

Trabalho



Título em Português:	Implementação da Transformada Inversa de Laplace para análise de tempos de relaxação de ressonância magnética
Título em Inglês:	python implementation of the inverse laplace transform for analysis of relaxation times in magnetic resonance
Autor:	Caio Cesar Fernandes Marques
Instituição:	Universidade de São Paulo
Unidade:	Instituto de Física de São Carlos
Orientador:	Alberto Tannus
Área de Pesquisa / SubÁrea:	Física Geral
Agência Financiadora:	Outros

IMPLEMENTAÇÃO DA TRANSFORMADA INVERSA DE LAPLACE EM PYTHON PARA ANÁLISE DE TEMPOS DE RELAXAÇÃO DE RESSONÂNCIA MAGNÉTICA

Caio Cesar Fernandes Marques; Julia Marcolan; Alberto Tannús

Instituto de Física de São Carlos (IFSC), Universidade de São Paulo (USP)

email: caicofer@usp.br

Objetivos

A Ressonância Magnética Nuclear (RMN) é um método não invasivo, capaz de investigar desde a estrutura molecular até traçar o perfil bioquímico de tecidos. Em experimentos de relaxometria de RMN, a resposta obtida é uma curva exponencial referente ao decaimento dos tempos de relaxação T_1 e T_2 . Caso a amostra seja composta por mais de um tempo de relaxação, tal curva apresenta um caráter poli exponencial. Decompor este sinal é um problema tipicamente mal-posto, mas pode ser tratado com o uso de uma Transformada Inversa de Laplace [3][4] (ILT, do inglês *Inverse Laplace Transformation*). Os espectrômetros de RMN comerciais, são geralmente limitados, pouco flexíveis e não permitem grandes intervenções do usuário. Para solucionar estes problemas, foi desenvolvido pelo CIERMag um espectrômetro com hardware programável, o *Digital Magnetic Resonance Spectrometer* (DMRS) [1], e um sistema de software baseado no Python, o *Magnetic Resonance Framework* (PyMR) [2] para controle e execução de experimentos, além de uma linguagem de programação própria para implementação de sequências de pulsos. O objetivo deste trabalho é implementar uma ferramenta de ILT em Python, para ampliar os recursos DMRS.

Métodos e Procedimentos

Considerando um sinal $S(t)$, poli exponencial, pode-se imaginar que exista uma função

$K(t, T_2)$, denominada de kernel, que mapeie uma distribuição de tempos de relaxação $F(T_2)$ para o sinal inicial, $S(t)$, através da Integral de Fredholm [3]:

$$S(t) = \int_0^t K(t, T_2) F(T_2) dt \quad (1)$$

Para modelar um sinal exponencial, o kernel adequado torna a eq(1) na Transformada de Laplace de $S(t)$. Deste modo, para isolarmos a distribuição F na integral (1), tomamos sua inversa de Laplace (2):

$$F(T_2) = \mathcal{L}^{-1}\{S(t)\} \quad (2)$$

A inversa de Laplace possui a característica de mapear valores de entrada distintos para a mesma saída, daí a natureza mal-posta do problema. Quando tratamos o problemas de forma numérica, a equação (1) precisa ser transformada em uma versão discreta, como a equação matricial (3):

$$s = kf \quad (3)$$

Onde s , k e f são as formas vetoriais e matriciais do sinal, kernel e mapa de amplitudes.

Para recuperar devidamente a distribuição f , técnicas tradicionais de minimização, como o Método dos Mínimos Quadrados (MMQ), encontram soluções demasiado ruidosas, sendo necessário métodos de minimização mais sofisticados. Para este trabalho, foi escolhida a Minimização de Tikhonov, dada pela equação(4):

$$\operatorname{argmin}_f \left[\|kf - s\|^2 + \alpha \|Lf\|^2 \right] \quad (4)$$

A equação (4) se trata do MMQ agregado a um termo de atenuação, que introduz um coeficiente de atenuação α , bem como uma matriz de penalidades L . A minimização desta expressão pode ser computada através da decomposição de valor singular da matriz de kernel, que pode ser reescrita como $U\Sigma V^T$. Isto possibilita o cálculo da solução pelo somatório em (5):

$$\sum_{i=1}^{posto(k)} \gamma_i (u_i^T s v_i) / \sigma_i \quad (5)$$

Onde u e v são linhas das matrizes U e V , σ são os valores singulares do kernel e γ representa um fator de filtro, proporcional ao coeficiente α .

Para testar esta abordagem, trinta e duas curvas poliexponenciais foram geradas e então decompostas com o algoritmo da ILT. Estas curvas foram geradas com classes customizadas de Python e têm como objetivo testar a solidez da ILT em várias circunstâncias.

Resultados

Na figura 1, quatro distribuições de tempos de relaxação e suas respectivas decomposições ILT são exibidas. Como visto, o mapa de amplitudes obtido possui maior coincidência com a distribuição original quando os picos não são tão estreitos, nem estão tão próximos um do outro.

