

Globale Optimierungsmethoden für die Quantifizierung von ^1H -MR-Spektren

Oliver M. Weber, Corinne O. Duc, Dieter Meier, Peter Boesiger

Institut für Biomedizinische Technik und Medizinische Informatik
Universität und ETH Zürich, Schweiz

EINLEITUNG

Die Magnetresonanz-Spektroskopie (MRS) erlaubt die nicht-invasive Erfassung von Stoffwechselprodukten (Metaboliten) im menschlichen Körper. Deren relative oder absolute Konzentrationen können Aufschluss über allfällige Stoffwechselstörungen oder degenerative Erkrankungen liefern. Die quantitative Auswertung der Spektren wird allerdings durch ein geringes Signal-zu-Rausch Verhältnis (signal to noise ratio, SNR), eine geringe spektrale Auflösung und überlappende Resonanzkurven (Peaks) erschwert, so dass einfache Amplitudenbestimmung oder Peakintegration im Frequenzbereich nur ungenügende Ergebnisse liefern. Stattdessen wird versucht, eine Modellfunktion mit bekannten Eigenschaften an das gemessene Spektrum anzupassen.

Eine Modellfunktion wird beschrieben durch die für die Interpretation wichtigen Größen Resonanzfrequenz, Amplitude und Zerfallskonstante (im Zeitbereich) bzw. Halbwertsbreite (im Frequenzbereich). Zu deren möglichst exakten Bestimmung wird die Modellfunktion nach der Methode der kleinsten Fehlerquadrate an das gemessene Signal angenähert. Klassische Optimierungsmethoden laufen jedoch Gefahr, im nächstgelegenen lokalen Minimum zu enden und bessere Minima zu übersehen. Die Resultate des Optimiervorgangs sind daher stark von den Anfangswerten abhängig.

Die heuristischen Konzepte 'Simulated Annealing' (SA) und 'Genetic Algorithm' (GA) weisen diesen Nachteil nicht auf, da sie einen grösseren Bereich der vieldimensionalen Oberfläche auskundschaften und ihre Suche nicht auf ein einziges Minimum beschränken. Sie eignen sich daher gut für globale Optimierungsaufgaben. Beide Methoden wurden an synthetischen und *in vivo* ^1H Spektren auf ihre Anwendbarkeit bei der Spektrenauswertung untersucht.

THEORIE

SA [1] ist ein aus der Thermodynamik übernommenes Konzept, dessen Name aus der Analogie mit abkühlendem Metall stammt, wo das Material bei genügend langsamer Temperaturabnahme seinen energetisch günstigsten Zustand findet. Die Funktionswerte aller neu vorgeschlagenen Punkte werden vor ihrer definitiven Akzeptierung evaluiert. Ein Schritt, der von einem Funktionswert E_1 zu einem Wert E_2 führt, wird mit einer vom

Boltzmann-Gesetz abgeleiteten Wahrscheinlichkeit P gutgeheissen:

$$P = \begin{cases} 1 & \text{für } E_2 - E_1 \leq 0 \\ e^{-(E_2 - E_1)/T} & \text{für } E_2 - E_1 > 0 \end{cases}$$

Auf diese Art werden Schritte, die eine Verbesserung des Funktionswertes mit sich ziehen ($E_2 < E_1$), immer akzeptiert, es besteht jedoch auch eine gewisse Chance, dass Schritte in die umgekehrte Richtung ($E_2 > E_1$) angenommen werden und das System somit aus einem lokalen Minimum entkommen kann. Im Laufe des Optimierungsprozesses wird die 'Temperatur' T allmählich verringert und Schritte, die das Ergebnis verschlechtern, werden weniger wahrscheinlich, so dass schliesslich der Algorithmus in einem Minimum endet. Das SA Prinzip wurde mit der Simplex Methode [2] kombiniert [3], bei der nicht ein einzelner Punkt, sondern eine Gruppe von Punkten die Oberfläche auskundschaftet.

