Analyse longitudinaler hirnstruktureller Veränderungen mit Deformationsbasierter Morphometrie

Christian Gaser, Igor Nenadic und Heinrich Sauer

Klinik für Psychiatrie
Friedrich-Schiller-Universität Jena
Philosophenweg 3, 07743 Jena
Email: christian.gaser@uni-jena.de

Zusammenfassung. Die Deformationsbasierte Morphometrie (DBM) wurde auf longitudinale Bilddaten angewendet, um sequentielle Volumenänderungen zu quantifizieren. Bei der Analyse von Longitudinaldaten eines schizophrenen Patienten konnte bereits nach 7 Monaten eine deutliche lokale Vergrößerung der Seitenventrikel detektiert werden. Eine Vergleichsmessung eines Kontrollprobanden wies dagegen auch nach 24 Monaten keine wesentlichen Volumenänderungen auf. Weiterhin konnten scanner-spezifische Inhomogenitäten in Bilddaten nachgewiesen werden, die gegen eine voxelweise Analyse von Daten unterschiedlicher Tomographen sprechen.

1 Einleitung

Das Prinzip der Deformationsbasierten Morphometrie (DBM) beruht auf der Minimierung anatomischer Unterschiede zwischen zwei Bildern durch die Anwendung nichtlinearer Deformationen [1,2]. Nach dieser nichtlinearen Normalisierung sind die regionalen Unterschiede zwischen den Bildern minimiert und die Deformationen beinhalten jetzt die Information über die vorherigen strukturellen Unterschiede und lassen sich statistisch analysieren. Eine Validierung dieser Methode anhand semi-automatisch segmentierter Seitenventrikel-Daten demonstrierte, daß die Ergebnisse nicht nur mit konventionellen Volumetrieverfahren vergleichbar sind, sondern aufgrund der voxelweisen Analyse eine Reihe methodischer Vorteile aufweisen [3]. Die Methode arbeitet vollautomatisch und ist damit benutzerunabhängig und es werden keine *a priori* definierte Regionen benötigt. Die Minimierung von Partialvolumeneffekten resultiert in einer höheren Sensitivität bei der Detektion subtiler Veränderungen. Deshalb eignet sich diese Methode besonders für die Analyse kleinster Volumenänderungen in longitudinalen Daten [4,5,6,7].

Ziel dieser Studie war die Anwendung der DBM auf die Analyse longitudinaler Daten, um (I) die Quantifizierbarkeit longitudinaler Volumenänderungen zu demonstrieren, (II) Scanner-spezifische B_0-Inhomogenitäten zu detektieren und (III) die Ergebnisse der DBM mit der Subtraktionsmethode zu vergleichen, die den jetzigen "Goldstandard" bei longitudinalen Analysen darstellt.

2 Material und Methode

Es wurden hochauflösende T_1-gewichtete Magnetresonanz-Tomographie (MRT) Aufnahmen eines männlichen Kontrollprobanden aufgenommen (Alter bei der ersten Messung 28 Jahre). Die Bilder wurden auf 3 verschiedenen Tomographen erstellt, wobei der Abstand zwischen der ersten und letzten Messung 3-37 Monate betrug und bis zu 5 Messungen eines Tomographen vorlagen. Weiterhin wurden Bilder eines 24-jährigen schizophrenen Patienten analysiert, von dem 4 Messungen auf einem Tomographen aufgenommen wurden. Der zeitliche Abstand zwischen diesen Bildern betrug 7, 11 bzw. 19 Monate.

Nach einer Korrektur für mögliche Bildinhomogenitäten wurde das erste aufgenommene Bild als Referenzbild festgelegt und die Position aller darauffolgender Bilder auf dieses Bild angepasst. Die verbleibenden regionalen Unterschiede können durch Subtraktion der entsprechenden Bildpaare visualisiert werden. Ein hochauflösender Normalisierungsalgorithmus [8] wurde eingesetzt, um durch Deformationen aller Bilder auf das Referenzbild die regionalen Unterschiede zu minimieren. Dieser Algorithmus arbeitet intensitätsbasiert und benötigt keine zusätzlichen Punkte (Landmarks) zur Normalisierung. Aus den zur Anpassung notwendigen Deformationen wurde mit der Jacobischen Determinante die Volumenänderung in jedem Voxel zwischen den Bildern berechnet und dieses Bild anschließend mit einem Gauss-Filter (FWHM=4mm) geglättet.

