Dynamische Clusteranalyse von [^{11}C]-PK11195 PET Daten des Gehirns

A.Baune, G.Glatting*, J.Karitzky**, F.T.Sommer

Abteilung Neuroinformatik, Universität Ulm, *Abteilung Nuklearmedizin, Universität Ulm, **Abteilung Neurologie, Universität Ulm
Email: abaune@neuro.informatik.uni-ulm.de

Zusammenfassung. Diese Studie untersucht die Möglichkeit, Bereiche unterschiedlicher Biokinetik durch dynamische Clusteranalyse auf [^{11}C]-PK11195 PET Daten automatisch zu diskriminieren. Die dynamische Clusterung wird verglichen mit einer manuellen Segmentierung aufgrund visueller Inspektion. Außerdem wird das vorgeschlagene automatische Verfahren gegenüber dem klassischen k-means Verfahren abgegrenzt.

1 Einleitung

Explorative Analysemethoden spielen eine wichtige Rolle in vielen Bereichen der funktionellen Bildgebung. Ein funktioneller Datensatz eines Probanden oder Patienten enthält (nach Vorverarbeitung) für jeden Voxel des aufgenommenen Gehirnvolumens ein aus Messungen zu unterschiedlichen Zeitpunkten zusammengesetzten Signalverlauf. Für solche Datensätze wurden verschiedene explorative Analysemethoden, z.B. Hauptkomponentenanalyse, unabhängige Komponentenanalyse, Selbstorganisierende Karten und verschiedene Clusteralgorithmen schon in der Literatur vorgeschlagen. Eine Clusteranalyse berechnet dabei eine Menge repäsentativer Signalverläufe, welche die charakteristischen Eigenschaften der Daten wiederspiegeln. Eine der ersten Anwendungen von Clusteranalyse auf dynamische PET Daten wurde in [1] beschrieben. Im folgenden wird die Anwendung eines dynamischen Clusterverfahrens zur Bestimmung von Bereichen mit unterschiedlicher Biokinetik in [^{11}C]-PK11195 Positronen-Emissions-Tomograpie (PET) Daten beschrieben [2].

2 Methoden

Der Zeitaktivitätsverlauf für 6 Patienten mit unterschiedlichen Krankheitsbildern (Cerebraler Insult, Myotone Dystrophie, Kennedy Syndrom, amyotrophe laterale Sklerose) wurde dynamisch mit einem Vollring-PET (ECAT EXACT HR+ Scanner, CTI/Siemens Erlangen) im 3D-Modus (FWHM ≈ 5 mm, FOV $=$ 155 mm $\times$ 155 mm, 128 $\times$ 128 Voxel, 63 Schichten a 2.46 mm Dicke) gemessen und mittels PROMIS (cutoff 0.5) rekonstruiert. Gemessen wurde zu 18 (ein Patient), 20 (2 Patienten) bzw. 21 Zeitintervallen (3 Patienten) die Bindung des radioaktiven Tracers [^{11}C]-PK11195 in den verschiedenen Gewebesorten des Gehirns

[3]. Die Messung begann direkt nach der intravenösen Bolusinjektion des Tracers, wobei die Meßzeitintervalle folgend gewählt waren: $1\times 30\,\mathrm{sec}$, $6\times 20\,\mathrm{sec}$, $8\times 60\,\mathrm{sec}$, $3\times 300\,\mathrm{sec}$ und $3\times 600\,\mathrm{sec}$. Die Voxel innerhalb des Gehirns wurden mittels eines Schwellenwertverfahrenes auf den mittleren Voxelaktivitäten selektiert und die einzelnen Zeitintervalle der Aktivitätsverläufe entsprechend ihrer statistischen Güte Poisson-gewichtet. Um repräsentative Zeitverläufe unterschiedlicher Biokinetik und deren Bereiche im Gehirn zu identifizieren, wurde auf den ausgewählten Aktivitätsverläufen eine dynamische Clusteranalyse (DCA) durchgeführt. DCA stellt eine Erweiterung des Standard-k-means Algorithmus dar, welcher einen Datensatz durch eine feste Anzahl k Cluster approximiert [4]. Die Optimierungsfunktion des k-means Verfahrens ist der mittlere quadratische Abstand der Datenpunkte zu den ihnen zugeordneten Clusterzentren, in der Literatur auch häufig als mittlerer quadratischer Quantisierungsfehler (MQQF) bezeichnet. Bei DCA wird die Anzahl der Cluster k nicht fest vorgegeben, sondern dynamisch während der Laufzeit bestimmt. Hierbei regeln zwei vorgegebene Schwellen die Generierung und Fusion von Clustern: Liegt während der Datenapproximation ein Datenpunkt weiter entfernt von allen bisherigen Clusterzenten als die Generierungsschwelle, so wird dieser Datenpunkt als neues Clusterzentrum eingeführt. Kommen sich während des Approximationsvorgangs zwei Clusterzentren näher als die Fusionsschwelle, so werden sie zu einem gemeinsamen Cluster zusammengefaßt. Die Fusions- und Generierungschwelle wurde heuristisch bestimmt. Die Anzahl Clusterzentren bei DCA schwankt in der anfänglichen Analysephase stark, erreicht aber in den meisten Fällen nach

