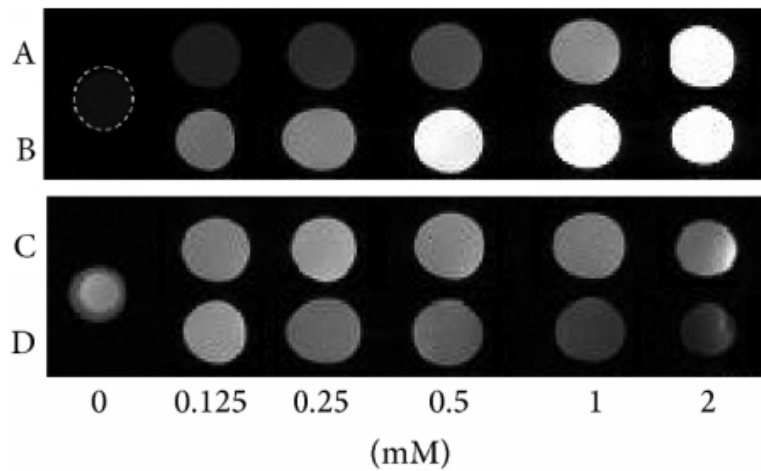


MANUAL DE USUARIO



KRelax

Versión 2.0

Autores:

Lic. Israel Reyes Molina

Ing. Armando José Hernández Rodríguez

DrC. Evelio Rafael González Dalmau

Centro de Neurociencias de Cuba



La Habana

2017

Índice general

1. Presentación	2
2. Requisitos técnicos, instalación y configuración	3
3. Entrada y salida del sistema	4
4. Situaciones particulares y manejo de errores	5
4.1. Situaciones particulares	5
4.2. Manejo de errores	5
5. Contingencias y soporte técnico	7
6. Uso de la aplicación	8
6.1. Diagrama de flujo	8
6.2. Descripción de los bloques de diagrama de flujo	8
6.3. Interfaz Gráfica	10
GLOSARIO DE TÉRMINOS	I

Capítulo 1

Presentación

El empleo de agentes contrastantes (AC) exógenos para la Resonancia Magnética de Imágenes (RMI) aumenta la sensibilidad de esta importantísima modalidad de diagnóstico imagenológico, hasta el orden de los picomoles. Los AC modifican los tiempos de relajación magnética longitudinal T_1 y transversal T_2 del medio mejorando el contraste de las imágenes por RM sopesadas en estos tiempos de relajación ($T_1 - w$ y $T_2 - w$).

Para caracterizar el efecto del AC sobre los tiempos de relajación del medio, es necesario conocer sus propios valores de T_1 y T_2 y como varían estos con la concentración, lo que se define como relaxitividad r_1 y r_2 . Las imágenes $T_1 - w$ y $T_2 - w$, solo muestran información cualitativa, por lo que es necesario desarrollar métodos para la cuantificación de estos parámetros intrínsecos en las imágenes.

Para la obtención de mapas cuantitativos y el cálculo de la relaxitividad de potenciales AC, a partir de imágenes por RM, se desarrolla el software . Este software, posee una interfaz de usuario con funcionalidades para renombrar, mover y visualizar imágenes en formato *DICOM*, generadas por el equipo de RMI. La aplicación permite obtener los mapas cuantitativos de T_1 y T_2 y el cálculo de r_1 y r_2 del AC en evaluación a partir del conocimiento previo de sus concentraciones. Proporciona visualización de la evolución temporal de las magnetizaciones de cada región detectada. Incluye además, herramientas para calcular estadígrafos como: media, y desviación estándar de regiones de interés detectadas. Así como, la impresión de estos datos en ficheros de texto.

Hasta el momento el software tiene incorporado dos métodos para el cálculo de los tiempos de relajación; el primero empleando la secuencia de pulsos de eco de espín, mediante el cual se pueden calcular T_1 y T_2 y el segundo empleando la secuencia de pulsos de recuperación de inversión, con el cual se puede calcular T_1 . En posteriores versiones esperamos incorporar el método de eco de gradiente para calcular T_1 .

Capítulo 2

Requisitos técnicos, instalación y configuración

Para obtener las imágenes por RM, hay que utilizar un portamuestras, en este se colocan los viales con las muestras de uno o varios potenciales AC. Es una condición necesaria que los viales estén separados a una distancia superior al diámetro de los mismos. Las imágenes se pueden adquirir con cualquier orden de los tiempos de repetición (TR) o tiempos de eco (TE), para el método de eco de espín, y de los tiempos de inversión (TI) para el método de recuperación de inversión.

El software **KRelax**, en esta primera versión, se implementó en MATLAB versión R2014a. El mismo corre sobre cualquier versión de Windows 7 o superior.

KRelax trabaja inicialmente con imágenes obtenidas por RM, con la secuencia de pulsos eco de espín o recuperación de inversión. Los modelos matemáticos asociados a la secuencia de pulsos se configuran en funciones independientes implementadas con el fin de evaluar la ecuación correspondiente. Por tanto, para reconfigurar este software y adaptarlo a cualquier otra secuencia de pulsos, es necesario incorporar o cambiar las funciones que contienen estas ecuaciones. Los usuarios pueden recibir la asistencia técnica por parte de los desarrolladores para la reconfiguración del software.

Capítulo 3

Entrada y salida del sistema

El usuario accede al programa ejecutando **KRelax** desde el Command Window de MATLAB. El programa tiene como entrada imágenes en formato *DICOM* las cuales se cargan en la ventana del menú **Protocol** → **Open**.

Durante la ejecución de las diferentes funciones el programa genera 3 archivos de texto con las características de los viales detectados, sus tiempos de relajación calculados y corregidos, respectivamente. Además se brinda la posibilidad de salvar la sesión de ajuste para el cálculo de la relaxitividad con un formato (.sfit) propio del cftool (Curve Fitting Toolbox) de MATLAB.

El sistema cuenta con dos vías de salida, la primera es la propia de todas las ventanas del sistema operativo Windows. La segunda vía es propia de la interfaz de usuario accedida desde **Protocol** → **Exit**.

Capítulo 4

Situaciones particulares y manejo de errores

El análisis de las situaciones particulares que pueden presentarse durante la operación del programa, permite mejorar la confiabilidad y obtener una aplicación capaz de orientar al usuario ante cada situación fuera del contexto de funcionamiento normal del programa.

