectroscopia por ressonância magnética (MRS) usada para adquirir o sinal (espectro) em um único volume de interesse (VOI) [1]. O VOI é selecionado por uma sucessão de três pulsos de radio frequência (RF) aplicados em um campo gradiente nas direções (x, y e z) (Fig. 1). O resultado obtido é um único espectro quantificando os metabólitos encontrados naquele VOI (Fig. 2)

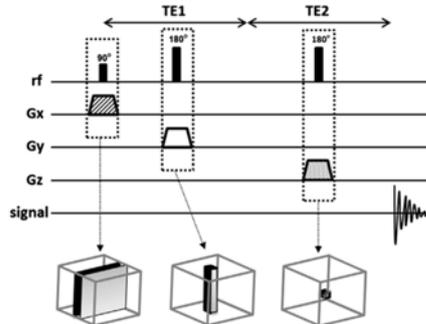


Figura 1: Uma ilustração de aquisição de um espectro single-voxel (SVS). (Figura retirada de [1])

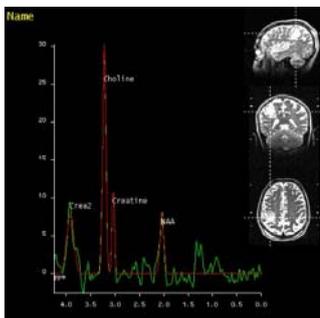


Figura 2: Exemplo de um espectro single-voxel adquirido de um VOI selecionado pelo usuário. (Figura retirada de [1])

Multi-voxel spectroscopy (MVS) – o MVS também é uma técnica de espectroscopia por ressonância magnética (MRS), mas diferentemente do SVS, consiste em adquirir simultaneamente os sinais de um grupo de voxels (multi-voxel) em um VOI selecionado [1]. O resultado final do MSV pode ser apresentado em uma matriz de espectros (Fig. 3a) ou na forma de uma imagem paramétrica, também conhecida por mapa metabólico (Fig.3b).

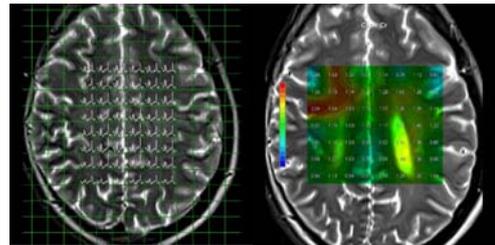


Figura 3: (a) exemplo de MVS adquirido de um VOI bidimensional mostrado na forma de matriz de espectros; (b) mesmo MVS mostrado na forma de mapa metabólico. (Figura retirada de [7])

Aquisição dos dados - Os espectros multi-voxels utilizados nos experimentos foram adquiridos de sujeitos controle e pacientes utilizando-se um scanner da Philips (Achieva 3T), instalado na Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas. Para cada sujeito foram selecionados dois volumes de interesse, um localizado no corpo caloso e outro no hipocampo. Em cada VOI foram adquiridos espectros distribuídos em uma grade de 13 x 16 voxels.

Ambiente de desenvolvimento - A ferramenta está sendo desenvolvida no ambiente colaborativo Adessowiki, uma plataforma web colaborativa de ensino e pesquisa [8]. Por ser um ambiente web, com características de uma *wiki*, é possível escrever toda a documentação, o código-fonte e os resultados, tudo num mesmo ambiente, sem a necessidade de qualquer instalação ou configuração por parte do usuário. Toda a biblioteca será desenvolvida em Python/NumPy e o código fonte ficará disponível.

Visão geral da ferramenta - O usuário pode carregar cada arquivo que deseja processar ou selecionar os arquivos já previamente salvos em um servidor de dados do Adessowiki. As imagens e espectros selecionados (MRI e MRS) são enviados para o módulo chamado *Reading*, responsável por obter as informações de aquisição das imagens e espectros contidas nos cabeçalhos dos arquivos. O módulo *MRI / MRS co-registration* identifica então o volume de interesse (VOI) de onde os espectros foram adquiridos e faz o registro entre o VOI e a imagem. Por fim, o módulo *Visualization* permite aplicar uma máscara na imagem e encontrar apenas os espectros que estão contido na região contida na máscara (Fig. 4).

Etapas do desenvolvimento - O desenvolvimento foi dividido em três principais etapas (módulos): *Reading*, *MRI / MRS co-registration* e *Visualization*.

Etapa 1 (*Reading*) – Essa etapa é composta pelas funções responsáveis por obter as informações contida nos cabeçalhos dos arquivos e armazená-las em estrutura de dados do Python/NumPy. A versão atual da ferramenta suporta apenas arquivos no formato Philips SPAR/SDAT e Nifti. Está em estudo a possibilidade de inclusão do formato DICOM Philips.

