

Filtro temporal para optimizar la cuantificación de parámetros farmacocinéticos en estudios de perfusión sanguínea por resonancia magnética

S. Vázquez Martínez¹, I. Bosch Roig¹, R. Sanz Requena²

¹ Departamento de Comunicaciones, Universidad Politécnica de Valencia, Valencia, España, igbosroi@dcom.upv.es

² Ingeniería Biomédica, Hospital Quirón Valencia, Valencia, España, roberto.sanz@quironsalud.es

Resumen

En los estudios de perfusión por resonancia magnética (RM) con alta resolución temporal, las imágenes son relativamente ruidosas, debido a una baja relación señal a ruido. Por consiguiente, las curvas temporales extraídas de estas imágenes presentan niveles importantes de ruido. Los investigadores utilizan ajustes de mínimos cuadrados sobre estas curvas para obtener los parámetros del modelo farmacocinético. Este ajuste se ve afectado por el ruido de las curvas, especialmente en curvas de comportamiento arterial, en las cuales la información de la fase arterial, útil en el diagnóstico de tumores, se puede ver enmascarada. En el presente trabajo se ha diseñado una metodología de filtrado e interpolación de curvas temporales para que, al aplicar ajuste por mínimos cuadrados, los biomarcadores calculados sean cualitativamente más exactos y la fase arterial se modele correctamente.

1. Motivación

Actualmente, debido a la aparición de la imagen digital, es posible obtener información médica cuantitativa de relevancia que complementa el diagnóstico del radiólogo [1], tradicionalmente más cualitativo. Concretamente, este artículo se centra en estudios de perfusión [2] por resonancia magnética (RM), que consisten en inyectar contraste intravenoso al paciente y observar su difusión por una región determinada del organismo, mediante la adquisición de imágenes adquiridas secuencialmente en el tiempo.

A partir de las imágenes de perfusión por RM se pueden extraer curvas de variación de intensidad de señal respecto al tiempo para cada píxel. Analizando estas curvas se extraen una serie de parámetros farmacocinéticos o biomarcadores [3] por métodos de ajuste de mínimos cuadrados [4], los cuales representan aspectos tales como el estado del tejido y los procesos vasculares subyacentes.

No obstante, las imágenes presentan bastante ruido debido al movimiento involuntario del paciente y a los requisitos de alta resolución temporal [5,6], afectando a la calidad de las imágenes desde el punto de vista de la relación señal a ruido. Las curvas resultantes muestran oscilaciones no deseadas que causan con frecuencia un ajuste incorrecto [7], hecho que provoca que los parámetros farmacocinéticos resultantes también sean incorrectos. Este problema es crítico cuando las curvas presentan altas contribuciones arteriales (relacionadas con posibles procesos tumorales [8]), que pueden verse

penalizadas o enmascaradas por el proceso de ajuste. Por tanto, es esencial poder caracterizar correctamente la información de la fase arterial (pico de la curva que aparece poco tiempo después de la inyección de contraste).

2. Metodología

En este trabajo se ha implementado una metodología de filtrado automática para eliminar el ruido intrínseco de las curvas de variación de intensidad, respetando la fase arterial. De esta forma, es posible obtener parámetros farmacocinéticos más precisos.

2.1. Modelo farmacocinético

La concentración del contraste a lo largo del tiempo en el tejido (C_{tejido}), en función de la concentración en la arteria (C_{arteria}) que lo irriga y de los parámetros farmacocinéticos, se puede expresar a partir de la siguiente ecuación (modelo farmacocinético bicompartimental [3]):

$$C_{\text{tejido}}(t) = v_p C_{\text{arteria}}(t) + \int_0^t K^{\text{trans}} C_{\text{arteria}}(u) e^{-k_{ep}(u-t)} du$$

Los diferentes parámetros del modelo son:

- Constante de permeabilidad K^{trans} : relación entre aporte de flujo sanguíneo al tejido, superficie endotelial (interior de los vasos sanguíneos) y permeabilidad capilar.
- Coeficiente de extracción k_{ep} : retorno de contraste entre espacio extravascular extracelular y espacio vascular.
- Fracción de volumen de espacio extravascular extracelular v_e : volumen intersticial existente (espacio entre células). Cociente entre K^{trans} y k_{ep} .
- Fracción de volumen vascular v_p : contribución vascular del tejido.

A C_{arteria} también se le conoce con el término de función de entrada arterial (AIF, por sus siglas en inglés). En la Figura 1 se puede ver un ejemplo. Se suele elegir la arteria de mayor calibre y más cercana al tejido de estudio.