4.1. Situaciones particulares

Entre las situaciones particulares que pueden afectar la ejecución de las diferentes funciones del sistema son:

- Intentar ejecutar una función que no esté incluida en el Path de MATLAB.
- Intentar cargar otra imagen que no sea en formato *DICOM*.
- Intentar cargar una serie de imágenes donde existan imágenes procedentes de diferentes secuencias de pulsos.
- Ejecutar funciones para mover y renombrar imágenes sobre carpetas que estén vacías.
- No introducir los parámetros experimentales, necesarios para alguna funcionalidad.
- Salvar archivos de datos, con igual nombre.

4.2. Manejo de errores

Para garantizar que el programa no colapse por errores en la manipulación de la aplicación, el sistema realiza un conjunto de validaciones internas, ante la ejecución de cada acción:

- Se valida que las imágenes del estudio, están cargadas en el sistema.
- Se valida la introducción de las concentraciones de cada vial, verificando que no hallan letras ni valores negativos.

- Se obliga a ejecutar todas las operaciones que anteceden a la que se desea ejecutar en un determinado punto del proceso.

Además se evalúa visualmente la identificación de las regiones de interés y la evolución temporal de las magnetizaciones de los viales, para valorar si existen cambios significativos en esta de un instante de tiempo a otro.

Capítulo 5

Contingencias y soporte técnico

Para la solución de contingencias, el soporte técnico y posibles reconfiguraciones, el usuario puede comunicarse con los desarrolladores.

- Lic. Israel Reyes Molina: *ireyesmolina88@gmail.com* ó *israel@cneuro.edu.cu*
- Ing. Armando J. Hernández Rodríguez *armando.hernandez@cneuro.edu.cu*
- DrC. Evelio Rafael González Dalmau: *evelio.gonzalez@cneuro.edu.cu*

Capítulo 6

Uso de la aplicación

KRelax está diseñado para la realización semiautomática de mapas de T_1 y T_2 sobre imágenes de un phantom con muestras de potenciales agentes contrastantes para IRM, así como para la cuantificación de la relaxitividad de los mismos. La aplicación cuenta con las siguientes funcionalidades:

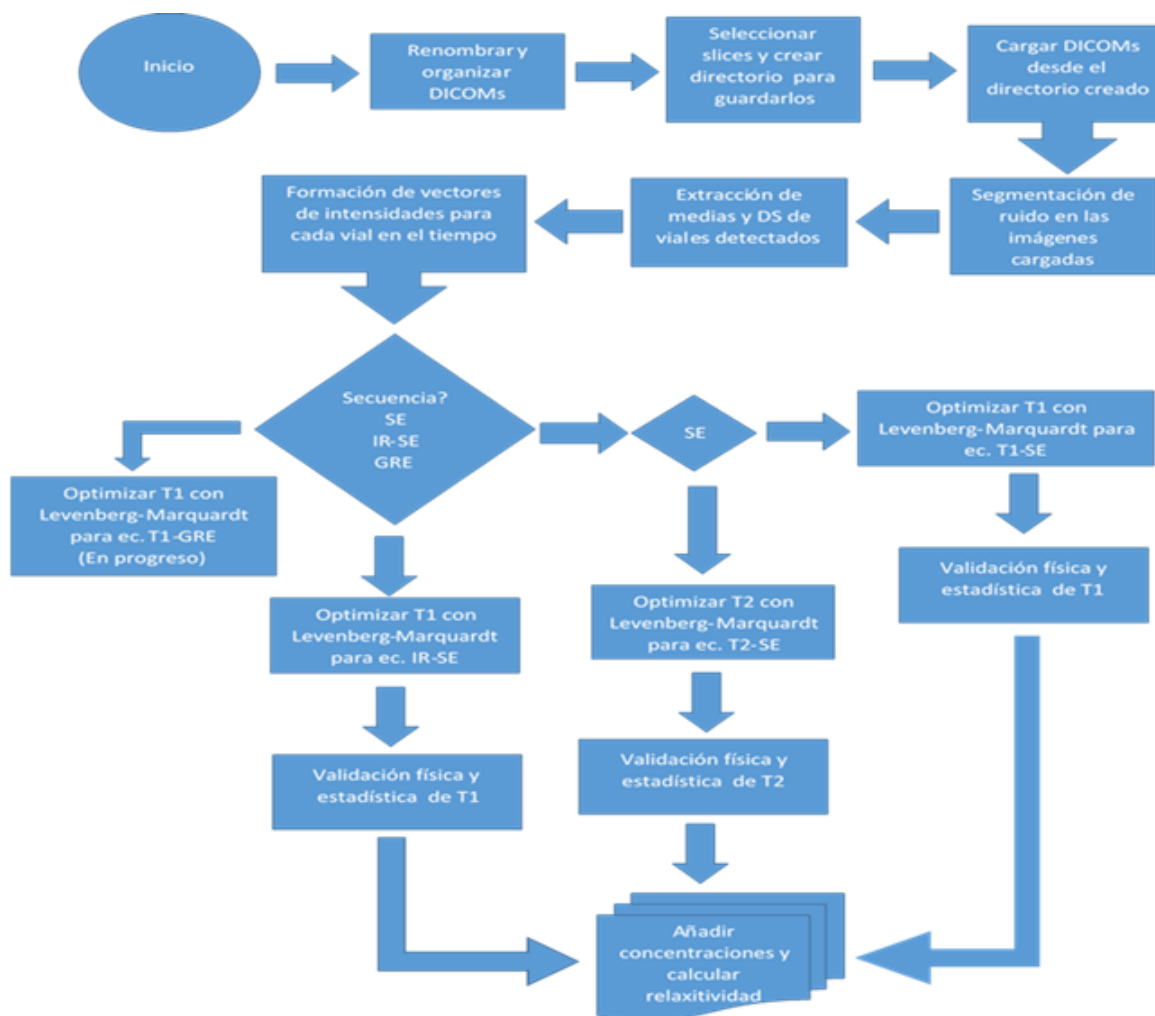
- Lectura y reproducción de imágenes en formato *DICOM*.
- Segmentación del ruido de fondo de las imágenes.
- Identificación, etiquetado y cálculo de estadígrafos (media, desviación estándar y coeficiente de variación), en las ROI_m detectadas.
- Visualización de gráficos de evolución temporal de magnetizaciones.
- Visualización de los mapas de T_1 y T_2 y cálculo de relaxitividad.
- Almacenamiento de datos en ficheros de texto.

6.1. Diagrama de flujo

En Figura 6.1 se presenta el diagrama de flujo del proceso de obtención de los mapas cuantitativos de T_1 y T_2 y el cálculo de r_1 y r_2 . En el mismo se muestra la secuencia de pasos lógicos a seguir para trabajar correctamente con **KRelax**. Esta secuencia de pasos es de cumplimiento obligatorio.

