
开发对抗静态磁场不均匀性的磁共振光谱分析方法

Shuki Maruyama

Imaging Modality Group
Advanced Technology Research Department
Research and Development Center
Canon Medical Systems Corporation
shuki1.maruyama@medical.canon

Hidenori Takeshima

Advanced Technology Research Department
Research and Development Center
Canon Medical Systems Corporation

ABSTRACT

目的: 开发一种在静态磁场 (B_0) 不均匀性存在下提高光谱分析准确性的方法。

方法: 作者提出了一种新的光谱分析方法, 利用了一个深度学习模型, 该模型是基于始终代表由 B_0 不均匀性引起的光谱变化的建模光谱进行训练的。这些建模光谱是从健康人脑的 B_0 图和代谢物比值生成的。将 B_0 图划分为子区域大小的块, 单独估计的代谢物和基线成分被平均并整合在一起。通过与测量光谱的视觉和定量评估来评价建模光谱的质量。分析模型是使用测量、模拟和建模光谱进行训练的。所提出方法的性能通过代谢物比值的均方误差 (MSEs) 进行了评估。代谢物比率的平均绝对百分比误差 (MAPE) 也与分析两种类型 B_0 不均匀性下的体模光谱时的 LCMModel 进行了比较。

结果: 模拟光谱根据 B_0 不均匀性的不同表现出展宽和缩窄的光谱峰, 并且定量上接近测量的光谱。使用包含模拟光谱的测量光谱训练的分析模型相比仅使用测量光谱训练的模型, MSE 降低了 49.89%, 并且与使用测量光谱加上仿真光谱训练的模型相比, MSE 降低了 26.66%。随着模拟光谱的数量从 0 增加到 1,000, 性能得到了改善。该模型在两种类型的 B_0 不均匀性下显示出显著较低的 MAPE 值比 LCMModel。

结论: 使用模拟光谱开发了一种新的基于深度学习的光谱分析训练模型。结果表明, 提出的方法有可能通过增加光谱的训练样本数量来提高光谱分析的准确性。

1 介绍

本研究旨在提高磁共振波谱 (MRS) 中光谱分析的准确性, 以在存在静态磁场 (B_0) 不均匀性的情况下可靠地量化代谢物。MRS 中的光谱分析准确性常受到受试者运动、低信噪比 (SNR)、水抑制不佳以及 B_0 不均匀性 [1] 的限制。 B_0 不均匀性会导致峰展宽和畸变, 阻碍准确的代谢物量化 [2]。这可能导致谱峰重叠或在噪声中丢失低浓度代谢物峰 [3]。

传统光谱分析方法包括峰积分、峰拟合和线性组合建模 (LCM) [4]。虽然峰积分简单, 但在噪声或复杂光谱中缺乏鲁棒性 [5]。峰拟合 [6] 通过模拟峰形来提高分辨率, 但需要详细的先验知识, 这种知识往往不可用, 特别是在脑光谱中重叠代谢物峰的情况下。

基于 LCM 的方法, 如 LCMModel [7][8], 仍然是 MRS [4] 谱分析中最广泛使用的方法。这些方法通过加权和参考光谱 (称为基函数集) 拟合测量到的光谱, 这些参考光谱是从数值模拟或幻像测量中获得的。包括 TARQUIN [9]、

QUEST/JMRUI[10] 和 Osprey[11] 在内的几种工具已经扩展了 LCM 框架，提供了增强的建模能力和在时域和频域中的更大灵活性。

本研究旨在开发一种新方法，以提高在存在 B_0 不均匀性情况下的光谱分析准确性。基于 LCM 的方法的一个主要限制是它们对 B_0 不均匀性的敏感性，这可能导致拟合性能下降 [8]。最近的深度学习进展在谱分析 [12] 中显示出潜力，特别是在低信噪比和较差的匀场条件下 [13][14][15][16]。这些方法需要大量且真实的训练数据集，而这些数据集很难从活体测量中获得。因此，采用了模拟光谱来生成数据集。然而，模拟光谱往往无法准确捕捉由 B_0 不均匀性引起的实际测量中的光谱变化。模拟光谱与实测光谱之间的差异可能导致代谢物定量 [15] 的误差。在将建模光谱应用于深度学习模型的训练时，接近测量光谱的程度是一个重要因素 [17][18]。