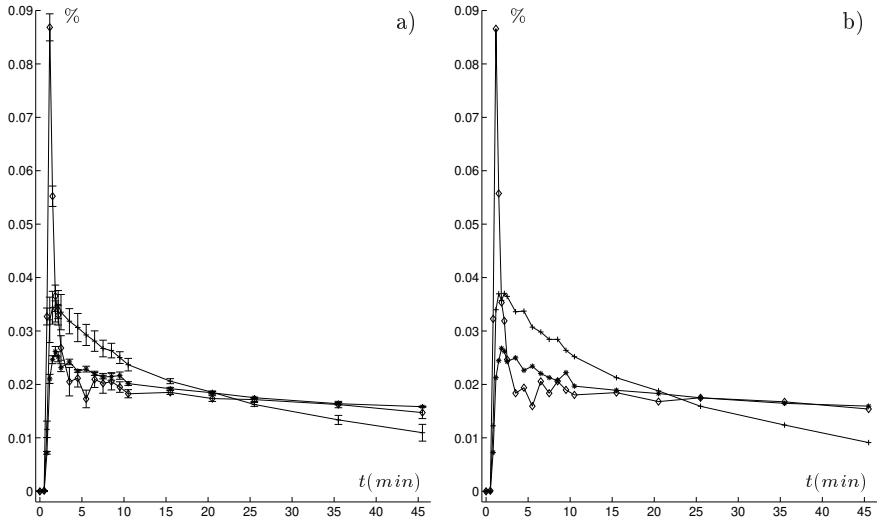

Abb. 1. Typische Zeitverläufe der Cluster mit dem Insult ($*$), gesundes bzw. Referenzgewebe ($+$) und venöser Sinus ($\diamond$) für einen Patienten. a) mittlerer Zeitverlauf und Standardabweichung, b) Ergebnis eines Analyselaufs (Anzahl Datenpunkte: $*$: 66011, $+$: 32515, $\diamond$: 14328).

mehreren Durchgängen durch einen Datensatz ein stabiles Plateau. In einigen Fällen jedoch berechnet die DCA infolge zyklischer Generierungs- und Fusionsprozesse keine stabile Anzahl Clusterzentren. Daher werden die DCA-Schwellen in der Plateauphase sukzessive so angepasst, daß Generierungs- und Fusionsprozesse immer unwahrscheinlicher werden. Der Approximationsvorgang ist abgeschlossen, wenn sich beim vollständigen Durchgang durch den Datensatz keine Änderungen mehr ergeben, weder bezüglich der Zuordnung von Datenpunkten zu Clustern, noch bezüglich der Anzahl der Clusterzentren. Auf jedem der 6 Datensätze wurden 10 unabhängige DCA-Analyseläufe durchgeführt. Die berechneten Zeitverläufe der Clusterzentren und die Lokalisation der zugehörigen Voxel wurden am Bildschirm dargestellt und sowohl untereinander als auch mit der bekannten Morphologie verglichen. Für den Vergleich der DCA Ergebnisse der 10 unabhängigen Analyseläufe jedes Datensatzes wurde der MQQF berechnet. Weiterhin wurden auf einigen der Datensätze die Ergebnisse der DCA mit Referenzbereichen verglichen, die durch visuelle Inspektion von Ärzten bestimmt wurden. Aus den Aktivitätsverläufen von Voxeln in diesen Bereichen wurden repräsentative Zeitverläufe berechnet und mit den Ergebnissen der DCA verglichen.