6.2. Descripción de los bloques de diagrama de flujo

- **Renombrar y organizar las imágenes DICOMs:** Se cambia el nombre de las imágenes por resonancia magnética (IRM), con un código en dependencia de la Serie y del # del Plano (MR-000#-000#).

Figura 6.1: Diagrama de flujo del software **KRelax**

- **Seleccionar slices y crear directorio para guardarlos:** Se seleccionan los slices (planos) a estudiar de cada serie y se mueven hacia otra carpeta elegida por el usuario **Protocol** → **Move Manual** o automáticamente hacia una misma carpeta creada automáticamente por el software dentro de la carpeta del estudio **Protocol** → **Move Auto**. Hasta el momento solo hemos agregado un máximo de 3 planos para ser movidos, basados en la experiencia adquirida en el trabajo con viales de agentes contrastantes.
- **Cargar las imágenes DICOMs desde el directorio creado:** Se accede a las imágenes por una ventana de navegación, estas se leen y se muestran, debe tenerse cuidado de que todas las imágenes leídas sean del mismo tipo de secuencia. En este paso también se determina el tipo de medición llevada a cabo ($T_1, T_2, T_1 - IR$ o $T_1 - GE$).
- **Segmentación del ruido en las imágenes cargadas:** Se procede a segmentar el ruido de las imágenes para lo cual se emplea el histograma de las mismas y se detectan los valores de señal correspondientes a los viales detectados.
- **Extracción de medias y DS de los viales detectados:** Se extraen medidas estadísticas de cada región detectada correspondiente a cada vial de la imagen ; intensidad media de píxeles, desviación estándar y coeficiente de variación.

- **Formación de vectores de intensidades para cada vial en el tiempo:** Se conforman vectores con: los tiempos de repetición, de eco o de inversión según el estudio en orden ascendente, las intensidades medias para cada tiempo y su desviación estándar. Estos vectores se pueden visualizar en la interfaz gráfica.
- **Optimizar con el algoritmo de Levenberg-Marquardt para las ecuaciones de las secuencias:** Se optimizan los T_1 o T_2 empleando el algoritmo de optimización de Levenberg-Marquardt con la ecuación que describe la evolución temporal de la señal para cada secuencia de pulso.
- **Validación física y estadística de los tiempos de relajación:** Se realiza una validación automática de los tiempos de relajación estimados anteriormente, teniendo en cuenta la escala de tiempo en la que ocurre el proceso ,así como las condiciones de saturación de la señal de cada vial.
- **Añadir concentraciones y calcular relaxitividad:** Se añaden las concentraciones correspondientes a cada vial en mmol/L y con estos valores se realiza un ajuste lineal por mínimos cuadrados usando la herramienta **cftool** de MATLAB. Actualmente el software está configurado para un tipo de agente contrastante, si se tiene un phantom con más de uno se debe hacer el cálculo secuencialmente, llenando las concentraciones de uno y dejando las del otro agente en 0.

6.3. Interfaz Gráfica

La interfaz gráfica cuenta con las siguientes áreas destacadas en la Figura 6.2:

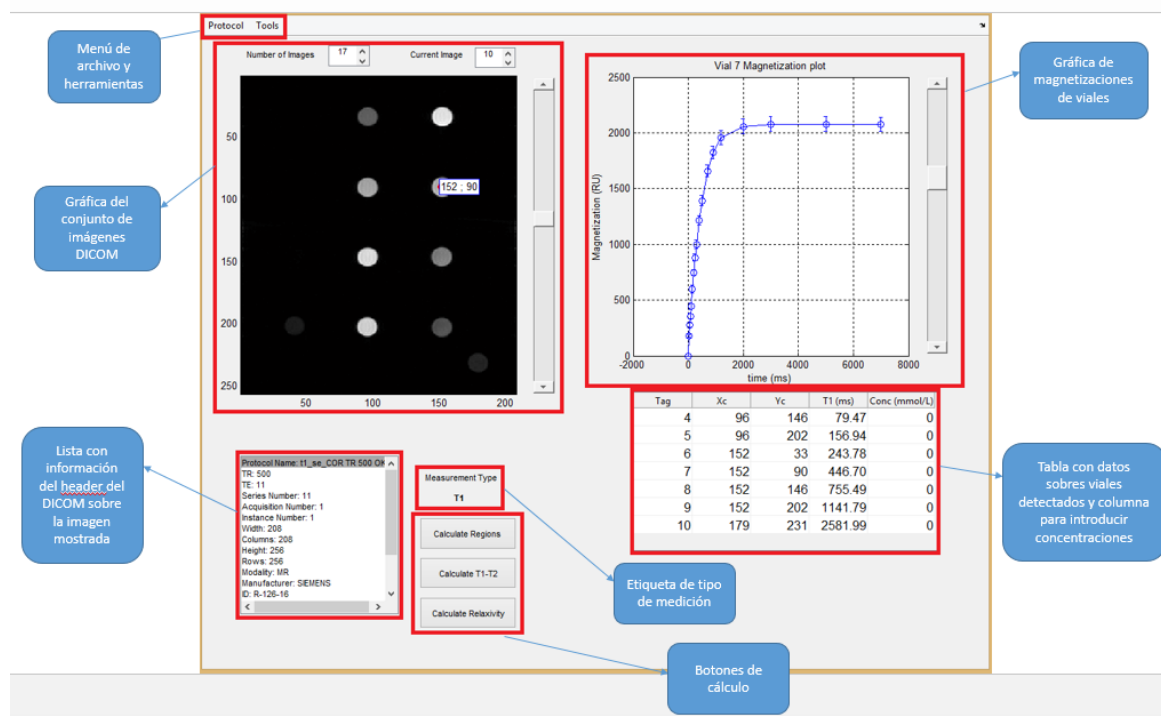
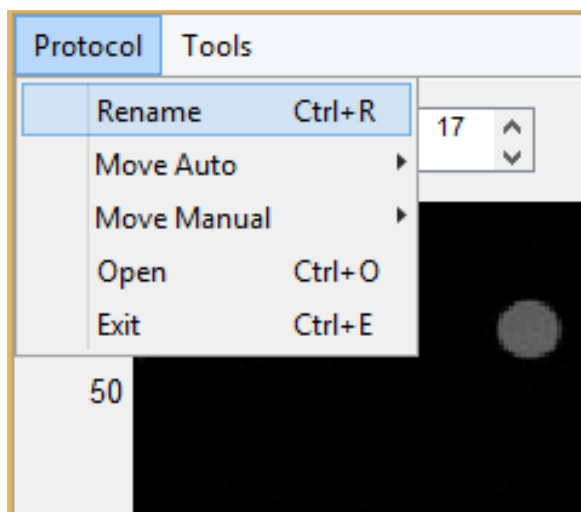