GA [4] ist eine Optimierungsmethode, die die natürliche Evolution gemäss dem Prinzip des Überlebens des Stärksten imitiert. Als Stärke ist in dem Fall die Eigenschaft zu betrachten, ein bestimmtes Problem zu lösen, z.B. eine Funktion zu minimieren. Während sich die starken Mitglieder ("Eltern") einer Population fortpflanzen und somit einen Teil ihrer Eigenschaften ("Gene") an die nächste Generation ("Kinder") weitergeben dürfen, sterben die schwächeren Individuen ohne vorherige Reproduktion. Ein Mutationsoperator verändert die entstandenen Kombinationen in zufälliger Weise leicht ab und bringt so neue Eigenschaften in die Population. All diese Regeln verbessern allmählich die mittlere Stärke der Population und bringen schliesslich Individuen mit grosser Stärke hervor. Um die Rechenzeit zu verkürzen, wurde in der Nähe des Minimums ein konventioneller Gauss-Newton Algorithmus verwendet.

METHODEN

Beide Methoden wurden in die an unserem Institut entwickelte Auswertesoftware integriert. Diese erlaubt das Anpassen einer Modellfunktion $m(t)$, bestehend aus einer Summe von exponentiell zerfallenden Cosinuskurven,

$$m(t) = \sum_{k=1}^N a_k \cos(2\pi \sigma_k t + \phi_0) e^{-\pi \nu_k t}$$

mit Amplituden a_k , Frequenzen σ_k , Zerfallskonstanten ν_k

und einer Phasenkorrektur nullter Ordnung ϕ_0 , an das gemessene Signal $s(t)$ im Zeitbereich. Für alle Zeitpunkte im gewünschten Bereich wird die Differenz zwischen gemessenem und modelliertem Signal bestimmt, quadriert und aufaddiert,

$$\epsilon_{\text{tot}}(a_1, \sigma_1, \nu_1, \dots, a_N, \sigma_N, \nu_N) = \sum_{t=t_0}^{t_{\text{max}}} [s(t) - m(t)]^2$$

Die Grösse ϵ_{tot} ist anschliessend zu minimieren, indem a_k , σ_k und ν_k ($k=1, \dots, N$), variiert werden. Die optimale Phasenkorrektur ϕ_0 wird vorgängig bestimmt und während des Prozesses unverändert belassen.

Um das Verhalten der beiden Algorithmen in Verbindung mit der Bestimmung von Spektrparametern zu testen, wurden zwei Spektren mit drei stark überlappenden Resonanzlinien bzw. fünf voneinander getrennten Peaks mit unterschiedlichen Amplituden künstlich erzeugt. Zu diesen Spektren wurde Rauschen in verschiedenen Stärken addiert, so dass ein SNR (bestimmt relativ zum grössten Peak) von 5, 10, 15 bzw. 20 erreicht wurde. Zusammen mit dem unverrauschten Spektrum ergaben sich so zwei Sätze mit je fünf Spektren.

Für jedes Spektrum wurden zehn verschiedene Kombinationen von zu gross und zu klein gewählten Parametern erstellt, die als Startwerte für die Algorithmen dienten. Für die Beurteilung der Ergebnisse wurden die Übereinstimmungen χ^2 der optimierten Modelle mit den originalen Daten bestimmt.

Desweiteren wurde für jedes Spektrum ein 'goldener Fit' definiert, indem die wahren Peakparameter als Startwerte in einen klassischen Gauss-Newton Algorithmus eingegeben und die Werte für die verrauschten Spektren optimiert wurden.

Ein *in vivo* Spektrum des frontalen Cortex ($T_E=25$ ms, $T_R=2$ s, $\text{VOI}=26 \text{ cm}^3$, $\text{NEX}=64$) wurde ebenfalls analysiert.