2.1 Ergebnis

Bei den 10 unabhängigen Analyseläufen für jeden Datensatz hat sich gezeigt, daß die Detektion von Hirnbereichen mit unterschiedlichem Zeitaktivitätsverlauf nicht in allen Läufen gleich gut verlief. In einigen der Fälle wurden die Bereiche unterschiedlicher Zeitaktivitätsverläufe nicht genügend separiert. Die Läufe mit ungenügender Separation konnten jedoch leicht durch einen erhöhten Quantisierungsfehler identifiziert werden. Indem die jeweils 5 besten Analyseläufe von jedem Datensatz ausgewählt wurden, ließen sich in der weiteren Untersuchung die Läufe mit einem hohem Quantisierungsfehler eleminieren. Bei der Auswahl der Analyseläufe wurde auch beachtet, daß der Quantisierungsfehler ebenfalls von der Anzahl der generierten Clusterzentren abhängt [2], indem der Zusammenhang durch eine Regression approximiert wurde. Die von DCA berechneten repräsentativen Zeitverläufe über die ausgewählten Analyseläufe zeigten eine geringe Variabilität (siehe Abb.1), und waren hinsichtlich ihrer Qualität mit den visuell bestimmten Zeitverläufen vergleichbar. Teilweise besaßen die DCA Ergebnisse sogar eine geringere Variabilität, als die von den Ärzten bestimmten Zeitverläufe. Die räumliche Verteilung der Voxel, welche den einzelnen Cluster zugeordnet wurden, gibt Aufschluß über die Lokalisation von Bereichen mit unterschiedlicher Biokinetik im Gehirn (siehe Abb.2). Die DCA erlaubte somit die automatische Berechnung und Darstellung struktureller Läsionen als auch die Trennung verschiedener anatomischer Strukturen.

2.2 Diskussion

DCA ermöglicht die automatische Identifikation von Bereichen mit unterschiedlicher Biokinetik. Repräsentative Zeitaktivitätsverläufe können durch die Cluster-

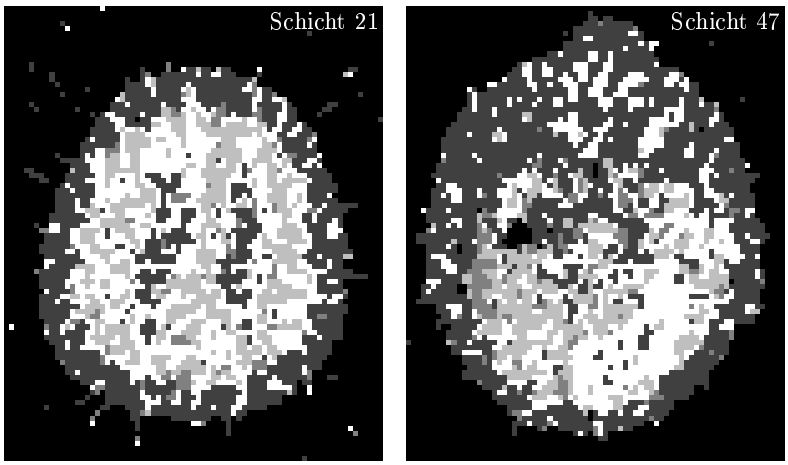

Abb. 2. Räumliche Verteilung der Cluster mit dem Insult (weiß), gesundes bzw. Referenzgewebe (hellgrau) und venöser Sinus (grau) in zwei Schichten des Patienten aus Abb.1. Alle anderen Cluster sind in dunkelgrau dargestellt und zeigen den Umriß der Gehirnschichten.

analyse rauscharm bestimmt werden. Dies ermöglicht die Festlegung einer optimalen Referenzregion und -funktion für Rezeptor-Bindungsstudien. Anstelle der initialen Vorgabe der zu verwendenen Clusterzentrenanzahl beim Standard-k-means Verfahren, setzt DCA die Angabe einer Fusions- und Generierungsschwelle voraus. Ein Vergleich zwischen diesen beiden Verfahren auf fMRI-Daten hat gezeigt, daß die initialen Vorgaben beim DCA-Verfahren eine bessere Anpassung an die einzelnen Datensätze erlauben und zu einer höheren Reproduzierbarkeit der Ergebnisse führen [5]. Allgemein bietet die DCA einen Vorteil bei der Charakterisierung verstreuter, schwer räumlich eingrenzbarer Läsionen und auf PET Datensätzen, in welchen die Anzahl zu erwartender, unterschiedlicher Bereiche unterschiedlicher Biokinetik schwer vorhersagbar sind.

Literatur

1. J.Ashburner, J.Haslam, C.Taylor et al. A cluster analysis approach for the characterization of dynamic PET data. In: R.Myers, Quantification of Brain Function Using PET, pp. 301–306. Academic Press, New York, 1996.
2. A.Baune, A.Wichert, G.Glatting et al. Dynamical cluster analysis for the detection of microglia activation. In: V.Kurkova, Artificial neural nets and genetic algorithms, pp. 442-445. Springer, WienNewYork, 2001.
3. R.B.Banati, G.W.Goerres, R.Myers et al. [^{11}C](R)-PK11195 positron emission tomography imaging of activated microglia. Neurology, 53(9):2199-2203, 1999.
4. R.Duda, P.Hart. Pattern Recognition and Scene Analysis. Wiley&Sons, 1973.
5. A.Baune, F.T.Sommer, M.Erb et al. Dynamical cluster analysis of cortical fMRI activation. NeuroImage, 6(5):477-489, 1999.