Figura 6.2: Principales áreas en las que se divide la interfaz gráfica

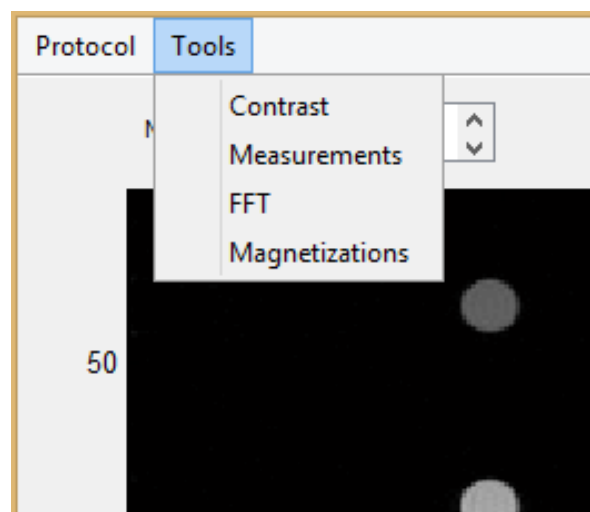
■ MENU DE ARCHIVOS Y HERRAMIENTAS

Esta área tiene dos botones: **Protocol** y **Tools** Figura 6.3

1. **Protocol:** Al desplegar este botón se muestran las siguientes opciones:
 - **Rename:** Selecciona la carpeta del protocolo con las subcarpetas de cada secuencia del estudio y renombra los archivos *DICOM* que contiene cada una.
 - **Move Auto:** Despliega a su vez 3 opciones correspondientes al número del plano o slice que se desea estudiar. Al hacer clic sobre una de ellas mueve el plano antes renombrado para una carpeta que se crea automáticamente *Slices* en la carpeta del protocolo.
 - **Move Manual:** Despliega a su vez 3 opciones correspondientes al número del plano o slice que se desea estudiar. Al hacer clic sobre una de ellas mueve el plano antes renombrado para una carpeta definida por el usuario.
 - **Open:** Lee los archivos *DICOM* que previamente fueron movidos y muestra el conjunto de imágenes.
 - **Exit:** Cierre la interfaz gráfica.
2. **Tools:** Al desplegar este botón se muestran las siguientes opciones:
 - **Contrast:** Llama al **imtool** de MATLAB para realizar ajuste de contraste, visualización de histograma, etc.
 - **Measurements:** Grafica los parámetros de media y desviación estándar de los viales detectados en la imagen desplegada en la gráfica del conjunto de imágenes.
 - **FFT:** Grafica la Transformada de Fourier de la imagen desplegada en la gráfica del conjunto de imágenes.
 - **Magnetizations:** Grafica la evolución temporal de todas las magnetizaciones de los viales detectados en un solo gráfico.

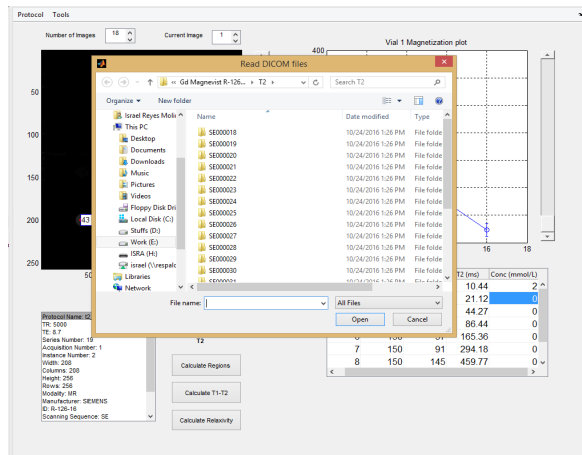


(a) Opciones del botón Protocol

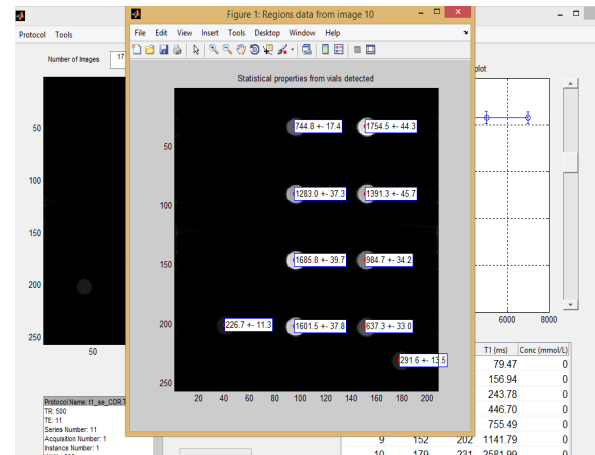


(b) Opciones del botón Tools

Figura 6.3: Menú de archivo y herramientas

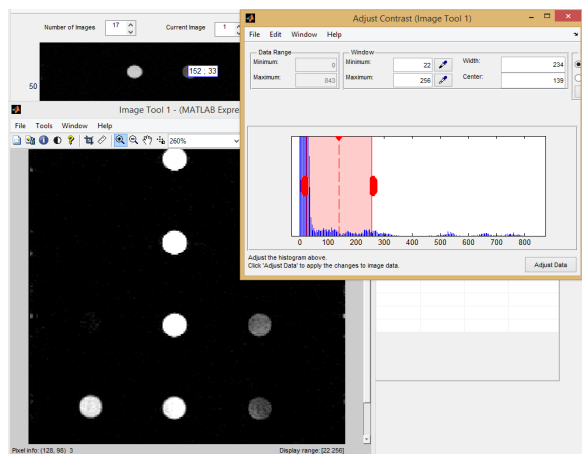


(a) Diálogo desplegado al presionar Open para seleccionar el conjunto de imágenes

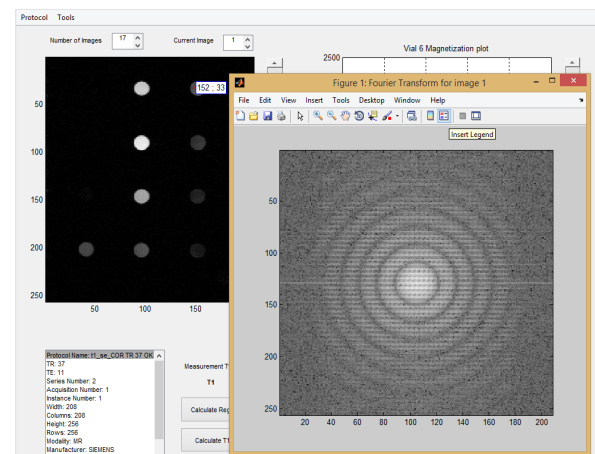


(b) Gráfico desplegado al presionar Measurements mostrando media y dev. estándar de cada vial

