

# Signal and Noise study of in-vivo fluorine-19 ( $^{19}\text{F}$ ) Magnetic Resonance Imaging

Relatore: prof. R.Faccini

Laureanda: S. Proietti Cignitti

Relatrice esterna: prof.ssa S.Capuani

# 19-F Magnetic Resonance Imaging

---

È una tecnica diagnostica in fase di sviluppo pre-clinico che fornisce informazioni di tipo metabolico. Utilizza una molecola tracciante (glucosio, fruttosio, etc) etichettata con  $^{19}\text{F}$  per ottenere un'immagine MR della distribuzione spaziale del fluoro.

## APPLICAZIONI:

- Monitoraggio tumori (in sostituzione alla PET).
- Diagnosi di malattie neurodegenerative (in sostituzione alla PET)
- Monitoraggio concentrazioni (Boron therapy)

## VANTAGGI:

- Utilizzo nuclide non radioattivo (rimossi effetti collaterali dovuto all'assorbimento di radiazione nel paziente).
- Rapporto giromagnetico del  $^{19}\text{F}$  vicino a quello del protone:  $\gamma_{1H} = 42.58 \frac{\text{MHz}}{\text{T}}$  e  $\gamma_{19F} = 40.05 \frac{\text{MHz}}{\text{T}}$  (utilizzo della stessa strumentazione hardware del MRI  $^1\text{H}$  ).
- $^{19}\text{F}$  non presente nel corpo umano (alta sensibilità della tecnica: 80 % del MRI protonico).

## SVANTAGGI:

- Basso SNR (Signal to Noise Ratio) delle immagini acquisite.
- Bassa Risoluzione.



È necessario uno studio di ottimizzazione per individuare i valori dei parametri MR che massimizzino le prestazioni della tecnica diagnostica.

# Immagini analizzate: 1H MRI

In questo studio sono state utilizzate immagini MR di topo acquisite nel 2007 nel progetto di ricerca di S.Capuani per studiare la massimizzazione dell'efficacia della radioterapia per cattura neutronica del boro (BNCT).

12 giorni prima dell'acquisizione delle immagini è stato impiantato il tumore nel cervello del topo e nel giorno delle acquisizioni è stata iniettata nel topo una soluzione di boronofenilalanina (BPA) marcata con  $^{19}\text{F}$  e complessata con fruttosio. ( la dose somministrata è di  $300 \text{ mg kg}^{-1} \text{ b.w}$ )

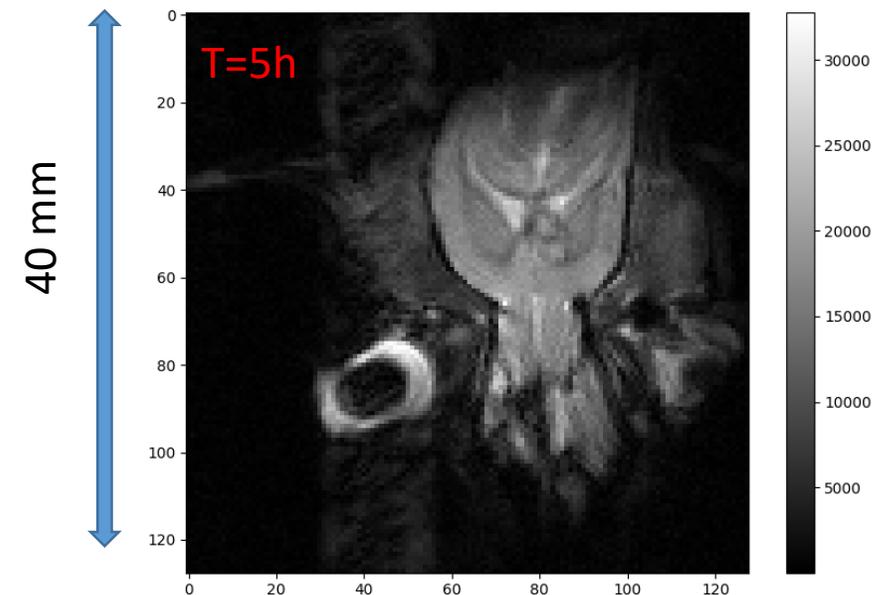
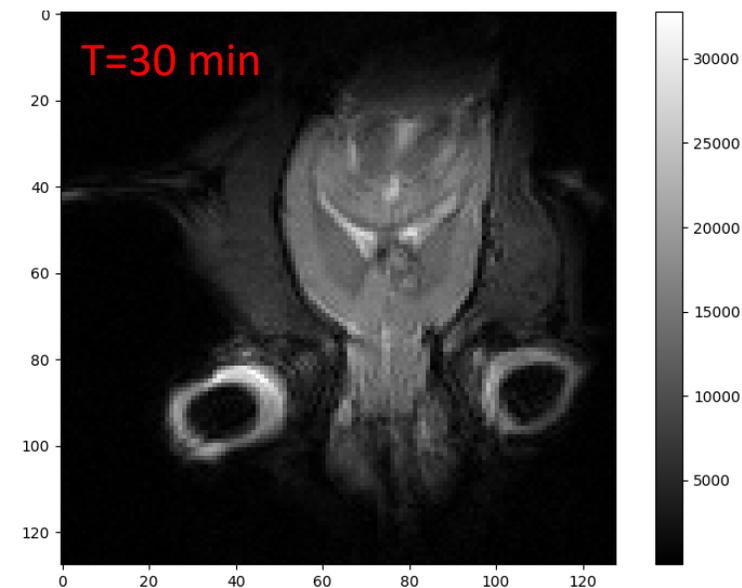
Sono state acquisite immagini 1H 30 min e 5 h e 10 min dopo l'iniziazione della soluzione per avere un riferimento anatomico del topo.

FOV= 40 mm

Risoluzione: 128x128 Pixels

Dim. Pixel = 0.3125 mm

Spessore slice = 1.5 mm



# Immagini analizzate: 19-F MRI

Sono state acquisite immagini 19-F MRI dopo 2.5 , 4.0 , 5.0 ore dopo l'iniezione della soluzione.

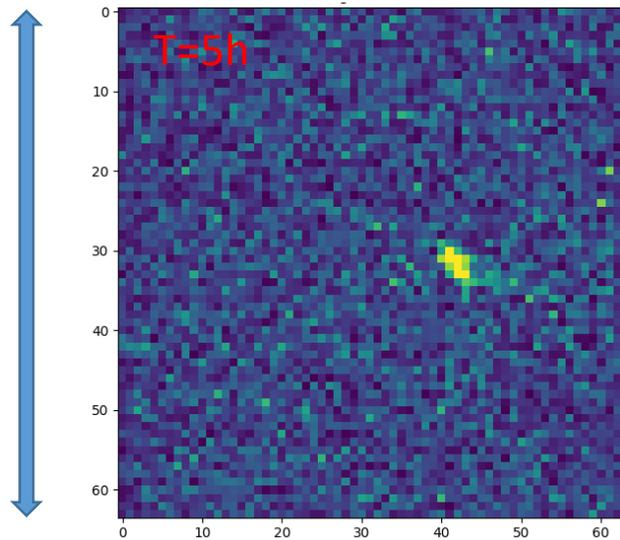
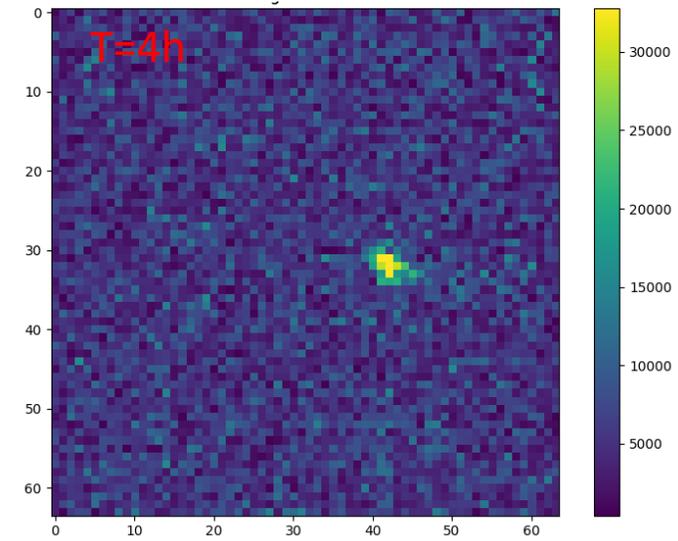
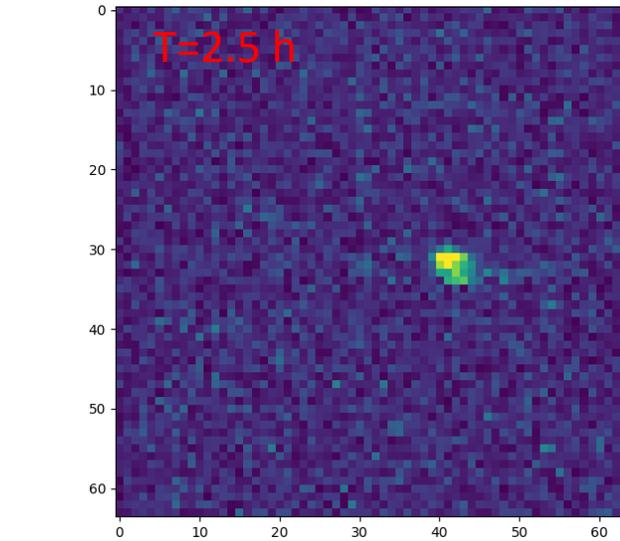
FOV= 120 mm

Risoluzione: 64x64 Pixels

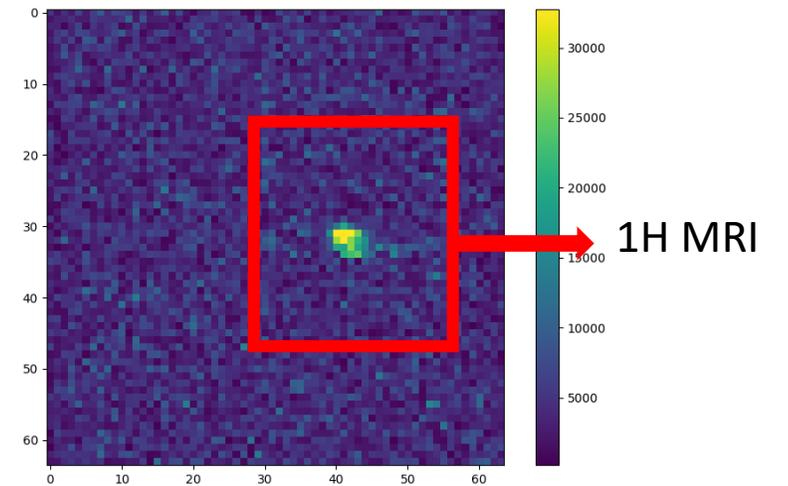
Dim. Pixel = 1.875 mm

Spessore slice = 40 mm

120 mm



Posizione relativa delle immagini 19F/1H:



# Analisi effettuate sulle immagini

---

Sulle immagini disponibili sono state eseguite le seguenti analisi:

1. Verifica dell'andamento del rumore secondo la distribuzione aspettata.
2. Misura della risoluzione del segnale del fluoro nelle  $^{19}\text{F}$  MRI.
3. Stima del rapporto segnale-rumore SNR sia per le  $^{19}\text{F}$  MRI che per le  $^1\text{H}$  MRI.
4. Verifica di un eventuale correlazione tra il fondo delle  $^{19}\text{F}$  MRI e quello delle  $^1\text{H}$ .