Etapa 2 (*MRI/MRSI co-registration*) – Essa etapa é composta pelas funções responsáveis por, a partir das informações de aquisição dos espectros, recriar o VOI originalmente selecionado no scanner pelo o operador. A princípio, é conhecido apenas o posicionamento deste VOI em relação ao centro do scanner. É nesta etapa do processamento que as coordenadas do VOI são transformadas para o sistema de coordenadas da imagem, através de uma transformação rígida, calculando-se também todos os pontos de intersecção entre eles em cada fatia da imagem e transformando estes pontos de intersecção em polígonos. É ainda nesta etapa que uma máscara de segmentação binária pode ser aplicada, possibilitando a visualização apenas dos espectros contidos na região delimitada pela máscara.

Etapa 3 (*Visualization*) – Esse módulo compreende a visualização e análise dos espectros (estimativa da concentração de metabólitos).

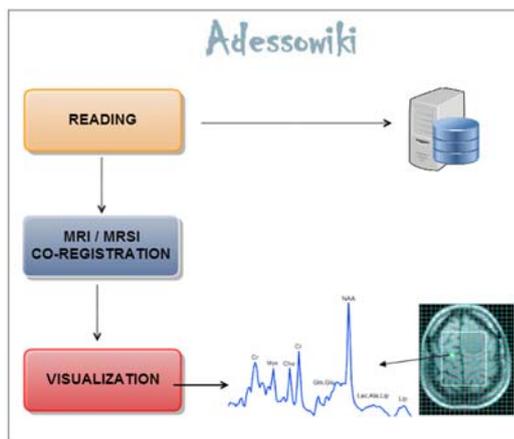


Figura 4: Visão geral da ferramenta e de seus módulos: *Reading*; *MRI/MRS co-registration*; *Visualization*

Resultados e Discussão

Os primeiros módulos da ferramenta já foram desenvolvidos em Python/NumPy diretamente no ambiente escolhido, Adessowiki (Fig. 5). Cada módulo é composto por diversas funções, e para cada uma dessas funções uma página foi criada no Adessowiki, contendo não só o código fonte, mas também uma descrição resumida da função, as equações utilizadas nos cálculos e algoritmos implementados. A página

mostra ainda exemplos de uso e resultados típicos (Fig. 6).



Figura 5: Versão atual da página principal do desenvolvimento da ferramenta, que ilustra suas funcionalidades e lista as funções contidas na biblioteca.

Código-fonte

```
1 import library_dpereira84_philips_spar as lib
2
3 def get_spar_information(filename):
4     result = []
5     map_info = lib.get_header_philips_spar(filename)
6     result.append(map_info['ap_size'])
7     result.append(map_info['lr_size'])
8     result.append(map_info['cc_size'])
9     result.append(map_info['ap_off_center'])
10    result.append(map_info['lr_off_center'])
11    result.append(map_info['cc_off_center'])
12    result.append(map_info['ap_angulation'])
13    result.append(map_info['lr_angulation'])
14    result.append(map_info['cc_angulation'])
15
16    return result
```

INFORMAÇÕES DO ARQUIVO	
Anteroposterior ROI size (mm):	116.658638
Left-right ROI size (mm):	79.90483856
Craneocaudal ROI size (mm):	16
Anteroposterior ROI off_center displacement (mm):	-0.7169325948
Left-right ROI off_center displacement (mm):	-3.95492959
Craneocaudal ROI off_center displacement (mm):	53.97219849
Anteroposterior ROI angulation (degrees):	-1.124515533
Left-right ROI angulation (degrees):	6.340526581
Craneocaudal ROI angulation (degrees):	-0.2673594952

Figura 6: Página do Adessowiki, contendo o código-fonte e exemplo de uso da função `get_SPAR_info()` do módulo *Reading*. Esta função lê o cabeçalho dos espectros e extrai as informações relevantes para a etapa de *MRI/MRS co-registration*

O desenvolvimento das funções do módulo *Reading* está concluído e os resultados obtidos em cada uma das funções deste módulo foram comparados com outras ferramentas similares [9, 10]. Todas as saídas das funções comparadas foram idênticas, como no exemplo da Fig. 7. Já o módulo *MRI/MRSI co-registration* está na etapa final do desenvolvimento, faltando apenas a funcionalidade que permite o usuário aplicar uma

máscara de segmentação binária na imagem MRI. A Fig. 8 exibe um exemplo de resultado obtido no registro de uma imagem MRI com o VOI do espectro.

```

Exemplos
1 import numpy as np
2 from toolbox.fattach import find_attachment_files
3 import library_gpereira84_create_VOI as lib
4
5 f = '/avmedia/www/media/p/MRS/...:SPAR'
6
7 x = lib.create_VOI(f)
8 print 'As Coordenadas das arestas do VOI (Python)'
9 print x
10 print x

Coordenadas das arestas do VOI (Python)
[[-36.10448721 -56.09916222 69.12738758]
 [ 43.78492242 -56.64292094 67.61022322]
 [ 44.32835021 59.29968445 54.71607618]
 [-35.56022942 59.84344316 56.23344095]
 [-36.41849103 -57.86581926 53.2283208 ]
 [ 43.47058866 -58.40957797 51.71095603]
 [ 44.01434639 57.53302741 38.83700594 ]
 [-35.87423324 58.07678613 40.33437416]]
  