Figura 6.4: Funcionalidades de los botones Open (izquierda) y Measurements (derecha)



(a) Histograma de la imagen desplegado al presionar Contrast → Tools → Adjust Contrast en el **imtool**



(b) Gráfico desplegado al presionar FFT mostrando la Transformada de Fourier de la imagen

Figura 6.5: Funcionalidades de los botones Contrast (izquierda) y FFT (derecha)

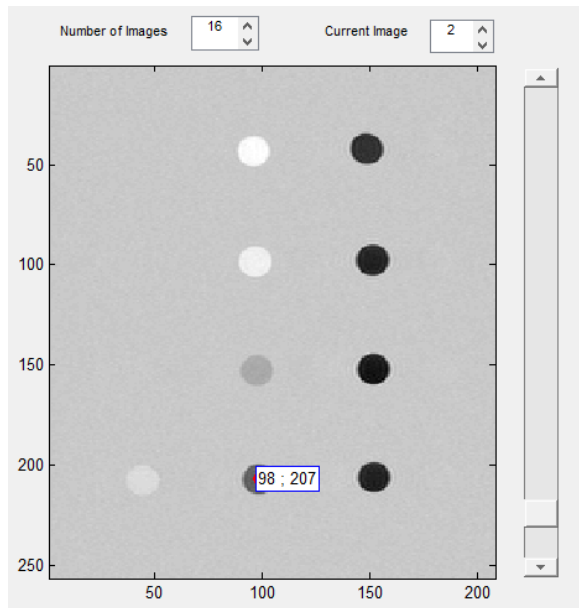
■ GRÁFICA DEL CONJUNTO DE IMÁGENES *DICOM*

En esta área Figura 6.6 se grafica el conjunto de imágenes. Con ayuda del slider a la derecha se puede recorrer el arreglo. En la esquina superior izquierda se muestra el total de imágenes y a la derecha el número correspondiente a la imagen actual. Después de segmentar el fondo y extraer las propiedades de los viales se muestra con un punto rojo la localización de su centroide, así como sus coordenadas X_c y Y_c .

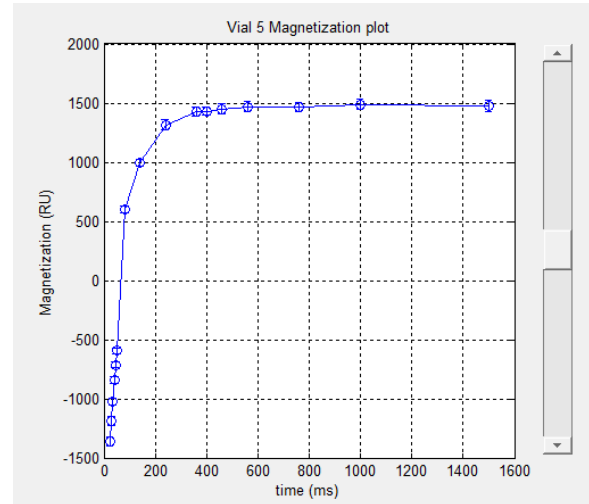
■ GRÁFICA DE MAGNETIZACIONES DE VIALES DETECTADOS

En esta área se grafica la evolución temporal de la magnetización de cada vial detectado en la imagen después de hacer la segmentación del ruido y extraer sus medidas estadísticas de media y desviación estándar. Con ayuda del slider a la derecha se recorren todos los

viales detectados. La magnetización graficada corresponde al vial cuyas coordenadas se grafican en la otra gráfica antes descrita



(a) Segunda imagen correspondiente al conjunto leído, destacándose las coordenadas del 5 vial detectado



(b) Gráfica de magnetización correspondiente el vial cuyas coordenadas se muestran en la imagen izquierda

Figura 6.6: Relación entre las gráficas de imágenes y de magnetizaciones

■ LISTA CON INFORMACIÓN DEL HEADER DEL *DICOM* DE LAS IMÁGENES

En esta área se muestran algunos campos importantes del fichero *DICOM* de cada imagen que se muestra ,como son:

- Protocol Name (Nombre del protocolo)
- TR (Tiempo de Repetición)
- TE (Tiempo de Eco)
- Series Number (Número de serie)
- Columns (Columnas)
- Rows (Filas)
- ID (Identificador)
- Slice Thickness (Espesor de corte)
- Flip Angle (Angulo de giro)
- Pixel Bandwidth (Ancho de banda por pixel)

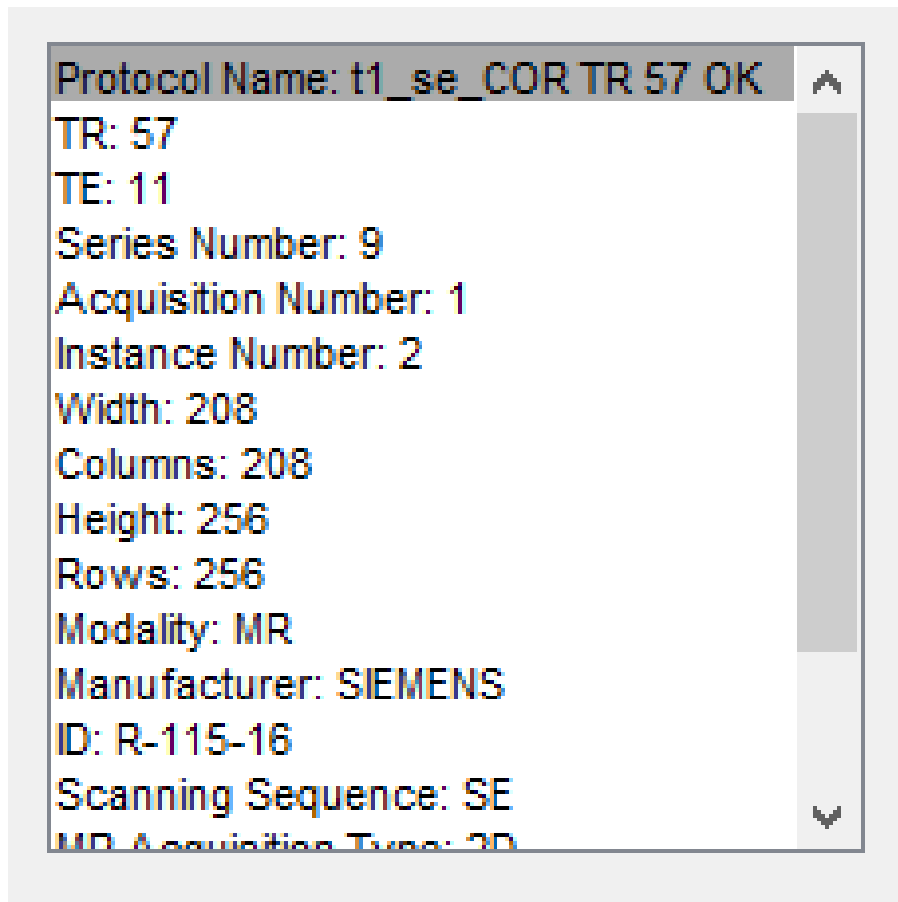
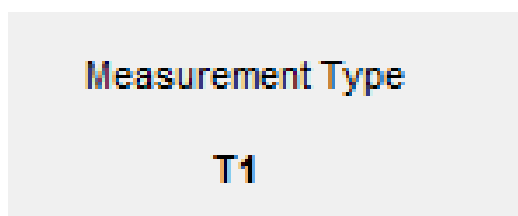


