

---

Normalisierung von hochauflösenden  
DTI-Datensätzen zu einem  
Standardtemplate, Optimierung der  
Normalisierungsmethoden sowie  
quantitative und qualitative Analyse  
der Ergebnisse

Nadia Bieler geb. Khalilieh Zeit

---



München 2021



Aus der Neurologischen Klinik und Poliklinik der  
Ludwig–Maximilians–Universität München

Direktorin: Frau Prof. Dr. med. M. Dieterich

---

**Normalisierung von hochauflösenden  
DTI-Datensätzen zu einem  
Standardtemplate, Optimierung der  
Normalisierungsmethoden sowie  
quantitative und qualitative Analyse  
der Ergebnisse**

---

Dissertation  
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin  
an der Medizinischen Fakultät der  
Ludwig-Maximilians-Universität München

vorgelegt von

**Nadia Bieler geb. Khalilieh Zeit**

aus Monterrey, Mexiko

2021



Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Universität München

Berichterstatter:

Prof. Dr. S. Noachtar

Mitberichterstatter:

PD Dr. Matthias Brendel

Prof. Dr. Franziska Dorn

Mitbetreuung durch den  
promovierten Mitarbeiter:

PD Dr. Dr. C. Vollmar

Dekan:

Prof. Dr. Thomas Gudermann

Tag der mündlichen Prüfung:

14.10.2021



# Inhaltsverzeichnis

<b>Abstract (English)</b>	<b>xviii</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b>	<b>xviii</b>
<b>Tabellenverzeichnis</b>	<b>xviii</b>
<b>1 Grundlagen</b>	<b>1</b>
1.1 Einleitung . . . . .	1
1.2 Grundlagen der modernen Magnetresonanztomographie (MRT) . . . . .	1
1.3 Diffusions-MRT . . . . .	2
1.3.1 Diffusions-Tensor-Bildgebung . . . . .	5
1.3.2 Traktographie . . . . .	7
1.4 Registrierung in der Bildverarbeitung: Grundlagen . . . . .	7
1.4.1 Registrierungsmethoden . . . . .	8
1.4.2 Weitere Begriffe des Registrierungsprozesses . . . . .	8
1.4.3 Vorverarbeitungsschritte . . . . .	11
1.5 Praktische Anwendungsgebiete der DTI-Registrierung . . . . .	12
1.6 Zielsetzung der Arbeit . . . . .	13
<b>2 Methoden</b>	<b>15</b>
2.1 Datensätze . . . . .	15
2.1.1 Probanden . . . . .	15
2.1.2 Akquisition von Daten . . . . .	15
2.1.3 Erstbearbeitung von Daten . . . . .	16
2.1.4 Registrierungsvorlage . . . . .	16
2.2 Registrierungsparameter: Allgemeine Grundlagen . . . . .	16
2.2.1 Transformationsmodell . . . . .	16
2.2.2 Ähnlichkeitsmaß . . . . .	16
2.2.3 Regularisierung . . . . .	18
2.2.4 Subsampling . . . . .	18
2.2.5 Glättung . . . . .	18
2.2.6 Warp resolution/Frequency cutoff/ Gradient-descent step-size . . . . .	19
2.2.7 Maximale Iterationszahl . . . . .	19

2.3	Normalisierungsparameter: fallspezifische Parameter . . . . .	19
2.3.1	FSLs FNIRT . . . . .	19
2.3.2	SPM . . . . .	20
2.3.3	ANTs . . . . .	20
2.3.4	Registrierungsalgorithmen . . . . .	22
2.4	Evaluation von Normalisierungsparametern . . . . .	23
2.4.1	Visuelle Inspektion . . . . .	23
2.4.2	Isolinienüberlagerung . . . . .	23
2.4.3	Gewichtete Absolutdifferenzen . . . . .	23
2.4.4	Kreuzkorrelation . . . . .	23
2.4.5	Gesamtdurchschnittsbilder . . . . .	24
2.4.6	Berechnungszeit . . . . .	25
2.4.7	Räumliche Verteilung der Normalisierungsgenauigkeit . . . . .	25
<b>3</b>	<b>Ergebnisse</b>	<b>27</b>
3.1	Visuelle Inspektion . . . . .	27
3.2	Isolinienüberlagerung . . . . .	27
3.3	Gewichtete Absolutdifferenzen . . . . .	28
3.4	Kreuzkorrelation . . . . .	29
3.5	Gesamtdurchschnittsbilder . . . . .	30
3.6	Berechnungszeit . . . . .	30
3.7	Räumliche Verteilung der Normalisierungsgenauigkeit . . . . .	30
<b>4</b>	<b>Diskussion</b>	<b>35</b>
4.1	Allgemeingültige Prinzipien . . . . .	38
4.1.1	Die Co-Abhängigkeit der Parametereinstellungen . . . . .	38
4.1.2	Die Regularisierung . . . . .	38
4.1.3	Das Ähnlichkeitsmaß . . . . .	39
4.1.4	Die Nutzung einer Maske . . . . .	39
4.2	Spezifische Veränderungen für FSL . . . . .	39
4.3	Spezifische Veränderungen für SPM . . . . .	40
4.4	Spezifische Veränderungen für ANTs . . . . .	41
4.5	Vergleich mit anderen Studien . . . . .	41
	<b>Zusammenfassung</b>	<b>52</b>
	<b>Anhang A Abkürzungen</b>	<b>55</b>
	<b>Anhang B Theoretische Grundlagen der MRT</b>	<b>57</b>
	<b>Literaturverzeichnis</b>	<b>65</b>
	<b>Danksagung</b>	



## **Eidesstattliche Versicherung**



# Abbildungsverzeichnis

1.1	Eine Diffusionstrajektorie (rote Linie) eines beliebigen Wassermoleküls: Zeitpunkt $t_1 = 0$ und $t_2 = \Delta$ . Die Trajektorie ist stochastisch generiert, der weiße Vektor zeigt auf die Translation des Wassermoleküls. [25] . . . . .	3
1.2	Darstellung einer intravoxel berechneten 3D-Wahrscheinlichkeitsdichtefunktion der Diffusion in drei verschiedenen Fällen. Die Farbenleiste am rechten Rand kodiert die Wahrscheinlichkeit von rot (niedrigste Wahrscheinlichkeit) bis blau (höchste Wahrscheinlichkeit). Grafik A symbolisiert eine isotrope Diffusion im Raum, sie zeigt den Fall von kugelförmigen Zellen (links oben) mit wenig gerichteter Diffusion oder bei vielen kreuzenden Fasern wider (links unten). Die Form ähnelt einer symmetrischen Kugel. Der Vektor „r“ im Zentrum der Abbildung signalisiert den Anteil der Moleküle, die während der Messzeit sich nicht verlagert haben. Grafik B stellt eine anisotrope Diffusion dar, sie zeigt die Funktionsverteilung im Falle von mehreren, parallel verlaufenden Fasern. Die Form ist zylindrisch und parallel zum Faserverlauf. Grafik C ist ein Spezialfall, sie entspricht dem Fall einer Kreuzungsstelle von zwei Faserpopulationen bei $90^\circ$ Winkel. Die Dichtefunktion zeigt sich kreuzförmig. [25] . . . . .	4
1.3	Grafik A repräsentiert eine isotrope Diffusion; die drei Eigenwerte $\lambda_1, \lambda_2, \lambda_3$ sind gleich (siehe Unterkapitel 1.3.1). Eine Wasserdiffusion würde in allen Richtungen dasselbe Maß annehmen. Grafik B stellt eine Abbildung einer anisotropen Diffusion dar. Die Eigenwerte sind unterschiedlich groß, es besteht eine Hauptrichtung der Diffusion. . . . .	6
1.4	Schematische Darstellung der Zusammenhänge zwischen den Basisfunktionen eines Registrierungsalgorithmus. In Anlehnung an Fürst, B. [24] . . . .	9
1.5	Bildliche Darstellung einer Registrierung einer halben C-Figur (links) auf eine ganze C-Figur (rechts). Ein Zwischenschritt ist in der Mitte dargestellt. Man sieht hier die Deformationslinien des Transformationsalgorithmus von ANTs. [6] . . . . .	10
2.1	Beispiel eines normalisierten FA-Bilddatensatzes aus unserer Patientengruppe. Grafik A ist eine Schicht in der Sagittalebene, Grafik B in der Frontalebene, Grafik C in der Transversalebene. . . . .	15

2.2	Isolinienüberlagerung von zwei unterschiedlichen Registrierungen mit dem Template. Die rote Linie kennzeichnet die Kontur einer Registrierung eines Probanden mittels Version F0 von FSL, die blaue Linie im Gegensatz dazu die Kontur der Registrierung mittels Version F3 von FSL (siehe Tabelle 2.1). An mehreren Stellen sind die Unterschiede der beiden Konturen gut erkennbar, als Beispiel hierfür siehe bitte die Kontur der Seitenventrikel (Pfeil) sowie die Gegend um die corona radiata (Stern). An diesen beiden exemplarischen Stellen können wir den Verlauf der blauen Isolinie mit dem Verlauf der roten Isolinie vergleichen. Die blaue Linie weist insgesamt eine höhere Passgenauigkeit auf, die rote Linie im Gegenteil mehr Fehler. . . . .	24
3.1	Ein Beispiel der Normalisierungsergebnisse anhand eines einzelnen Probanden. Von links nach rechts: Original (A), das MNI152-Template (B), FSL F3 (C), SPM S3 (D), ANTs A2 (E). . . . .	27
3.2	Von links nach rechts: FSL: F0 (rot) F3 (blau), SPM: S0 (rot) S3 (blau), ANTs: A0 (rot) A2 (blau). Die rote Linie kennzeichnet die Kontur der primären Version mit Standardeinstellung, die blaue Linie kennzeichnet die Kontur der optimierten Version. Man beachte die höhere Präzision bei der Überlappung zwischen der blauen Isolinie (der optimierten Version entsprechend) und der Template-Kontur. . . . .	28
3.3	Boxplot-Darstellung der Kreuzkorrelationswerte (obere Gruppe, linke Y-Achse) neben den gewichteten Absolutdifferenzen (untere Gruppe, rechte Y-Achse). Die Kästchen repräsentieren den Interquartilsabstand, der untere Rand vom Kästchen stellt das erste Quartil dar, der obere Rand vom Kästchen das dritte Quartil, und die horizontale Linie in den Kästchen den Median. Die FSL-Versionen sind in grün gekennzeichnet, die SPM-Versionen in orange, und die ANTs-Versionen in blau. Man beachte die Korrelation zwischen niedrigeren Absolutdifferenzwerten und höheren Kreuzkorrelationswerten. . . . .	31
3.4	Gesamtdurchschnittsbilder von FSL-F0 (A), SPM-S0 (B) und ANTs-A0 (C). Die resultierenden Bilder vermitteln einen visuellen Eindruck der Registrierungsqualität des Gesamtkollektivs. Man beachte den höheren Kontrast, Konturenschärfe, sowie klarere Abgrenzung der Gyri und Sulci in der Abbildung von A0 im Gruppenvergleich. . . . .	32
3.5	Von oben bis unten: jeweils zwei Reihen von den mittleren, relativen Gesamtabweichungskarten von den Datensätzen von FSL (A), SPM (B) und ANTs (C). Hellere Areale kennzeichnen höhere Abweichungen sowie dementsprechend höhere Fehleranfälligkeit der Registrierung. Umgekehrt kennzeichnen dunklere Areale jene, die eine höhere Übereinstimmung mit dem Template aufweisen. . . . .	33
4.1	Fehlerhafte Registrierung von einem Probanden (Grafik A) zum Template (Grafik B). Registrierungsergebnis (Grafik C) mit deutlicher Verzerrung. [54]	48