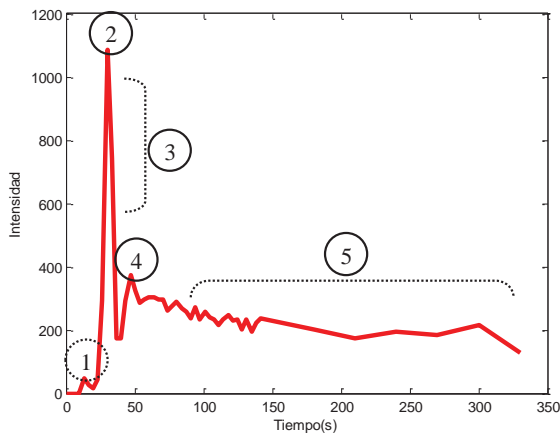


Figura 1. AIF con sus distintas etapas: nivel basal (1), pico (2), caída rápida (3), recirculación (4) y caída suave (5)

Para el cálculo de parámetros farmacocinéticos, se aplican a las curvas de intensidad ajustes por mínimos cuadrados no lineales, minimizando el residuo entre los valores de la curva de intensidad a ajustar y los valores de la función estimada por el modelo farmacocinético.

2.2. Filtrado

La metodología de filtrado se basa en dividir cada curva de intensidad en tres partes, siguiendo los criterios fisiológicos del aporte vascular a los tejidos:

- En la primera parte (instantes previos a la llegada del contraste) se llevan todos los valores de la curva a cero (asunción de que inicialmente no existe contraste).
- En la segunda parte (fase arterial), los valores de la curva se interpolan linealmente, respetando además los valores originales.
- En la tercera parte (fase de lavado), se aplica un filtrado de tipo lineal (medias móviles, lowess o rlowess) con un valor de ancho de ventana máximo (máximo filtrado).

Un ejemplo gráfico de la metodología de filtrado lo tenemos en la Figura 2.

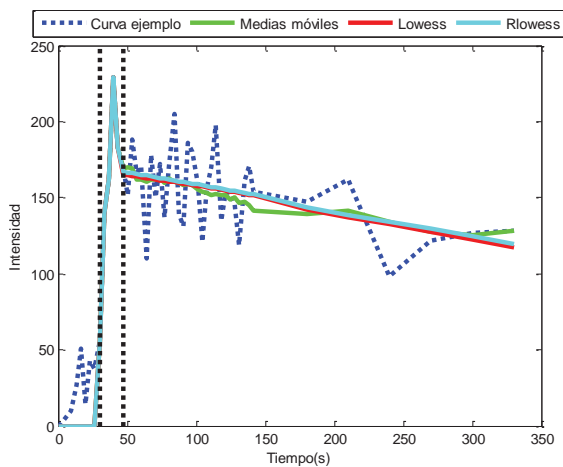


Figura 2. Metodología de filtrado. Los límites (líneas verticales punteadas) dividen la curva en tres partes. En la última parte, se pueden apreciar los tres tipos de filtrado elegidos

Los límites temporales de división de la curva se definen como el instante previo a la detección de contraste (límite inferior) y el instante posterior al máximo de la captación puramente arterial del tejido de interés (límite superior). Para la obtención de estos límites, se aplica Análisis de Componentes Principales (PCA) en un conjunto de curvas pertenecientes al tejido de estudio (Figura 3), que permiten extraer una componente principal muy correlacionada con curvas puramente arteriales (AIF).

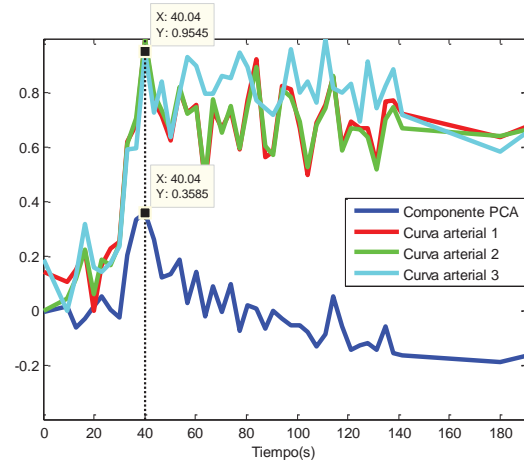


Figura 3. Componente PCA arterial vs curvas reales de tipo arterial. Gracias a esa componente, se pueden detectar los tiempos de referencia necesarios para situar temporalmente los límites del filtro

Para identificar la componente de PCA marcadamente arterial de forma automática, se han aplicado una serie de criterios para ponderar cada componente, de manera que la que obtenga mayor puntuación será la elegida. Básicamente, estos criterios son el orden en que PCA genera las componentes y la correlación de cada componente con la AIF.

