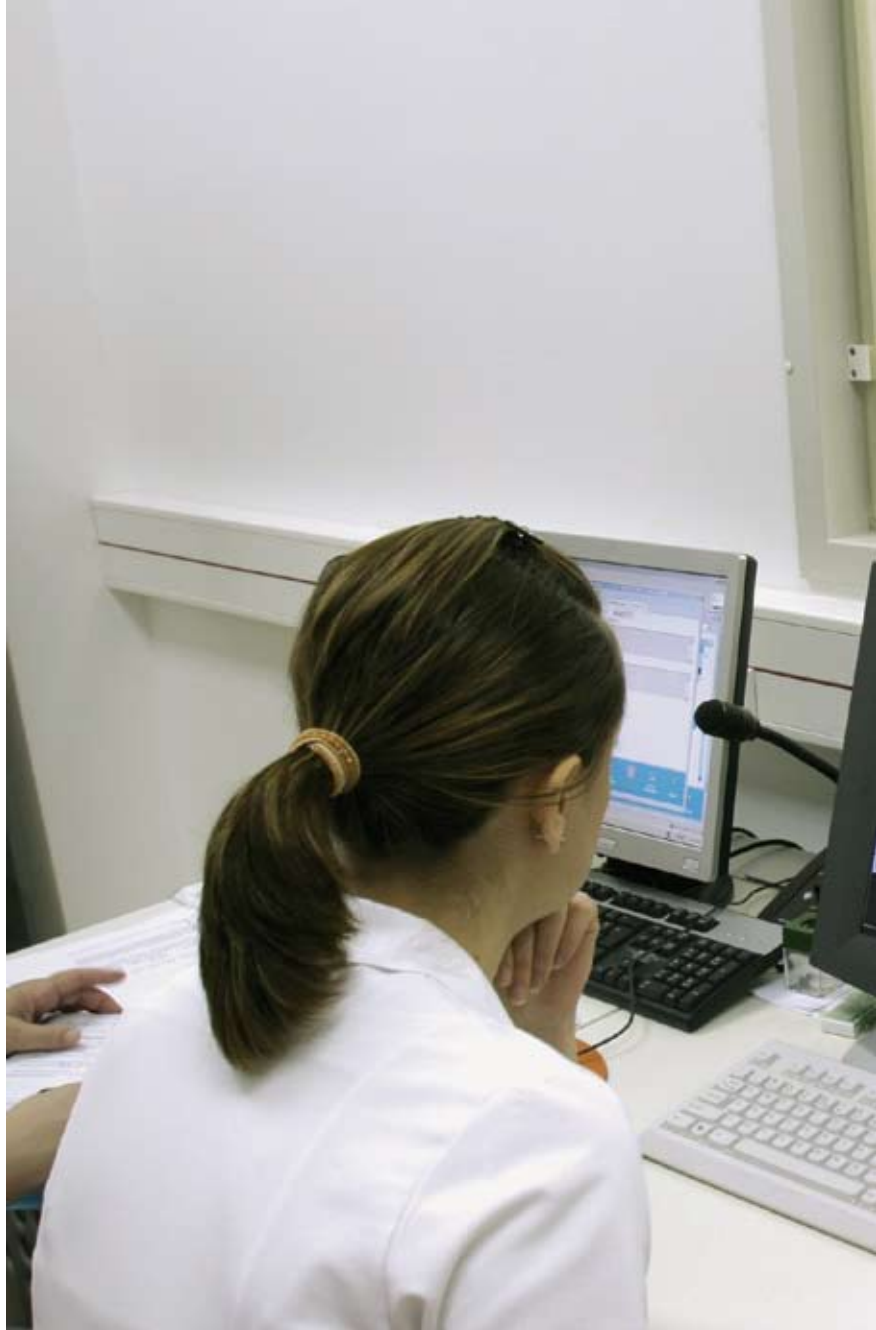


Tot op heden gebeurt tumordiagnose en -opvolging op basis van een biopsie. Dit invasief onderzoek is bijzonder onaangenaam voor de patiënt en niet zonder risico op overlijden indien het de hersenen betreft.