B.1	Links ist eine schematische Abbildung einer Spin-Echo-Sequenz, rechts einer Gradient-Echo-Sequenz. Hauptunterscheidungsmerkmal ist das Vorhandensein eines $180^\circ$ -RF-Impulses bei der Spin-Echo-Sequenz. Das Echosignal wird bei der GE-Sequenz durch den Einsatz des Frequenzgradienten (X-Grad) erzeugt. Modifiziert nach [62] . . . . .	60
B.2	Schematische Darstellung der EPI-Sequenz: die „Echos“ werden hauptsächlich durch den Einsatz des Frequenzgradienten (X-Grad) erzeugt. Der Gradient wechselt rapide das Vorzeichen, d.h. eine schnelle Umschaltung zwischen negativer und positiver Polarität. In dieser Abbildung werden mit einer Anregung acht „Echos“ erzeugt. Modifiziert nach [62] . . . . .	61



# Tabellenverzeichnis

2.1	Eingesetzte Parametereinstellungen beim Registrierungsprozess mit FSLs Funktion FNIRT. . . . .	21
2.2	Eingesetzte Parametereinstellungen beim Registrierungsprozess mit SPMs Funktion Normalise. . . . .	21
2.3	Eingesetzte Parametereinstellungen beim Registrierungsprozess mit ANTs Funktion SyN. . . . .	22
2.4	In dieser Tabelle sind die Software-Algorithmen, Regularisierung, Freiheitsgrade (Degrees of Freedom, DoF), Ähnlichkeitsmaße (Similarity metric, S) und Interpolationsmethode aufgelistet. CR = correlation ratio (Korrelationsratio), SSD = sum of squared differences (Summe der quadratischen Intensitätsdifferenzen), CC = cross-correlation (Kreuzkorrelation). Quellen: [20, 7, 4, 32] sowie Handbücher für SPM und ANTs [56] [6] . . . . .	22
3.1	Ergebnisse der Kreuzkorrelation und der gewichteten Absolutdifferenzen bei FSL. Den höchsten Mittelwert der Kreuzkorrelation sowie den niedrigsten Mittelwert der gewichteten Absolutdifferenzen erzielte die FSL Version F3.	29
3.2	Ergebnisse der Kreuzkorrelation und der gewichteten Absolutdifferenzen bei SPM. Hier erzielte die SPM Version S3 den höchsten Mittelwert der Kreuzkorrelation und den niedrigsten Mittelwert der gewichteten Absolutdifferenzen.	29
3.3	Ergebnisse der Kreuzkorrelation und der gewichteten Absolutdifferenzen bei ANTs. Die ANTs Version A2 erzielte den höchsten Mittelwert der Kreuzkorrelation sowie den niedrigsten Mittelwert der gewichteten Absolutdifferenzen.	30
3.4	Berechnungszeiten: Mittelwerte der Zeitspannen in Minuten der jeweiligen Versionen pro Normalisierungsprozess. . . . .	32





# Abstract

Spatial normalization of individual data sets to a common template is a crucial step in many neuroimaging data analysis pipelines. Its accuracy has a profound impact on subsequent image analysis and is very likely to influence final results.

Here, we investigate the spatial normalization of individual fractional anisotropy (FA) images from diffusion tensor imaging (DTI) to an FA template using three widely used image-processing software packages: FSL, SPM, and ANTs.

We compared normalization results using each software's default settings and after a step-wise adjustment of optional normalization parameters. 37 FA images from 19 healthy controls and 18 patients with non-lesional focal epilepsy were normalized to an FA template in Montreal Neurological Institute (MNI) space. Normalization results were evaluated qualitatively, using isoline display for visual inspection and quantitatively, calculating voxel-wise cross-correlation and absolute difference values between each normalized individual FA and the template image.

Average cross-correlation values after FSL normalization ranged from 0.903 with default settings to 0.939 with optimized settings with an average intensity difference of 4.7 to 3.7%, respectively. SPM achieved cross-correlation values from 0.788 to 0.877 and intensity differences from 7.0 to 5.5%. ANTs yielded the best quantitative normalization results with cross-correlation values ranging from 0.953 to 0.976 and intensity differences from 3.5 to 2.9%. Visual inspection showed that these results were achieved by ANTs using much stronger local deformations, at the expense of losing various individual anatomical features.

These findings illustrate the significant differences between alternative normalization procedures and the effect of optimizing normalization parameters. It is important to adjust those settings to the specific data used and the specific questions asked to ensure a spatial normalization best suited for the intended subsequent image analyses.



# Kapitel 1

## Grundlagen

### 1.1 Einleitung

In der medizinischen Bildgebung spielt die räumliche Normalisierung von Datensätzen eine zunehmend bedeutende Rolle, sowohl in der klinischen Diagnostik und Therapie als auch in der medizinischen Forschung. Dabei werden Bilddatensätze gleicher oder unterschiedlicher Modalitäten in ein gemeinsames Koordinatensystem zur Deckung gebracht. Ziel dieses Verfahrens ist die Sicherstellung der morphologisch-strukturellen Übereinstimmung der normalisierten Bilddatensätze.

Dabei werden häufig die Standardeinstellungen einer bestimmten Software eingesetzt. Gegenstand dieser Studie war die Optimierung der Normalisierungsmethoden von Diffusions-MRT-Datensätzen (DTI) zu einem Standardtemplate sowie die quantitative und qualitative Analyse der Ergebnisse. Hierfür wählten wir drei verbreitete Bildanalysesoftware (FSL, SPM, ANTs), und verglichen die Registrierungsresultate unter Standardeinstellungen und unter optimierten Einstellungen.

### 1.2 Grundlagen der modernen Magnetresonanztomographie (MRT)

Die physikalischen Grundlagen der Magnetresonanztomographie beruhen auf einer Eigenschaft der Elementarteilchen, genannt „Spin“. Unter Spin versteht man den „Eigendrehimpuls“ des Teilchens. Aufgrund dieser Eigenschaft sind Wasserstoffatome ( $^1\text{H}$ ) für unsere Messungen zugänglich, denn ein Wasserstoffatom besteht aus genau einem Proton mit einem Spinwert von  $\frac{1}{2}$ . Bedingt durch seinen Spin besitzt das Teilchen ein magnetisches Moment ( $\mu\text{B}$ ). Im Gegensatz dazu haben Atomkerne mit gerader Nukleonenzahl (z.B. Kohlenstoff) kein messbares magnetisches Moment.

Im Kern beruht die Signalerzeugung und Signalgewinnung auf der Magnetisierung der Wasserstoffkerne im menschlichen Körper. Dies geschieht folgendermaßen: Ein externes starkes Magnetfeld ( $B_0$ ) führt zur Ausrichtung der Wasserstoffkerne entweder parallel oder

antiparallel zum Magnetfeld im Raum. Eine Nettomagnetisierung ( $M_z$ ) entsteht entlang der energetisch günstigsten Anordnung. Durch die Anordnung der geladenen Teilchen in einer parallelen oder antiparallelen Richtung im Raum entsteht bei einem geringen Ungleichgewicht der Atomkerne zugunsten der parallelen Anordnung eine quantitative Magnetisierung des Wasserstoffs, genannt Netto-Magnetisierung.<sup>1</sup>

Bei der „Präzession“ handelt es sich um die Rotation der Atomkerne um die Achse eines von außen wirkenden Magnetfeldes. Präzession entsteht durch die Wechselwirkung des eigenen magnetischen Moments (siehe oben) und eines externen Magnetfeldes. Der Spin sowie die elektrische Ladung der Atomkerne spielen die Hauptrolle bei der Erzeugung des magnetischen Moments eines Atomkerns.

Die Präzessionsfrequenz ist als Larmorfrequenz bekannt und ist für jede Teilchensorte eigen. Die Formel dafür lautet:

$$\omega_o = \gamma \cdot B_0$$

$\omega_o$ : Larmorfrequenz in Megahertz [MHz],  $B_0$ : Stärke des Magnetfeldes in Tesla [T],  $\gamma$ : gyromagnetisches Verhältnis: teilchenspezifischer Proportionalitätsfaktor, beträgt für Protonen 42,58 MHz/T.

Die Larmorfrequenz ist proportional zur Stärke des Magnetfeldes  $B_0$ , bei einem 1T Magnetfeld präzessieren Wasserstoffatome mit einer Frequenz von 42,58MHz, bei einem 1,5T Magnetfeld mit 63,87MHz. Die Larmorfrequenz spielt für die Ortskodierung sowie für die Signalerzeugung in der MRT-Bildgebung eine große Rolle. Hierbei führt das Einstrahlen eines Hochfrequenzimpulses (engl.: radiofrequency pulse), der eine Frequenz gleich der Larmorfrequenz der angezielten Wasserstoffkerne besitzt, zu einer Energieübertragung auf die Wasserstoffkerne und folglich einer Auslenkung aus dem niedrig-energetischen Niveau. Ein 90°-Impuls führt z.B. zu einer Auslenkung um 90°. Die Auslenkung ist zum  $B_0$ -Magnetfeld sowie zur Ebene des Hochfrequenzimpulses senkrecht. Nach Auslenkung in die XY-Ebene beispielsweise entsteht eine Quermagnetisierung in dieser Ebene ( $M_{XY}$ ).