2 材料与方法

2.1 概述

作者提出了一种新的光谱分析方法，该方法利用了一个深度学习模型，这个模型是基于能够持续表示由 B_0 非均匀性引起的光谱变化的模拟光谱进行训练的（图 1）。

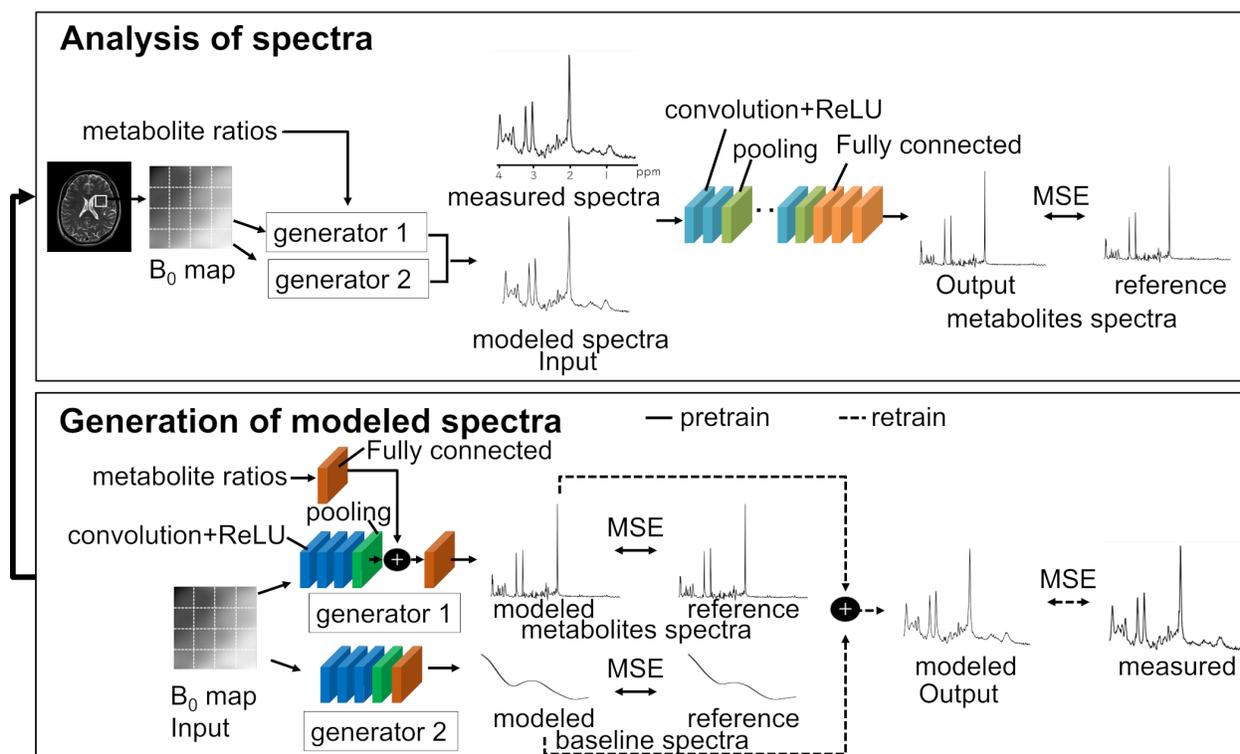


图 1: 所提方法概述。生成模型通过整合 B_0 图和代谢物比率来生成建模光谱。将建模的光谱与测量的光谱进行比较，以进行视觉和定量评估。所提出的方法使用测量的光谱以及建模的光谱来训练分析模型。在 B_0 不均匀性变化下，对健康人脑和仿体光谱中的代谢物量化进行了评估。 B_0 ，静磁场；MSE，均方误差；ReLU，整流线性单元。

生成模型通过整合 B_0 地图和代谢物比率来生成建模光谱。将建模光谱与测量光谱进行比较以进行视觉和定量评估。所提出的方法使用测量光谱和建模光谱训练分析模型。代谢物定量使用健康人脑的光谱以及在两种类型的 B_0 不均匀性下的仿体光谱进行评估。总肌酸 (tCr: 肌酸 + 磷酸肌酸) 用作定量的参考代谢物。

2.2 光谱生成模型

一种新的光谱生成模型，该模型对 B_0 不均匀性进行建模，以增加用于光谱分析的训练样本（图 1 底部）。该模型包含两个二维卷积神经网络（CNN），称为生成器 1 和 2。生成器 1 从 B_0 图和代谢物比率作为输入中提取特征，并生成建模的代谢物光谱。生成器 2 从 B_0 图作为输入中提取特征，并生成建模的基线光谱。

一个 B_0 图和 15 个代谢物比率被用作两个生成网络的输入。生成器 1（788,735 个参数）用于建模的代谢物光谱，包含三个卷积层、一个平均池化层和两个全连接层。生成器 2（110,001 个参数）用于建模的基线光谱，包含三个卷积层、一个平均池化层和一个全连接层。所有卷积层的内核大小为 3×3 ，步幅为 1。修正线性单元（ReLU）激活函数 [19] 用于每个卷积层。 B_0 图被裁剪到测量光谱的兴趣体积（VOI），并重新采样为 128×128 像素的大小。 B_0 图、参考代谢物和基线光谱的强度被归一化到 [0,1] 范围。光谱点的数量是 379，对应于化学位移范围 0.2 - 4.1 ppm。