Magnetische Resonantie Spectroscopische (MRS) Beeldvorming, is een veelbelovende niet-invasieve diagnostische methode waarmee informatie over het te onderzoeken weefsel opgenomen kan worden om bijvoorbeeld tumoren af te lijnen en te typeren. Het nadeel is echter dat MRS beelden niet op eenvoudige wijze door artsen geïnterpreteerd kunnen worden. Daarom hebben we een betrouwbare methode ontwikkeld die MRS beelden vertaalt naar een eenvoudig te interpreteren "diagnostisch beeld".

Maarten De Vos



Nosologische beeldvorming:

De Magnetische Resonantie (MR) scanner is vandaag de dag niet meer weg te denken uit de klinische praktijk. Hiermee kan men voor zeer uiteenlopende doeleinden klinische beelden maken. Meest bekend zijn waarschijnlijk de anatomische MR beelden (*figuur 1a*). Op dergelijke beelden kunnen artsen evenwel niet altijd eenduidig de tumor aflijnen. Het vaststellen van het type en de kwaadaardigheid is vaak helemaal onmogelijk. Een recentere toepassing, MR spectroscopie (MRS), is interessanter voor tumordiagnose.

Het MRS signaal (*figuur 2*) bevat informatie over de concentraties van chemische stoffen – metabolieten – die zich in een welbepaald voxel of volume-element bevinden. Wanneer nu een bepaald letsel aanwezig is, dan komt dit in een MRS signaal tot uiting. Elk letsel heeft immers een zeer specifieke invloed op de stofwisseling of

metabolisme van de cellen in het desbetreffende orgaan. Op basis van de afwijkingen in concentraties van aanwezige metabolieten kan men dan een diagnose voor de pathologie van de voxel stellen.

Het MRS signaal onder de loep

In een MR scanner wordt een magnetisch veld opgewekt met behulp van supergeleidende spoelen, die gekoeld worden op -270 graden Celcius. Omdat de metabolieten die zich in de mens bevinden waterstofatomen bevatten, kan MR in principe gebruikt worden om aanwezige moleculen te visualiseren. Elk aanwezig metaboliet wekt een responsie op in de detectoren dat in de tijd kan gemodelleerd worden als een exponentieel gedempte sinusöide.



Klinische MR scanner (1.5 T). Voor een hersenonderzoek wordt rond het hoofd van de patiënt een "hoofdspool" geplaatst, en wordt de patiënt in de tunnel van de scanner geschoven.

hulp bij kankerdiagnose

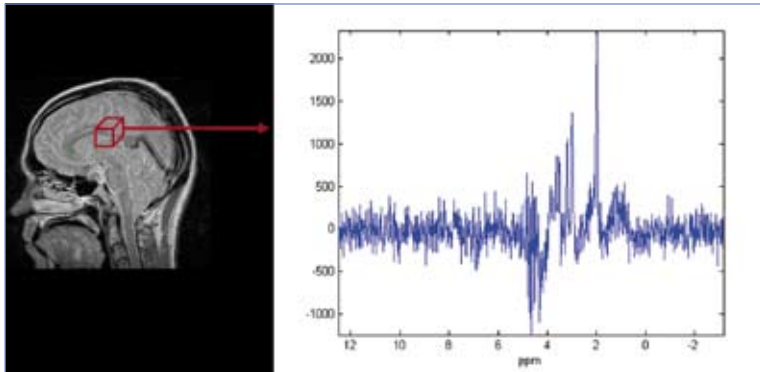
Tijdens de acquisitie wordt de som opgemeten van de afzonderlijke resonanties van de verschillende metabolieten (*figuur 5*). Het signaal is gemakkelijker te interpreteren in het frequentiedomein. In het frequentiedomein noemen we het signaal een spectrum. De verschillende aanwezige metabolieten worden in het spectrum onderscheiden als pieken op hun karakteristieke frequenties. De amplitude van elke resonantie wordt gegeven door de oppervlakte onder een piek. Het is de belangrijkste parameter, vermits het een maat is voor de concentratie van dat metabooliet. Andere parameters zijn de damping, die omgekeerd evenredig is met de breedte van de piek, en de fase, die bepaalt of de piek symmetrisch is. Alle parameters kunnen met betrouwbare kwantificatiemethoden, zoals AQSES^[3] op semi-automatische wijze geschat worden.