Gleichzeitig lässt sich die Präzessionsbewegung der Wasserstoffkerne in der Phase synchronisieren. Die Quermagnetisierung sowie die Präzession der Wasserstoffkerne in der transversalen Ebene erzeugen das gemessene MR-Signal; dieses Signal wird durch die Empfangsspule aufgenommen. Die verschiedenen MR-Bildeigenschaften mit unterschiedlichem Kontrast (z.B. T1, T2, T2\*) werden über unterschiedliche Sequenzen von Anregung und Relaxationszeiten erzeugt.

Weitere theoretische Grundlagen der MRT finden Sie im Anhang B.

### 1.3 Diffusions-MRT

Das Phänomen der molekularen Diffusion ist die Grundlage des Bildkontrastes in der Technik der Diffusions-MRT. Im flüssigen Milieu bewegen sich Wassermoleküle aufgrund der

<sup>1</sup>In einem Voxel der Dimension 2 x 2 x 2 mm Wasservolumen erhält man das Signal von  $10^{15}$  „Spins“ bei 1,5T, bei einer Gesamtanzahl von ca.  $10^{25}$  Protonen im Körper. Das Verhältnis zwischen paralleler und antiparalleler Ausrichtung steht bei ca. 1:10<sup>6</sup>.

Brownschen Molekularbewegung ungerichtet umher. Bei der Brownschen Molekularbewegung handelt es sich um eine molekulare, ungerichtete Bewegung im Raum, die von der thermischen Energie getrieben wird. Die thermische Energie ist zur kinetischen Energie proportional. Die Brownsche Molekularbewegung ist in der Natur (in Flüssigkeiten und Gasen) fast immer vorhanden.<sup>2</sup>

In Abbildung 1.1 sehen wir einen simulierten Pfad einer Brownschen Molekularbewegung eines beliebigen Wassermoleküls. Es handelt sich hier um eine zufällig generierte Diffusionstrajektorie eines Wassermoleküls von A nach B, den sogenannten „Random Walk“. Die Distanzen sind in der Größenordnung Millimeter pro Sekunde für Wasser und sind für eine größere Anzahl Teilchen normalverteilt.

Die molekulare Diffusion im Milieu definiert sich als ein thermodynamischer Prozess, der bei Teilchenbewegung entsteht. Eine ungerichtete, in allen Richtungen gleichgestellte Diffusion nennen wir „isotrop“ (altgriechisch  $\iota\sigma\omicron\varsigma$  ‚gleich‘ und  $\tau\rho\omicron\pi\omicron\varsigma$  ‚Drehung‘, ‚Richtung‘, eine mit einer vorwiegend bestimmenden Richtung „anisotrop“. Abbildung 1.3 stellt eine isotrope sowie anisotrope Figur zum Vergleich dar.

Durch das Vorhandensein von strukturellen Hindernissen in biologischem Gewebe entsteht eine gerichtete molekulare Diffusion von Wassermolekülen in gewissen Zellstrukturen, und somit eine Anisotropie der Wasserdiffusion im genannten Gewebe.

In Bezug auf das zentrale Nervensystem führen Nervenzellmembrane zu einer gerichteten Diffusion entlang der Axone. Mit Hilfe dieser strukturellen Eigenschaften der Nervenzellen

(biologische Diffusionshindernisse) können wir aus einer mikroskopischen Bewegung Informationen zur Faserorientierung im Raum gewinnen. Die Anisotropie im zentralen Nervensystem spiegelt eine direkte Eigenschaft der räumlichen Orientierung und der Geometrie der Nervenfasern wider. Bei einer Temperatur von 37°C beträgt das Diffusionskoeffizient für Wasser  $3 \times 10^{-9} \text{ m}^2/\text{s}$ . Die Diffusionsdistanz korreliert mit der Zeit, in der die Moleküle diffundieren. Beispielsweise bei 50 ms beträgt die Diffusionsdistanz 17  $\mu\text{m}$ ; d.h., ca. 32% der Wassermoleküle bewegten sich um mindestens 17  $\mu\text{m}$ , während ca. 5% bewegten sich über 34  $\mu\text{m}$ . Diese prozentualen Zahlen reflektieren die Normalverteilung der Diffusionsdistanzen der Wassermoleküle. Die Diffusionsfunktion kann also in Form einer Wahrscheinlichkeitsfunktion der Diffusionsdistanzen repräsentiert werden. Eine graphisch, dreidimensionale Darstellung sehen wir in Abbildung 1.2. [25]

Die Zellmembran, das Haupthindernis für die Diffusion von Wassermolekülen, besteht

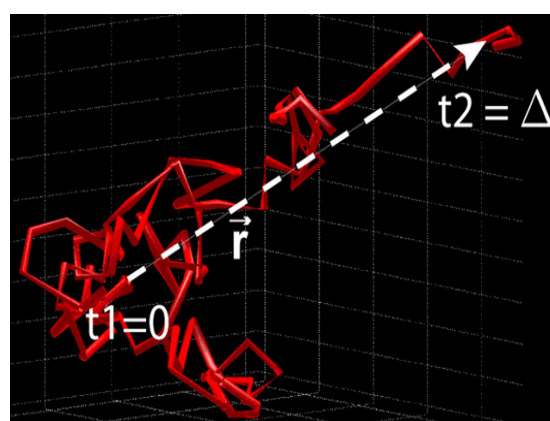


Abb. 1.1: Eine Diffusionstrajektorie (rote Linie) eines beliebigen Wassermoleküls: Zeitpunkt  $t_1 = 0$  und  $t_2 = \Delta$ . Die Trajektorie ist stochastisch generiert, der weiße Vektor zeigt auf die Translation des Wassermoleküls. [25]

<sup>2</sup>Es sei denn, die Moleküle befinden sich am absoluten Nullpunkt der Temperatur.

aus einer Lipiddoppelschicht und wird als semipermeabel bezeichnet. Semipermeable Membranen bezeichnen Membranen, die für hydrophile Substanzen sehr wenig durchlässig ist. Hydrophobe Substanzen können im Vergleich dazu leichter diffundieren. Das Ergebnis ist eine sehr limitierte molekulare Diffusion von Wasser durch die Zellmembran. Die Wassermoleküle interagieren zudem mit den Bestandteilen des Zytoplasmas innerhalb der Zellen. Die relevantesten Zellstrukturen in Neuronen sind die Mikrotubuli (ca. 25 nm im Durchmesser) sowie die Neurofilamente (ca. 10 nm im Durchmesser). Diese zylindrischen Strukturen spielen eine wesentliche Rolle beim Transport von Proteinen, Vesikeln usw. vom Zellkörper (Soma) Richtung Zellende entlang des Axons und begünstigen eine molekulare Diffusion in die Längsrichtung des Axons.

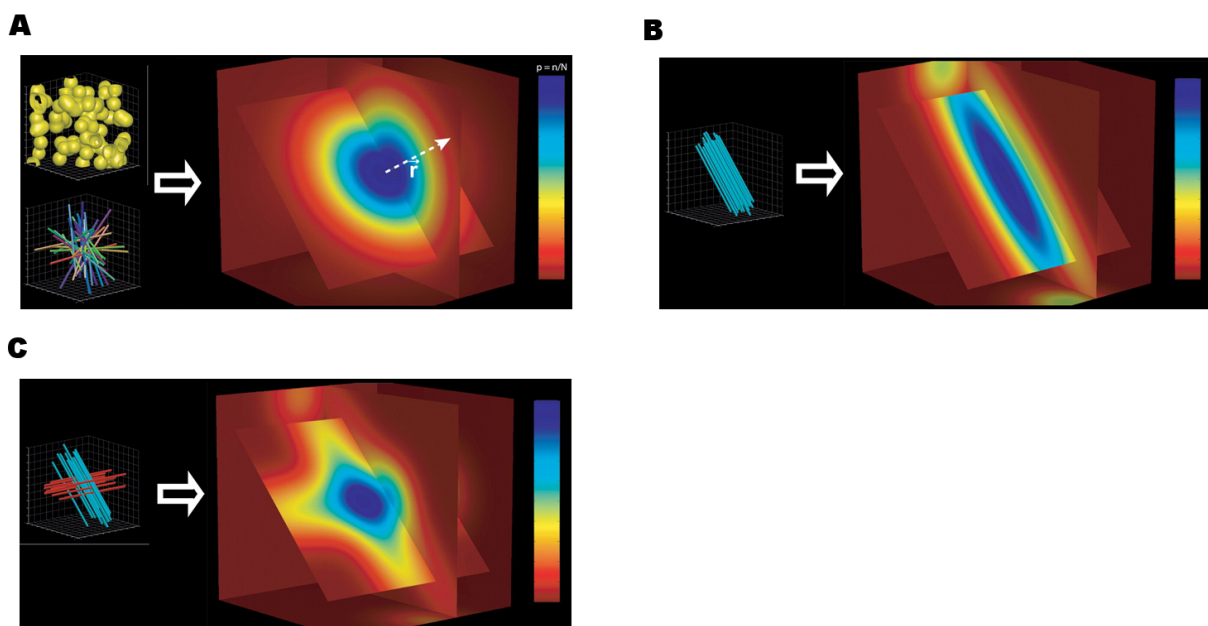


Abb. 1.2: Darstellung einer intravoxel berechneten 3D-Wahrscheinlichkeitsdichtefunktion der Diffusion in drei verschiedenen Fällen. Die Farbenleiste am rechten Rand kodiert die Wahrscheinlichkeit von rot (niedrigste Wahrscheinlichkeit) bis blau (höchste Wahrscheinlichkeit). Grafik A symbolisiert eine isotrope Diffusion im Raum, sie zeigt den Fall von kugelförmigen Zellen (links oben) mit wenig gerichteter Diffusion oder bei vielen kreuzenden Fasern wider (links unten). Die Form ähnelt einer symmetrischen Kugel. Der Vektor „ $r$ “ im Zentrum der Abbildung signalisiert den Anteil der Moleküle, die während der Messzeit sich nicht verlagert haben. Grafik B stellt eine anisotrope Diffusion dar, sie zeigt die Funktionsverteilung im Falle von mehreren, parallel verlaufenden Fasern. Die Form ist zylindrisch und parallel zum Faserverlauf. Grafik C ist ein Spezialfall, sie entspricht dem Fall einer Kreuzungsstelle von zwei Faserpopulationen bei  $90^\circ$  Winkel. Die Dichtefunktion zeigt sich kreuzförmig. [25]

Wichtige MR-physikalische Parameter, die die Signalintensität der Diffusionsbildung beeinflussen, sind der  $b$ -Wert sowie die Echozeit, TE. Der  $b$ -Wert beeinflusst die Empfindlichkeit der molekularen Diffusion, über den  $b$ -Wert wird der Diffusionskoeffizient

stärker oder schwächer gewichtet. Stärkere Gradienten, längere Anregungszeit bei den Pulsen, längere Relaxationszeit oder zusätzliche Pulse ergeben einen höheren  $b$ -Wert. Über mathematische Verfahren und den Einsatz von mindestens zwei  $b$ -Werten (d.h. die Akquisition von mindestens zwei Bildaufnahmen mit unterschiedlichen  $b$ -Werten) können wir den Diffusionskoeffizienten  $D$  bestimmen. Der  $b$ -Wert ist ein Gewichtungsfaktor für die Diffusionseigenschaft des Bildes, das bedeutet, um ein diffusionsgewichtetes Bild zu generieren braucht man einen  $b$ -Wert  $> 0$ . (Das  $b_0$ -Bild ist dementsprechend ein Referenzbild ohne Diffusionsgewichtung).