Für die Messungen des schizophrenen Patienten wurden die Volumenänderungen vom letzten auf das erste Bild (Vol_{31}) und sequentiell von Bild 4 auf 3 (Vol_{43}), Bild 3 auf 2 (Vol_{32}) bzw. von Bild 2 auf 1 (Vol_{21}) bestimmt. Die Summe der sequentiellen Volumenänderungen ($Vol_{21}+Vol_{32}+Vol_{43}$) sollte dabei der Volumenänderung zwischen letzten und ersten Bild (Vol_{41}) entsprechen. Um diese Annahme zu überprüfen, wurde der Korrelationskoeffizient zwischen dem Summationsbild und den einzelnen Volumenänderungen bestimmt.

3 Ergebnis

Die mit der Subtraktionsmethode lokalisierten Unterschiede konnten mit der DBM bestätigt werden, ermöglichen aber eine direkte Quantifizierbarkeit der Volumenänderungen (Abb. 1). Zwischen den sequentiell aufgenommenen Bil-

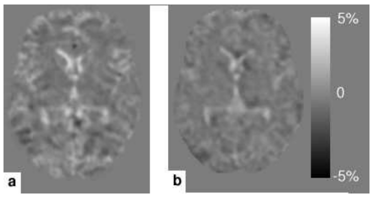

Abb. 1. Die Subtraktion sequentieller Bilder (a) ermöglicht lediglich eine Information über die Lokalisation struktureller Veränderungen, während die Volumenbestimmung mittels DBM (b) eine direkte Quantifizierung der Volumenänderungen erlaubt.

dern des Kontrollprobanden traten nur unwesentliche Volumenänderungen auf,

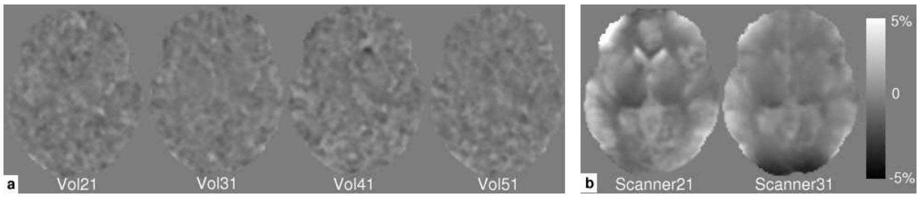

Abb. 2. Sequentielle Messungen einer Kontrollperson über einen Zeitraum von 24 Monaten weisen nur unwesentliche Volumenänderungen auf, wenn die Messungen auf einem Tomographen aufgenommen wurden (a). Werden dagegen Messungen der gleichen Person zwischen verschiedenen Tomographen verglichen, sind deutliche Unterschiede zwischen den Bildern sichtbar (b). Dargestellt ist wie in allen anderen Abbildungen jeweils eine ausgewählte axiale Schicht.

wenn die Bilder eines Tomographen verglichen wurden. Dagegen sind deutliche Volumenunterschiede zwischen den Bildern unterschiedlicher Tomographen sichtbar (Abb. 2). Die Messungen des schizophrenen Patienten zeigten bereits

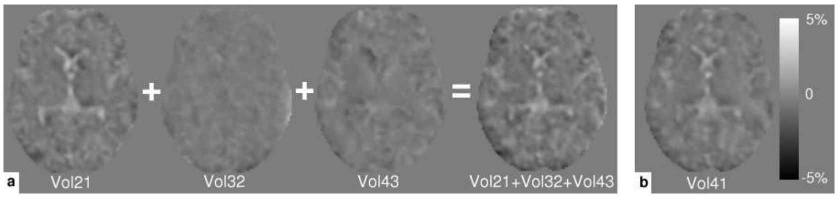

Abb. 3. Die Summe der einzelnen Volumenunterschiede (a) zwischen aufeinanderfolgenden Messungen (Zeitpunkt 2 zu 1, 3 zu 2 und 4 zu 3) ergibt im wesentlichen das gleiche Ergebnis wie die direkte Bestimmung der Volumenunterschiede zwischen Zeitpunkt 4 und 1 (b).