Om te illustreren hoe de informatie in een in vivo MR

spectrum vervat zit, vergelijken we een modelspectrum van gezond weefsel met een modelspectrum voor een glioblastoma tumorvoxel (*figuur 6*).^[4] Een duidelijke NAA-piek (N-acetylaspartaat) wordt gezien in een gezond spectrum. Hoewel wetenschappers nog steeds zoeken achter de precieze functie van NAA, zijn ze het erover eens dat het een kenteken is van neuronale dichtheid. Kleine NAA pieken kunnen wijzen op neuronale dysfunctie of verlies, zoals in tumoren. Creatine is betrokken bij het onderhoud van normaal energiemetabolisme, en een creatinepiek zal voornamelijk aanwezig zijn in gezond weefsel. De duidelijkste indicators voor tumorweefsel zijn lactaat en vetten. Lactaat wordt enkel geproduceerd wanneer de zuurstoftoevoer onvoldoende is, zoals in tumorbloedvaten. Grotere lactaat- en vetpieken wijzen zelfs rechtstreeks op een hogere graad van tumor.



Figuur 1: Magnetische Resonantie (MR) is van potentieel klinisch belang bij kankerdiagnose. (a) en (b) tonen respectievelijk een anatomisch MR beeld en een MR Spectroscopisch beeld van de hersenen. Met geavanceerde signaalverwerking kan men de relevante informatie uit beide beelden combineren om tot een nosologisch beeld (c) te komen dat met een kleurcode de diagnose aangeeft.



Figuur 2: Ruimtelijke lokalisatietechnieken laten toe een welbepaald volume te selecteren. In dit volume kan men een MR Spectroscopisch signaal opmeten. De pieken bevatten informatie over de aanwezige chemische stoffen.

Terminologie

Biopsie: het operatief wegnemen van een klein stukje weefsel zodat de patholoog de pathologie kan vaststellen

CCA: Canonieke Correlatie Analyse

CSF: Cerebro Spinal Fluid, kleurloze vloeistof dat het centraal zenuwstelsel omgeeft

Glioblastoma: zeer kwaadaardig tumortype, dat ontstaat in de astrocyten (stervormige hersencellen)

Meningioma: traaggroeiend type tumor dat voorkomt in de vliezen die de hersenen omringen

Metaboliet: molecule dat instaat voor de stofwisseling in een levend wezen

MR: Magnetische Resonantie

MR beeld: beeld dat anatomische structuren weergeeft, ook gekend als MRI (MR Imaging)

MRS: MR spectroscopie

MRS beeld: MR acquisitie van de spectroscopie signalen van een tweedimensionaal rooster van voxels in een zelfde vlak.

Nosologisch beeld: MR beeld die per voxel de diagnose aangeeft via een kleurcode

Pathologie: de studie over de ziektes en de oorzakelijke aspecten ervan

Ventrikel: grote holte in de hersenen, gevuld met CSF

Voxel: volume-element

Diagnose op basis van MRS beelden

We hebben uitgelegd hoe een MR spectrum van 1 voxel alle relevante informatie bevat om gezond weefsel te onderscheiden van tumorweefsel. Wanneer men niet in 1 voxel, maar in een rooster van voxels MRS signalen opmeet, spreekt men van een MRS beeld (*figuur 1b*). Een MRS beeld geeft de arts metabole informatie in een volledige doorsnede van het weefsel. De analyse van MRS beelden vergt echter veel expertise die in lokale ziekenhuizen veelal ontbreekt. Daarom is er een grote nood aan gebruiksvriendelijke methoden die deze data analyseert en de relevante informatie voor de arts distilleert. In dit onderzoek werd een automatische methode ontwikkeld die met behulp van "Canonieke Correlatie Analyse" (CCA) nosologische beelden maakt. Een nosologisch beeld (*figuur 1c*) geeft met een kleurcode het type weefsel aan van elke voxel. Met andere woorden, een nosologisch beeld segmenteert het MRS beeld in de aanwezige weefseltypes.