Figura 6.7: Lista de con información del header del *DICOM*

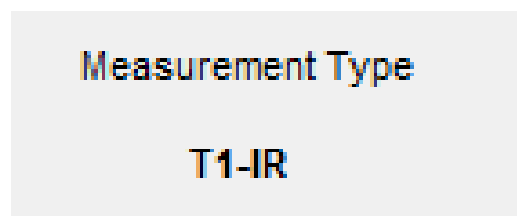
■ ETIQUETA CON EL TIPO DE MEDICIÓN

Aquí se muestra el tipo de medición llevada a cabo Figura 6.8. Esto se determina a partir de los parámetros de la secuencia que varían:

- Si varía el TR con TI, Flip Angle y TE fijos, la medición es T_1 .
- Si varía el TE con TI, Flip Angle y TR fijos, la medición es T_2 .
- Si varía el TI con TR, Flip Angle y TE fijos, la medición es $T_1 - IR$.
- Si varía el Flip Angle con TI, TR y TE fijos, la medición es $T_1 - GE$.



(a) Etiqueta mostrando medición de T_1



(b) Etiqueta mostrando medición de $T_1 - IR$

Figura 6.8: Diferentes tipos de medición T_1 y $T_1 - IR$ llevadas a cabo con el programa

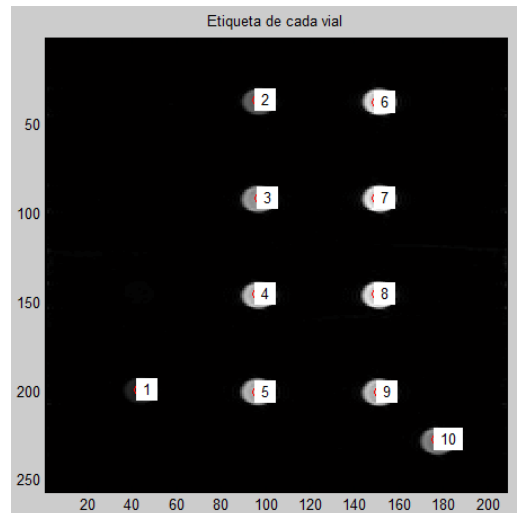
■ TABLA CON DATOS SOBRE VIALES DETECTADOS

En esta tabla Figura 6.9 se muestran en cada columna datos correspondientes a los viales detectados como son:

1. Tag :Asigna una etiqueta numérica a cada vial para facilitar la colocación de la concentración del mismo. El orden de asignación empieza por la esquina superior izquierda de la imagen.
2. X_c : Coordenada x del centroide correspondiente a ese vial.
3. Y_c : Coordenada y del centroide correspondiente a ese vial.
4. T_1 (T_2): Tiempo de relajación calculado por el algoritmo de Levenberg-Marquardt para ese vial.
5. Concentración: Concentración molar del vial. Este campo debe ser añadido por el usuario como paso previo al cálculo de la relaxitividad del agente contrastante. Al menos una valor numérico positivo debe ingresarse para calcular la relaxitividad.

Tag	X_c	Y_c	T_2 (ms)	Conc (mmol/L)
2	96	36	10.44	0
3	97	91	21.12	0
4	96	145	44.27	0
5	96	200	86.44	0
6	150	37	165.36	0
7	150	91	294.18	0
8	150	145	459.77	0
9	151	200	647.22	0

(a) Tabla con los datos de los viales y la columna de concentraciones para ser llenadas por el usuario.



(b) Imagen con las etiquetas de cada vial

Figura 6.9: Tabla con datos sobre los viales: etiquetas, coordenadas y tiempos de relajación. La columna de concentraciones debe llenarse antes de calcular la relaxitividad.

■ BOTONES DE CÁLCULO

Esta área tiene tres botones: **Calculate Regions** , **Calculate T1 – T2** y **Calculate Relaxivity**.

1. **Calculate Regions**: Usa el histograma de la imagen para segmentar el ruido de fondo y localizar las regiones de interés (viales del potencial agente contrastante). Calcula las coordenadas de los centroides de estas *ROIs* y los corrige por posibles desplazamientos ocurridos a lo largo del experimento. Extrae la intensidad media, desviación estándar y coeficiente de variación de cada una de estas a lo largo del

