

文章编号: 1000-4556(2008)03-0315-07

基于 QUEST 定量检测¹H MRS 大脑代谢物的研究

陈耀文¹, 贺建康^{1,2}, 沈智威³, 黄静霞², 吴仁华^{3*}

(1. 汕头大学 医学院, 广东 汕头 515041; 2. 汕头大学 工学院, 广东 汕头 515063;

3. 汕头大学 医学院第二附属医院, 广东 汕头 515041)

摘 要: 利用 jMRUI 时域分析软件模拟先验知识基础集定量检测¹H MRS 大脑代谢物. 通过模拟短 $TE=28$ ms 的¹H MRS 的多种代谢物基础集, 经 HLSVD 奇异值分解滤除残余水峰, 将先验知识应用在 QUEST 算法上对¹H MRS 大脑代谢物信号进行定量估计. 结果显示, 基于 QUEST 能有效获得¹H MRS 大脑代谢物的估计浓度. 表明引用先验知识基础集进行¹H MRS 定量分析可克服短 TE 时谱线复杂和波峰重叠峰等问题, 极大地提取代谢物的信息.

关键词: MRS; jMRUI; 先验知识; QUEST**中图分类号:** O482.53 **文献标识码:** A

引言

现代医学磁共振成像/频谱 (Magnetic Resonance Imaging/ Magnetic Resonance Spectroscopy, MRI/MRS) 诊断技术是少数无创检测的临床医学技术. 磁共振频谱技术作为影像诊断的重要补充, 在基础研究和临床应用中扮演越来越重要角色^[1]. 通过使用磁共振频谱技术, 可以对活体大脑的代谢物浓度进行定量检测, 并可获得如 pH 值等生物信息^[2], 有利于疾病诊断和术后评估, 推进了诸如阿耳茨海默氏综合症、癫痫、多发硬化等疾病的临床诊断水平. 然而, 使用磁共振定量检测活体大脑代谢物受到许多因素影响, 如线圈、体重、温度、静磁场均匀度和磁共振序列参数等^[3], 而且得到的谱线信

收稿日期: 2007-11-12; **收修改稿日期:** 2008-01-11**基金项目:** 国家自然科学基金资助项目(30570480, 30470900), 广东省自然科学基金(7008110); 汕头大学研究与发
展基金资助(L00015).**作者简介:** 陈耀文(1964-), 男, 副教授, 研究方向: 医学图像处理与识别, E-mail: ywchen@stu. edu. cn.

* 通讯联系人: 吴仁华, E-mail: rhwu@stu. edu. cn.

噪比低、不同代谢物谱线重叠,因此如何准确提取谱线的信息为该领域研究热点^[4,5].

大脑¹H MRS 中,准确定量检测代谢物的绝对浓度十分困难.由于¹H 谱频率范围窄,不同分子上¹H 具有相近的共振频率,存在谱线重叠现象;在高场中某些分子的磁共振谱峰会产生自旋耦合裂分现象,即谱线由单峰裂分为双峰,三峰和多重峰等;未被完全抑制的残余水峰和脂质大分子物质的共振峰会淹没部分低浓度代谢物信号,还会影响信号的基线和线型,增加定量的难度^[6].最近二十年,国外学者首先引入磁共振频谱的先验知识来简化定量计算复杂和提高定量结果的准确度^[7].先验知识通过离体实验或者量子理论软件模拟可得到共振峰数量、谱线特征、频率分布和峰峰比等参数.定量分析时在使用具有 Lorentzian 线型模型^[8,9]的基础上,引入代谢物频谱的先验知识,限制谱峰的线性特征,谱峰之间的频率分布,峰峰比等参数的初始值,快速分离重叠峰.这种方法能有效分离代谢物之间存在的重叠峰,得到被噪声淹没的大分子脂质峰,并且能有效检测短回波时间(TE)谱线的复杂 TE 分子的定量问题,提高准确度.