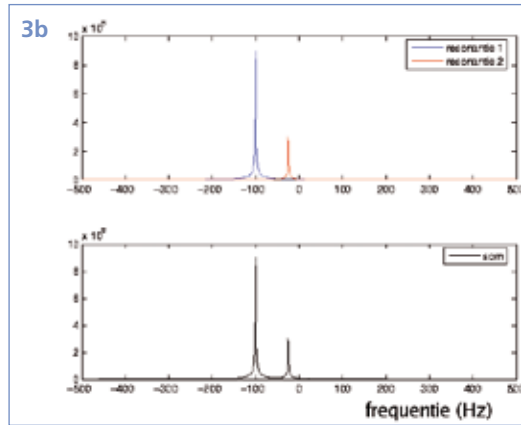
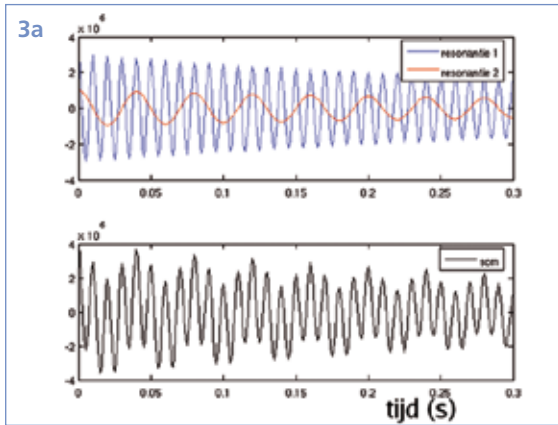
Van kruiscorrelatie naar canonieke correlatie

Een correlatiecoëfficiënt tussen signaal x_1 en signaal y_1 geeft aan hoe goed de (vorm van de) signalen overeenkomen (*figuur 5*). Een hoge correlatiecoëfficiënt geeft aan dat x_1 en y_1 veel gelijkenis vertonen.

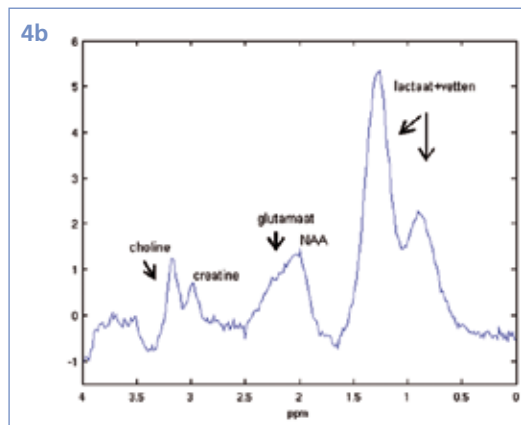
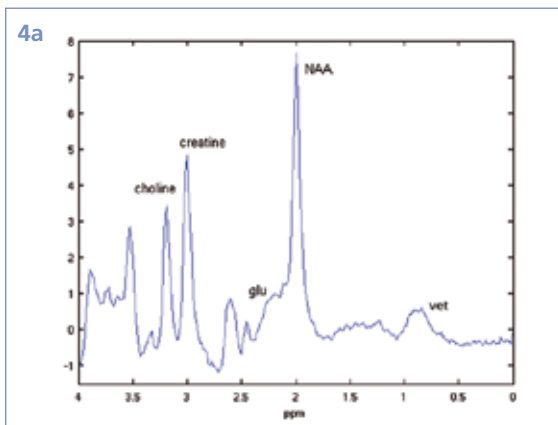
Wanneer men als y_1 een modelspectrum gebruikt voor een bepaald weefsel, kan men per voxel van een MRS beeld de correlatiecoëfficiënt berekenen tussen het spectrum in die voxel (x_1), en y_1 . Men kan vervolgens ook met andere modelspectra y_1 van andere weefseltypes correlatiecoëfficiënten berekenen. De uiteindelijke classificatie van het spectrum x_1 in de voxel wordt bepaald door het weefseltype dat resulteert in de hoogste correlatiecoëfficiënt, vermits het spectrum volgens de wiskunde het best gelijk op het modelspectrum van dat weefsel. *Figuur 2* toont echter dat opgemeten spectra gekenmerkt door een lage signaal-tot-ruisverhouding, waardoor fouten kunnen geïntroduceerd worden. Bovendien bestaat er ook een natuurlijke variatie tussen verschillende spectra van hetzelfde weefseltype, alsook van patiënt tot patiënt.