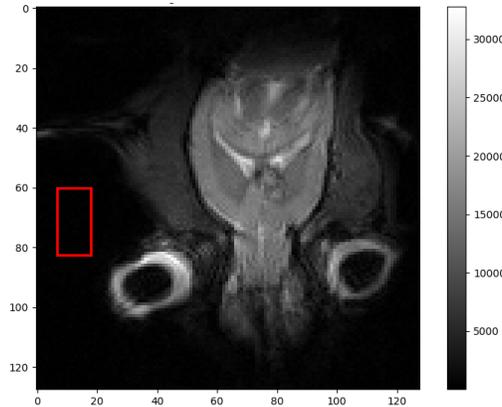
Lo scopo delle analisi effettuate è quello di:

- Andare a quantificare i fenomeni di aumento del rumore termico e della diffusione della molecola etichettata con  $^{19}\text{F}$  nel tempo per poterne tenere conto in studi successivi.
- Proporre una definizione del rapporto segnale rumore SNR che risulti più idonea a descrivere le immagini  $^{19}\text{F}$  rispetto alla definizione utilizzata per le  $^1\text{H}$  MRI.

# Distribuzione Fondo Immagini 1H

Analisi del fondo delle immagine 1H:

1. Selezione di una porzione di solo fondo delle 1H MRI (10x20 Pixels)

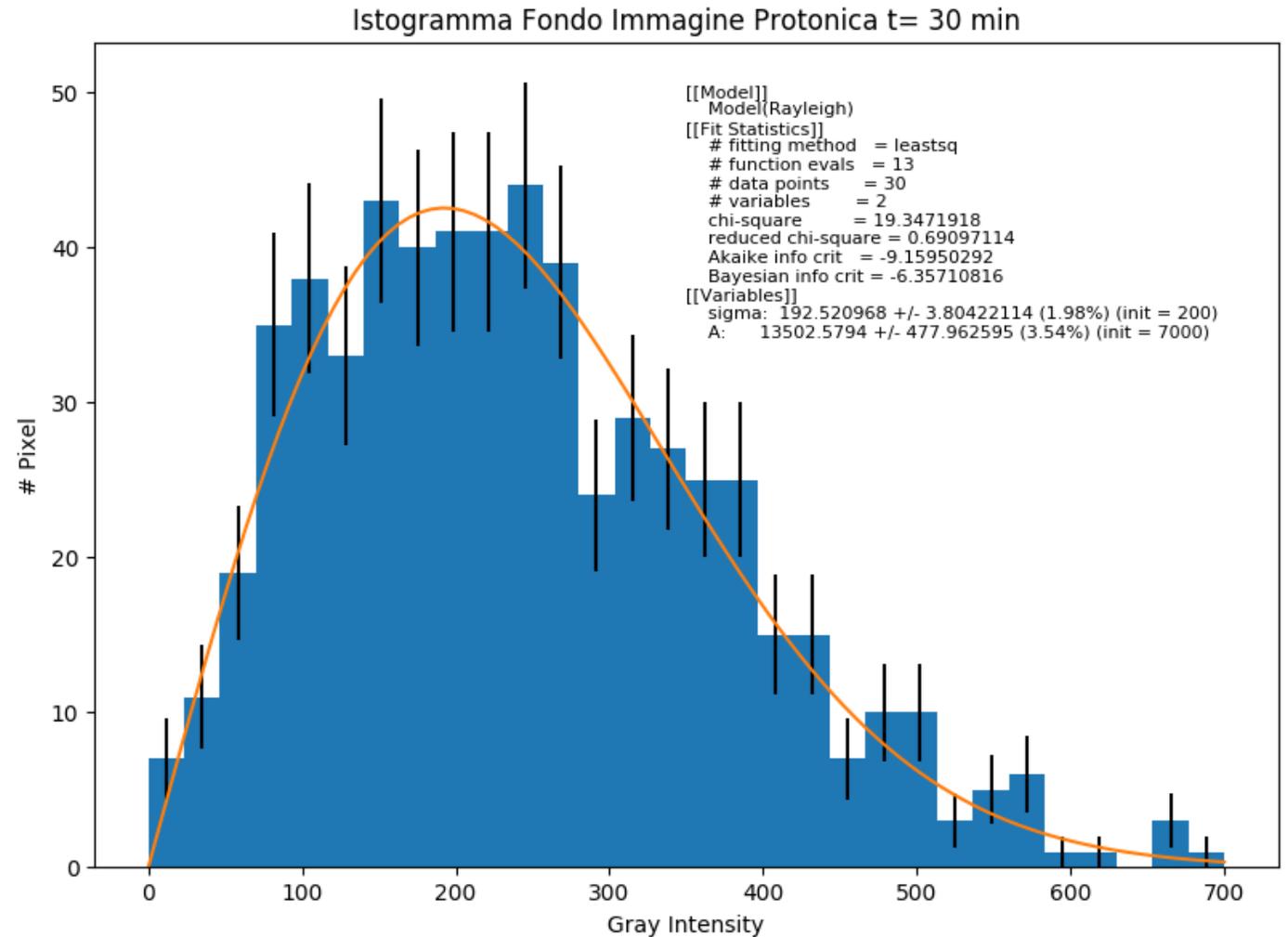


2. Riportato in un istogramma il numero dei pixel in funzione della relativa intensità di grigio.
3. Fit con funzione Rayleigh:

$$P(M_N) = A \frac{M_N}{\sigma^2} e^{-\frac{M_N^2}{2\sigma^2}}$$

4. È stata ricavata la Dev. Standard della distribuzione dai parametri di fit:

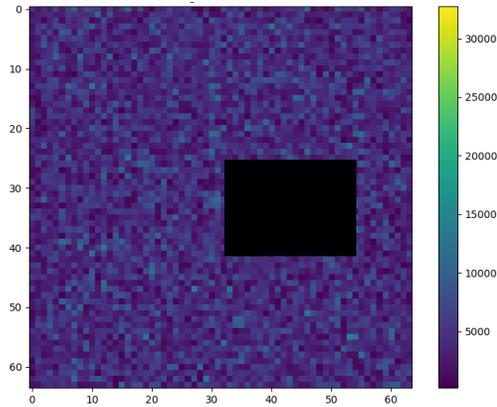
$$\sigma_M^2 = \frac{4-\pi}{2} \sigma^2$$



# Distribuzione Fondo Immagini 19F

Analisi del fondo delle immagine 1H:

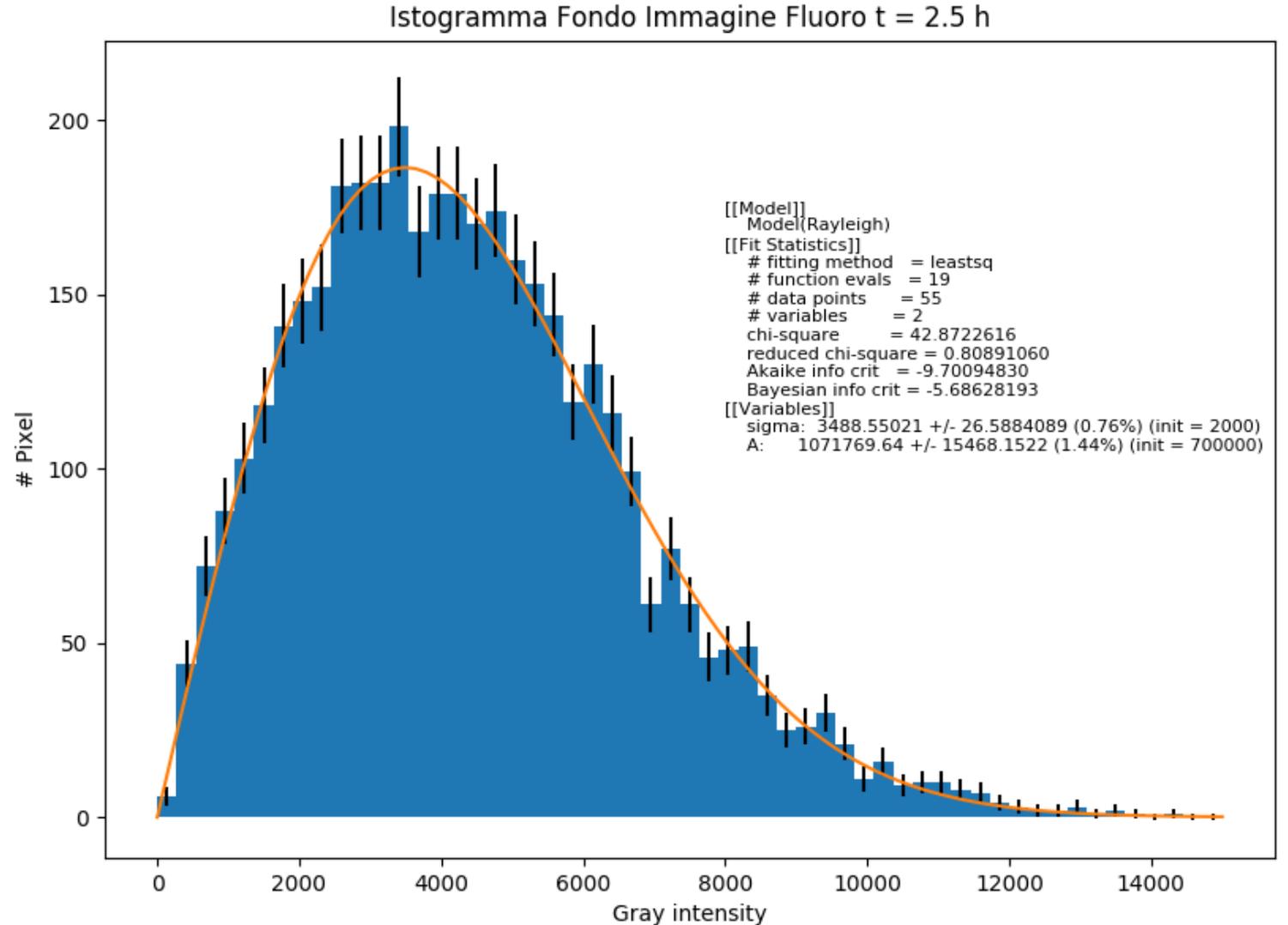
1. Creazione di una mask per eliminare i pixel di segnale.