Bei der Messung des Diffusionskoeffizienten zeichnet sich folgendes Problem ab: der Diffusionskoeffizient,  $D$ , ist von den Gradienten sowie vom Bezugsrahmen richtungsabhängig. Aufgrund dessen spricht man von der „scheinbaren Diffusion“, hierfür wurde der ADC-Wert eingeführt (engl.: Apparent Diffusion Coefficient). Der Genauigkeit halber muss erwähnt werden, dass der ADC-Wert kein absolutes Maß der „intrinsischen Diffusion“, sondern der molekularen Diffusion des Wassers abhängig von der Interaktion mit den weiteren zellulären Strukturen im Milieu (hauptsächlich dem Zytoskelett) darstellt.

Die Richtungsabhängigkeit des ADC-Werts bedeutet, dass der ADC-Wert bei paralleler Ausrichtung des Diffusionsgradienten zu der Hauptdiffusionsachse der Nervenfaser am größten ist. Umgekehrt heißt das auch, dass eine senkrechte Ausrichtung des entsprechenden Gradienten (zu der Hauptdiffusionsachse der Nervenfaser) den kleinsten ADC-Wert bedingt [10]. Diese Eigenschaft des ADC-Wertes stellte Anfang der Neunziger einige Probleme dar: die Frage nach der Vergleichbarkeit zwischen verschiedenen Messungen sowie die Frage nach der Verwertbarkeit von pathologischen Befunden. Denn bedeutet nun ein verminderter ADC-Wert tatsächlich einen pathologischen Befund, oder wäre ein solches Ergebnis technisch-bedingt zu werten? Um eine Lösung für das Problem der Richtungsabhängigkeit zu finden, wurde das Konzept des Tensors genutzt. Aus einer eindimensionalen Messung wurde eine  $3 \times 3$  Matrix mit Messwerten in verschiedenen Richtungen. Durch die Mittelung dieser Werte erhält man richtungsunabhängige Werte; und somit eine Lösung für das Vergleichbarkeitsproblem. Daraus entwickelte sich die Diffusions-Tensor-Bildgebung.

### 1.3.1 Diffusions-Tensor-Bildgebung

Die Diffusions-Tensor-Bildgebung, (engl.: diffusion tensor imaging, DTI), produziert einige an schnell verfügbaren Bilddatensätzen (wie z.B. FA-Bilddatensätze), die eine inhärente physikalische Qualität des untersuchten Gewebes widerspiegelt. Durch die Berechnung der Diffusionskonstante und der Tensormatrix können wir die Hauptdiffusionsrichtung in jedem Voxel im dreidimensionalen Raum bestimmen. Üblicherweise werden für die DTI ca. 32 Richtungen verwendet, jedoch mit einer Mindestanzahl von sechs. (Dieser Anspruch stammt aus der geometrischen Definition des Tensors im Sinne eines Ellipsoids: sechs Parameter zur Quantifizierung der Größe, Form und Orientierung [9]).

Die Eigenschaften des Tensors werden über eine  $3 \times 3$  Matrix dargestellt. Über mathematische Verfahren werden hierfür die Eigenwerte und folglich die Eigenvektore berechnet. Eigenwerte und Eigenvektoren erleichtern die weitere Bearbeitung der Daten aus der Matrix, sie lassen sich wie folgt definieren: ein Eigenvektor ist ein Vektor, der durch eine

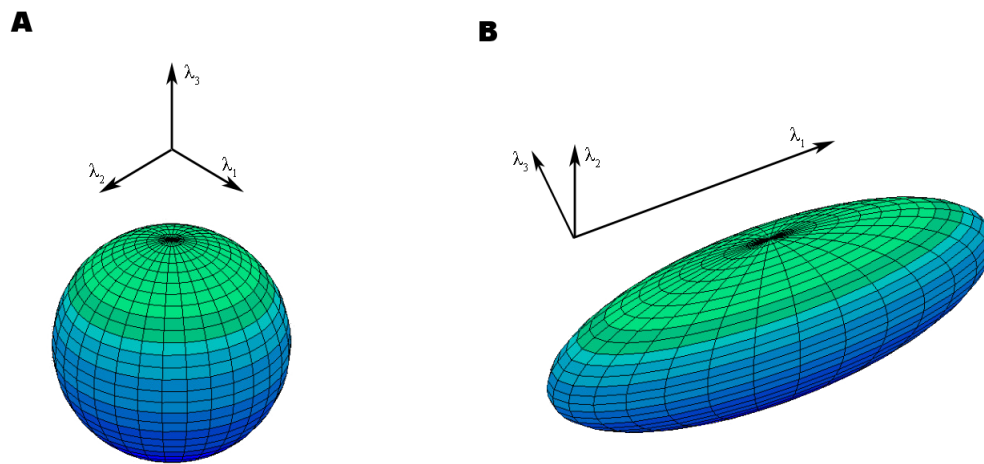


Abb. 1.3: Grafik A repräsentiert eine isotrope Diffusion; die drei Eigenwerte  $\lambda_1$ ,  $\lambda_2$ ,  $\lambda_3$  sind gleich (siehe Unterkapitel 1.3.1). Eine Wasserdiffusion würde in allen Richtungen dasselbe Maß annehmen. Grafik B stellt eine Abbildung einer anisotropen Diffusion dar. Die Eigenwerte sind unterschiedlich groß, es besteht eine Hauptrichtung der Diffusion.

lineare Abbildung seine Richtung nicht ändert. Der Eigenwert stellt den dazugehörigen Skalierungsfaktor dar. Aus der Tensormatrix bei der Diffusions-Tensor-Bildgebung wurden einige Parameter bzw. auch Skalare definiert. Die wichtigsten sind die fraktionelle Anisotropie, die relative Anisotropie und die mittlere Diffusivität. Die „fraktionelle Anisotropie“ sowie die „relative Anisotropie“ sind Skalare, die durch Berechnung aus dem Tensor entstehen. Die fraktionelle Anisotropie, (engl.: fractional anisotropy, FA), ist jedoch der relevantere Skalar. Er bezeichnet den Grad der „Direktionalität“ eines Tensors (also wie stark „ausgerichtet“ der Tensor ist). Die FA quantifiziert den anisotropen Teil des Diffusionstensors, die Definition bezieht sich also auf den Bruchteil des anisotropen Tensors zum Gesamttensor. (Unter der Annahme, dass der Tensor sich in einen isotropen und in einen anisotropen Tensor aufteilen kann). Die relative Anisotropie bezeichnet das Verhältnis des anisotropen Anteils zum isotropen Anteil allein. Die mittlere Diffusivität (engl.: mean diffusivity, MD) repräsentiert den Mittelwert der diagonalen Elemente der Matrix, sie ist ein quantitatives Maß für die Gesamtdiffusion von Wasser in einem Voxel. [34]

Für eine bessere bildliche Darstellung werden farbkodierte FA-Bilddatensätze generiert. [14] [34]. Ein FA-Wert von 1 deutet auf eine quasi komplette Anisotropie hin, ein Wert von 0 dagegen eine komplette Isotropie. Man beachte hier, dass der FA-Wert das Resultat einer Addition darstellt, das durch viele Variablen beeinflusst werden kann. Das Signal, das einem einzelnen Voxel zugeordnet wird, ist das Ergebnis von der Messung der Diffusion in verschiedenen Kompartimenten (z.B. unterschiedlich, gekreuzte oder parallel ausgerichtete Nervenfasern, interzelluläre Diffusion, usw.). Bei stärkeren Nervenfasernbahnen, die eine hohe Anzahl an parallel verlaufende Nervenfasern beinhalten, können wir eine höhere Anisotropie im jeweiligen Voxel messen (z.B. bei der Pyramidenbahn, beim corpus callosum, oder



radiatio optica). Umgekehrt bedeutet ein FA-Wert von 0 wiederum nicht, es gäbe keine gerichtete Diffusion in einem bestimmten Voxel. Denn an Stellen, wo eine Faserkreuzung stattfindet (z.B. quer verlaufende Faser und senkrechte verlaufende Faser), heben sich die unterschiedlich gerichteten Vektoren in der Addition auf.