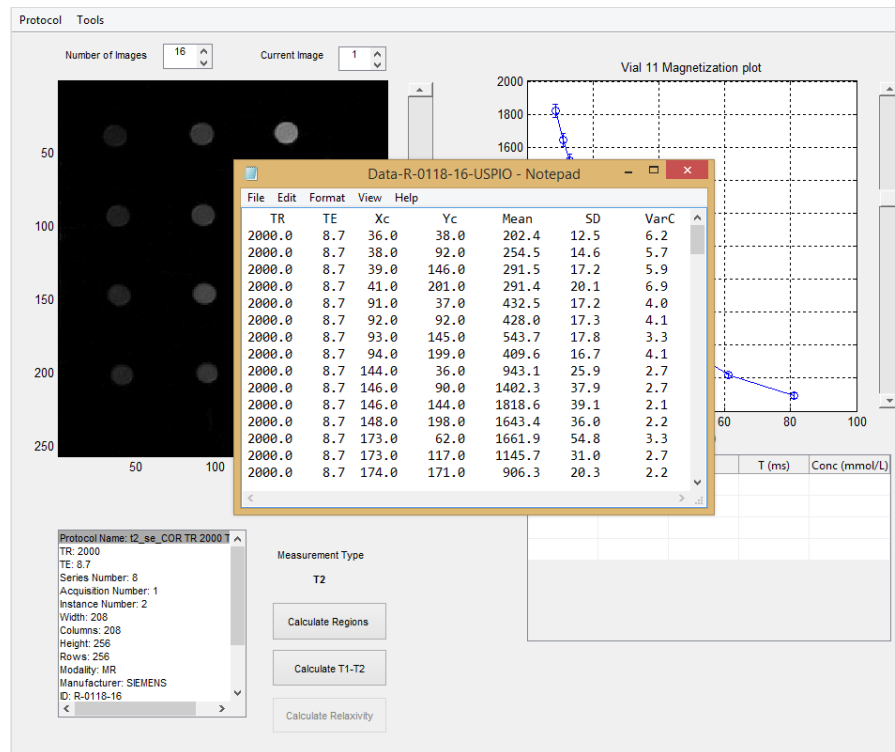


Figura 6.10: Fichero de texto con los principales datos extraídos de las *ROIs* que corresponden a los viales durante el estudio. La primera columna es el tiempo de repetición, la segunda el de eco, tercera y cuarta las coordenadas del centroide, quinta intensidad media, sexta desviación estándar y séptima el coeficiente de variación.

tiempo, lo cual se emplea para graficar cómo varía la magnetización de cada vial a lo largo del tiempo como fue visto anteriormente, Figura 6.6. Todos estos datos son devueltos en un fichero de texto organizado como se muestra a continuación.

2. **Calculate $T_1 - T_2$:** Optimiza, a partir de los vectores de intensidad media y tiempos de eco, repetición o de inversión de cada vial, los tiempos de relajación y la magnetización de equilibrio para cada uno. El proceso de optimización se realiza empleando el algoritmo de Levenberg-Marquardt y la ecuación a optimizar varía en dependencia de la secuencia de pulsos utilizada. Los datos calculados son guardados en dos ficheros de texto: el primero tiene todos los tiempos calculados para cada vial y el segundo tiene los tiempos después de haber sido corregidos. Muestra una imagen con las etiquetas asignadas a cada vial para facilitar la colocación de las concentraciones en la tabla.

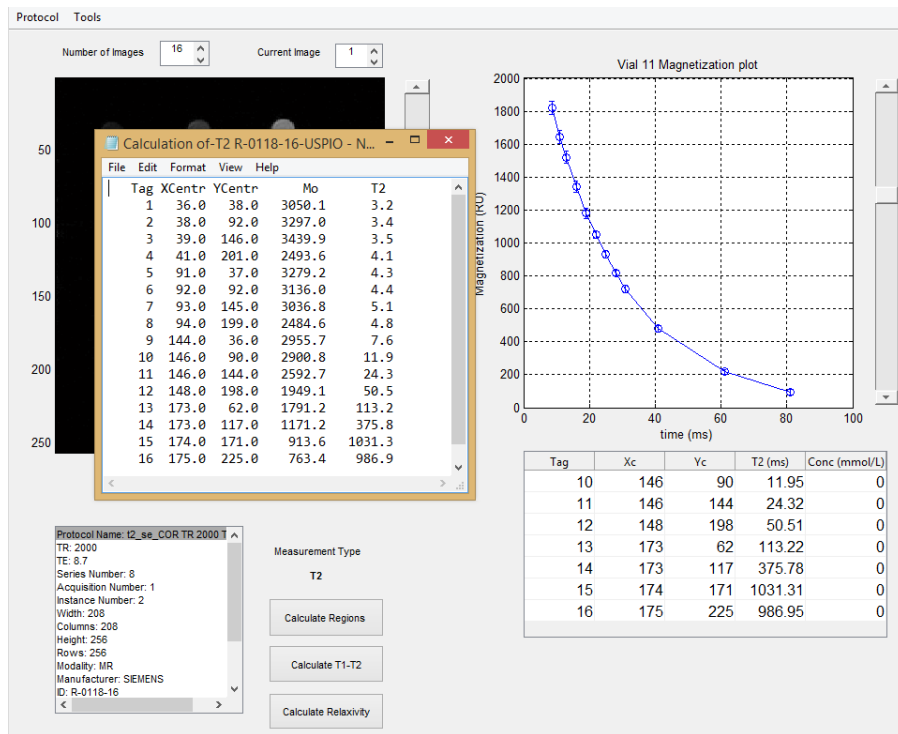


Figura 6.11: Fichero de texto con los tiempos de relajación calculados para cada vial. La primera columna es la etiqueta asignada, las otras dos columnas son las coordenadas X_c y Y_c del centroide, la cuarta es la magnetización de equilibrio y la última el tiempo de relajación.

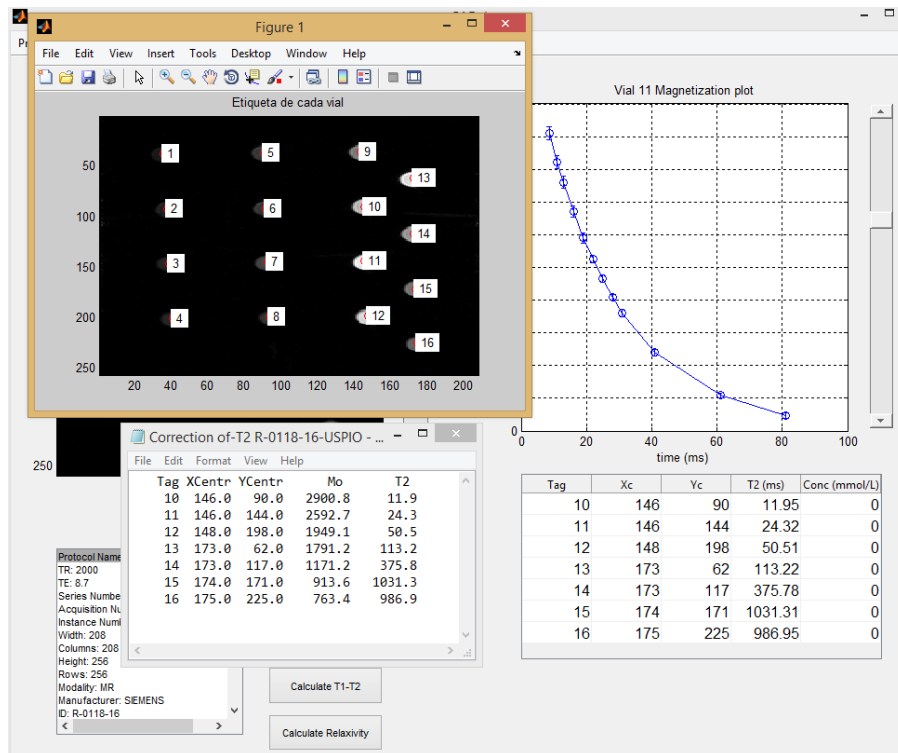


Figura 6.12: Fichero de texto con los tiempos de relajación corregidos para cada vial.