2. Riportato in un istogramma il numero dei pixel in funzione della relativa intensità di grigio.
3. Fit con funzione Rayleigh:

$$P(M_N) = A \frac{M_N}{\sigma^2} e^{-\frac{M_N^2}{2\sigma^2}}$$

4. È stata ricavata la Dev. Standard della distribuzione dai parametri fit:  
$$\sigma_M^2 = \frac{4-\pi}{2} \sigma^2$$

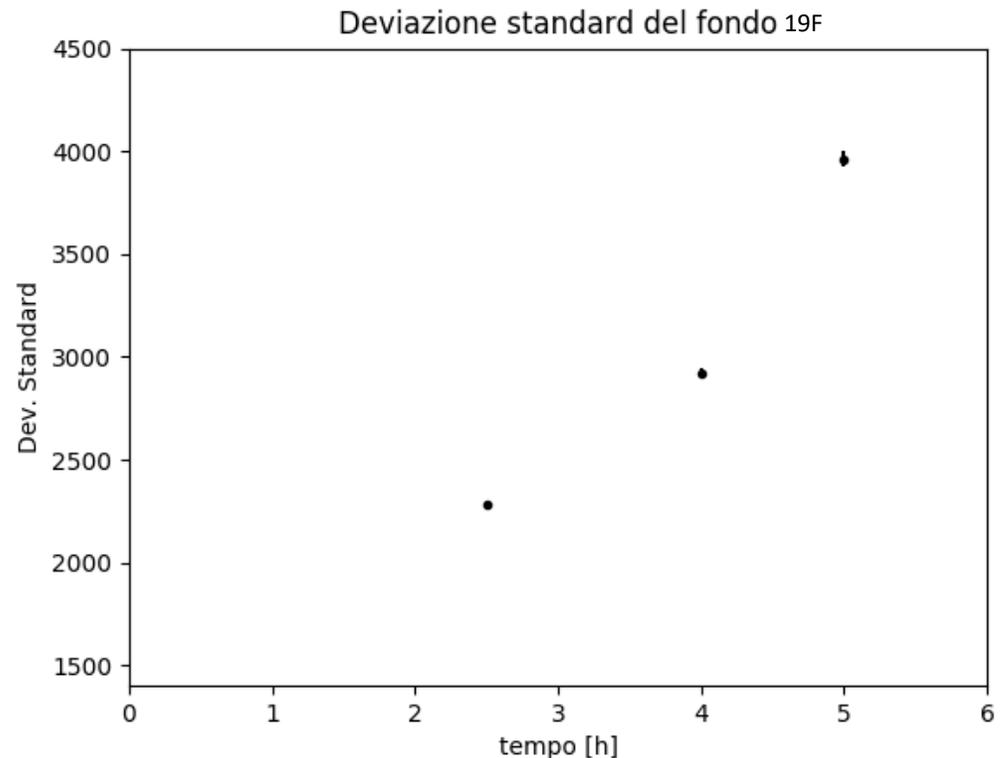


# Osservazioni sulla distribuzione del rumore

Dall'analisi effettuata emerge che:

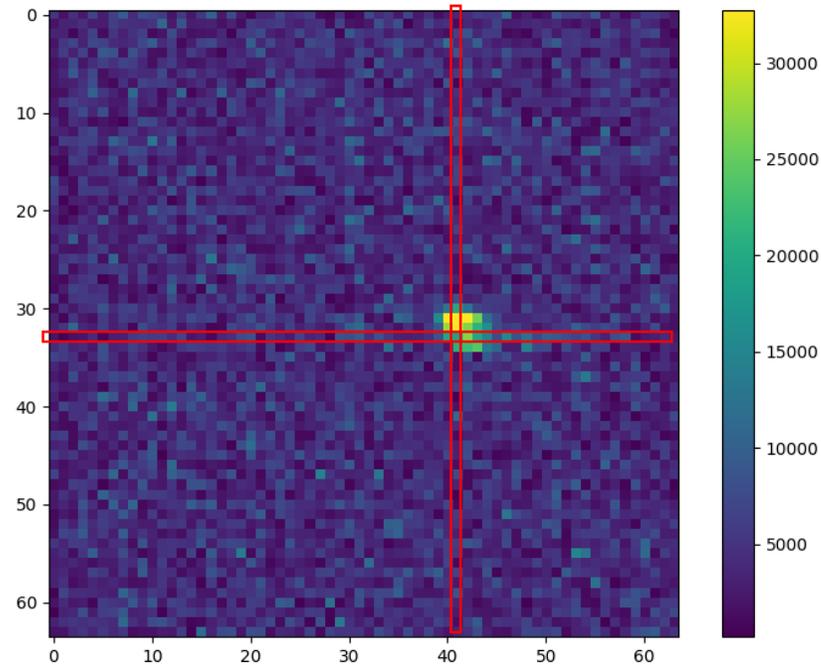
- Come per le immagini 1H anche per le immagini 19F il rumore si distribuisce secondo la funzione aspettata.
- La deviazione standard del fondo delle immagini 1H e 19F aumenta con il tempo:
  - Si ipotizza un aumento del rumore di fondo a causa del riscaldamento dei gradienti di campo magnetico utilizzati per l'acquisizione delle immagini.

	Tempo [h]	Dev. Standard
19F	2.5	$2285 \pm 17$
19F	4.0	$2920 \pm 23$
19F	5.0	$3962 \pm 37$
1H	0.5	$126 \pm 2$
1H	5.2	$233 \pm 5$

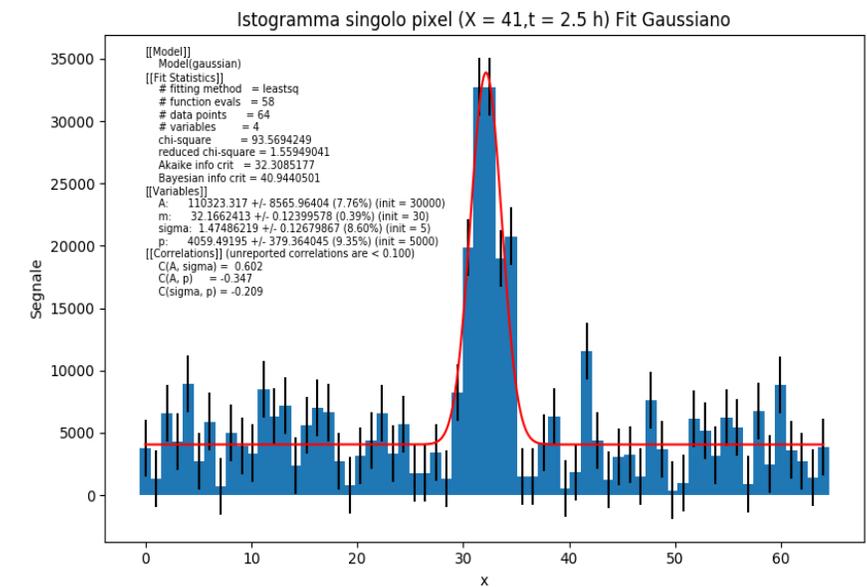
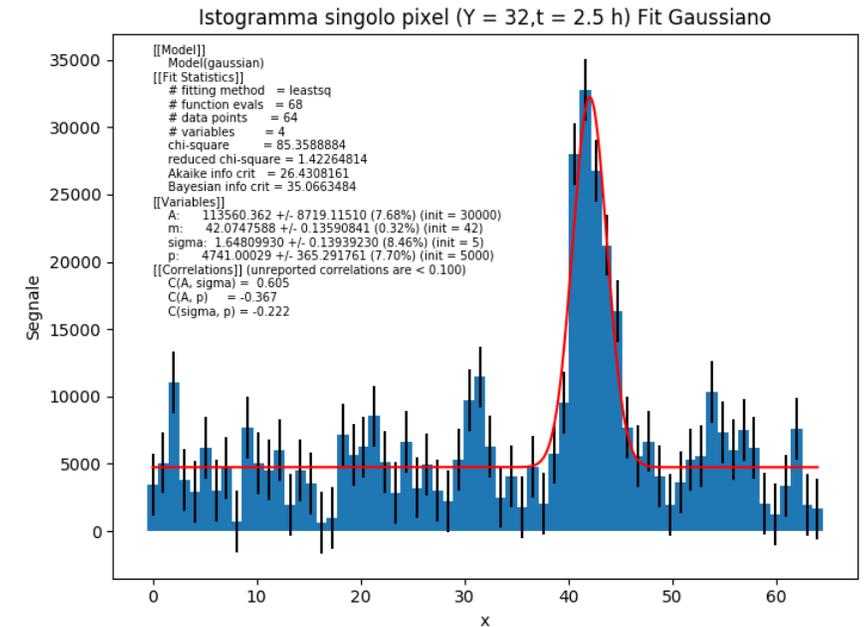


# Risoluzione immagini 19F

- Per studiare la risoluzione del segnale sono state scelte alcune coordinate x e y d'interesse dell'immagine.