1 算法原理

1.1 磁共振谱峰的数学模型

根据磁共振原理,磁共振谱峰的数学描述可用一组正弦阻尼衰减函数表示^[10]:

$$y(t_n) = \sum_{k=1}^K A_k e^{i\theta_k} e^{(-d_k + j2\pi f_k)t_n} + e_n = \sum_{k=1}^K c_k z_k^n + e_n \quad n = 0, 1, \dots, N-1. \quad (1)$$

其中, A_k 是幅度因子, d_k 是阻尼因子, f_k 是频率因子, 时间因子 $t_n = n\Delta t + t_0$, t_0 为采样偏差因子, Δt 是采样间隔时间, 相位因子 θ_k , 共振峰数量 K , 噪声信号 e_n , 第 k 峰的线性振幅因子 $c_k = A_k e^{i\theta_k + j2\pi t_0}$, 第 k 峰的信号极点 $z_k^n = e^{(-d_k + j2\pi f_k)n\Delta t}$, 其傅立叶变换形式为:

$$\begin{aligned} s(\omega) &= \int_0^\infty y(t) e^{-i\omega t} dt = \sum_{k=1}^K \left\{ \frac{\alpha_k^2 a_k^2}{\alpha_k^2 + 4(\omega_k - \omega)^2} \cos\theta_k - \frac{2\alpha_k a_k (\omega_k - \omega)}{\alpha_k^2 + 4(\omega_k - \omega)^2} \sin\theta_k \right\} \\ &\quad + i \left\{ \frac{\alpha_k^2 a_k^2}{\alpha_k^2 + 4(\omega_k - \omega)^2} \sin\theta_k - \frac{2\alpha_k a_k (\omega_k - \omega)}{\alpha_k^2 + 4(\omega_k - \omega)^2} \cos\theta_k \right\} \\ &= s_{\text{Re}}(\omega) + s_{\text{Im}}(\omega) \end{aligned} \quad (2)$$

实部是吸收的线型,虚部是色散的线型.

1.2 奇异值分解 SVD(Singular Value Decomposition)的数学原理^[11,12]

将采集信号构造为 Hankel 矩阵为

$$Y = \begin{pmatrix} y_0 & y_1 & \Lambda & y_{M-1} \\ y_1 & y_2 & \Lambda & y_M \\ \dots & \dots & \dots & \dots \\ M & M & O & M \\ \dots & \dots & \dots & \dots \\ y_{L-1} & y_L & \Lambda & y_{N-1} \end{pmatrix}, L, M > K, N = L + M - 1. \quad (3)$$

对矩阵 Y 进行奇异值分解其中信号极点 z_k^n , 估计 z_k^n 就能得到信号参数估计值.将 Y 进行奇异值分解:

$$Y = U_{(N-L) \times (N-L)} \Lambda V_{L \times L}^+ = [U_k \quad U^+] \begin{pmatrix} \Lambda_k & 0 \\ 0 & 0 \end{pmatrix} \begin{bmatrix} V_k^+ \\ V \end{bmatrix} \quad (4)$$

$U_k \in C^{L \times K}$, $\Lambda_k \in C^{K \times K}$, $V_k \in C^{M \times K}$, $\exists B \in C^{K \times M}$, 可以证明从 Y 可以估计出信号的极点,运用最小二乘可以估计 $\hat{Y} = (U_k^+ U_k)^{-1} U_k^+ Y$, 继而求得信号的极点得到峰的估计参数.

HLSVD (Hankel Lanczos Singular Value) 利用最小二乘来估计估计信号极点, 但对信号噪声敏感, 计算比较耗时. 本文中采用 HLSVD 算法去残余水峰^[11,12], 并用它估计基础集 (basis sets) 的参数值, 得到代谢物谱线的先验知识.

1.3 QUEST 原理

QUEST (Quantitation based on Quantum Estimation) 算法^[13, 14] 是时域参数化的非线性最小二乘拟合方法. 它利用从基础集获得的谱线先验知识, 在时域上利用非线性最小二乘算法调整模型方程中的各个参数值逼近模型方程. 其模型方程表示如下

$$x(t_n) = e^{j\phi} \left(\sum_{j=1}^J C_j \sum_{k_j=1}^{K_j} A_{k_j} e^{-d_{k_j} t_n} e^{2\pi f_{k_j} t_n + j\theta_j} + f(t_n) + e(t_n) \right) \quad (5)$$

其中 ϕ 相位调整因子, $f(t_n)$ 基线函数, K 代谢物线标因子, 表示代谢物分子 K 的幅度因子 A_{k_j} , 频率 f_{k_j} , 衰减因子 d_{k_j} , 相位因子 θ_j , 噪声 $e(t_n)$.