Canonieke correlatie analyse (CCA) ^[5] is een uitbreiding van gewone kruiscorrelatie die de classificatie op twee gebieden kan verbeteren. Enerzijds biedt het de mogelijkheid spatiale informatie in rekening te brengen: als een voxel bijvoorbeeld gezond weefsel bevat, is de kans groot dat de omliggende voxels ook gezond weefsel bevatten. Wanneer die voxel dan door de ruis meer op een ander weefseltype lijkt, zal het aanwenden van informatie uit de omliggende voxels helpen om het weefsel correct te typeren als gezond weefsel. Bovendien laat CCA toe ook variationele componenten aan het modelspectrum toe te voegen.

Figuur 6 tracht dit te verduidelijken. We willen de classificatie van voxel x_5 kennen. Hiertoe brengen we ook omliggende voxels in rekening, x_1 tot x_5 . Dit noemen we het spatiaal model. Het modelspectrum y_1 per weefseltype wordt uitgebreid naar een spectraal model: y_1 tot y_5 . CCA berekent dan de gewichten w_{x_i} en w_{y_i} zodanig dat de resulterende lineaire combinatie van x-componenten maximaal correleert met de resulterende lineaire combinatie van y-componenten.



Figuur 3: Een gesimuleerd spectroscopisch signaal als som van twee resonanties. Links ziet men het tijdsignaal, elke resonantie geeft in het frequentiedomein een piek. De oppervlakte onder de piek is een maat voor concentratie.



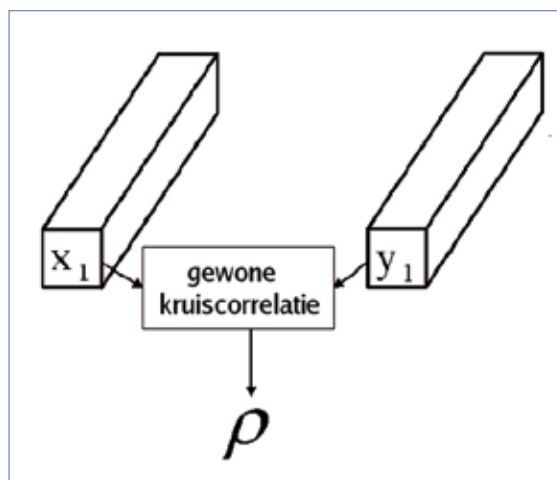
Figuur 4: De vergelijking tussen een modelspectrum van normaal weefsel (links) en glioblastoma tumorweefsel (rechts). De concentratieveranderingen van NAA, creatine, lactaat en vetten worden duidelijk waargenomen.

In een simulatiestudie werd een MRS beeld gesimuleerd met een tumor, omringd door een band van voxels met gemengd weefsel. Op basis van deze studie werd een optimaal spectraal model bepaald voor elk mogelijk aanwezig weefseltype en een optimaal spatiaal model voor de analyse. De simulatiestudie toonde dat CCA steeds homogene gebieden segmenteert, terwijl crosscorrelatie vaak geïsoleerde 'spots' detecteert. Het integreren van spatiale informatie verhoogt duidelijk de robuustheid.