Para comprobar la fiabilidad del filtro se han utilizado dos baterías de pruebas. Por un lado, se ha aplicado sobre curvas de diez casos reales de RM de próstata, con el fin de valorar cualitativamente la mejora en la detección y ajuste correcto en aquellas curvas con marcado componente arterial. Por otro lado, se han utilizado curvas simuladas generadas con distintos parámetros farmacocinéticos y distintos niveles de ruido para una valoración cuantitativa que no es posible con datos reales.

2.3. Datos reales

El esquema seguido para curvas de intensidad reales se encuentra en la Figura 4. Del conjunto de imágenes de un estudio de perfusión se extraen las curvas de captación, a las cuáles se les aplica mínimos cuadrados para obtener los parámetros farmacocinéticos y la curva de ajuste (procedimiento habitual). En la parte inferior del esquema se encuentra la metodología de filtrado expuesta en este trabajo. Concretamente, se ha filtrado con los tres filtros mencionados (medias móviles, lowess y rlowess) y con diferentes grados de interpolación (4, 8, 12 y 16). Al hablar de grado, nos estamos refiriendo al número de muestras añadidas a las que ya había inicialmente en la zona de la fase arterial (es decir, si el grado es igual a 8,

significa que se han añadido 8 muestras a las que hubiera inicialmente en la fase arterial de la curva).

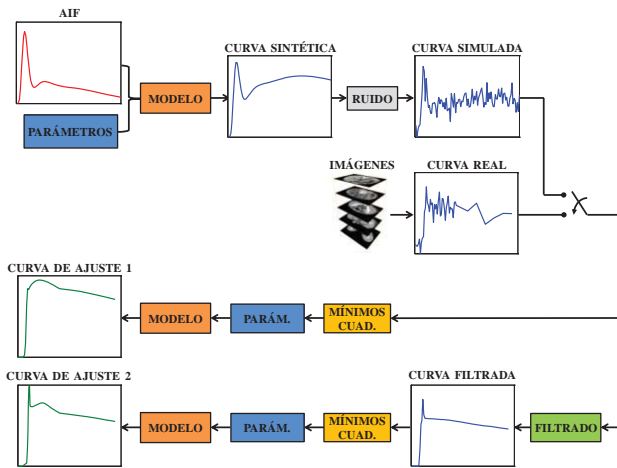


Figura 4. Esquema de procesamiento de datos reales y simulaciones. En la parte superior se encuentran las dos formas de obtener los dos tipos de curvas (reales y simuladas)

2.4. Simulaciones

La utilización de simulaciones viene dada por la necesidad de saber si los parámetros obtenidos al aplicar nuestra metodología son más precisos que los obtenidos sin aplicarla. El esquema seguido en simulaciones es el mismo que en curvas reales (Figura 4). A partir de una serie de rangos de biomarcadores y de la AIF simulada se obtienen una serie de curvas sintéticas. La AIF simulada se genera a partir de la suma de distintas funciones de densidad de probabilidad (fdp) de tipo Gamma. El criterio seguido para la creación de curvas es fijar dos de los biomarcadores (asignándoles unos valores por defecto) e incrementar el parámetro restante.

A las curvas sintéticas generadas se les aplica ruido de distintos valores de relación señal a ruido o SNR (10, 15, 20 y 25) y de distribución Gaussiana, Rice y/o Rayleigh (distribuciones que se atribuyen al ruido presente en las imágenes de RM), obteniendo curvas de intensidad simuladas muy similares a las reales. Una vez generadas estas curvas, la forma de proceder es exactamente igual a la explicada en el apartado de curvas reales.

Para cuantificar la mejora que presentan los biomarcadores y/o curvas de ajuste procedentes de curvas filtradas con respecto a curvas no filtradas se han utilizado los siguientes parámetros de medida:

- Error Cuadrático Medio (ECM): mide la similitud entre la curva original (curva sintética en Figura 4) con respecto a la curva de ajuste del modelo sin filtrar o filtrada (curva de ajuste 1 o 2 en Figura 4). Su ecuación es:

$$ECM = \frac{1}{N} \sum_{k=1}^N (curva_original(k) - curva_modelo(k))^2,$$

siendo N el número de muestras de las curvas.

- Diferencias Absolutas de v_p (DA_{v_p}): es el valor absoluto de la diferencia entre el parámetro en

cuestión procedente del ajuste de una curva (filtrada o sin filtrar) con respecto al parámetro original. Aplicable sólo en la parte de simulación. Su ecuación es:

$$DA_{v_p} = |v_{p_ajuste} - v_{p_original}|$$

En este trabajo sólo se incluyen las diferencias absolutas para v_p , ya que se trata del parámetro que mayor importancia tiene para modelar la contribución arterial del modelo farmacocinético.