该式以 Lorentzian 做为代谢物的特征谱线, 式(5)归一化为:

$$\sum_{k_j=1}^{K_j} A_{k_j} = 1 \quad (6)$$

将式(5)的傅立叶变换为:

$$y(f_n) = e^{-i(\phi_0 + f_k \phi_1)} \left(\sum_{m=1}^M C_m \sum_{n=-N_k}^{N_k} A_k g_k(f_k, \gamma_k, \zeta_k) + B(f_n) \right) + e(n) \quad (7)$$

$$n = 0, 1, \dots, N - 1$$

其中 $g_k(f_k, \gamma_k, \zeta_k) = F\{g_k(t) \exp[-(\gamma_k + i\zeta_k)t]\}$, F 表示快速离散傅立叶变换. $C_m \geq 0$, $\gamma_k \geq 0$, $\sum_{n=-N_k}^{N_k} A_k = 1$. A_k 是代谢物波峰的幅度, C_m 是代谢物成分的浓度, ϕ_0, ϕ_1 分别为零级和一级相位校正因子, $B(f_n)$ 基线调整函数, γ_k, ζ_k 二者为表征 T_2 时间的线宽调整因子和偏移频率中心的最小误差调整因子, 由在频率内定量只需部分量即可, N_k 表征了有限的范围, M 表征了代谢物的成分信息.

式(6)和式(7)分别是先验知识基础集在定量处理 MRS 时所使用的数学模型, 先验知识可以由模拟软件或离体实验获得. 利用离体实验获取的获得谱线更接近实际谱线, 但信噪比不高, 受噪声影响较大. 本文利用 SCOPE NMR 软件模拟主要代谢物的谱线, 得到的谱线含有最小的相位信息和最大的信噪比, 使用 HLSVD 得到代谢物磁共振波峰的先验知识. 在分离重叠峰的 ^1H MRS 中, 由于采用完整的谱线知识, 避免了操作者的主观意图, 最大限度的使用了先验知识, 所以优于传统的谱峰拟合方法.

2 方法

jMRUI 软件提供多种频谱处理方法, 如相位调整、去水峰、零点填充和基线校正等, 此软件还集合了多种定量处理算法和模拟程序. 本文利用 jMRUI 3.0 软件包中 NMR COPE 模拟短 $TE(28 \text{ ms})$ 下各种代谢物的谱线. 用 HLSVD 算法分析模拟的代谢物的谱线中谱峰的分布和半高宽, 幅度, 相位等先验信息, 将这些参数值带入到 QUEST 算法中利用非线性最小二乘法计算各种代谢物成分的参数估计值.

2.1 数据获取

在 GE 1.5T 磁共振扫描仪上, 使用 PRESS 序列, 扫描参数: 回波时间 $TE=30$ ms, $TR=3\ 000$ ms, 信号带宽 2 500 Hz, 抑水 $>99\%$, 半高全宽(FWHM) <5 Hz. 对 GE 公司提供的标准脑代谢物浓度小球进行扫描. 图 1 为使用 HLSVD 去残余水峰后的原始数据谱线.

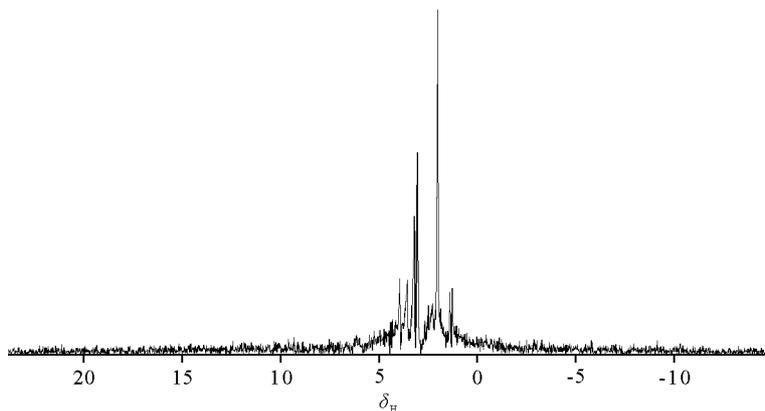


图 1 去水峰, PRESS 序列, $TE=30$ ms, $TR=3\ 000$ ms 的原始数据谱线
Fig. 1 The raw data after PRESS sequence, $TE=30$ ms, $TR=3\ 000$ ms, and the residual water peaks were removed

2.2 模拟主要代谢物的 11 种代谢物基础集

利用 jMRUI SCOPE 软件包模拟大脑主要代谢物波峰. 通过量子力学模拟 $TE=30$ ms 的 PRESS 序列环境下的主要代谢物: Alanine(Ala), Aspartate(Asp), Choline(Cho), Creatine(Cr), γ -Aminobutyric acid (GABA), Glutamate(Glu), Glycose(Glc), Lactate(Lac), N-Acetylaspartate(NAA), taurine (Tau)和 myo-inositol (Ins)