Das Problem der unterschiedlichen Diffusionsrichtungen innerhalb eines einzelnen Voxels (wie bei kreuzenden Fasern) lässt sich mit aufwendigeren Methoden, die eine höhere Winkelauflösung anbieten, bewältigen (z.B. diffusion spectrum imaging, q-ball-Imaging oder HARDI (High Angular Resolution Diffusion Imaging) [25]. Hierfür braucht man ca. 50 oder 64 Richtungen bei der Messung. Die höhere Richtungszahl bedeutet eine längere Messzeit, aber auch eine höhere Winkelauflösung und besseres Signal-Rausch-Verhältnis. Zum Vergleich: eine DTI-Bildgebung mit 6 Richtungen kann in ca. zwei Minuten abgeschlossen werden. Eine DTI-Bildgebung mit 64 Richtungen braucht ca. 17 Minuten. Heutzutage ist es auch möglich, in bis zu 256 Richtungen pro Voxel zu messen. [46, 9]

### 1.3.2 Traktographie

Die Traktographie ist die natürliche Weiterentwicklung der DTI. Hier werden die Diffusionstensoren einzelner Voxel zu einem neuen Konstrukt umgewandelt; „Tracts“, die einen kontinuierlichen Pfad von Wasserdiffusion repräsentieren. Die Grundannahme basiert darauf, dass diese im weiteren Verlauf durch den Verlauf der Axone bestimmt werden. Somit ermöglicht uns diese Technik, die Bahnen der weißen Substanz mit Hilfe mathematischer Verfahren nachzuzeichnen. Wir bekommen somit ein hilfreiches Werkzeug, die Anatomie der weißen Substanz in-vivo und ohne invasive Methoden zu studieren.

Prinzipiell unterscheidet man probabilistische und deterministische Traktographie. Die deterministische Traktographie ist die einfachere Variante, hier handelt es sich um einen Prozess wo das Ergebnis nur binär sein kann. Der Algorithmus bestimmt hier die Richtung der maximalen Diffusion des jeweiligen Voxels und folgt der zum nächsten Voxel. Es läuft dann so weiter bis ein Abbruchkriterium erreicht wird (z.B. ein niedriger FA-Wert). Bei der probabilistischen Methode der Traktographie wird nicht nur ein Hauptvektor pro Voxel bestimmt, sondern eine Wahrscheinlichkeit von Diffusion in verschiedenen Richtungen errechnet. Vorteil dieser Methode ist eine bessere Auflösung sowie realitätsnähere Modelle. Insbesondere an Stellen, wo verschiedene Faserbahnen sich kreuzen, eignet sich die probabilistische Methode besser als die deterministische. Der Nachteil liegt im höheren Rechen- und Zeitaufwand. [25]

## 1.4 Registrierung in der Bildverarbeitung: Grundlagen

Der Registrierungsprozess ist ein automatisierter Prozess, der zwei (engl.: pairwise registration) oder mehrere (engl.: groupwise registration) Bilddatensätze in ein gemeinsames Koordinatensystem transformiert. Damit schafft man eine Übereinstimmung zwischen den Datensätzen: Bei guter Registrierung entspricht die anatomische Position eines Punktes im Bild der gleichen Position im registrierten Bild.

Hier ist von einem „Quellenbild“ und einem „Zielbild“ bzw. Templatebild (engl.: target image) zu sprechen. Das Quellenbild kann das „bewegliche“ Bild sein, während das Zielbild als das „fixierte“ Bild betrachtet werden kann und umgekehrt. Eine ideale Registrierung führt über Ausrichtung (engl.: Alignment) und Transformation zu einem gewissen Grad der Übereinstimmung der anatomischen Einzelheiten zwischen Zielbild und Vorlage (ab dieser Stelle verwenden wir den englischen Begriff „Template“ im Sinne einer Registrierungsvorlage).

In der Anwendung unterscheidet man zwischen intraindividuelle Registrierung und interindividuelle Registrierung. Weitere Kriterien des Registrierungsprozesses sind: die Dimensionalität des Bildes (2D, 3D oder dynamische 3D-Bilddatensätze), die Transformationsart (u.a. starr, affin, projektiv, nicht-linear), der Interaktionsgrad (manuell, semi-automatisch, automatisch) und die Modalität (uni-, multimodal).

### 1.4.1 Registrierungsmethoden

Einer der erst entwickelten Registrierungsmethoden ist die landmarkenbasierte Registrierung (engl.: landmark based registration). Hier werden bestimmte anatomische Landmarken vom Untersucher interaktiv ausgewählt und markiert. Im Gegensatz dazu steht die Voxel-basierte Registrierung, eine weitverbreitete Registrierungsmethode. Diese hängt von den direkten Voxelwerten der Datensätze ab. Ein Vorteil der Voxel-basierten Registrierung ist, wenig Vorverarbeitungsschritte zu benötigen (z.B. keine Segmentierung oder Merkmalextraktion). ([57])

### Multi-Resolution-Ansatz

Beim Multi-Resolution-Ansatz wird für einen „vergrößerten“ Bilddatensatz die Transformation berechnet, um eine grobe anatomisch korrekte Position zu gewährleisten. Im nächsten Schritt wird die Transformation für die folgende Ebene mit feinerer Bildauflösung berechnet, mit der ersten Transformation als Ausgangspunkt. Auf gleiche Art und Weise schreitet der Registrierungsprozess voran, bis die höchste Auflösung erreicht wird. Ein typisches Schema ist beispielsweise ein Schema aus vier Ebenen, 8/4/2/2, bei FSL. ANTs verwendet ebenfalls einen Multi-Resolution-Ansatz mit drei Ebenen.

### 1.4.2 Weitere Begriffe des Registrierungsprozesses

Zum besseren Verständnis der Zusammenhänge der Bestandteile des Registrierungsprozesses siehe bitte Abbildung 1.4 [24]. Die Registrierung ist ein iterativer Prozess, bei dem mehrere Arbeitsschritte in einer sich wiederholenden Schleife abgearbeitet werden.

### Das Transformationsmodell

Eine Transformation ist eine Abbildung zwischen zwei oder mehreren Bilddatensätzen. Man unterscheidet grundsätzlich das lineare und nicht-lineare Transformationsmodell.

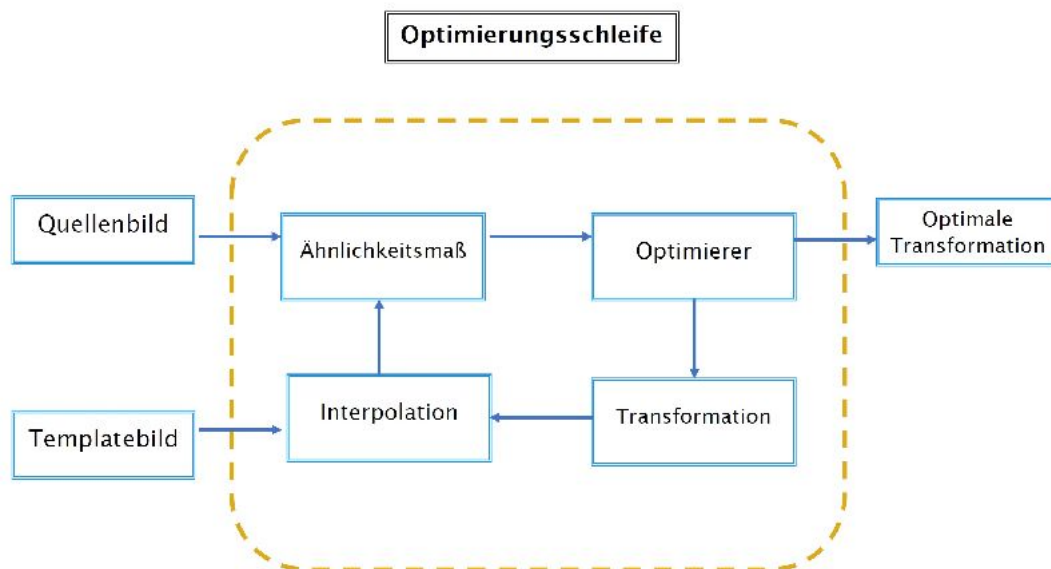


Abb. 1.4: Schematische Darstellung der Zusammenhänge zwischen den Basisfunktionen eines Registrierungsalgorithmus. In Anlehnung an Fürst, B. [24]

Unter das lineare Transformationsmodell fallen u.a. die starre Transformation und die affine Transformation. Solche Transformationsmodelle sind nach Wahl der zugehörigen Transformationsparameter eindeutig definiert. [27]

Nicht-lineare Transformationen, auch als deformierbare Transformationen bekannt, gehören zu den nicht parametrischen Transformationen.

1. Starre Transformation: Die starre Transformation (engl.: rigid body transformation) wird bei der intraindividuellen Registrierung häufig verwendet. Starre Transformationen werden darüber definiert, die euklidischen Abstände zu bewahren, deshalb die Bezeichnung „euklidische Transformationen“. Dieses Modell verfügt über sechs Freiheitsgrade, die Transformationsmatrix besteht aus drei Translationen und drei Rotationen.
2. Affine Transformation: Die affine Transformation erlaubt zusätzlich zu den oben erwähnten Parametern die Scherung und die Skalierung entlang der drei Achsen. Hierdurch verfügt der Algorithmus über zwölf bzw. neun Freiheitsgrade. Affine Transformationen sind durch die Abbildung von parallelen Linien auf parallele Linien charakterisiert. [27]
3. Elastische Transformation: Bei der elastischen Transformation werden zusätzlich nicht lineare Deformationen durchgeführt, theoretisch verfügt der Algorithmus über eine unendliche Zahl an Freiheitsgraden. [57]

4. Diffeomorphe Transformation: Diffeomorphe Transformationen führen auch nicht lineare Deformationen durch. Sie sind im Unterschied zu den elastischen Transformationen differenzierbare Funktionen mit differenzierbaren inversen Funktionen. [8] D.h., für jede diffeomorphe Transformation existiert eine inverse Transformation. Anders ausgedrückt, für jeden Punkt aus  $Q$  (Quellenbild) existiert genau nur ein Punkt in  $T$  (Transformationsbild), somit ist eine inverse Transformation (von  $T$  zu  $Q$ ) möglich. Häufig werden diffeomorphe Transformationen für multi-modale Registrierung, longitudinale Registrierung und interindividuelle Registrierung verwendet. Der Transformationsalgorithmus verfügt über eine weitaus höhere Zahl an Freiheitsgraden und ermöglicht lokale Veränderungen. Wir sehen in Abbildung 1.5 ein Beispiel für ein Deformationsfeld. [5]



Abb. 1.5: Bildliche Darstellung einer Registrierung einer halben C-Figur (links) auf eine ganze C-Figur (rechts). Ein Zwischenschritt ist in der Mitte dargestellt. Man sieht hier die Deformationslinien des Transformationsalgorithmus von ANTs. [6]

## Interpolation

Bei der Transformation müssen bestimmte Bildfunktionswerte im neuen Koordinatensystem, an denen keine originären Bildfunktionswerte gemessen worden sind, berechnet werden. Hier muss der Algorithmus diese neuen Werte berechnen. Dafür ist die Interpolation zuständig, auch als „Resampling“ bekannt. Zu dieser Funktion gibt es einige Variationen, am häufigsten verwendet sind: nächster Nachbar (engl.: nearest neighbor), lineare, bilineare, trilineare und kubische B-Splines Interpolation.