2.3 光谱生成模型的训练

生成模型被训练以产生反映由 B_0 非均匀性引起的光谱变化的模拟光谱。该模型在五种训练方法条件下进行了训练（图 2）。

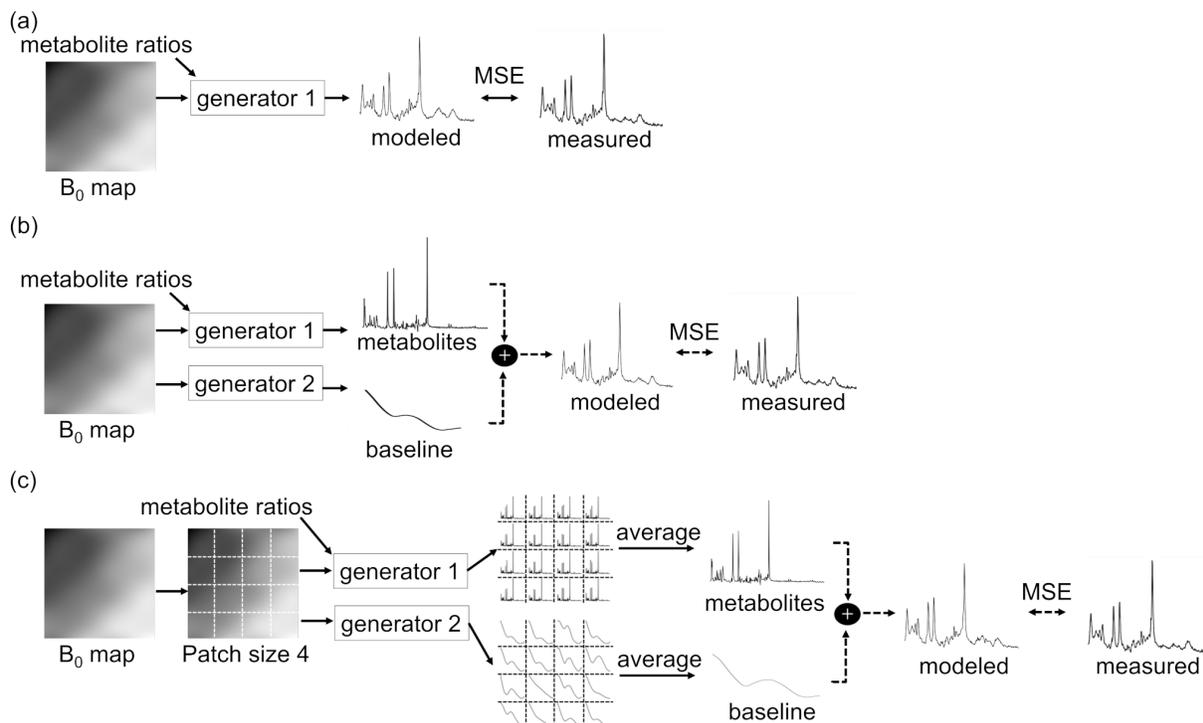


图 2: 提议的生成模型的训练方法。该模型使用一步 (a) 和两步方法来估计测量光谱。两步方法训练模型生成代谢物和基线成分的光谱。这些光谱被拼接并用于重新训练模型，以测量光谱作为目标 (b)。 B_0 图在输入前被分割成子区域的块，模型为每个子区域生成光谱；然后对这些光谱进行平均 (c)。

在第一种设置中，模型被训练直接在一个步骤中估计测量的光谱（图 2a）。第二种设置涉及分两步估算测量到的代谢物和基线光谱（图 2b）。在第一步中，模型被训练生成代谢物和基线成分的光谱，以基本集和参考基线作为目标。在第二步中，这些光谱被拼接起来，并用于重新训练模型，以测量的光谱为目标。剩下的三种条件用于探讨平均输出光谱的影响，在其中输入 B_0 地图被划分为小块（图 2c）。本研究使用了两个、四个和八个小块大小。测量到的光谱代表了整个感兴趣区域的平均值。 B_0 地图在输入前被划分成一个小块，每

个子区域与一个独特的 B_0 轮廓相关联。模型为每个子区域生成光谱，并对这些光谱进行平均。模型预先训练以估计基本集的代谢物光谱和基线光谱，然后使用目标测量到的光谱重新训练。

生成模型使用 Adam 优化器 [20] 训练了 500 个周期，所有网络的学习率设置为 0.0001，第一矩估计的指数衰减率为 $\beta_1=0.9$ ，第二矩估计的指数衰减率为 $\beta_2=0.999$ ，并且批量大小为 16。损失函数是均方误差 (MSE)。这些超参数是基于初步实验选定的。

2.4 光谱生成模型的评估

所建模的光谱通过视觉和定量评估，以确保它们接近用于训练分析模型的测量光谱。均方误差 (MSE) 是相对于测量光谱计算的，以定量评估建模光谱。

2.5 谱分析模型

为了从光谱中估计代谢物比率，按照 Lee 等人提出的 [14] 方法构建了一个光谱分析模型 (图 1 顶部)。该模型包含一个一维 CNN。CNN 从测量或建模的光谱作为输入提取特征，并生成代谢物光谱。

该 CNN (含有 121,327 个参数) 包括八个卷积层，四个最大池化层和三个全连接层。卷积层具有大小为 3 且步幅为 1 的核。每个卷积层后跟一个 ReLU 激活函数。

2.6 光谱分析模型的训练

光谱分析模型被训练来评估所提出方法的有效性。它们在五种训练数据条件下进行了训练：仅使用测量的光谱，仅使用传统模拟的光谱 [15]，仅使用建模的光谱，使用测量的光谱与模拟的光谱结合，以及使用测量的光谱与所提出的生成模型建模的光谱。经过训练的生成模型用于从两个输入中生成建模光谱： B_0 地图随机抽取自不包含硬脑膜和代谢物比值来自 Shamaei 等人 [15] 的区域。

分析模型使用 Adam 优化器训练了 100 个周期，所有网络的学习率设置为 0.0001，第一时刻估计的指数衰减率为 $\beta_1=0.9$ ，第二时刻估计的指数衰减率为 $\beta_2=0.999$ ，并且批量大小为 4。损失函数是 MSE。这些超参数的选择基于初步实验。

2.7 频谱分析模型的评估

为了评估分析模型，计算了上述五种条件下与参考代谢物光谱的均方误差 (MSE)。用于训练模型的建模和模拟光谱的数量设置为 1,000。模拟光谱在 <https://github.com/isi-nmr/深度-MRS-定量分析> 处可用。此外，研究了添加到训练数据中的建模样本数量对分析模型性能的影响。当建模样本数分别设为 100、1,000 和 10,000 时，比较了与参考代谢物比例的均方误差 (MSE)。

分析了一个模拟体内健康人脑的仿体光谱，以评估在不同 B_0 非均匀性下的代谢物定量准确性。使用代谢物比值的平均绝对百分比误差 (MAPEs) 来测量定量准确性，并与 LCMoDel 进行了比较。为总 NAA (tNAA: N-乙酰天门冬氨酸+N-乙酰天门冬氨酸谷氨酸)、总 Cho (tCho: 甘油磷胆碱+磷酸胆碱)、肌醇 (Ins) 和 Glx (谷氨酸-谷氨酰胺) 计算了 MAPEs，在 LCMoDel 分析中 %SD 小于 15%。

2.8 志愿者数据集

志愿者数据集来自 Maruyama 等人使用的数据集 [21]，用于训练和评估我们的模型。该数据集包括从四十六个健康人类大脑测量的 B_0 张地图和光谱。该数据集已由机构审查委员会批准在本研究中使用，并且所有参与者在参与前均获得了知情同意。总共使用了来自三十名参与者的 109 个光谱进行训练，七名参与者的 32 个光谱用于验证，九名参与者的 33 个光谱用于测试所提出的模型。