```

Figura 7: Comparação dos resultados obtidos na função *create_VOI* do módulo *Reading* com os resultados obtidos por outra ferramenta disponível em MATLAB. Esta função calcula os vértices do VOI selecionado para aquisição do MRS, no sistema de coordenadas do scanner.

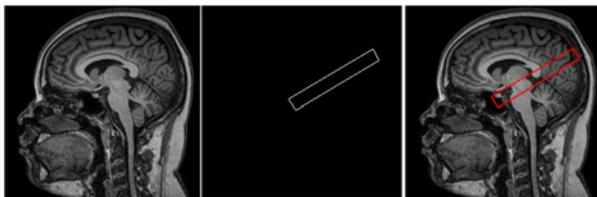


Figura 8: (a) Imagem original; (b) VOI do espectro; (c) Registro da imagem com o VOI

Conclusão

A análise de espectros multi-voxel é uma tarefa complexa e que demanda tempo por parte do especialista. Além da complexidade inerente à análise de espectros propriamente dita, há ainda um complicador adicional que é a localização espacial destes espectros e a necessidade de seleção automática de regiões correspondentes a estruturas cerebrais, que diferentemente dos volumes de interesse (VOIs), não são retangulares. A ferramenta que estamos desenvolvendo irá permitir que esta análise seja realizada passo-a-passo, de forma simplificada para os usuários, que terão acesso ao código fonte e a uma documentação didática e detalhada em português. Uma das principais funcionalidades da ferramenta é a possibilidade de aplicação de uma máscara binária de segmentação na imagem MRI, de maneira que os espectros fora da região delimitada pela máscara sejam descartados, facilitando a análise de estruturas cerebrais. Além disso, o fato da ferramenta estar sendo desenvolvida e ser executada completamente em um ambiente *web*, elimina a necessidade de qualquer instalação e/ou configuração por parte do usuário.

Agradecimentos

Este projeto está sendo apoiado pela Fapesp – Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo.

Referências

- [1] Bertholdo D, Watcharakorn A., Castillo M., Brain Proton Magnetic Resonance Spectroscopy: Introduction and Overview, *Neuroimaging Clinics of North America*, Vol. 23 (3), 2013, p. 359-380.
- [2] Soares D, Law M, Magnetic resonance spectroscopy of the brain: review of metabolites and clinical applications, *Clinical Radiology*, Vol. 64 (1), January 2009, p. 12-21.
- [3] Provencher SW., Estimation of metabolite concentrations from localized in vivo proton NMR spectra. *Magnetic Resonance in Medicine*, v. 30, n. 6, p. 672-679, 1993.
- [4] Ortega MS, Olier I, Julià SM, Arús C., SpectraClassifier 1.0: a user friendly automated MRS-based classifier-development system. *BMC Bioinformatics* 11:106, 2010, p. 1-14.
- [5] Wilson M, Reynolds G, Kauppinen R A, Arvanitis TN, Peet AC, A constrained least-squares approach to the automated quantitation of in vivo ¹H magnetic resonance spectroscopy data. *Magnetic Resonance in Medicine*, 65(1), 2010, p. 1-12.
- [6] Crane JC, Olson MP, and Nelson SJ, SIVIC: Open-Source, Standards-Based Software for DICOM MR Spectroscopy Workflows, *International Journal of Biomedical Imaging*, vol. 2013, 12 pages.
- [7] Blüml S, Panigrahy A, MR Spectroscopy of Pediatric Brain Disorders, Springer, 2013.
- [8] Lotufo RA, Machado R, Körbes A, Ramos RG, Adessowiki: on-line collaborative scientific programming platform. Proceedings of the 2009 International Symposium on Wikis, 2009, Orlando, Florida, USA, October 25-27, 2009. Pg 10
- [9] Goulden N, Mullins P, BIU Software - Partial Volume Correction, Bangor Imaging Unit, School of Psychology, Bangor University- Available from: <http://biu.bangor.ac.uk/projects.php.en>
- [10] Montelius M, Matlab tool for segmentation and re-creation of MRS volumes of interest in MRI image stacks, M.S.c Thesis, Göteborg University, Sweden, 2008.