Bei der Funktion „nächster Nachbar“ wird der neue Wert des entstehenden Voxels über den Wert des „am nächstgelegenen Nachbarn“ berechnet. Gleichzeitig heißt das auch, die Voxelwerte des registrierten Bildes sind Werte aus dem Originalbild. Im Vergleich dazu wird bei bilinearer (bei 2D-Bildern) und trilinearer Interpolation (bei 3D-Bildern) der Wert des neuen Voxels als die gewichtete Summe der benachbarten Voxel berechnet. Bei der bilinearen die der nächsten vier Voxel, trilinearen die der nächsten acht. Die Gewichtung hängt von der Fläche rund um das Voxel ab, definiert durch die Funktion. [27] Die Wahl der Interpolationsmethode spielt für die Registrierung insofern eine bedeutende Rolle, da die Interpolation bei jeder Iteration des Registrierungsprozesses zum Einsatz kommt.

## Ähnlichkeitsmaße

Ein Ähnlichkeitsmaß (engl.: similarity metric) ist ein Gütekriterium für den Registrierungsprozess. Basierend auf den Ergebnissen des Ähnlichkeitsmaßes versucht der Transformationsalgorithmus die beste Lösung mit optimalem Ähnlichkeitsgrad sowie Plausibilität zu finden. Folglich soll das Ähnlichkeitsmaß bei der besten Lösung (das globale Minimum) konvergieren, und gleichzeitig irrationale Lösungen „bestrafen“. Diese Bedingungen erfordern einen gewissen Robustheitsgrad des Ähnlichkeitsmaßes, sowie eine geeignete Rechenkomplexität. Der Registrierungsprozess ist ein iterativer Prozess, bei dem es darum geht, den besten Kompromiss zu finden.

## Optimierer

Ein Optimierer (engl.: optimizer) ist eine mathematische Funktion mit dem Ziel der Maximierung der Ähnlichkeit bzw. Minimierung der Differenzen zwischen den beiden Datensätzen, je nach Ähnlichkeitsmaß. Nach jeder Iteration reevaluiert der Optimierer das Ähnlichkeitsmaß und basierend darauf passt die Transformationsparameter für die nächste Iteration an. Das Ergebnis der Interpolation wird dann durch das Ähnlichkeitsmaß reevaluiert und so weiter, bis ein Konvergenzkriterium erreicht wird. Siehe bitte dazu Abbildung 1.4. Die Wahl des Optimierers und der Konvergenzkriterien erfordern einen Kompromiss zwischen optimalem Ergebnis und der Rechenkomplexität verbunden mit der Rechendauer.

Eine mögliche Fehlerquelle beim Optimierungsprozess ist die Konvergenz des Ähnlichkeitsmaßes nicht beim globalen Minimum, sondern beim lokalen Minimum. Das ist typisch der Fall für nicht-konvexe Funktionen. [30]

## Normalisierung

Die Normalisierung ist eine besondere Form der Registrierung, damit beschreibt man die Registrierung eines Bildes zu einem „Atlas“ oder Templatebild in einem definierten normierten Koordinatensystem. Das Templatebild ist meistens ein „Gruppenatlas“, der aus der Mittelung der Bilddaten mehrerer Probanden generiert wurde und von verschiedenen Forschungsinstituten als solches akzeptiert und anerkannt wird. [23]

### 1.4.3 Vorverarbeitungsschritte

#### Smoothing

Bei der Glättung (engl.: smoothing) handelt es sich um eine Funktion zur Filterung bzw. Reduktion des Bildrausches. Durch die Anwendung eines Filters werden manche fehlregistrierte Voxel eliminiert, das weichgezeichnete Bild sieht allgemein homogener aus. Das Ziel ist hierbei eine Erhöhung des Signal-Rausch-Verhältnisses (engl.: signal-to-noise-ratio). Die Kehrseite davon ist eine Verminderung des Bildkontrastes sowie ein Verlust anatomischer Details. In manchen Fällen ist dies dennoch ein gewünschter Effekt, z.B. zur Ermittlung eines Atlas, oder eines Gruppenmittelwertes.

Ein gängiges Modell des Smoothings ist der Gauß'sche Filter: Bildpunkte im Zentrum des Filters haben die größte Gewichtung, je weiter zur Peripherie desto geringer die Gewichtung. An den Konturen des Bildes werden somit vereinzelte, peripher liegende Voxel eliminiert.

## Segmentierung

Die Segmentierung ist ein Prozess, bei dem Bilddaten in die anatomischen Komponenten zerlegt werden. Bei der Aufteilung sollten die verschiedenen Gewebesorten, die unterschiedliche Signale erzeugen, erkannt und extrahiert werden können. Somit wird beispielsweise eine Volumenmessung der jeweiligen „Region-of-Interest“ (ROI) erleichtert bzw. erst ermöglicht. Des Weiteren ermöglicht die Segmentierung eine drei-dimensionale Visualisation eines Zielobjekts [43]. Sehr häufig wird die Segmentierung zur Unterscheidung zwischen grauer und weißer Substanz in der Voxel-basierten Analyse eingesetzt, ein weiteres Beispiel ist der häufige Einsatz der Segmentierung vor der Registrierung zur Unterscheidung zwischen Hirnsubstanz und Hintergrund (v.a. Schädelstruktur).

## Korrektur für Wirbelströme

Die Korrektur für Wirbelströme (engl.: Eddy currents) ist ein spezieller Schritt in der Bildverarbeitung von DTI-Daten. Die Wirbelströme entstehen, wenn starke Gradientenspulen, wie bei der DTI-Akquisition, rapide an- und ausgeschaltet werden. Dadurch kommt es zu einer Strominduktion an verschiedenen Stellen des MRT-Gerätes, und es entstehen typische geometrische Verzerrungsmuster: Kontrahierung, Ausdehnung oder Translation und Scherung. [35]

## Korrektur für Inhomogenitäten in der Intensität

Beim Hauptmagnetfeld im MRT-Gerät sollte idealerweise die Intensität im gesamten Raum homogen sein. Die technischen Herausforderungen, ein solches Magnetfeld aufzubauen und aufrechtzuerhalten, nehmen mit der Feldstärke zu. Feldinhomogenitäten entstehen durch verschiedene Faktoren und sind bei den üblichen MR-Geräten keine Seltenheit. Vor allem sind Inhomogenitäten des statischen Magnetfeldes zu nennen, aber auch patientenbezogene Artefakte, Wirbelströme, u.a.. Diese Feldinhomogenitäten führen zu Schwankungen der Intensitätswerte im Bild, dementsprechend ist eine Korrektur dieser Artefakte *vor* der Segmentierung (und folgender Quantifizierung) der MR-Bilder erforderlich.

## 1.5 Praktische Anwendungsgebiete der DTI-Registrierung

Zu den Forschungsgebieten, die DTI-Registrierung einsetzen, zählen die Schlaganfallforschung [44], [52], [28], [21]), die Erforschung neurodegenerativer Erkrankungen ([40], [16], [60], [53], [1]), Motoneuron-Erkrankungen ([42], [18], [16], [59]), Multiple-Sklerose-Forschung

([50], [38]), Epilepsieforschung ([64], [26]), die Neurochirurgie ([17], [8], [47], [41]), und die Neuroanatomie ([63], [22]).

## 1.6 Zielsetzung der Arbeit

Heutzutage besteht weiterhin kein Konsens, wie man DTI-Datensätze idealerweise registriert, Standardeinstellungen werden häufig eingesetzt.

Ziel dieser Studie ist die Optimierung des Registrierungsprozesses von diffusionsgewichteten Datensätzen anhand verschiedener methodischer Experimente. Dafür wählten wir drei verbreitete Bildbearbeitungsprogramme (FSL, SPM und ANTs) und veränderten die Parametereinstellungen systematisch. Parallel dazu führten wir eine quantitative und qualitative Evaluation der Ergebnisse durch.





# Kapitel 2

## Methoden

### 2.1 Datensätze

#### 2.1.1 Probanden

Für die Experimente wurden Datensätze von 18 Epilepsiepatienten, sowie 19 gesunden Kontrollpersonen akquiriert. Ein wesentliches Kriterium bei den ausgewählten Epilepsiepatienten ist die Läsionsfreiheit im klinischen MRT-Protokoll.

Alle Datensätze wurden nach ausführlicher Aufklärung der beteiligten Personen und deren Einverständnis in diese Studie verwendet. Ein Beispiel für einen FA-Bilddatensatz sehen wir in Abbildung 2.1.

#### 2.1.2 Akquisition von Daten

Unsere Datensätze wurden an einem 3T GE Signa HDx MRT-Scanner erhoben, die DTI Sequenz bestand aus einem nicht-diffusions-gewichteten Bild ( $b_0$ -Bild), sowie diffusionsgewichteten Aufnahmen in 64 Richtungen mit einem  $b$ -Wert von  $1000 \text{ s/mm}^2$ . Die übrigen Akquisitionsparameter waren: Schichtdicke 2,4 mm, TR 16000ms, TE 90,2ms, Flipwinkel

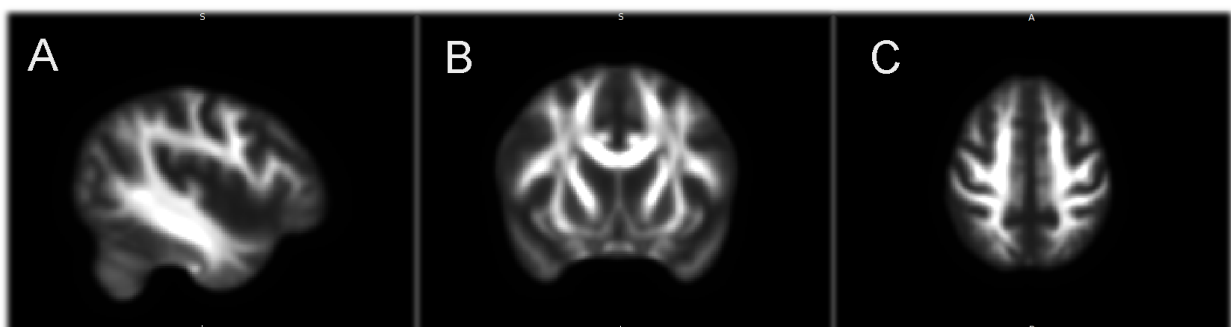


Abb. 2.1: Beispiel eines normalisierten FA-Bilddatensatzes aus unserer Patientengruppe. Grafik A ist eine Schicht in der Sagittalebene, Grafik B in der Frontalebene, Grafik C in der Transversalebene.