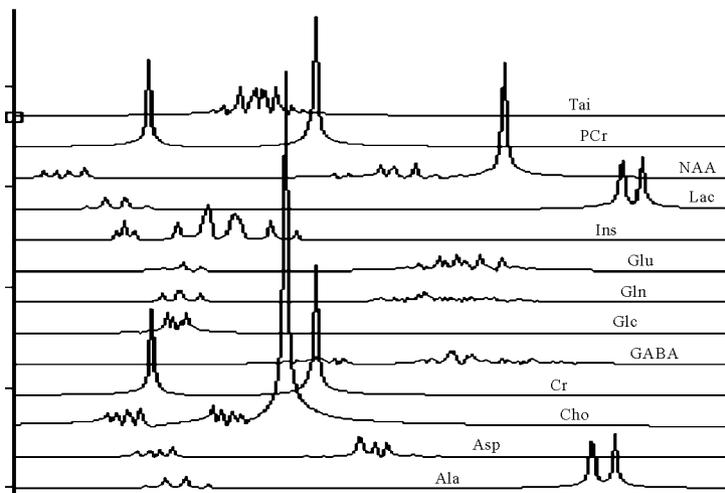


图 2 SCOPE 模拟主要代谢物在 PRESS 序列 $TE=28$ ms 的先验知识
Fig. 2 Simulated metabolites of SCOPE, PRESS sequence, $TE=28$ ms

的谱线, 将它们作为 QUEST 的基础集. 获取后的代谢物频谱做谱归一化处理, 即谱线的所有波峰幅度和 $\sum_{k_j=1}^{K_j} A_{k_j} = 1$, A_{k_j} 表示 k 代谢物第 j 波峰的幅度, 使用 HLSVD 得到每个代谢物的先验知识.

2.3 信号处理

经过上述步骤, 将代谢物的先验知识代入 QUEST 算法. 为了减少扫描开始时由于机器准备带来的影响, 切除前 2 个点数据, 并对前 20 点数据进行加权处理. 使用软件默认的相位校正和衰减校正. 拟合后数据如图 3 所示. 定量检测中, 使用 $\text{Cr}=7.5 \text{ mmol/kg}$ 作为标准得到其它代谢物的浓度, 如表 1 所示. 并与文献值^[15,16]进行对比, 可以看出本研究的主要代谢物浓度值与文献值基本一致.

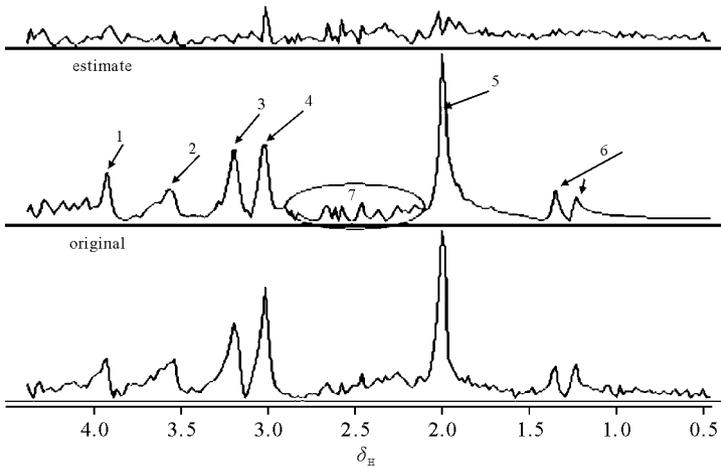


图 3 利用 QUEST 算法定量处理后的结果, 1,4 表征 Cr 峰, 3 表征 Cho 峰, 2 和 7 表征了 Ins, Asp, Glu, GABA, Gln 的 J 耦合分裂峰, 5 表征 NAA 峰, 6 表征 Tau 峰

Fig. 3 Simulated metabolites of the QUEST algorithm, 1&4 stand for Cr's peaks; 3 stands for Cho peak; 2&7 stand for the complicated J coupling peaks of Ins, Asp, Glu, GABA, Gln, 5 stands for the NAA peak, 6 stands for the Tau peak.