B_0 图像由基于图像的磁场均匀化数据计算得出，使用了两个回波时间 (TE_1 和 TE_2) 的双回波梯度序列，其详细信息并未由 Maruyama 等人描述 [21]。测量参数为 $TR = 400$ 毫秒， $TE_1 = 4.8$ 毫秒， $TE_2 = 7.2$ 毫秒，翻转角度 = 70° ，体素大小 = $3.4 \times 3.4 \times 2.0$ 毫米，矩阵 = 64×64 ，带宽 = 977 赫兹，视野 (FOV) = 220×220 毫米，激发次数 (NEX) = 1，采集时间 = 26 秒，切片数 = 30。由于这些光谱是从大脑的额叶、顶叶和枕叶使用点解析光谱 (PRESS) 序列 [22] ($TR/TE = 2000/34$ ms) 在 B_0 匀场后测量得到，因此它们包含了 B_0 不均匀性变化。单体素光谱的测量参数详细描述见之前的一篇出版物 [21]。

为了本次研究的目的，重新分析了这些光谱。通过后期处理原始光谱的相位校正来准备所测得的光谱。参考代谢物光谱从 3T PRESS 序列在 $TE = 35$ ms 时提供的基础集 LCMoDel 中获得。参考代谢物比例和基线光谱是使用 LCMoDel (版本 6.3-1N; Stephen Provencher, Inc., Oakville, Ontario, Canada) 分析所测量的光谱并采用基础集得到的。该基础集包括以下代谢物的光谱: 丙氨酸、天冬氨酸、肌酸 (Cr)、磷酸肌酸、 γ -氨基丁酸 (GABA)、谷氨酰胺、谷氨酸、甘油磷胆碱、磷胆碱、谷胱甘肽、Ins、NAA、N-乙酰天门冬酰谷氨酸、乳酸和牛磺酸。

2.9 幻影数据集

构建了一个体外仿真数据集，以评估所提出方法在 B_0 非均匀性下代谢物定量的准确性。使用与志愿者数据集相同的参数测量了七次仿真的光谱。为了代表两种类型的 B_0 非均匀性，在仿真的中心和边缘放置了 VOIs，分别对应于低和高 B_0 非均匀性的区域。仿真包含 12.5 mM NAA、10.0 mM Cr、3.0 mM 胆碱、12.5 mM 谷氨酸、7.5 mM Ins、5.0 mM 乳酸和 2.0 mM GABA，这些物质是在 500 mL 磷酸盐缓冲液中配制的。使用 NaOH 将 pH 值调整为 7.2。

2.10 统计分析

双向方差分析 (ANOVA) 对 MAPEs 进行了分析，因素包括分析方法 (所提出的方法和 LCMoDel) 以及代谢物比例 (Ins、tCho、tNAA 和 Glx)，随后进行了 Sidak 多重比较检验。 P 值小于 0.05 表示具有统计学意义。所有分析均使用 Prism 9 软件 (GraphPad Software, 圣地亚哥, 加利福尼亚州, 美国) 进行。

3 结果

3.1 谱生成

表 1 展示了使用大小为 1、2、4 和 8 的块生成的模型光谱的一步法和两步法的 MSE 对比。两步法表现出比一步法更低 MSE。当块大小为 4 时，MSE 达到最小值。

表 1: 使用一步法和两步法生成的模型光谱在补丁大小为 1、2、4 和 8 时的均方误差比较。MSE, 均方误差。

Training method	Patch size	MSE
One-step	1	0.0252
	2	0.0215
两步	2	0.0209
	4	0.0205
	8	0.0220

图 3 展示了使用一步法 (图 3a)、两步法 (图 3b)、四像素块大小的两步法 (图 3c) 生成的模型光谱与从同一参与者获取的测量光谱 (图 3d) 之间的比较。使用两步法生成的模型光谱比使用一步法生成的更接近测量光