90°.

### 2.1.3 Erstbearbeitung von Daten

Allen DTI-Datensätzen wurden vor der Durchführung der Experimente einige Bearbeitungsschritte mithilfe der FSL-Software unterzogen. Diese Schritte gehören bei den meisten DTI-Studien zum Standardbearbeitungsprozess, nämlich: Korrektur der Wirbelströme, Korrektur für Bewegungsartefakte, Segmentierung, Anpassung der Tensoren pro Voxel, und Erstellung der FA-Bilddatensätze. Hierfür wurde aus dem Softwarepaket von FSL die Funktion „dtifit“ verwendet. Diese FA-Bilddatensätze wurden für die Registrierung auf ein standardisiertes Template verwendet.

### 2.1.4 Registrierungsvorlage

Die zwei am häufigsten angewandten Methoden sind gruppenspezifische Templates sowie standardisierte Templates. Für FA-Bilddatensätze existiert im FSL-Softwarepaket ein frei verfügbares, standardisiertes Template, genannt FMRIB58\_FA. [19] Dieses Template ist durch die Co-Registrierung und Mittelung von 58 gesunden Probanden im Alter von 20-50 Jahren entstanden. Ein Vorteil dieses Templates ist die anatomische Übereinstimmung mit dem T1-gewichteten MNI152 Standardbild. Für unsere Experimente wurden die Intensitätswerte des FMRIB58-Templates in einer einfachen mathematischen Rechschrift durch 10000 geteilt, um den üblichen Intensitätsbereich von 0 bis 1 darzustellen. Das resultierende Template wurde in all unseren Versuchen verwendet.

## 2.2 Registrierungsparameter: Allgemeine Grundlagen

### 2.2.1 Transformationsmodell

Die Wahl des Transformationsalgorithmus bestimmt das Transformationsmodell. Wichtig ist dabei die lineare von der nicht linearen Registrierung zu unterscheiden, mehr dazu finden Sie in Kapitel 1.5.2. Manche Registrierungsalgorithmen bieten verschiedene Modelle an, z.B. bei FSL. Hier folgt in der zweiteiligen Registrierung eine nicht lineare Transformation (FNIRT) auf eine affine Transformation (FLIRT).

Die affine Transformation verfügt über 12 Freiheitsgrade, komplexere Transformationen verfügen über weitaus mehr, bis zu Millionen an Freiheitsgraden. Das Transformationsmodell bei FSLs FNIRT sind kubische B-Splines, bei SPMs Normalise eine diskrete Cosinus-Transformation und bei ANTs SyN ein bidirektionaler Diffeomorphismus.

### 2.2.2 Ähnlichkeitsmaß

Ein Ähnlichkeitsmaß (engl.: cost function, similarity metric) ist ein Gütekriterium, das als numerisches Maß für die Qualität der Registrierung dient. Die Funktion des Ähnlichkeitsmaßes besteht darin, den iterativen Prozess zu steuern und abubrechen, sobald das

Ähnlichkeitsmaß beim globalen Maximum konvergiert. Siehe hierzu Abbildung 1.4. Die relevantesten Ähnlichkeitsmaße sind folgende:

1. MSQ: Summe der quadratischen Intensitätsdifferenzen. Das Ähnlichkeitsmaß MSQ eignet sich insbesondere für die monomodale Registrierung (z.B. CT zu CT, MRT zu MRT, usw.). MSQ setzt absolute Voxelwerte ein, dementsprechend müssen die Intensitätsbereiche der Datensätze von vergleichbarer Spannbreite sein. Bei multimodaler Bildgebung spiegeln die Voxelwerte inhärent unterschiedliche Qualitäten wider, sodass MSQ sich für die multimodale Registrierung weniger eignet. Das MSQ-Ähnlichkeitsmaß wird anhand folgender Formel berechnet:

$$MQ(A, B) = \sqrt{\sum_{i,j \in S} (a_i - b_j)^2}$$

$MQ(A, B)$ : Funktion der Summe der quadratischen Intensitätsdifferenzen,  $i, j$ : entsprechende Voxel der Bilddatensätze ( $A$  und  $B$ ),  $S$ : Definitionsbereich der Bilddatensätze. [43]

2. Kreuzkorrelation (engl.: cross-correlation, CC): die Kreuzkorrelation wird folgendermaßen definiert:

$$CC(x) = \frac{\sum_i ((I(x_i) - \mu_{I(x)}) (J(x_i) - \mu_{J(x)}))^2}{\sum_i (I(x_i) - \mu_{I(x)})^2 \sum_i (J(x_i) - \mu_{J(x)})^2}$$

$CC(x)$  steht für die Kreuzkorrelationsfunktion für ein Areal, in dessen Zentrum  $x$  steht. Der Radius von diesem Areal wird von den Maßparametern der Kreuzkorrelation bestimmt,  $\mu$  ist der Mittelwert von den  $x$ -Werten dieses Areals. Im Nenner sieht man die Standardabweichung der zwei Variablen. Die Kreuzkorrelation wird ähnlich wie das MSQ-Ähnlichkeitsmaß häufig für monomodale Registrierung eingesetzt. Eine Variante davon ist die normalisierte Kreuzkorrelation (engl.: normalized cross-correlation, NCC). Diese wird ebenfalls bei der monomodalen Registrierung zwischen Bildern mit unterschiedlichen Intensitäten, jedoch mit gleichen inhärenten Eigenschaften, eingesetzt. Ein Kreuzkorrelationswert von 1 zeigt eine perfekte Korrelation.

3. Gegenseitige Information (engl.: mutual information, MI): das MI-Ähnlichkeitsmaß misst die Abhängigkeit zweier Variablen. Mutual information wird durch folgende Formel definiert:

$$MI(X; Y) = \mathcal{H}(X) + \mathcal{H}(Y) - \mathcal{H}(X; Y)$$

$MI(X, Y)$  repräsentiert die Funktion „mutual information“ für die Variablen  $X$  und  $Y$ .  $\mathcal{H}$  ist die Shannon Entropie, definiert als:

$$\mathcal{H}(X) = - \sum_{x_i \in \Omega_X} \log[P(X = x_i)] \cdot P(X = x_i)$$

$\mathcal{H}(X)$  ist die Entropie des Bildes  $X$ . Hier ist die Summe des Produkts von  $P(X = x_i)$  und dem Logarithmus davon.  $P(X = x_i)$  steht für die Wahrscheinlichkeit, dass ein Voxel in Bild  $X$  den Wert  $x_i$  besitzt.

$$\mathcal{H}(X;Y) = - \sum_{x_i \in \Omega_X} \sum_{y_i \in \Omega_Y} \log[P(X = x_i, Y = y_i)] \cdot P(X = x_i, Y = y_i)$$

$\mathcal{H}(X;Y)$  ist die gemeinsame Entropie von Bild  $X$  und Bild  $Y$ . Die Entropie ist am höchsten, wenn die Registrierung schlecht gelaufen ist. Umgekehrt gilt, dass die Minimierung der Entropie einen höheren Wert des MI-Maßes bedeutet. Also wird eine Maximierung des MI-Maßes angestrebt. Die Formel dazu ist folgendermaßen definiert:

$$MI(X;Y) = \mathcal{H}(X) + \mathcal{H}(Y) - \mathcal{H}(X;Y) \stackrel{!}{=} \max$$

Eine Variante von MI ist die normalisierte MI. MI wird häufig bei multimodaler Registrierung verwendet.

### 2.2.3 Regularisierung

Diese Funktion versucht einen Kompromiss zwischen dem errechneten Ähnlichkeitsmaß und der Plausibilität der Transformation zu finden. Zu starke raue Deformationen werden bestraft, um die „Glattheit“ der räumlichen Transformation sicherzustellen. In dieser Studie wird die Regularisierung mithilfe von der Funktion „bending energy“ sichergestellt. Der Regularisierungsgrad wird als „Lambda“ angegeben. In SPM existiert eine ähnliche Funktion, genannt „bending energy“. In ANTs wird die Regularisierung durch eine Gauß'sche Glättung des Geschwindigkeitsfeldes ggf. auch des Deformationsfeldes bestimmt. Diesen Parameter kann man über die Gauß'sche Regularisierung ebenfalls modifizieren. [3] [51]

### 2.2.4 Subsampling

Beim Subsampling erfolgt der Registrierungsprozess über mehrere Zwischenschritte mit unterschiedlicher räumlicher Auflösung. Auf der ersten Ebene erfolgt die Registrierung mit einer niedrigen Auflösung, z.B. wird nur jeder vierte Voxel des Datensatzes in der Berechnung berücksichtigt (je nach Faktor des Subsampling-Schemas). Aufbauend auf den Transformationsfeldern des ersten Schrittes wird im nächsten Schritt eine höhere Auflösung verwendet und so weiter bis zur höchsten Auflösung. In FSLs FNIRT wird diese Methode auf vier Ebenen eingesetzt, in ANTs SyN auf drei Ebenen.

### 2.2.5 Glättung

Das Ziel der Glättung (engl.: smoothing) ist die Reduktion des Bildrauschens und somit die Erhöhung des Signal-Rauschen-Verhältnisses. Eines der häufigsten Modelle der Glättung

basiert auf der Gauß'schen Verteilung. Die Kehrseite einer zu starken Glättung ist der Verlust von Bildkontrast sowie individueller Informationen (z.B. anatomischer Details).

### 2.2.6 Warp resolution/Frequency cutoff/ Gradient-descent step-size

Die Auflösung der Spline-Funktionen wird durch den Parameter „warp resolution“ beeinflusst. FSL verwendet kubische B-Spline-Funktionen. Bei SPM beeinflusst der Parameter „frequency cutoff“ die Periode der Kosinusbasisfunktion (in Millimeter). Bei kleinerem „cutoff“ entsteht eine höhere Basisfunktionsanzahl. Das Pendant in ANTs stellt die Funktion „step-size of gradient-descent“ dar.