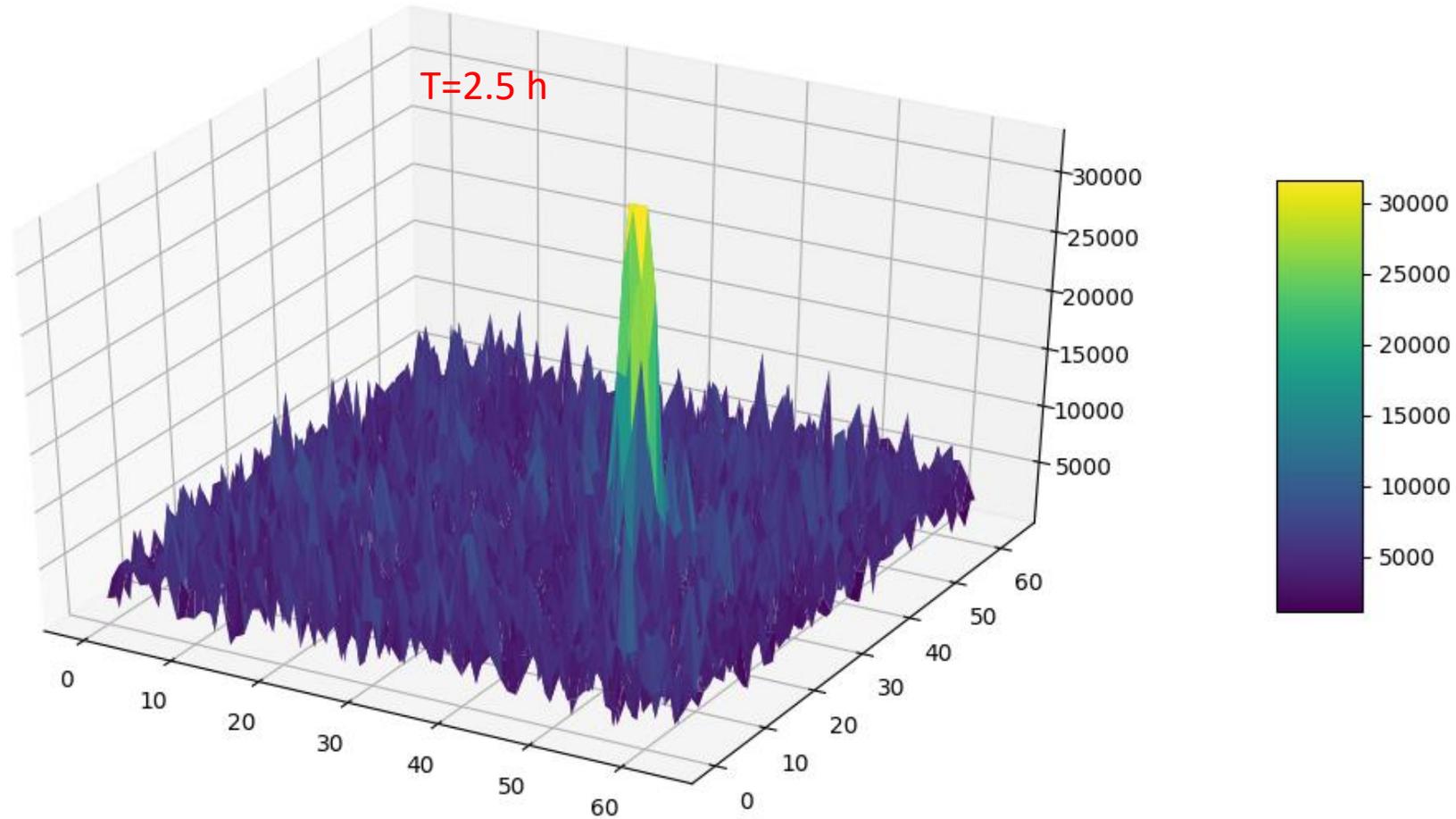


- Sono stati selezionati i pixel lungo le coordinate scelte e si è fatto un plot dell'intensità in funzione della coordinata.
- È stato eseguito un fit gaussiano



# 3D Histogram of $^{19}\text{F}$ MRI

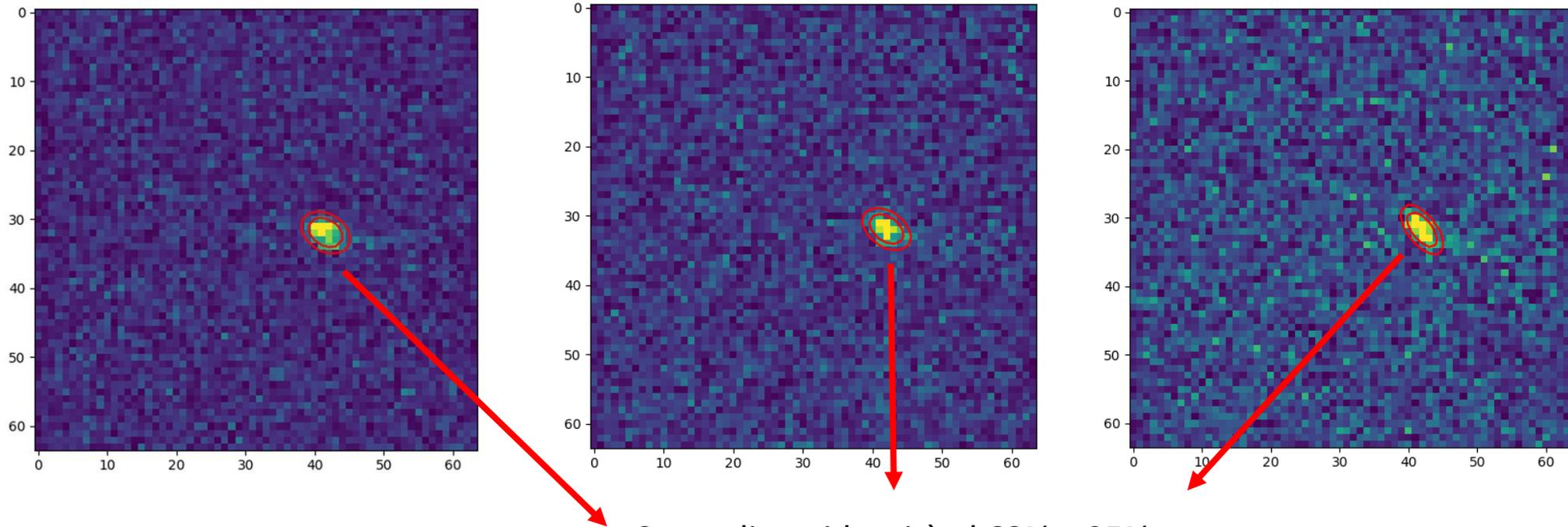
L'intensità delle immagini è stata riportata in un plot 3D.



# Fit 19F MRI con Gaussiana Bivariata

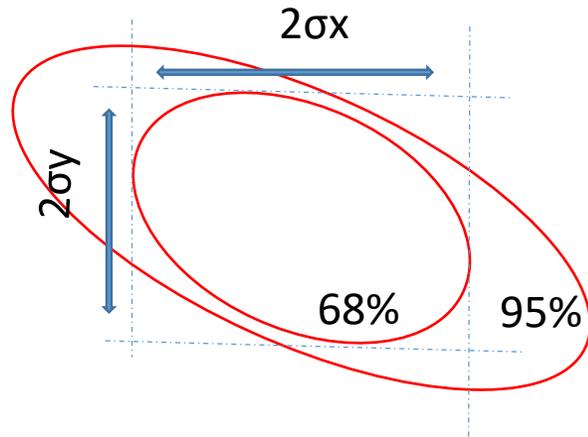
L'andamento gaussiano delle proiezioni unidimensionali lungo le coordinate x e y e la visualizzazione del plot in 3D suggeriscono di effettuare un fit di tutta l'immagine con una gaussiana bivariata:

$$f(x, y) = \frac{A}{2\pi\sigma_x\sigma_y\sqrt{1-\rho^2}} \exp\left(-\frac{Q^2}{2}\right) + P \quad \text{dove: } Q^2 = \frac{1}{1-\rho^2} \left[ \frac{(x-\mu_x)^2}{\sigma_x^2} + \frac{(y-\mu_y)^2}{\sigma_y^2} - 2\rho \frac{(x-\mu_x)(y-\mu_y)}{\sigma_x\sigma_y} \right]$$



Curve di equidensità al 68% e 95%  
(la probabilità congiunta di trovare punti (x,y) e  
rispettivamente il 68% e il 95%)

# Parametri FIT Bivariato e Osservazioni



Tempo [h]	$\sigma_x$ [mm]	Tempo [h]	$\sigma_y$ [mm]
2.5	$3.3 \pm 0.1$	2.5	$2.8 \pm 0.1$
4.0	$3.2 \pm 0.2$	4.0	$2.8 \pm 0.2$
5.0	$2.8 \pm 0.2$	5.0	$3.4 \pm 0.2$

## Andamento Area e Coefficiente di correlazione

Tempo [h]	P
2.5	$4390 \pm 37$
4.0	$5647 \pm 46$
5.0	$7681 \pm 64$

Tempo [h]	$\rho$
2.5	$0.32 \pm 0.05$
4.0	$0.42 \pm 0.06$
5.0	$0.62 \pm 0.06$

- Con il passare del tempo cresce la correlazione tra le variabili x e y e si modifica la forma del segnale che tende ad un ellisse più schiacciato.  
 → Si ipotizza un wash-out dal tessuto tumorale.
- Si osserva la crescita nel tempo della costante P che indica il plateau del fondo.  
 → Aumento del rumore termico.

# Rapporto Segnale Rumore

Il rapporto Segnale - Rumore è definito in letteratura come:  $SNR = \frac{\bar{M}}{\sigma_M}$

dove  $\bar{M}$  è l'intensità media di un gruppo di pixel d'interesse e  $\sigma_M$  la Dev. Standard del fondo.

## 19F MRI

- Sono stati scelti 12 pixels relativi al solo segnale del fluoro, se ne è calcolata la media dell'intensità e si è divisa per la Dev. Standard ricavata dal fit della distribuzione del fondo.

Tempo [h]	SNR
2.5	$8.80 \pm 0.07$
4.0	$6.76 \pm 0.05$
5.0	$5.80 \pm 0.05$

## 1H MRI

- Sono stati scelti 12 pixels relativi alla zona tumorale, se ne è calcolata la media dell'intensità e si è divisa per la Dev. Standard ricavata dal fit della distribuzione del fondo.