3. **Calculate Relaxivity:** Calcula la relaxitividad partir de un ajuste lineal con las

concentraciones de cada vial introducidas por el usuario y las velocidades de relajación calculadas a partir de los tiempos de relajación. Este ajuste se realiza mediante el **cftool** de MATLAB. La herramienta **cftool** permite visualizar los resultados estadísticos del ajuste, así como excluir puntos del mismo si se desea. El ajuste puede guardarse como archivo *.sfit* , formato propio de este toolbox de MATLAB.

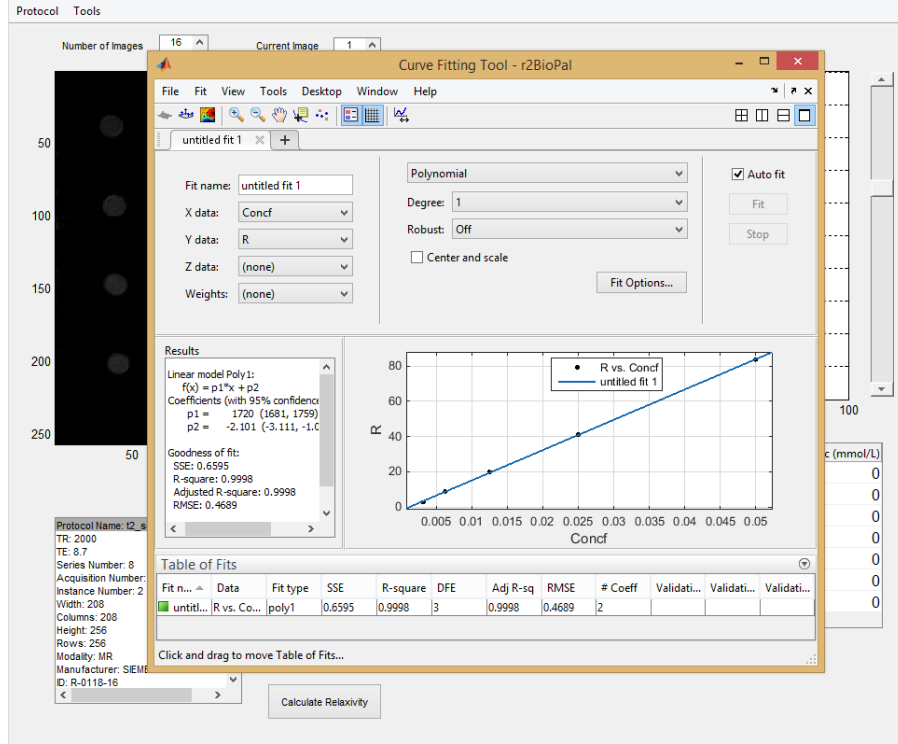


Figura 6.13: Ajuste lineal con **cftool** para hallar la relaxitividad.

Ecuaciones de las secuencias de pulsos

- **Recuperación de Inversión (IR)** : Para el cálculo de T_1 , se cambia el tiempo de inversión (TI) manteniendo constante TR y TE. Es menos sensible que GRE a las inhomogeneidades de B_1 .

$$SI(x, y) = \rho(1 - 2e^{-\frac{TR}{T_1(x, y)}}) \quad (6.1)$$

- **Eco de Gradiente (GRE)**: Se cambia el ángulo de giro del sistema de espines (FA) y se fija TR y TE. Depende mucho de la homogeneidad de B_1 , pero tiene gran velocidad.

$$SI(x, y) = \frac{\rho \sin \theta (1 - e^{-\frac{TR}{T_1(x, y)}}) e^{-\frac{TE}{T_2^*(x, y)}}}{1 - \cos \theta e^{-\frac{TR}{T_1(x, y)}}} \quad (6.2)$$

- **Eco de Espín (SE)**: Para el cálculo de T_1 , se cambia TR con TE fijo y viceversa en el caso del cálculo de T_2 . Es menos sensible a las inhomogeneidades de B_0 , pero es relativamente lento comparado con el GRE.

$$SI(x, y) = \rho(1 - e^{-\frac{TR}{T_1(x, y)}}) e^{-\frac{TE}{T_2(x, y)}} \quad (6.3)$$

GLOSARIO DE TÉRMINOS

Phantom Patrón: Término proveniente del inglés, para definir un objeto que no es sensible a la acción de un campo magnético y no afecta por tanto el estímulo magnético recibido por las muestras que en este se colocan.

T_1, T_2 : Término para denotar los dos tiempos de relajación magnética de una muestra. T_1 es el tiempo de relajación magnética longitudinal y T_2 es el de relajación magnética transversal.

$T_1 - w, T_2 - w$: Término proveniente del inglés *weighting* (sopesado), para indicar que la intensidad de los pixeles de las imágenes depende fundamentalmente de las diferencias en T_1 y T_2 de cada muestra respectivamente.

r_1, r_2 : Término para denotar la relaxitividad correspondiente a los tiempos de relajación magnética. r_1 asociada a la variación de T_1 con la concentración y r_2 asociada a la variación de T_2 con la concentración.

DICOM: Siglas en inglés para *Digital Imaging and Communications in Medicine*. Este es el formato estándar de las imágenes médicas.

ROI: Siglas en inglés para *Region Of Interest*. Se refiere a las regiones de interés en las imágenes. Estas regiones de interés no son más, que las muestras de los potenciales agentes contrastantes colocadas en el phantom patrón.

Secuencia de Pulsos: Término referente al conjunto de pulsos de radio frecuencia y de gradientes utilizados para excitar el medio estudiado. Cada secuencia tiene una configuración diferente. El tiempo entre pulsos se define como TR y entre el pulso y la adquisición se define como TE. Algunas secuencias también poseen un módulo previo donde se efectúa una inversión de 180° del sistema de espines. El tiempo entre este pulso y el siguiente de 90° se define como TI.

GE: Siglas en inglés para *Gradient Echo*. Secuencia Eco de Gradiente.

SE: Siglas en inglés para *Spin Echo*. Secuencia Eco de Espines.

IR: Siglas en inglés para *Inversion Recovery*. Secuencia de Recuperación de Inversión.

TE: Tiempo de Eco de la secuencia de pulsos.

TR: Tiempo de Repetición de la secuencia de pulsos.

TI: Tiempo de Inversión de la secuencia de pulsos.

Flip Angle: Término proveniente del inglés para referirse al ángulo de giro del sistema de espines.