Los parámetros de medida explicados se han representado de diferentes formas en este trabajo: como curvas e histogramas de comparación, y a modo de valores numéricos introducidos en tablas.

3. Resultados

3.1. Resultados con datos reales

Los resultados en datos reales son satisfactorios. La fase arterial se detecta correctamente en las curvas resultantes del ajuste de mínimos cuadrados, lo cual implica que los parámetros calculados son potencialmente más precisos y, al menos a nivel cualitativo, permiten caracterizar de forma más correcta la contribución marcadamente arterial en los tejidos. Un ejemplo de los resultados obtenidos lo tenemos en la Figura 5.

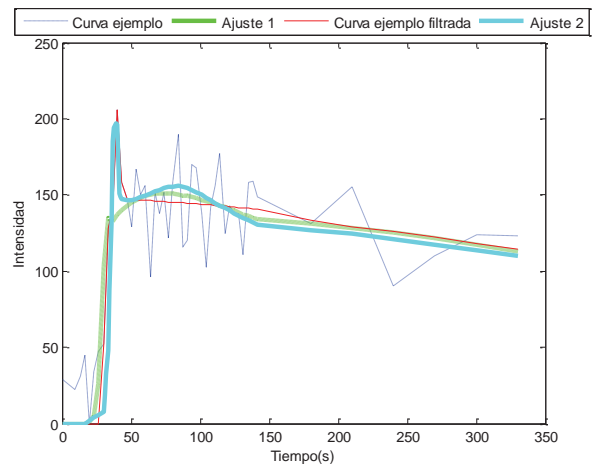


Figura 5. Comparativa entre una curva de tipo arterial y su equivalente filtrada con grado de interpolación 8. En la curva de ajuste de la curva filtrada (Ajuste 2, color cian), la fase arterial se ajusta adecuadamente, cosa que no sucede con la curva de ajuste de la curva de ejemplo (Ajuste 1, color verde)

3.2. Resultados con simulaciones

Los resultados en simulaciones son positivos para ciertas combinaciones de parámetros farmacocinéticos, lo que se debe probablemente a que las curvas simuladas no se ajustan con exactitud a la realidad. En la tabla 1 se muestran los valores de DA_{v_p} y ECM para 80 curvas simuladas de carácter arterial, con ruido Rice de SNR=10, interpolación de grado 8, y variación (incremento) del parámetro v_p , que presenta un rango de 0.074 a 0.1, mientras que los valores (por defecto) de K^{trans} y k_{ep} son 0.005 y 0.007 (en s^{-1}), respectivamente. Estas 80 curvas se han extraído de un conjunto de 4800 simulaciones (300 combinaciones de los 3 biomarcadores * 4 niveles de

ruido * 4 grados de interpolación). Se comprueba que, efectivamente, los valores de los parámetros de medida de las curvas filtradas son inferiores a los de las curvas sin tratar (mejoras del orden de 10^{-3} en el caso de DA_{v_p} y del orden de 10^{-5} en ECM).

	Sin filtrar	Medias móviles	Lowess	Rlowess
DA_{v_p}	6±3	3±2	3±2	3±2
(* 10^{-3})	6	3	3	4
	0.9	0.4	0.5	0.4
	10	7	7	7
ECM	1.92±0.32	1.71±0.28	1.86±0.30	1.83±0.32
(* 10^{-5})	1.92	1.70	1.86	1.83
	1.40	1.22	1.28	1.21
	2.52	2.22	2.36	2.33

Tabla 1. Valores de DA_{v_p} y de ECM para curvas simuladas sin filtrar y filtradas. Unidades: DA_{v_p} , ECM (sin unidades). Para cada parámetro figuran, de arriba a abajo: media ± desviación estándar, mediana, percentil 5 y percentil 95

Además, se puede comprobar en las Figuras 6 y 7 cómo al introducir los diferentes filtrados (colores verde, rojo y cian) se mejoran las DA_{v_p} (Figura 6) y el ECM (Figura 7), al desplazarse los histogramas (ver parte inferior de cada figura) hacia la izquierda (valores menores).

Globalmente, los mejores resultados se han obtenido para un grado de interpolación 8 y un filtro tipo medias móviles.