Tempo [h]	SNR
0.5	$109 \pm 3$
5.2	$69 \pm 2$

Il rapporto SNR delle immagini del fluoro si osserva essere più piccolo più di un ordine di grandezza



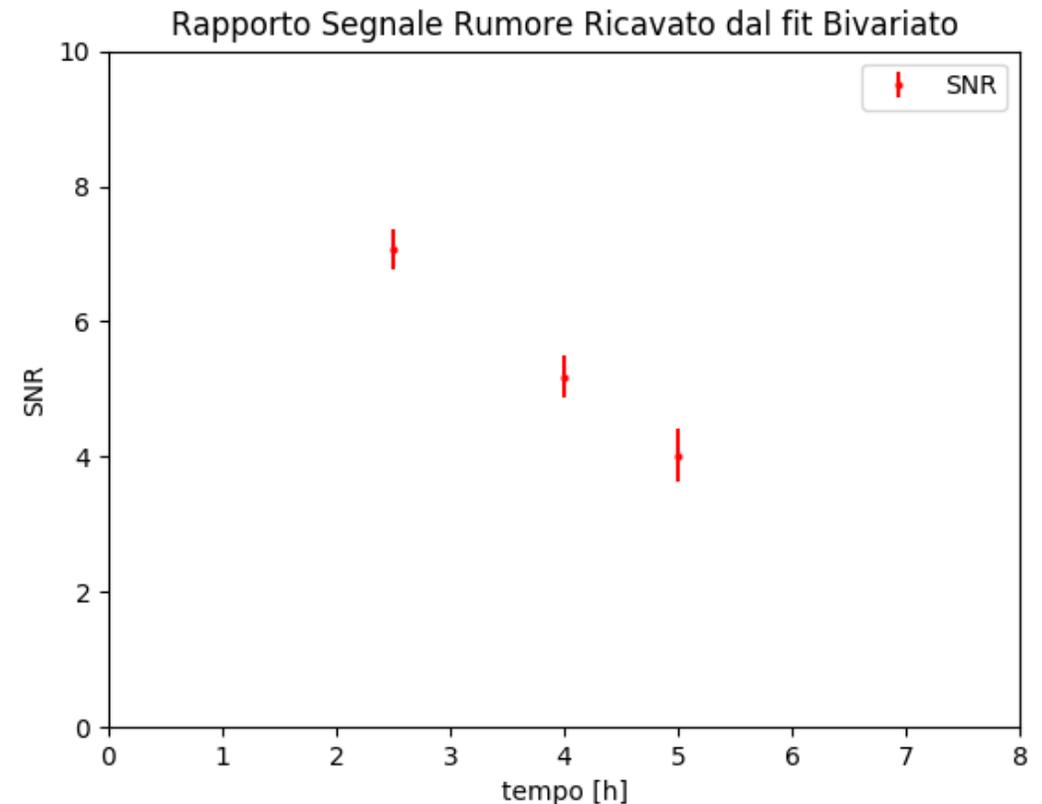
# Rapporto Segnale Rumore FIT Bivariato

Si propone di calcolare il rapporto SNR per le 19F MRI a partire dai parametri del fit Bivariato come:

$$SNR = \frac{A_{max}}{P} \quad \text{dove } A_{max} = \frac{A}{2\pi\sigma_x\sigma_y\sqrt{1-\rho^2}}$$

è il valore del picco della funzione bivariata e P il plateau costante del fondo.

- Nel caso delle 1H MRI, a causa del basso valore del rumore,  $\bar{M}$  descrive bene il valore dell'intensità del segnale. Nel caso del fluoro a causa dell'alto valore del rumore,  $\bar{M}$  contiene anche l'intensità del rumore. Questa stima proposta del SNR risulta più accurata di quella utilizzata in letteratura per 1H MRI poiché il valore del picco ci dà una stima del solo segnale.
- Per entrambe le definizioni di SNR si può notare un andamento decrescente del tempo che può essere ricondotto sia agli effetti di aumento del rumore termico sia alla diffusione del fluoro nel topo.



# Sovrapposizione Immagini 1H e 19F

---

Si è cercato di rispondere alla domanda se ci fosse o meno correlazione tra i fondi delle due immagini. Poiché le immagini 1H e 19F presentano sia FOV che lato del pixel differente è necessario ricondurre una delle due alla stessa dimensione dell'altra.

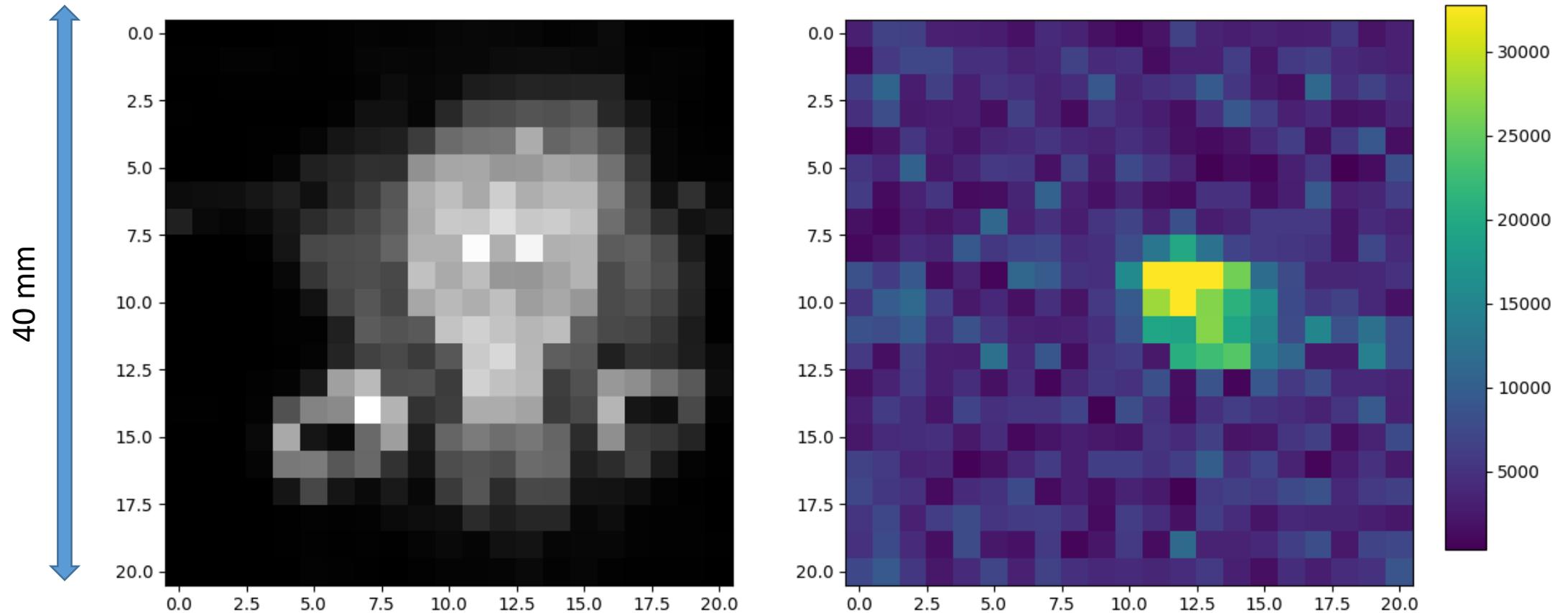
- Si è notato un rapporto di proporzionalità tra le due larghezze del pixel pari a 6:

$$\frac{l_{19F}}{l_{1H}} = \frac{1.875 \text{ mm}}{0.3125 \text{ mm}} = 6$$

- Affinché le due immagini abbiano lato del pixel uguale si è sommato il contenuto dei pixel delle 1H MRI a gruppi di 36 pixels contigui. In questo modo, tuttavia, si riduce la risoluzione delle 1H MRI (Downscaling).
- Una volta rese le due immagini confrontabili si seleziona la porzione delle 19F da sovrapporre (i FOV sono diversi) alle 1H MRI. L'allineamento tra le due immagini è stato eseguito prendendo come punto di riferimento i pixel associati al tumore nelle immagini 1H.

# Sovrapposizione Immagini 1H e 19F: Downscaling

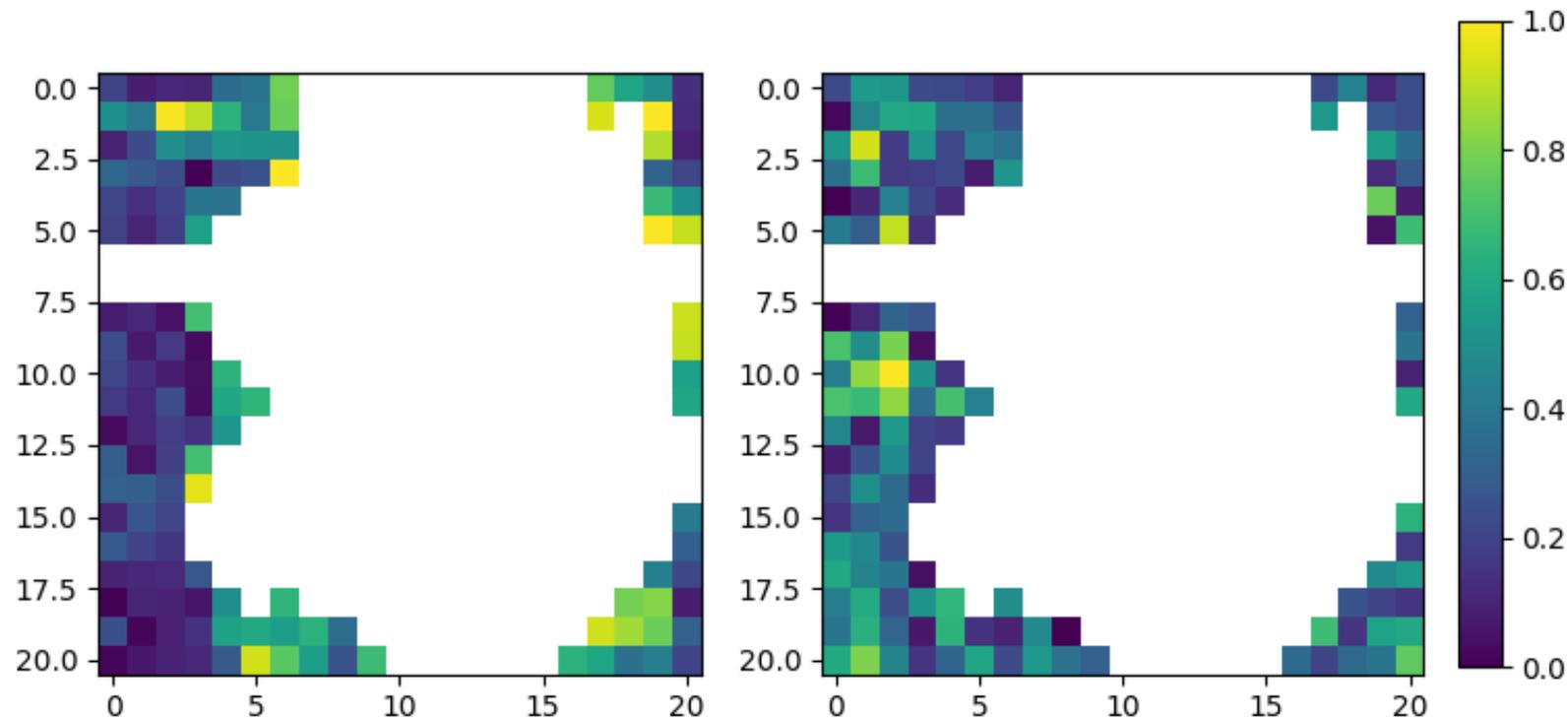
Immagini di 1H e 19F ridotte alla stessa scala (Risoluzione: 21x21 Pixels). Ogni pixel della 19F è ora confrontabile con quello corrispondente della 1H.