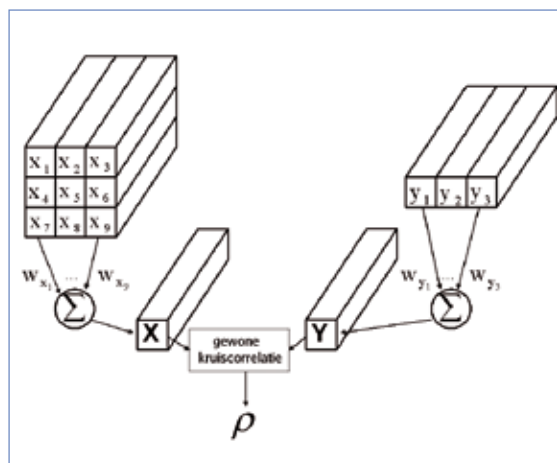
Kunnen verschillende types tumoren geïdentificeerd worden?

De simulatie vertrekt van het idee dat er 1 type tumor aanwezig is. Hersentumoren komen echter voor in verschillende types en verschillende graden van kwaadaardigheid. Vooral de graad is voor artsen relevant voor de bepaling van de therapie. Wanneer bij een nieuwe patiënt een MRS beeld wordt opgenomen, kent men meestal noch de graad, noch het type. Het zou klinisch zeer interessant zijn, indien CCA niet alleen het tumorgebied correct segmenteert, maar tegelijk ook de tumor correct 'classificeert'.

Hiervoor ontwikkelden we een tweestapsmethode. In een eerste stap worden verschillende tumormodellen, een model voor normaal weefsel en een model voor CSF (cerebrospinaal vocht in de hersen ventrikels) gebruikt om het type tumor te bepalen. In een tweede stap wordt dan CCA opnieuw toegepast met de modellen voor normaal weefsel, CSF, het gedetecteerde type tumor en het overeenkomstige gemengde weefsel. De tweede stap moet de heterogeniteit van het weefsel in kaart brengen.

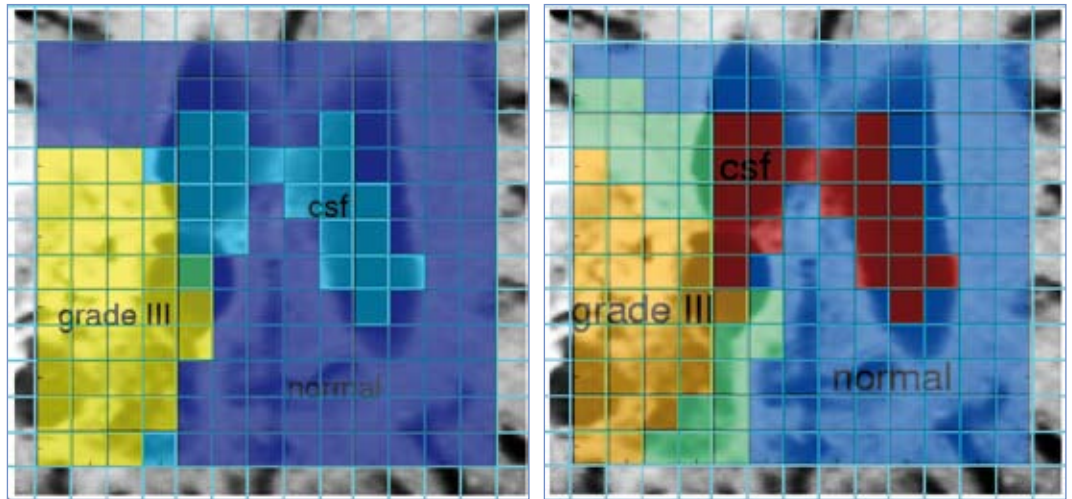


Figuur 5: Gewone crosscorrelatie beschrijft de mate van gelijkaardigheid tussen twee signalen x_i en y_i .



Figuur 6: Canonieke correlatie berekent de gewichten w_{x_i} en w_{y_i} zodanig dat de correlatie tussen de lineaire combinatie van de x_i 's (X) en de y_i 's (Y) maximaal is.

Figuur 7: Het resultaat van de twee stappen voor een patiënt met een graad III tumor, geanalyseerd met de CCA-methode die naast de MRS beeldinformatie ook MR beeldintensiteiten gebruikt. Links het resultaat van CCA na de eerste stap voor tumorclassificatie: het grote gele gebied wordt als graad III geclassificeerd. Rechts de tweede stap voor weefselsegmentatie: de tumor (geel) wordt afgebakend met een band van gemengd weefsel (groen).