nach 7 Monaten deutliche Volumenvergrößerungen in den Seitenventrikeln, die zum letzten Zeitpunkt leicht zurückgingen (Abb. 3). Die Summe der einzelnen Volumenänderungen zwischen den Zeitpunkten 2-1, 3-2 und 4-3 (Vol_{21}, Vol_{32} und Vol_{43}) entspricht weitestgehend dem Ergebnis der direkt bestimmten Volumenänderung Vol_{41} (Korrelationskoeffizient=0.754).

4 Schlussfolgerung

Die mit Hilfe der DBM berechneten Volumenänderungen konnten die in den Subtraktionsbildern sichtbaren Unterschiede bestätigten. Ein wesentlicher Vorteil der DBM ist jedoch, daß diese longitudinalen Unterschiede direkt quantifiziert und damit analysiert werden können. Während die berechneten Volumenänderung einen direkten Bezug zur Volumetrie aufweisen, ist die Interpretation der Differenzen im Subtraktionsbild schwierig.

An einem schizophrenen Patienten konnten bereits nach 7 Monaten deutliche Vergrößerungen im Seitenventrikel nachgewiesen werden, während die Messungen eines Kontrollprobanden auch über eine Zeitraum von 24 Monaten keine wesentlichen Volumenänderungen aufwiesen.

Der Vergleich zwischen Daten, die auf verschiedenen Tomographen aufgenommen wurden, zeigt, daß scanner-spezifische B_0-Inhomogenitäten auftreten, die in systematischen räumlichen Verzerrungen resultieren. Das bedeutet, daß besonders bei der voxelbasierten Morphometrieverfahren nur Daten verwendet werden dürfen, die vom selben Tomographen stammen.

Zusammenfassend kann festgestellt werden, daß die DBM eine sensitive Methode darstellt, mit der im gesamten Gehirn subtile Alterationen nachgewiesen und quantifiziert werden können. Dieses Verfahren kann sowohl zur Analyse von pathologischen Veränderungen und Wachstums- bzw. Altersprozessen im Gehirn eingesetzt werden, als auch zur Bestimmung scanner-spezifischer Einflüsse.

Literatur

1. Thompson PM, MacDonald D, Mega MS, et al.: Detection and mapping of abnormal brain structure with a probabilistic atlas of cortical surfaces. *J Comput Assist Tomogr* **21**:567-581, 1997.
2. Gaser C, Volz H-P, Kiebel S, et al.: Detecting Structural Changes in Whole Brain Based on Nonlinear Deformations – Application to Schizophrenia Research. *Neuroimage* **10**:107-113, 1999.
3. Gaser C., Nenadic I., Buchsbaum B, et al.: Deformation-based morphometry and its relation to conventional volumetry of brain lateral ventricles in MRI. *Neuroimage* **13**:1140-1145, 2001.
4. Freeborough PA, Fox NC: Modeling Brain Deformations in Alzheimer Disease by Fluid Registration of Serial 3D MR Images. *J Comput Assist Tomogr* **22**:838-843, 1998.
5. Gaser C, Nenadic I, Volz H-P, et al.: High-Resolution Morphometry of Longitudinal Data. *Neuroimage (Proc. HBM'00 Conf., San Antonio, June, 2000)* **11**:475, 2000.
6. Thompson PM, Giedd JN, Woods RP, et al.: Growth patterns in the developing brain detected by using continuum mechanical tensor maps. *Nature* **404**:190-193, 2000.
7. Fox NC, Crum WR, Scahill RJ, et al.: Imaging of onset and progression of Alzheimer's diesease with voxel-compression mapping of serial magnetic resonance images. *Lancet* **358**:201-205,2001.
8. Ashburner J, Andersson JRL, Friston KJ : Image Registration Using a Symmetric Prior – in Three Dimensions. *Hum Brain Mapp* **9**:212-225, 2000.