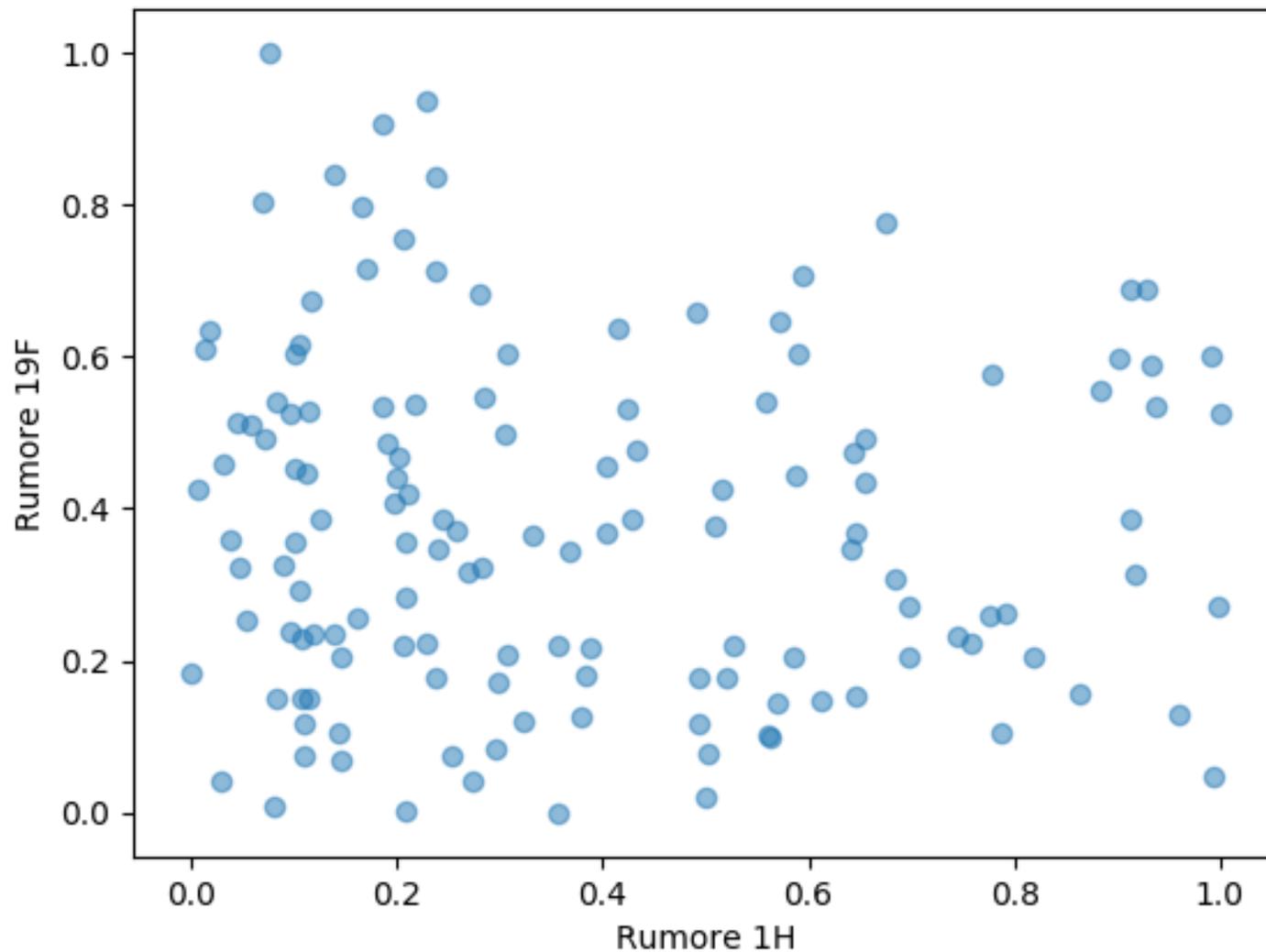
# Maschera Rumore

Per confrontare il rumore delle due immagini:

- Si è creata una maschera che contenesse solo il fondo protonico.
- È stata applicata la stessa maschera alle immagini 19F
- Ciascun fondo è stato rinormalizzato, ponendo a 0 il valore dell'intensità più piccola tra i pixel della stessa immagine e a 1 quello dell'intensità più grande.
- L'intensità del rumore delle due immagini è stata riportata in uno scatter plot

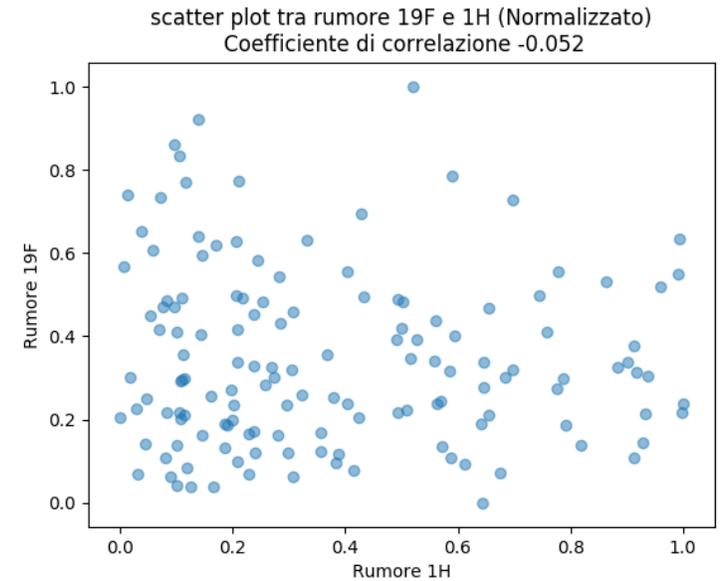
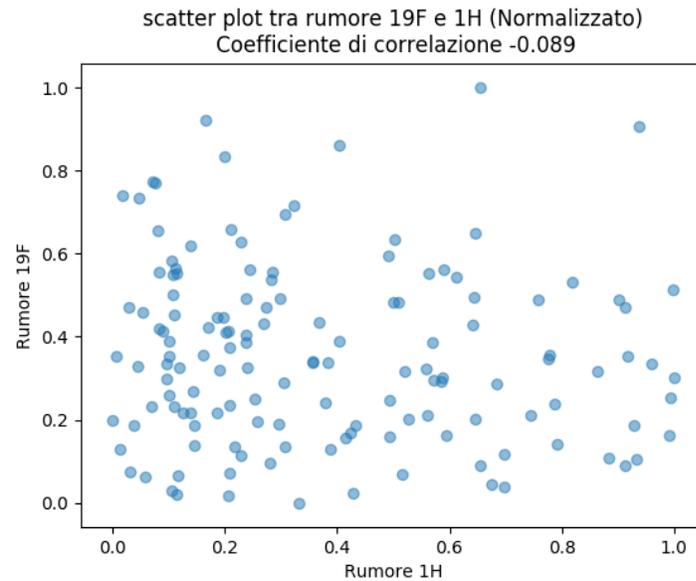


scatter plot tra rumore 19F e 1H (Normalizzato)  
Coefficiente di correlazione -0.051

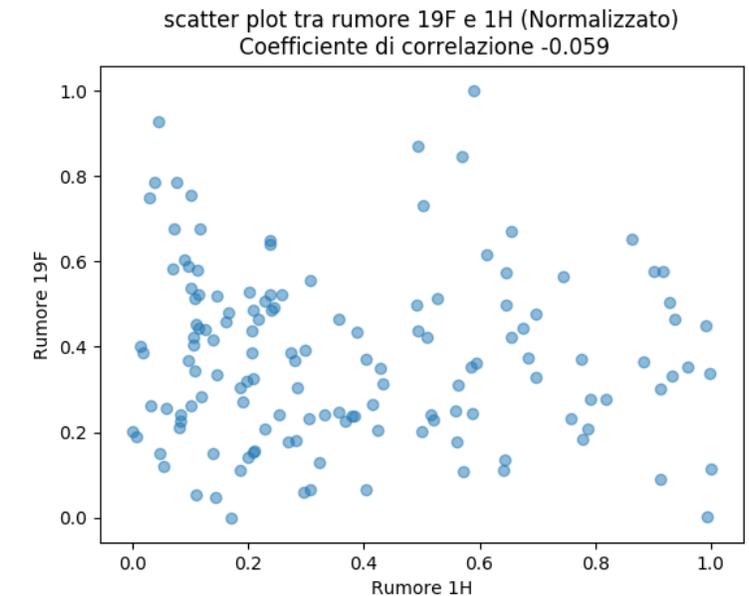
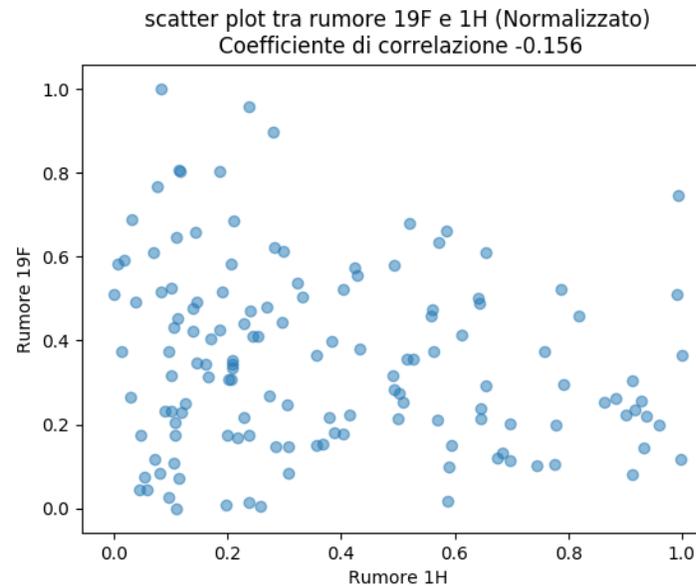


Dal valore del coefficiente di correlazione e dalla distribuzione dei punti nel plot si può dedurre la mancanza di una correlazione tra i due fondi.