表 1 代谢物定量检测结果

Table 1 Results of quantitative measurement of brain metabolites

代谢物	本文结果	文献值
Aspartate(Asp)	2.59 ± 0.83	2.12 ± 0.95
Choline(Cho)	2.32 ± 0.25	1.92 ± 0.18
Creatine(Cr+PCr) *	7.50	7.50
γ -Aminobutyric acid(GABA)	1.54 ± 0.57	3.12 ± 1.07
Glutamate(Glu)	6.97 ± 0.83	6.53 ± 1.15
Glucose(Glc)	0.19 ± 0.46	1.98 ± 1.11
Glutamine(Gln)	0.60 ± 0.16	3.82 ± 1.05
N-Acetylaspartate(NAA)	10.64 ± 0.61	10.31 ± 1.48
Taurine(Tau)	1.23 ± 0.59	5.80 ± 1.42
Myo-inositol(Ins)	4.81 ± 0.47	4.04 ± 0.54

* Creatine(Cr+PCr)为实验内标样品.

3 结果与讨论

拟合谱线在 jMRUI 软件包上进行分析处理, 基于 Hankel-Lanczos SVD 去除模拟信号和原始数据信号的残余峰, 在水峰 ($\delta 4.7$) 位置处附近滤除的参数为最高幅度的 2% 和衰减阻尼因子设为 2 Hz, 有效滤除残余水峰, 图 1 为滤除后的波峰. 模拟大脑的多种主要代谢物经归一化后的基础集见图 2. 对信号的预处理进行了自动相位校正, NAA, Cho, Cr 是 3 种代谢物甲基峰是谱线的主要特征峰, 将 NAA 的甲基峰 ($\delta 2.02$) 设为参考峰, 其它代谢物 Ins, Tau, Gln, Glu, Asp, Glc, GABA 等 ^1H MRS 频谱由于 J 耦合存在, 谱线裂分为多重峰, 辨识需根据模拟谱线的先验知识进行频移, 结果如图 3 所示. 试验拟合的频谱主要范围是 $\delta 1.0 \sim 4.0$ 范围内的谱线, 液体峰 ($\delta 0.9$ 和 $\delta 1.3$ 附近) 和 3 个主要甲基峰 ($\delta 2.0$, $\delta 3.0$ 和 $\delta 3.9$ 附近). 10 种代谢物的估计 CRBs 在 1%~20% 范围内, 当估计的 CRB 小于 15% 时, 认为结果是可靠的. 代谢物 Ala 的浓度的估计结果 CRB 大于 20%, 其结果不可靠.

实验对 15 个原始数据进行分析获得代谢物的估计平均值 (单位 mmol/kg) 和标准方差 (见表 1), 标准差反映个体代谢物之间的内在差异性. 从表 1 中看, 拟合结果对总肌酸的浓度做比率分析, 将总 Cr 作为内标参考物, 假定其浓度为 7.5 mmol/kg, 与右边文献值的结果一致. Cho, Cr, NAA, Ins, Glu 的结果与文献参考值接近, 而 Tau, Gln, Glc, GABA, Asp 均比文献值低, 综合原因可能性是 QUEST 算法在交互式时定的算法存在人为因素, 以及代谢物浓度本身偏低时受噪声影响大^[12]. 目前在 GABA 等微量脑代谢物的定量结果准确度在该领域还存在争议, 其结果需要以后更进一步试验验证.

基于先验知识的定量方法是目前研究比较普遍的 ^1H MRS 定量方法, 它能提取被噪声淹没的低浓度成分的代谢物分子, 如果将大分子物质频谱先验信息引入到基础集中, 可以提高准确度. 目前多种低浓度的代谢物定量准确度需要提高, 在 ^1H MRS 频谱估计中, 引入先验知识为定量大脑代谢物的浓度的困难提供了新的方法, 本文应用模拟基础集在 ^1H MRS 定量取得较好的试验结果.

参考文献:

- [1] Chen Yao-wen (陈耀文), Shen Zhi-wei (沈智威), Su Ji-we (宿吉伟), *et al.* Quantitative measurement of γ -aminobutyric acid concentration in vivo by magnetic resonance spectroscopy: A Review (MRS 定量检测活体 γ -氨基丁酸浓度的研究现状) [J]. Chinese J Magn Reson (波谱学杂志), 2006, 23(3): 409-415.
- [2] Lin Yan (林艳), Rao Hai-bing (饶海冰), Wu Ren-hua (吴仁华). Investigation of quantitative measurement of brain metabolite concentration using ^1H nuclear magnetic resonance spectroscopy (^1H -MRS 定量测定脑代谢物的研究) [J]. Foreign Medical Science (Section of Radiation Medicine and Nuclear Medicine) [国外医学(放射医学核医学分册)], 2005, 29 (2): 85-88.
- [3] Provencher S W. Estimation of metabolite concentrations from localized in vivo proton NMR spectra [J]. Magn Reson Med, 1993, 30 (6): 672-679.
- [4] Gillies P, Marshall I, Asplund M, *et al.* Quantification of MRS data in the frequency domain using a wavelet filter, an approximated voigt lineshape model and prior knowledge [J]. NMR Biomed, 2006, 19 (5): 617-626.
- [5] Rabeson H, Ratiney H, Fauvelle F, *et al.* Quantitation for in vivo and ex vivo NMR Spectroscopy [J]. Journal of Optoelectronics and Advanced Materials, 2007, 9(3): 505-511.
- [6] Bartha R, Drost D J, Williamson P C. Factors affecting the quantification of short echo in vivo ^1H MR spectra: prior knowledge, peak elimination and filtering [J]. NMR Biomed, 1999, 12 (4): 205-216.