谱，特别是在黑色箭头指示的峰值处。使用一步法生成的模型光谱包含的噪声多于使用其他方法生成的。没有观察到随着像素块大小的变化出现显著的视觉差异。

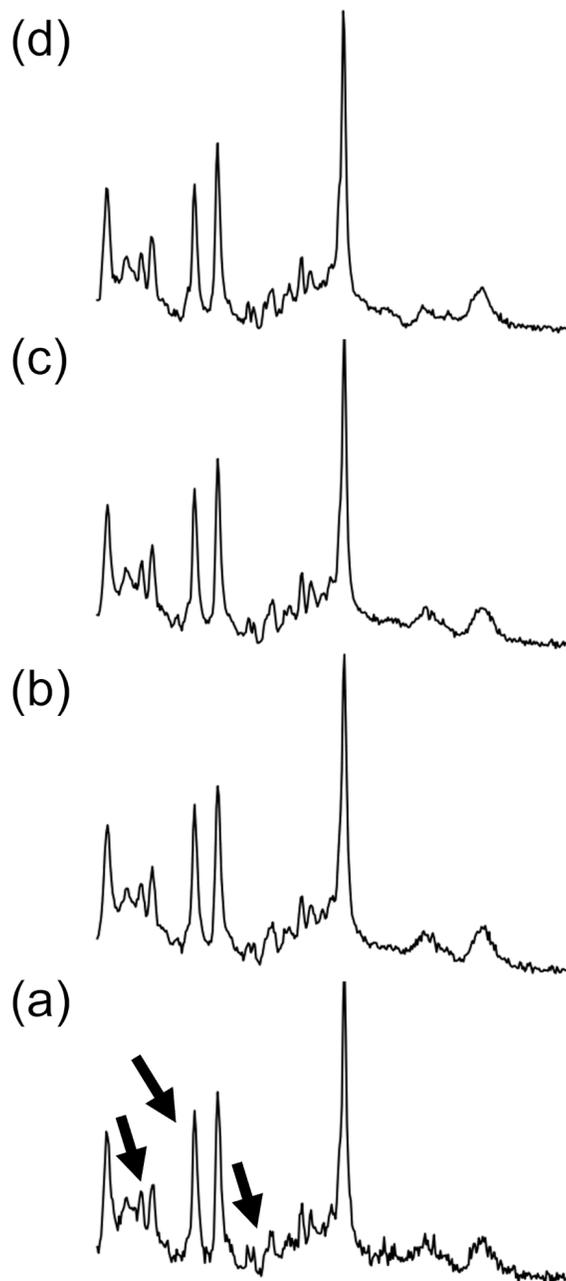


图 3: 训练方法生成的模型光谱对比。模型光谱使用一步法 (a)、带有尺寸为一的块的两步法 (b)、带有尺寸为四的块的两步法 (c) 以及从同一参与者获得的测量光谱 (d) 生成。

图 4 展示了所建模的光谱、 B_0 图以及从同一参与者在低 (左) 和高 (右) B_0 不均匀性区域获得的测量光谱之间的比较。由提出的生成模型产生的光谱在这两个区域都接近于测量到的光谱。在高 B_0 不均匀性的区域观

察到了更宽的光谱峰值，而在低 B_0 不均匀性的区域则观察到了较窄的峰值。 B_0 不均匀性是由于脑脊液附近的磁化率变化而增加的。水线宽分别为 8.6 Hz 和 9.9 Hz。所建模的光谱使用了两步方法生成，补丁大小为 4。

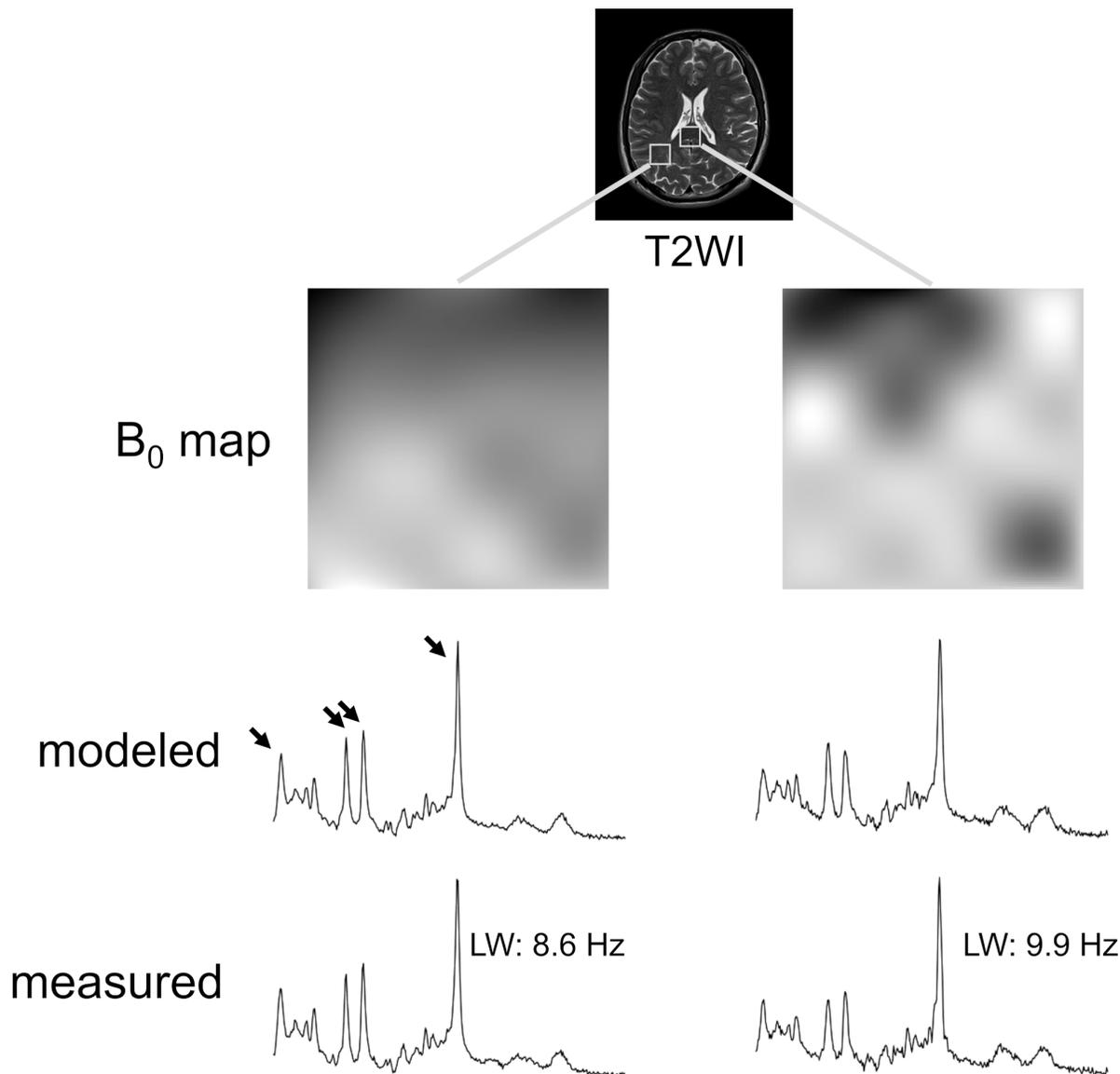


图 4: 两种类型 B_0 图生成的模拟光谱对比。在同一参与者中获得的不同区域（右侧高、左侧低）中的模拟光谱、 B_0 图和测量光谱，这些区域具有不同的 B_0 不均匀性。感兴趣区体积 $2 \times 2 \times 2 \text{ cm}^3$ （白色方框）叠加在 T2 加权图像 (T2WI) 上。LW，水线宽。