- Durante l'allineamento non si può escludere di aver sbagliato la sovrapposizione di uno o più pixel. Si è proceduto dunque a ripetere i punti già descritti e ricalcolare il coefficiente di correlazione sotto questa ipotesi.



- A fianco sono riportate i scatter plot ottenuti traslando di un pixel verso l'alto, verso il basso, verso sinistra e verso destra la posizione relativa tra le due immagini.



- Non si registra un cambiamento significativo del coefficiente di correlazione.

# Considerazioni finali

---

Dalle analisi effettuate possiamo concludere che:

1. Le distribuzioni del fondo delle immagini  $^1\text{H}$  e  $^{19}\text{F}$  seguono l'andamento aspettato
2. Nel trascorrere del tempo dall'iniezione della soluzione nel topo, la risoluzione del segnale nelle immagini  $^1\text{H}$  MRI viene peggiorata dalla diffusione delle molecole di fruttosio con l'etichetta del fluoro nei tessuti del topo.
3. Il rapporto SNR delle  $^{19}\text{F}$  MRI, più basso rispetto alle  $^1\text{H}$  MRI, subisce una diminuzione nel tempo ricondotta all'aumento del rumore termico indotto dalla bobina a radiofrequenza e dall'elettronica.
4. Non vi correlazione tra il fondo delle immagini  $^1\text{H}$  MRI e quelle  $^{19}\text{F}$  MRI

Si propone per i progetti futuri:

1. Di acquisire immagini  $^{19}\text{F}$  e  $^1\text{H}$  con la stessa risoluzione
2. Di misurare il valore del SNR al variare della risoluzione delle immagini
3. Di misurare la concentrazione del fluoro nei tessuti comparando l'intensità del segnale del fluoro nei tessuti con quella di una provetta con concentrazione nota posta affianco al topo.

Back-up

# Segnale e Rumore immagini MRI

---

Il segnale acquisito nello spazio k può essere scritto come:

$$s(\vec{k}) = \int S(\vec{x}) e^{i2\pi\vec{k}\cdot\vec{x}} d\vec{x} \quad \xrightarrow{\text{FT}} \quad S(\vec{x}) = \int s(\vec{k}) e^{i2\pi\vec{k}\cdot\vec{x}} d\vec{k}$$

$S(\vec{x})$  è una funzione complessa perciò per ottenere un valore per l'intensità reale:

$$M(\vec{x}) = |S(\vec{x})| = \sqrt{S_i^2(\vec{x}) + S_r^2(\vec{x})}$$

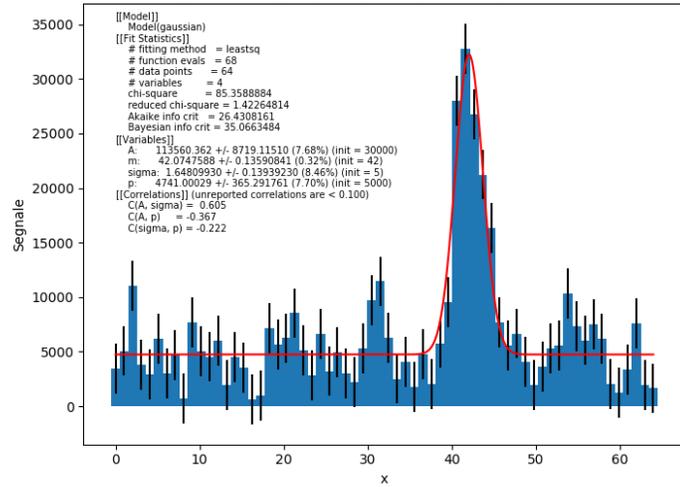
dove  $M(\vec{x})$  è l'intensità di segnale in ogni pixel dell'immagine.

Sommando tutti i contributi al noise del segnale acquisito, distribuiti secondo una propria funzione  $\rho(S)$ , e applicando il teorema del limite centrale, si ottiene sia per la parte reale che per la parte complessa una distribuzione normale. Sotto l'ipotesi che le variabili complessa e reale che descrivono l'intensità del fondo siano scorrelate, ci si aspetta che l'intensità totale del fondo  $M_N$  sia distribuita come una funzione Rayleigh:

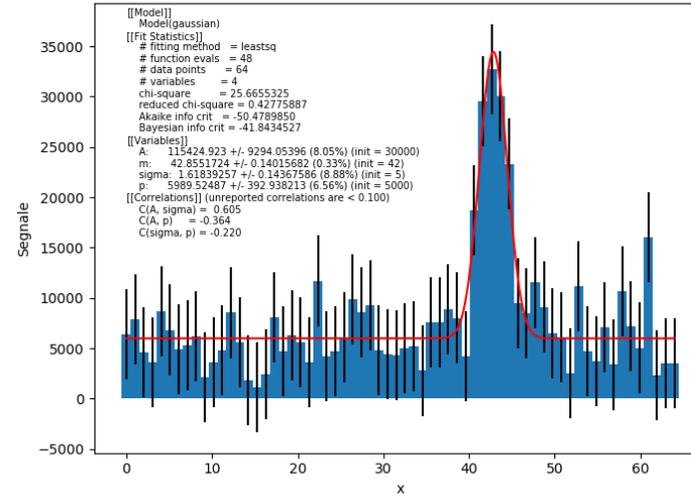
$$P(M_N) = \frac{M_N}{\sigma^2} e^{-\frac{M_N^2}{2\sigma^2}} \quad \sigma_M^2 = \frac{4-\pi}{2} \sigma^2$$

# Risoluzione immagini 19F

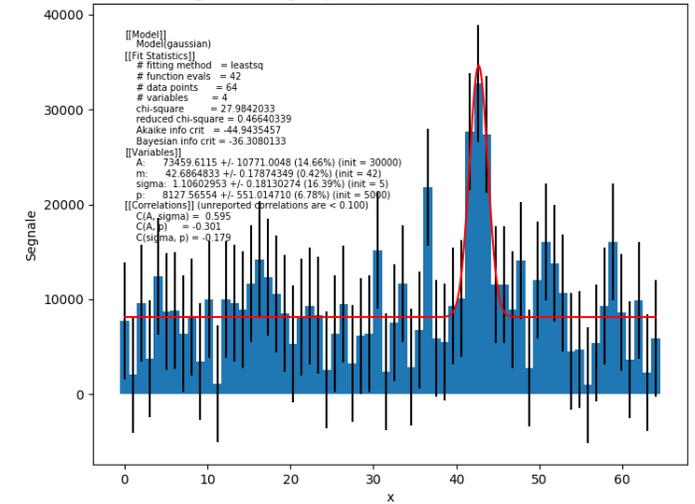
Istogramma singolo pixel (Y = 32,t = 2.5 h) Fit Gaussiano



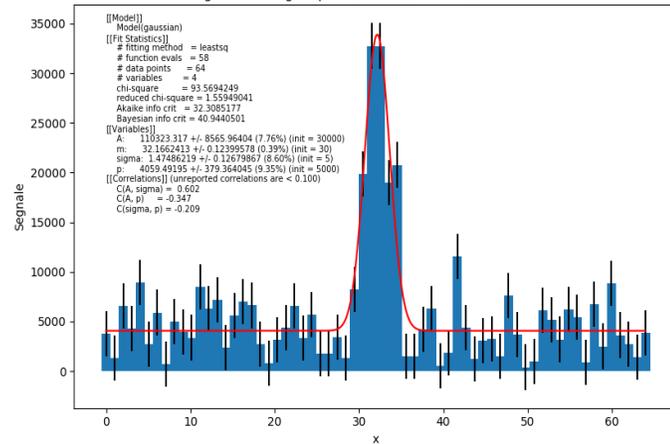
Istogramma singolo pixel (Y = 32,t = 4.0 h) Fit Gaussiano



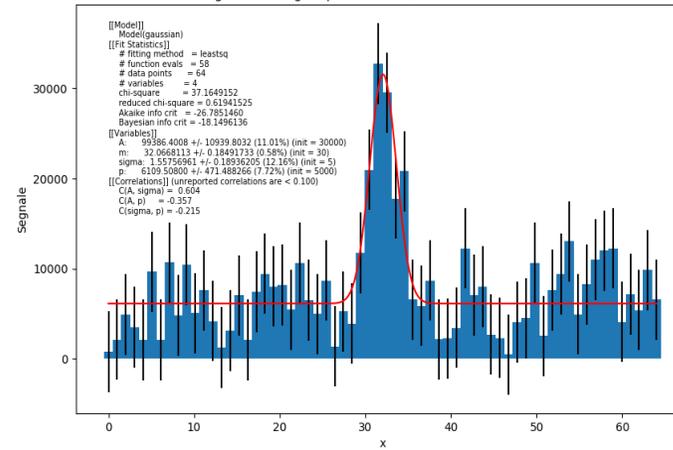
Istogramma singolo pixel (Y = 32,t = 5.0 h) Fit Gaussiano