Een optimale diagnose op basis van MR en MRS beelden

Wanneer bij een patiënt een MRS beeld wordt opgenomen, worden standaard ook 4 MR beelden met verschillende contrasten opgenomen. We kunnen proberen deze extra informatie te integreren bij de analyse. 4 beeldvariabelen zullen echter weinig invloed hebben op het resultaat wanneer ze aan een MR spectrum van 1024 punten worden toegevoegd. In plaats van het volledige spectrum te gebruiken, kan men ook het spectrum 'samenvatten' in de 10 meest relevante kenmerken. Men kan bijvoorbeeld de concentraties van de 10 belangrijkste moleculen kwantificeren, en vervolgens aan deze concentraties de 4 MR beeldintensiteiten toevoegen. Zo bekomen we 'spectra' van 14 kengetallen, en kunnen we de CCA-methode op deze 'spectra' toepassen. *Figuur 7* toont het resultaat van de twee stappen bij een patiënt met een graad III tumor. In de eerste stap worden duidelijk 3 gebieden met CSF, graad III tumorweefsel en gezond weefsel onderscheiden. In de tweede stap wordt het tumorgebied dan nauwkeuriger opgedeeld in de kern van de tumor omringd door voxels met gemengd weefsel. Ook andere resultaten tonen dat deze CCA-gebaseerde methode zeker een meerwaarde is bij tumordiagnose, vermits ze op zeer betrouwbare wijze weefseltypen segmenteert en classificeert!

Besluit

MRS beelden worden in de klinische praktijk nog niet stelselmatig gebruikt, vermits de interpretatie van de data veel expertise van de arts vraagt. Wanneer er betrouwbare methoden ontwikkeld worden die de data-analyse voor de arts doen, zal deze niet-invasieve techniek potentieel een grote impact hebben bij de diagnose van verschillende pathologieën, waaronder (hersens) tumoren. Er werd getoond hoe een nieuwe, automatische methode, gebaseerd op canonieke correlatie, zowel spatiale als spectrale informatie gebruikt bij de analyse van een voxel. Hiermee werd een MRS beeld vertaald in een duidelijk te interpreteren nosologisch beeld, waarbij elke kleur een bepaald type weefsel voorstelt. Het uiteindelijke nosologisch beeld geeft de arts een goed idee van de grootte en het type tumor.

Deze rekenefficiënte methode is geïmplementeerd in een grafische userinterface die de integratie van deze nieuwe niet-invasieve beeldvormingstechniek in de klinische praktijk mogelijk maakt als een belangrijke hulp in preoperatieve kankerdiagnose!

Referenties

1. D.G. Gadian. NMR and its applications to living systems. Oxford University Press, 1995
2. L.Vanhamme et al. Van spectroscopisch signaal tot klinische diagnose. Het Ingenieursblad, KVIV, maart 2005, No 3, 52-58
3. P.Pels: Analysis and improvement of quantification for MRS. Ph.D. thesis. ESAT, K.U.Leuven, België, 2005
4. X. Leclerc et al. The potential of proton magnetic resonance spectroscopy in the diagnosis and management of patients with brain tumors. Current Opinion in Oncology, 14, 292-298, 2002
5. O. Friman: Adaptive analysis of fMRI data. Ph.D. thesis. Linköpings Universiteit, Zweden, 2003

Auteur

Maarten DE VOS is burgerlijk werktuigkundig-elektrotechnisch ingenieur, optie biomedische technieken (ESAT - K.U.Leuven, promotie 2005). Momenteel bereidt hij een doctoraatsproefschrift voor met als titel 'Multilineaire decompositie technieken met toepassingen in de neurowetenschappen'.

Dankwoord

De auteur dankt zijn promotor, prof. S. Van Huffel, en zijn dagelijkse begeleiders, dr. A. Simonetti en dr. T. Laudadio, voor de waardevolle begeleiding en de constructieve opmerkingen. Tevens dankt hij zijn thesispartner, ir. B. Verheyden, voor de fijne samenwerking.