- [7] Kanowski M, Kaufmann J, Braun J, *et al.* Quantitation of simulated short echo time ^1H human brain spectra by LCModel and AMARES [J]. *Magn Reson Med*, 2004, 51 (1): 904–912.
- [8] Hiltunen Y, Ala-Korpela M, Jokisaari J, *et al.* A lineshape fitting model for ^1H NMR spectra of human blood plasma[J]. *Magn Reson Med*, 1991, 21 (1): 222–232.
- [9] Marshall I, Higinbotham J, Bruce S, *et al.* Use of voigt lineshape for quantification of in vivo ^1H spectra [J]. *Magn Reson Med*, 1997, 37 (1): 651–657.
- [10] Dologlou I, Huffel S V, Ormondt D V. Frequency-selective MRS data quantification with frequency prior knowledge [J]. *J Magn Reson*, 1998, 130 (1): 238–243.
- [11] Huffel S V, Wang Y, Vanhamme L, *et al.* Automatic frequency alignment and quantitation of single resonances in multiple magnetic resonance spectra via complex principal component analysis [J]. *J Magn Reson*, 2002, 158(1): 1–14.
- [12] Vanhamme L, Sundin T, Hecke P V, *et al.* MR spectroscopy quantitation: a review of time-domain methods [J]. *NMR Biomed*, 2001, 14(4): 233–246.
- [13] Ratiney H, Mitri F, Coenradie Y, *et al.* QUEST: time-domain quantitation with advanced prior knowledge [C]//Proceedings of ESMRMB, France, 2002: 179–180.
- [14] Ratiney H, Sdika M, Coenradie Y, *et al.* Time-domain semi-parametric estimation based on a metabolite basis set [J]. *NMR Biomed*, 2005, 18(1): 1–13.
- [15] Cudalbu C, Cavassila S, Ratiney H. Estimation of metabolite concentrations of healthy mouse brain by magnetic resonance spectroscopy at 7 T [J]. *Comptes Rendus Chimie*, 2006, 9(3–4): 534–538.
- [16] Tkac I, Rao R, Georgieff M K, *et al.* Developmental and regional changes in the neurochemical profile of the rat brain determined by in vivo ^1H NMR spectroscopy [J]. *Magn Reson Med*, 2003, 50: 24–32.

Quantitative Measurement of ^1H MRS Brain Metabolite Based on the QUEST

*CHEN Yao-wen*¹, *HE Jian-kang*^{1,2}, *SHEN Zhi-wei*³,
*HUANG Jing-xia*², *WU Ren-hua*^{3*}

(1. Medical College of Shantou University, Shantou, Guangdong 515041, China;

2. Engineering College of Shantou University, Shantou, Guangdong, 515063, China;

3. Department of Radiology, the Second Affiliated Hospital of Shantou University,
Shantou, Guangdong 515041, China)

Abstract: The time domain analysis method provided by the jMRUI software was applied to quantify in vivo ^1H magnetic resonance spectra obtained from the brain with simulated priori knowledge base set. The residual water signals were filtered through Hankel-Lanczos singular value decomposition (HLSVD) algorithm. The QUEST arithmetic was used for metabolite quantification, with simulated short echo spectra ($TE=28$ ms) of the metabolites as prior knowledge. The results showed that the concentrations of brain metabolites could be estimated effectively from the ^1H spectra using the QUEST method. It was demonstrated that, by introducing priori knowledge base sets, the difficulties in metabolite quantification concerning the complexity of the spectra and peak overlapping could be overcome.

Key words: MRS, jMRUI, prior knowledge, QUEST

* Corresponding author; Wu Ren-hua, E-mail: rhwu@stu.edu.cn.