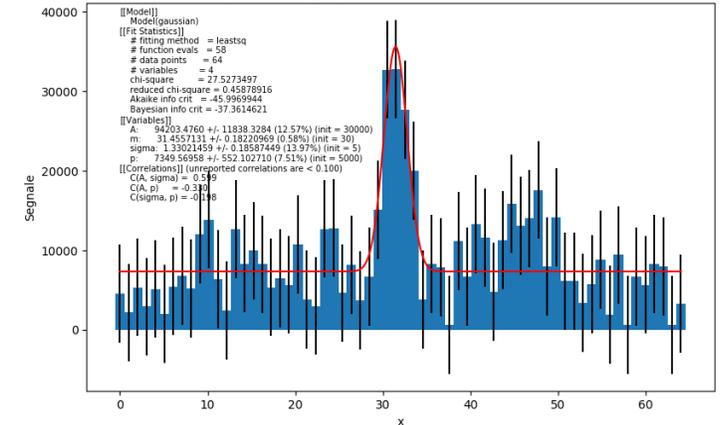
Istogramma singolo pixel (X = 41,t = 2.5 h) Fit Gaussiano



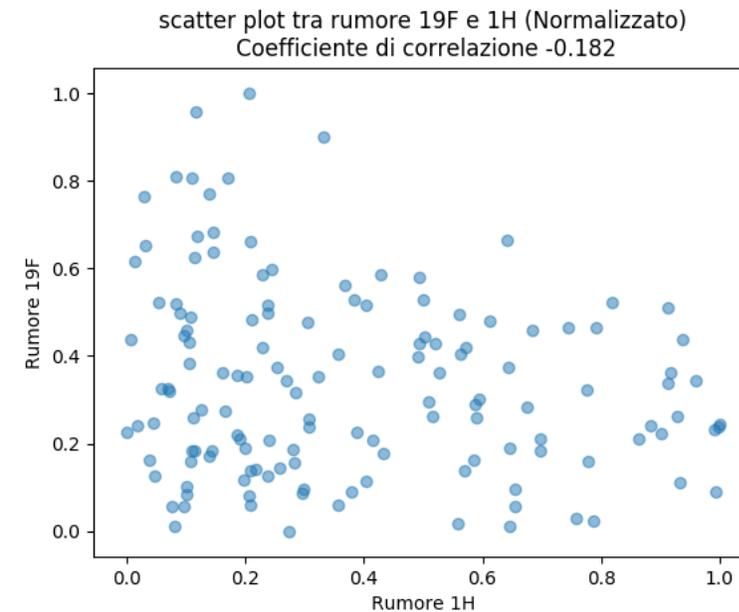
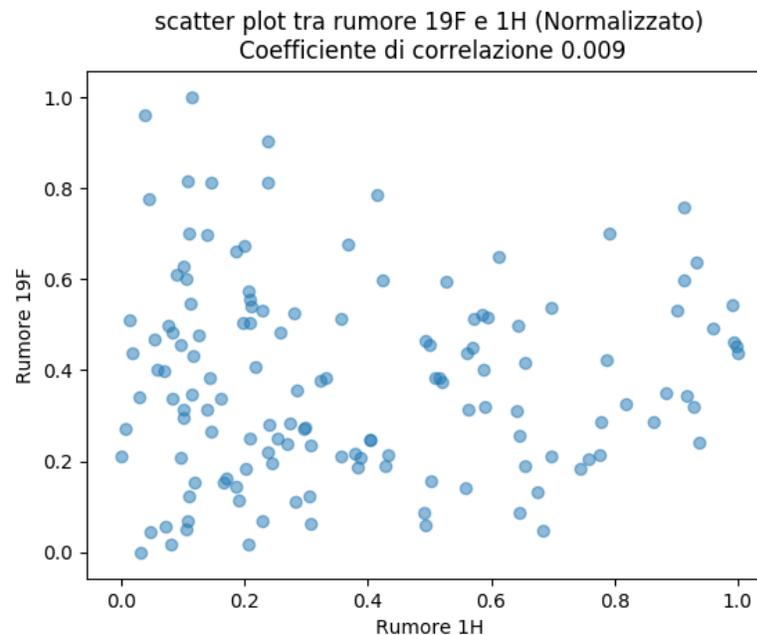
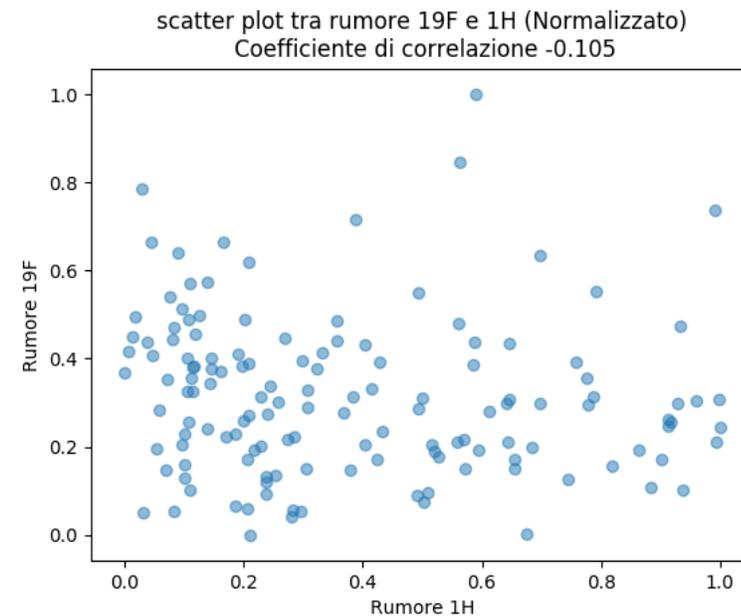
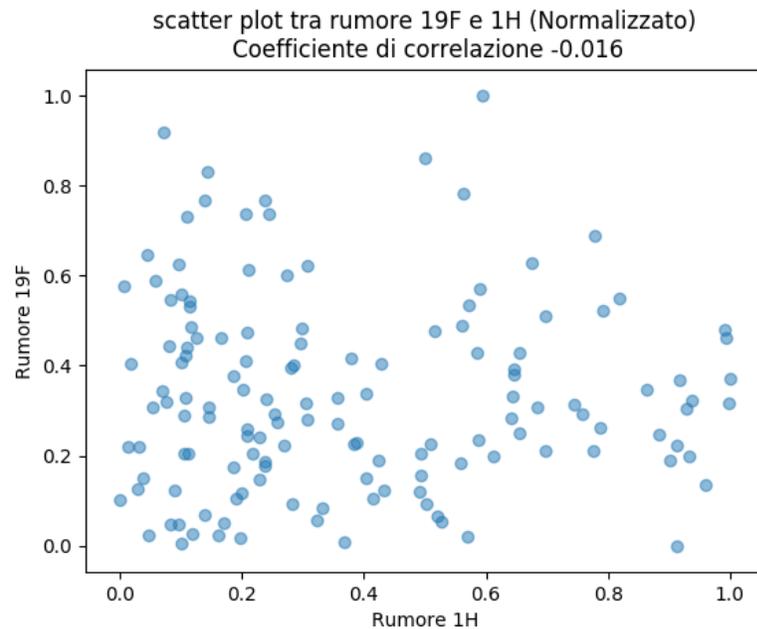
Istogramma singolo pixel (X = 41,t = 4.0 h) Fit Gaussiano



Istogramma singolo pixel (X = 41,t = 5.0 h) Fit Gaussiano

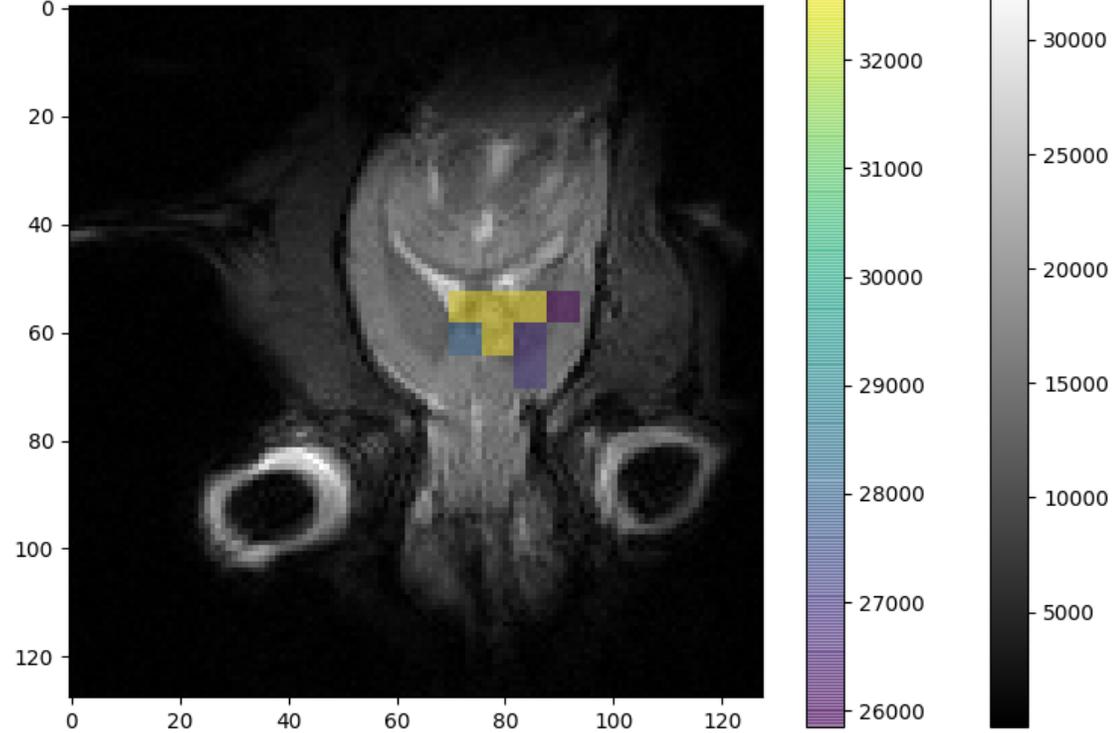


- A fianco sono riportate i scatter plot ottenuti traslando la posizione relativa tra le due immagini in diagonale.
- Non si registra un cambiamento significativo del coefficiente di correlazione.



# Sovrapposizione Immagini 1H e 19F: Upscaling

Sovrapposizione Immagini 1H e 19F senza interpolazione



Sovrapposizione Immagini 1H e 19F con interpolazione bicubica