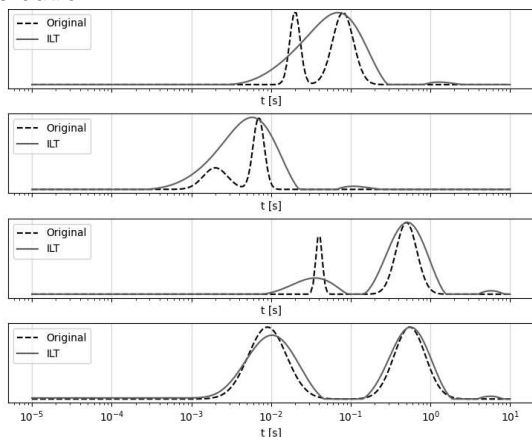


Figura 1: Decomposição ILT (azul) dos dados sintéticos (preto) de vários tipos. De cima para baixo, os dois tempos de relaxação utilizados em cada curva foram : [8E-2, 2E-2], [2E-3, 7E-3], [5E-1, 4E-2] e [5E-1, 9E-3].

Conclusões

De maneira geral, o algoritmo utilizado funciona melhor com distribuições com picos largos e espaçados, distribuídos ao longo de algumas ordens de grandeza, como visto na figura 1. Isto é bastante fortuito, uma vez que muitos dados experimentais possuem este formato. Adicionalmente, foi descoberto uma relação direta com o nível do ruído, onde a confiabilidade da ILT cai conforme o ruído cresce.

Portanto, o algoritmo proposto pode ser utilizado para decompor misturas reais com mais de um tempo de relaxação, como em experimentos de relaxometria de RMN. Além do mais, espera-se que este algoritmo possa ser escalado para uma versão bidimensional, que poderia ser utilizado para decompor sequências de RMN 2D, como está sendo investigado no momento.

Agradecimentos

Agradeço a orientação do Prof. Dr. Alberto Tannús e da M^a Julia Marcolan, além de toda a equipe CIERMag. Agradeço pela oportunidade de projeto e pelo financiamento, mediante convênio com a Universidade de Minnesota (UMN) (e-convênio 41778), com apoio do National Institutes of Health (NIH), Processo USP/IFSC nº 2017.1.579.76.7.

Referências

- [1] MARTINS M. J., VIDOTO E. L. G., TANNÚS A. inventors; Universidade de São Paulo, assignee. Espectrômetro para uso em sistemas de ressonância magnética e sistemas de ressonância magnética. Brazil Patent No. BR102015000624-1. 2015.
- [2] PIZETTA, D. C. PyMR : um framework para programação de sistemas de ressonância magnética. 130 p. Tese (Doutorado em Ciências) - Instituto de Física de São Carlos, Universidade de São Paulo, São Carlos, 2018.
- [3] MORAES, T. B. Transformada Inversa de Laplace para análise de sinais de ressonância magnética de baixo campo. 8 p - Departamento de Química, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2021.
- [4] DAY, I. J. On the inversion of diffusion NMR data: Tikhonov regularization and optimal choice of regularization parameter. 8 p. School of Life Sciences, University of Sussex, Falmer, Brighton, 2011.

PYTHON IMPLEMENTATION OF THE INVERSE LAPLACE TRANSFORM FOR ANALYSIS OF RELAXATION TIMES IN MAGNETIC RESONANCE

Caio Cesar Fernandes Marques; Julia Marcolan; Alberto Tannús

São Carlos Physics Institute (IFSC), University of São Paulo (USP)

email: caicofer@usp.br

Objectives

Nuclear Magnetic Resonance (NMR) is a non-invasive method, suited for investigating both the molecular structure and the biochemical profile of various tissues. In NMR relaxometry experiments, the obtained response is an exponential decay curve, from the T_1 and T_2 relaxation times. If the sample presents multiple relaxation times, the response signal exhibits a poly exponential character. To decompose this signal is a typically ill-posed problem, which can be addressed using the *Inverse Laplace Transform* (ILT) [3][4]. Commercially available NMR spectrometers are generally limited in functionality and allow for little to no user intervention. To solve these issues, the CIERMag has developed a spectrometer with reprogrammable hardware, the *Digital Magnetic Resonance Spectrometer* (DMRS) [1], as well as a Python-based software, the *Magnetic Resonance Framework* (PyMR), [2] for controlling and running experiments. Additionally, a custom programming language was introduced for building the sequences and pulses. This paper aims to implement an ILT tool in Python language to further improve the DMRS toolset.