3.2 谱分析

表 2 比较了仅使用测量光谱、传统模拟光谱、建模光谱、测量光谱与模拟光谱结合以及测量光谱与建模光谱结合训练的分析模型的均方误差 (MSE)。使用测量光谱与建模光谱相结合训练的分析模型在所有方法中具有最低的 MSE。具体而言，与仅使用模拟光谱训练相比，其 MSE 降低了 1350.10%，与仅使用建模光谱训练相比降低了 400.43%，与仅使用测量光谱训练相比降低了 49.89%，与使用测量光谱和模拟光谱结合训练相比降低了 26.66%。

表 2: 比较使用仅测量光谱、仅模拟光谱、仅建模光谱、测量光谱与模拟光谱结合以及测量光谱与建模光谱结合训练的所提出方法的均方误差。均方误差, 平均平方误差。

Training data	MSE
109 measured spectra	0.0109
109 simulated spectra	0.1055
109 modeled spectra	0.0364
109 measured + 1,000 simulated spectra	0.0092
109 measured + 1,000 modeled spectra (proposed)	0.0073

图 5 展示了仅使用测量光谱训练的分析模型与使用 100 个模拟光谱、1,000 个模拟光谱和 10,000 个模拟光谱的测量光谱组合训练的模型的均方误差 (MSE) 对比。使用包含模拟光谱的测量光谱训练的模型的均方误差低于仅使用测量光谱训练的模型。随着模拟光谱的数量从 0 增加到 1,000, 性能有所提高。当模拟光谱的数量从 1,000 增加到 10,000 时, 没有观察到进一步的改进。

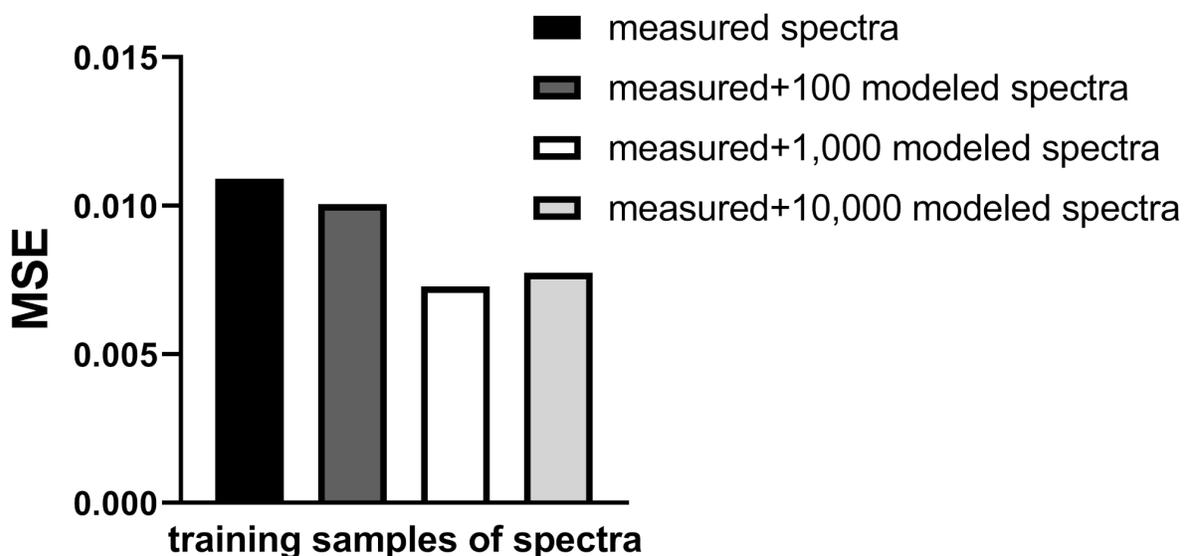


图 5: 分析模型在增加训练用模拟光谱数量时的均方误差比较。提出的方法使用单独测量的光谱、与 100 个模拟光谱结合的测量光谱、与 1,000 个模拟光谱结合的测量光谱以及与 10,000 个模拟光谱结合的测量光谱来训练分析模型。MSE, 均方误差。

图 6 展示了所提出的方法和 LCMoel 在接近中心 (图 6a) 和边缘 (图 6b) 测量光谱时的 MAPEs 对比。水线宽为 8.0 ± 0.4 Hz (均值 \pm 标准差) 在近中心处, 而在边缘处为 10.9 ± 0.6 Hz (均值 \pm 标准差)。在接近中心处, 双向 ANOVA 显示分析方法有显著的主效应 ($F_{(1,48)} = 256.5, P < 0.0001$), 代谢物比值有显著的主效应 ($F_{(3,48)} = 88.31, P < 0.0001$), 以及交互作用显著 ($F_{(3,48)} = 65.77, P < 0.0001$)。Sidak 多重比较检验显示在 Ins ($P < 0.0001$)、tCho ($P < 0.0001$) 和 tNAA ($P = 0.0016$) 上存在显著差异。在外周区域, 双向方差分析显示分析方法 ($F_{(1,48)} = 170.50, P < 0.0001$)、代谢物比例 ($F_{(3,48)} = 84.77, P < 0.0001$) 以及交互作用 ($F_{(3,48)} = 121.9, P < 0.0001$) 具有显著的主要效应。Sidak 多重比较检验显示 Ins ($P < 0.0001$) 和 Glx ($P < 0.0001$) 之间存在显著差异。