ERGEBNISSE

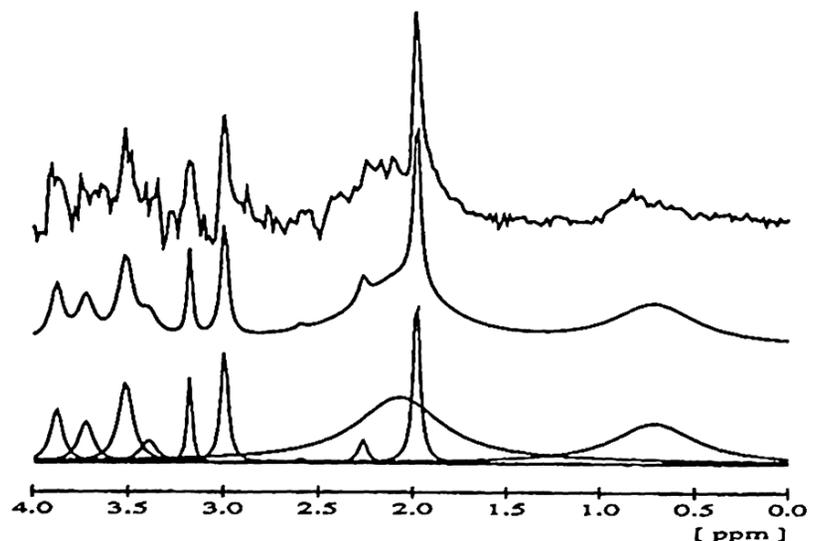
Die meisten Programmabläufe fanden sowohl mit SA als auch mit GA im ersten Versuch ein Minimum, das annähernd so tief wie das im goldenen Fit gefundene war oder sogar tiefer. In einigen wenigen Versuchen allerdings verirrt sich die Algorithmen und fanden lokale Minima mit Werten, die weit vom globalen Minimum entfernt lagen. Diese Ergebnisse konnten jedoch optisch einfach erkannt werden, und der Algorithmus wurde mit denselben Startwerten erneut ausgeführt, was in allen Fällen zu deutlich verbesserten Ergebnissen von vergleichbarer Qualität wie die übrigen Optimierungen führte.

Wie erwartet stieg die Variation der Ergebnisse mit sinkendem SNR an. Für Peaks mit $\text{SNR}<1$ wurden nur ungenaue und unzuverlässige Werte gefunden. Resonanzlinien mit $\text{SNR}>1$ hingegen wurden mit hoher Genauigkeit und reproduzierbar quantifiziert.

Spektren mit tiefem SNR wiesen zahlreiche Minima nahe beieinander auf, während bei höherem SNR die Minima klarer getrennt und tiefer waren. Die gefundenen Übereinstimmungen lagen im Bereich $\chi^2=0.968-1.000$ für SA und $\chi^2=0.952-1.000$ für GA.

In zahlreichen Versuchen waren SA und GA in der Lage, Parameterwerte zu finden, deren Modellfunktion eine bessere Übereinstimmung χ^2 mit dem originalen Spektrum aufwies als der goldene Fit.

Das *in vivo* Spektrum wurde mit elf einzelnen Resonanzlinien zuverlässig und mit hoher Qualität ($\chi^2=0.774$) gefittet (Figur 1).



Figur 1: *In vivo* ^1H Spektrum, optimiertes Modell und dessen elf einzelne Lorentzkurven.

DISKUSSION

Beide Methoden erwiesen sich als äusserst robust und zuverlässig. Speziell mit sehr schlechten Anfangsschätzungen der Parameter und bei Spektren mit tiefem SNR bieten sie deutliche Vorteile gegenüber klassischen Methoden.

SA erwies sich als leicht besser und schneller als GA.

SCHLUSSFOLGERUNG

Beide vorgestellten Algorithmen eignen sich zur Verarbeitung von *in vivo* ^1H Spektren, speziell bei tiefem SNR und ungenauen Startwerten.

LITERATUR

- [1] Kirkpatrick S, Gelatt CD, Vecchi MP; *Science* 220: 671-680 (1983)
- [2] Nelder JA, Mead R; *Comp. Journal* 7: 308-313 (1965)
- [3] Press WH, Teukolsky SA, Vetterling WT, Flannery BP; *Numerical Recipes in C*, 451-455, Cambridge Univ. Press (1992)
- [4] Lucasius CB, Kateman G; *Chemometr and Intellig. Lab. Sys.* 19: 1-33 (1993)