Materials and Methods

Considering a poly exponential signal $S(t)$, one could assume the existence of a kernel function $K(t, T_2)$, which maps the relaxation times distribution $F(T_2)$ to the initial signal $S(t)$, through the Fredholm Integral [3]:

$$S(t) = \int_0^t K(t, T_2) F(T_2) dt \quad (1)$$

In order to model an exponential signal, the appropriate kernel turns eq(1) into the Laplace transform of $S(t)$. This way, in order to isolate the initial distribution F in the integral (1), we take its Inverse Laplace Transform (2):

$$F(T_2) = \mathcal{L}^{-1}\{S(t)\} \quad (2)$$

The ILT has the defining characteristic of mapping distinct input values into the same output, hence the ill-posed nature of the problem. When treating the problem numerically, equation (1) must be cast to a discrete form, such as in the matricial equation (3):

$$s = kf \quad (3)$$

Where s , k and f are the matrix and vector forms of the signal, kernel and amplitude distribution.

To properly recover the distribution f , traditional minimization techniques, such as the Least Squares Method (LSM), often obtain excessively noisy solutions, thus requiring more sophisticated minimization methods. In this paper, the Tikhonov Regularization was chosen, shown by equation(4):

$$\operatorname{argmin}_f \left[\|kf - s\|^2 + \alpha \|Lf\|^2 \right] \quad (4)$$

Equation (4) consists of the LSM with an regularization term, which introduces the attenuation coefficient α , as well as the penalty matrix L . The minimization of this expression can be computed through the Singular Value Decomposition (SVD) of the kernel matrix,

refactored as $U\Sigma V^T$. This allows for the calculation of the solution with the summation expression in (5):

$$\sum_{i=1}^{rank(k)} \gamma_i (u_i^T s v_i) / \sigma_i \quad (5)$$

Where u and v are rows of matrices U and V , σ are the kernel singular values and γ represents a filter factor, proportional to the coefficient α . To test this approach, thirty two polieponential curves were generated and then decomposed with the ILT. These curves were created with custom Python classes and aimed to test the solidity of ILT algorithm with a variety of relaxation time amplitude distributions, exhibiting varied amplitudes, widths, separation and number of peaks, as well as different levels of noise.

Results

In figure 1 four relaxation times distribution and their respective ILT decomposition are shown. As seen, the obtained amplitude map has better coincidence with the original distribution when the peaks are neither too narrow nor too close to each other.

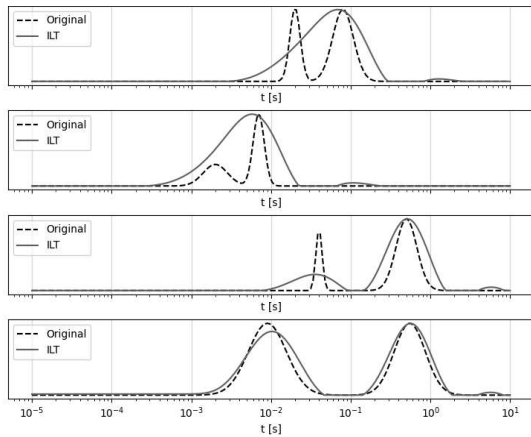


Figure 1: ILT decomposition (blue) of the synthetic data (black) of various kinds. From top to bottom, the two utilized relaxation times in each curve were: [8E-2, 2E-2], [2E-3, 7E-3], [5E-1, 4E-2] and [5E-1, 9E-3]

Conclusions

In general, the utilized algorithm works best with distributions with wide, far apart peaks, spanning over a few orders of magnitude, as shown in figure 1. This is quite fortunate, once several empirical dataset also share this format. Additionally, it was discovered a direct relation with noise level, with decreased reliability of the ILT as the noise rises.

Overall, the proposed ILT tool may be utilized to decompose real mixtures with more than one relaxation time, such as in NMR relaxometry experiments. Furthermore, it is expected that this algorithm may also be scaled to a bidimensional version, which could decompose 2D NMR sequences, as it is currently being investigated.

Acknowledgements

I would like to thank Prof. Dr. Alberto Tannus for his orientation, as well as MS Julia Marcolan and the entire CIERMag staff. I appreciate the opportunity of research, possible due to the partnership with the University of Minnesota (UMN) (e-covenant 41778), supported by the National Institute of Health (NIH), Process USP/IFSC nº 2017.1.579.76.7.

References

- [1] MARTINS M. J., VIDOTO E. L. G., TANNÚS A. inventors; Universidade de São Paulo, assignee. Espectrômetro para uso em sistemas de ressonância magnética e sistemas de ressonância magnética. Brazil Patent No. BR102015000624-1. 2015.
- [2] PIZETTA, D. C. PyMR : um framework para programação de sistemas de ressonância magnética. 130 p. Tese (Doutorado em Ciências) - Instituto de Física de São Carlos, Universidade de São Paulo, São Carlos, 2018.
- [3] MORAES, T. B. Transformada Inversa de Laplace para análise de sinais de ressonância magnética de baixo campo. 8 p - Departamento de Química, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2021.
- [4] DAY, I. J. On the inversion of diffusion NMR data: Tikhonov regularization and optimal choice of regularization parameter. 8 p. School of Life Sciences, University of Sussex, Falmer, Brighton, 20