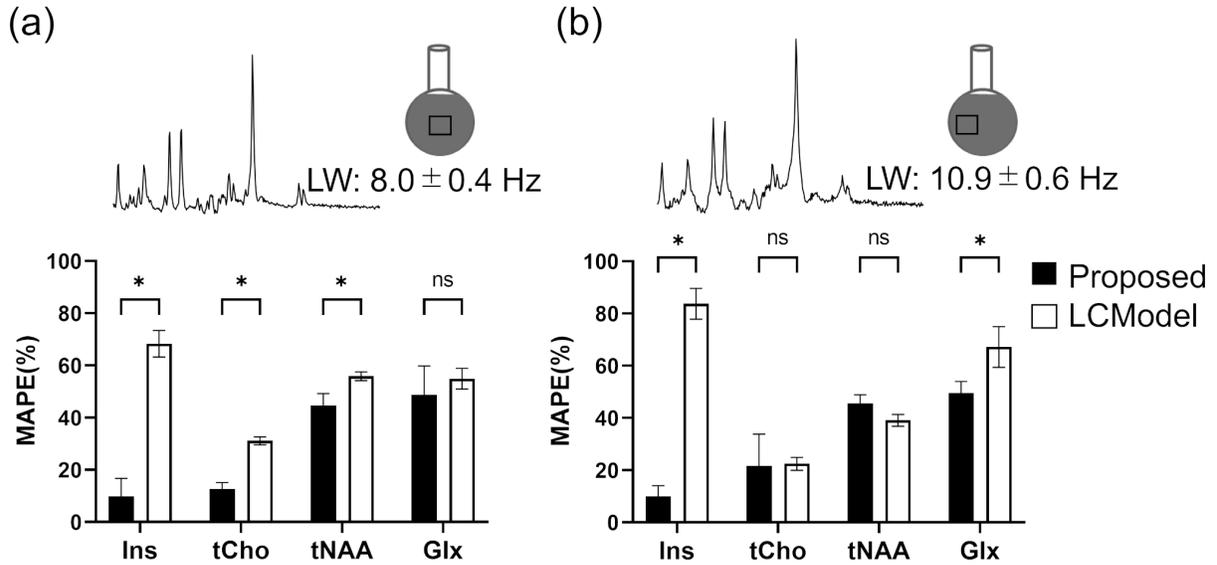


图 6: 提出方法与 LCMoDel 的 MAPE 比较。光谱分别在仿体近中心 (a) 和边缘 (b) 处测量。水线宽为 8.0 ± 0.4 Hz (均值 \pm 标准差) 近中心处, 10.9 ± 0.6 Hz (均值 \pm 标准差) 在边缘处。* 使用 Sidak 多重比较检验提出的方法与 LCMoDel 之间的比较 $P < 0.05$ 。提出的方法使用测量的光谱和 1,000 个建模的光谱训练分析模型。MAPE, 平均绝对百分比误差; Ins, 肌醇; tCho, 总甘油磷胆碱+磷胆碱; tNAA, 总 N-乙酰天门冬氨酸+N-乙酰天门冬氨酸谷氨酸; Glx, 谷氨酸-谷氨酰胺。

4 讨论

所提出的方法在变化的 B_0 非均质性下提高了定量准确性, 这是临床应用中的一个重要考虑因素。结果表明, 所提出的方法有可能提升代谢物量化性能, 超越 LCMoDel 的表现。据作者们所知, 这份报告是首次通过显式建模 B_0 非均质性来展示光谱分析改进的报告。

如表 2 所示, 在仅使用测量光谱训练的分析模型中, 所提出的方法实现了最低的 MSE 值, 表明所建模的光谱对增加光谱分析模型的训练数据量是有用的。通过同时使用测量和模拟光谱训练的分析模型其 MSE 值有所降低。这一发现可能与之前关于仅使用模拟光谱训练的光谱分析研究的结果一致 [15]。

仅使用建模光谱训练的分析模型得到的 MSE 高于使用测量光谱训练的模型, 表明建模光谱可能无法完全代表测量光谱的特点。然而, 这些发现表明, 建模光谱和测量光谱之间的差异小于模拟光谱与测量光谱间的差异。这一改进可能是由于所建模的光谱是在设计条件下生成的, 旨在尽可能接近实际测量条件, 包括空间变化的 B_0 图谱和地区级光谱平均。

通过在训练过程中结合两步法和分块方法, 模型光谱的定量质量得到了提升。如表 1 所示, 两步法得到的 MSE 低于一步法, 表明分别估计代谢物和基线成分可以带来更准确的光谱建模。当输入的 B_0 图被划分为两个和四个分块时, MSE 有所降低, 这表明对受局部 B_0 影响的分块进行平均, 与实际测量方法一致, 是有效的。当分块大小增加到八个时, MSE 上升, 可能是因为训练过程中相邻分块之间的光谱特征差异减少所致。

如图 3-4 所示, 所提出的生成模型成功地生成了接近测量光谱的建模光谱, 这与定量结果是一致的。此外, 建模光谱表现出取决于 B_0 不均匀性类型的展宽和收窄光谱峰 (图 4)。这一发现表明, 所提出的生成模型有效地模拟了由 B_0 不均匀性引起的光谱变化。基于视觉和定量结果, 建模的光谱接近测量的光谱, 并通过改变输入的 B_0 图和代谢物比例来尽可能多地包含多样性。

如图 5 所示，增加用于训练的建模光谱的数量改善了所提出方法的性能。当建模光谱数量从 0 增加到 1,000 时观察到 MSEs 减少，这表明额外的建模光谱通过将其暴露于更广泛的光谱变化范围（特别是由 B_0 不均匀性引起的）帮助分析模型更好地泛化。当建模光谱的数量从 1,000 增加到 10,000 时没有进一步改善，这表明达到了饱和点。这些发现突显了在训练数据中平衡测量和建模光谱的重要性。