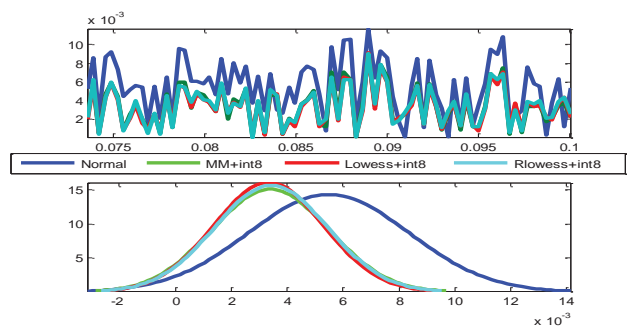


Figura 6. DA_{v_p} variando v_p , con ruido Rice de SNR=10 e interpolación de grado 8

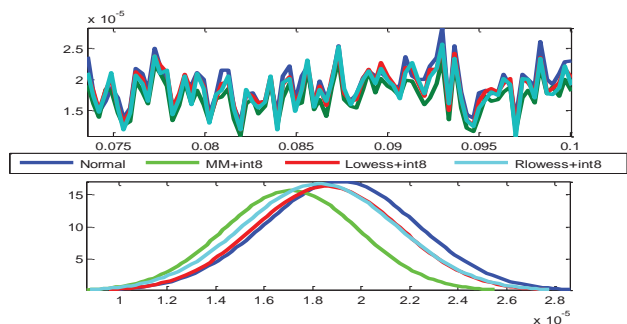


Figura 7. ECM variando v_p , con ruido Rice de SNR=10 e interpolación de grado 8

4. Conclusiones

Se ha demostrado, tanto con señales reales como con simulaciones, que la metodología de interpolación y filtrado propuesta en este artículo permite obtener biomarcadores más fiables desde un punto de vista cualitativo y cuantitativo, favoreciendo que la información de la fase arterial no se pierda al realizar el ajuste por mínimos cuadrados, solucionando una de las limitaciones que presenta esta técnica. Las simulaciones han demostrado que se pueden obtener mejoras en la cuantificación de los parámetros, concretamente para v_p . Para cuantificar con mayor exactitud la mejora, puede ser conveniente en un futuro mejorar la correspondencia entre la AIF, las señales simuladas y las reales, para recrear curvas más realistas que permitan validar más claramente la metodología propuesta.

Referencias

- [1] Pomar Nadal A, Pérez Castillo C, Alberich Bayarri A, García Martí G, Sanz Requena R, Martí Bonmatí L. Integrando el informe de biomarcadores de imagen en el informe radiológico estructurado. *Radiología*, vol 55, sup 3, 2013, pp 188-194 (ISSN: 0033-8338).
- [2] Fayed Miguel N, Castillo Blandino J, Medrano Lin J. Perfusión por resonancia magnética: bases físicas y aplicación clínica. *Revista de Neurología*, vol 50, sup 1, 2010, pp 23-32 (ISSN: 0210-0010).
- [3] Tofts PS, Brix G, Buckley DL, Evelhoch JL, Henderson E, Knopp MV et al. Estimating Kinetic Parameters From Dynamic Contrast-Enhanced T1-Weighted MRI of a Diffusible Tracer: Standardized Quantities and Symbols. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, vol 10, sup 3, 1999, pp 223-232 (ISSN: 1522-2586).
- [4] Murase K. Efficient Method for Calculating Kinetic Parameters Using T1-Weighted Dynamic Contrast-Enhanced Magnetic Resonance Imaging. *Magnetic Resonance in Medicine*, vol 51, sup 4, 2004, pp 858-862 (ISSN: 1522-2594).
- [5] Erasmus LJ, Hurter D, Naudé M, Kritzinger HG, Acho S. A short overview of MRI artefacts. *South African Journal of Radiology*, vol 8, sup 2, 2004, pp 13-17 (ISSN: 2078-6778).
- [6] Liu HL, Chen JC, Wai YY, Wan YL. Temporal Resolution and Contrast-to-Noise Ratio in Functional MRI. *Proceedings of the International Society for Magnetic Resonance in Medicine (ISMRM'02)*, Honolulu, 2002, p 10 (ISSN: 1545-4436).
- [7] Ahearn TS, Staff RT, Redpath TW, Semple SI. The use of the Levenberg-Marquardt curve-fitting algorithm in pharmacokinetic modelling of DCE-MRI data. *Physics in Medicine and Biology*, vol 50, sup 9, 2005, pp 85-92 (ISSN: 0031-9155).
- [8] Geinaerd MJ, Hogendoorn PC, Bloem JL, Taminiau AH, van der Woude HJ. Cartilaginous tumors: fast contrast-enhanced MR imaging. *Radiology*, vol 214, sup 2, 2000, pp 539-546 (ISSN: 0033-8338).