如图 6 所示，在分析两种类型的 B_0 变异的仿体的测量光谱时，所提出的方法比 LCModel 实现了显著更低的 MAPEs。在中心区域观察到 Ins、tCho 和 tNAA 的改进，并且在外围区域观察到 Ins 和 Glx 的改进。[23]Ins 峰和 [24]Glx 峰可能受到更高 B_0 不均匀性其他代谢物峰值的污染。因此，这些发现表明所提出的方法可以在不同 B_0 条件下提高准确性和鲁棒性。

5 结论

一种新的频谱分析训练的深度学习模型使用了建模的光谱而被开发出来。建模的光谱一致地代表了由 B_0 不均匀性引起的光谱变化。结果表明，提出的方法有可能通过增加光谱的训练样本提高光谱分析的准确性。

6 利益冲突

所有作者均为佳能医疗系统公司员工。

参考文献

- [1] Wilson M, Andronesi O, Barker PB, et al. Methodological consensus on clinical proton mrs of the brain: Review and recommendations. *Magnetic Resonance in Medicine*, 82:527–550, 2019.
- [2] Juchem C, Cudalbu C, De Graaf RA, et al. B_0 shimming for in vivo magnetic resonance spectroscopy: Experts' consensus recommendations. *NMR in Biomedicine*, 34:e4350, 2021.
- [3] Tomiyasu M, Harada M. In vivo human mr spectroscopy using a clinical scanner: Development, applications, and future prospects. *Magnetic Resonance in Medical Sciences*, 21:235–252, 2022.
- [4] Near J, Harris AD, Juchem C, et al. Preprocessing, analysis and quantification in single-voxel magnetic resonance spectroscopy: experts' consensus recommendations. *NMR in Biomedicine*, 34:e4257, 2021.
- [5] Near J. Chapter 1.5 - spectral quantification and pitfalls in interpreting magnetic resonance spectroscopic data: What to look out for. In Charlotte Stagg and Douglas Rothman, editors, *Magnetic Resonance Spectroscopy*, pages 49–67. Academic Press, 2014.
- [6] Kelm BM, Kaster FO, Henning A, et al. Using spatial prior knowledge in the spectral fitting of mrs images. *NMR in Biomedicine*, 25:1–13, 2012.
- [7] Provencher SW. Estimation of metabolite concentrations from localized in vivo proton nmr spectra. *Magnetic Resonance in Medicine*, 30:672–679, 1993.
- [8] Provencher SW. Automatic quantitation of localized in vivo 1h spectra with lmodel. *NMR in Biomedicine*, 14:260–264, 2001.
- [9] Wilson M, Reynolds G, Kauppinen RA, Arvanitis TN, Peet AC. A constrained least-squares approach to the automated quantitation of in vivo 1h magnetic resonance spectroscopy data. *Magnetic Resonance in Medicine*, 65:1–12, 2011.
- [10] Stefan D, Cesare FD, Andrasescu A, et al. Quantitation of magnetic resonance spectroscopy signals: The jmrui software package. *Measurement Science and Technology*, 20:104035, 2009.

- [11] Oeltzschner G, Zöllner HJ, Hui SCN, et al. Osprey: Open-source processing, reconstruction & estimation of magnetic resonance spectroscopy data. *Journal of Neuroscience Methods*, 343:108827, 2020.
- [12] Hatami N, Sdika M, Ratiney H. Magnetic resonance spectroscopy quantification using deep learning. In *Proceedings of the 21st Medical Image Computing and Computer Assisted Intervention*, pages 467–475, 2018.
- [13] Lee HH, Kim H. Intact metabolite spectrum mining by deep learning in proton magnetic resonance spectroscopy of the brain. *Magnetic Resonance in Medicine*, 82:33–48, 2019.
- [14] Lee HH, Kim H. Deep learning-based target metabolite isolation and big data-driven measurement uncertainty estimation in proton magnetic resonance spectroscopy of the brain. *Magnetic Resonance in Medicine*, 84:1689–1706, 2020.
- [15] Shamaei A, Starcukova J, Starcuk Z. Physics-informed deep learning approach to quantification of human brain metabolites from magnetic resonance spectroscopy data. *Computers in Biology and Medicine*, 158:106837, 2023.
- [16] Chen D, Lin M, Liu H, et al. Magnetic resonance spectroscopy quantification aided by deep estimations of imperfection factors and macromolecular signal. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 71:1841–1852, 2024.
- [17] Shrivastava A, Pfister T, Tuzel O, Susskind J, Wang W, Webb R. Learning from simulated and unsupervised images through adversarial training. In *Proceedings of the 30th IEEE Conference on Computer Vision and Pattern Recognition*, pages 2107–2116, 2017.
- [18] Baradad M, Wulff J, Wang T, Isola P, Torralba A. Learning to see by looking at noise. In *Proceedings of the 35th International Conference on Neural Information Processing Systems*, pages 2556–2569, 2021.
- [19] Nair V, Hinton GE. Rectified linear units improve restricted boltzmann machines. In *Proceedings of the 27th International Conference on Machine Learning*, pages 807–814, 2010.
- [20] Kingma DP, Ba J. Adam: A method for stochastic optimization. In *Proceedings of the 3rd International Conference on Learning Representations*, pages 1–15, 2015.
- [21] Maruyama S, Takeshima H. Generating synthetic mr spectroscopic imaging data with generative adversarial networks to train machine learning models. *Magnetic Resonance in Medical Sciences*, 2024.
- [22] Bottomley PA. Spatial localization in nmr spectroscopy in vivo. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 508:333–348, 1987.
- [23] Kaiser LG, Schuff N, Cashdollar N, Weiner MW. Scyllo-inositol: Transverse relaxation time constant at 3ät and concentration changes associated with aging and alcohol use. *NMR in Biomedicine*, 18:51 – 55, 2005.
- [24] Yahya A, Mädler B, Fallone BG. Exploiting the chemical shift displacement effect in the detection of glutamate and glutamine (glx) with press. *Journal of Magnetic Resonance*, 191:120–127, 2008.