### 2.2.7 Maximale Iterationszahl

Der Registrierungsprozess ist im Grunde genommen ein iterativer Prozess, eine schematische Darstellung dazu sehen wir in Abbildung 1.4. Die Optimierungsschleife ist durch die maximale Anzahl von Iterationen begrenzt. Daraus folgt, dass eine höhere maximale Anzahl der Iterationen eine höhere Rechenkapazität sowie größere Zeitspanne in Anspruch nimmt. Dennoch kann der Algorithmus nach einer bestimmten Transformation die Optimierungsschleife abbrechen, bevor die maximale Anzahl an Iterationen ausgeschöpft ist. Das ist der Fall sobald eine Konvergenz beim globalen Maximum erreicht wird, basierend auf den Ergebnissen des Ähnlichkeitsmaßes. Für eine Konvergenz ist ein Konvergenzkriterium nötig, und wird vom Algorithmus bestimmt.

## 2.3 Normalisierungsparameter: fallspezifische Parameter

### 2.3.1 FSLs FNIRT

FSL steht für FMRIB Software Library (FSL), und wurde vom Oxford Centre for Functional MRI of the Brain (FMRIB) herausgegeben. FSL verwendet für die Registrierung eine zweistufige Transformation. Als erster Schritt ist die lineare oder affine Registrierung mit Hilfe von „FLIRT“ (FLIRT: FMRIB's Linear Image Registration Tool). Der zweite Schritt besteht aus einer nicht-linearen Registrierung und wird als FNIRT, FMRIB's Optimised Nonlinear Deformation Tool, bezeichnet. In unseren Experimenten haben wir im ersten Schritt, FLIRT, eine Probanden-spezifische, auf Hirngewebe begrenzte Maske eingesetzt. Zudem wurde die Maske um 8 mm geschrumpft. Die weiteren verwendeten Parameter sind in Tabelle 2.1 aufgelistet. F0 ist die Registrierungsversion mit Standardeinstellungen. F1 ist eine Version mit lediglich einer höheren Anzahl an Iterationen (5,5,15,50 statt 5,5,5,5). Die weiteren Parameter sind gleich. F2 und F3 sind optimierte Versionen. Bei Version F2 sehen wir eine Reduktion des Subsamplings von 8,4,2,2 auf 8,4,2,1, eine Reduktion des Smoothing FWHM (in) von 12,6,2,2 auf 8,4,2,1 mm, sowie des Smoothing FWHM (out)

von 12,6,2,2 auf 8,4,2,0 mm. Zudem kam eine Reduktion der Regularisierung im letzten Schritt von 30 auf 15, und eine Reduktion der warp resolution von 10,10,10 auf 5,5,5. Bei Version F3 kam eine weitere Reduktion der Regularisierung beim letzten Schritt von 15 auf 10 hinzu.

### 2.3.2 SPM

SPM steht für Statistical Parametric Mapping, und wurde von Mitarbeitern des Wellcome Department of Cognitive Neurology an der University College London entwickelt. Die verwendete Registrierungsmethode unter SPM läuft unter dem Namen „Normalise“, die entsprechenden Parameter sind in Tabelle 2.2 aufgelistet. Ähnlich wie bei FSL ist bei der SPM Version S0 eine Registrierung mit den Standardeinstellungen. Version S1 enthält eine Erhöhung der maximalen Anzahl an Iterationen von 16 auf 128. Version S2 und S3 sind optimierte Versionen. Bei Version S2 wurde eine Reduktion des Smoothing des Quellenbildes FWHM von 8 mm auf 5 mm, sowie der frequency cut-off von 25 auf 12 mm unternommen. Die Regularisierung wurde von 1 auf 0,3 reduziert, die affine Regularisierung wurde aufgehoben. Bei Version S3 reduzierten wir ebenfalls die Regularisierung von 0,3 auf 0,1.

### 2.3.3 ANTs

ANTs, Advanced Normalization Tools, an der University of Pennsylvania entwickelt, setzt „SyN“ als Transformationsalgorithmus ein. SyN ist kurz für Symmetric Normalization. Hier finden wir die entsprechenden Parametereinstellungen in Tabelle 2.3.

Version A0 steht für die Registrierung mit Standardeinstellungen, ähnlich wie bei FSL und SPM. A1 ist eine Version mit einer höheren Anzahl an Iterationen (von 30x90x20 auf 30x90x150). A2 und A3 sind optimierte Versionen. Bei Version A2 wurde das Ähnlichkeitsmaß von CC (Kreuzkorrelation) auf MSQ (Summe der quadratischen Intensitätsdifferenzen) umgestellt. Bei den Parametern des Ähnlichkeitsmaßes wurden die Parameter von 1,4 auf 1,0 umgestellt.

Bei Version A3 wurde bei der Transformation die Funktion step-size of gradient-descent von 0,25 auf 0,5 erhöht.

	F0	F1	F2	F3
Subsampling	8,4,2,2	8,4,2,2	8,4,2,1	8,4,2,1
Maximale Anzahl an Iterationen	5,5,5,5	5,5,15,50	5,5,15,50	5,5,15,50
Smoothing FWHM (in) - (in mm)	12,6,2,2	12,6,2,2	8,4,2,1	8,4,2,1
Smoothing FWHM (out) - (in mm)	12,6,2,2	12,6,2,2	8,4,2,0	8,4,2,0
Regularisierung ( $\lambda$ )	300,75,30,30	300,75,30,30	300,75,30,15	300,75,30,10
Warp resolution (in mm)	10,10,10	10,10,10	5,5,5	5,5,5

Tabelle 2.1: Eingesetzte Parametereinstellungen beim Registrierungsprozess mit FSLs Funktion FNIRT.

	S0	S1	S2	S3
Smoothing des Quellenbildes FWHM (in mm)	8	8	5	5
Frequency cutoff (in mm)	25	25	12	12
Maximale Anzahl an Iterationen	16	128	128	128
Regularisierung ( $\lambda$ )	1	1	0,3	0,1
Affine Regularisierung	Ja	Ja	keine affine Regularisierung	keine affine Regularisierung

Tabelle 2.2: Eingesetzte Parametereinstellungen beim Registrierungsprozess mit SPMs Funktion Normalise.

	A0	A1	A2	A3
Ähnlichkeitsmaß	CC	CC	MSQ	MSQ
Parameter des Ähnlichkeitsmaßes	1,4	1,4	1,0	1,0
Transformation mit step-size of gradient-descent	SyN[0,25]	SyN[0,25]	SyN[0,25]	SyN[0,5]
Gauß'sche Glättung der Transformation	[3,0]	[3,0]	[3,0]	[3,0]
Maximale Anzahl an Iterationen	30x90x20	30x90x150	30x90x150	30x90x150

Tabelle 2.3: Eingesetzte Parametereinstellungen beim Registrierungsprozess mit ANTs Funktion SyN.

### 2.3.4 Registrierungsalgorithmen

In Tabelle 2.4 fassen wir die in dieser Studie verwendeten Registrierungsalgorithmen mit dem entsprechenden Deformationsmodell, Regularisierungsmodell, Ähnlichkeitsmaß und Freiheitsgraden zusammen.

Software	FSL	FSL	SPM5	ANTs
Algorithmus	FLIRT	FNIRT	Normalise	SyN
Regularisierung		Biegeenergie	Biegeenergie	Gauß'sche Glättung des Geschwindigkeitsfeldes
DoF	6,7,9, oder 12	30 k	1 k	28 M
S	CR	SSD	SSD	CC
Interpolation	Nearest Neighbor, B-Spline, Sinc-Gruppe	Trilinear, Nearest Neighbor, B-Spline	Bilinear, Nearest Neighbor, B-Spline	Linear, Nearest Neighbor, MultiLabel, Gaussian, B-Spline, Sinc-Gruppe

Tabelle 2.4: In dieser Tabelle sind die Software-Algorithmen, Regularisierung, Freiheitsgrade (Degrees of Freedom, DoF), Ähnlichkeitsmaße (Similarity metric, S) und Interpolationsmethode aufgelistet.

CR = correlation ratio (Korrelationsratio), SSD = sum of squared differences (Summe der quadratischen Intensitätsdifferenzen), CC = cross-correlation (Kreuzkorrelation).

Quellen: [20, 7, 4, 32] sowie Handbücher für SPM und ANTs [56] [6]



## 2.4 Evaluation von Normalisierungsparametern

Zu den qualitativen Evaluationsmethoden zählen die visuelle Inspektion, Isolinienüberlagerung, Gesamtdurchschnittsbilder, und die räumliche Verteilung der Normalisierungsgenauigkeit. Zu den quantitativen Evaluationsmethoden zählen die gewichteten Absolutdifferenzen, die Kreuzkorrelation, sowie die Berechnungszeit.

### 2.4.1 Visuelle Inspektion

Als initialer Schritt in der Evaluation unserer Experimente wurden die Ergebnisse visuell überprüft. Die Bilder wurden von zwei verschiedenen Betrachtern inspiziert, hier konnte man auf den ersten Blick Einschätzung bezüglich der groben Genauigkeit gewinnen. Fehlgeschlagene Registrierungen wurden an dieser Stelle eliminiert.

### 2.4.2 Isolinienüberlagerung

Eine Isolinie ist eine Linie entlang bestimmter Pixelwerte (vgl. Höhenlinien auf topographischen Landkarten), die eine Kontur markiert. Durch die Überlagerung von zwei verschiedenen FA-Bilddatensätzen, dem Quellenbild und dem Template (FMRIB58), konnten wir durch den Einsatz von Isolinien Unterschiede bei der Registrierungsgenauigkeit direkt erfassen. Als Beispiel hierfür siehe bitte Abbildung 2.2. Beispiele aus der Literatur für die Verwendung von Isolinien finden wir in ([37, 13]).

### 2.4.3 Gewichtete Absolutdifferenzen

Für einen direkten Vergleich der Intensitätsdifferenzen der FA-Bilddatensätze setzten wir die Methode „gewichtete Absolutdifferenzen“ ein. Hier haben wir für jeden Proband die Absolutdifferenz jedes einzelnen Voxels in Bezug auf das FA-Template berechnet. Im zweiten Schritt wurde zur stärkeren Gewichtung der Areale mit hohen FA-Werten die Absolutdifferenzen mit den Werten des FA-Templates multipliziert. Danach wurde durch Mittelung der Differenzbilder aller Probanden das Durchschnittsbild für jede Normalisierungsmethode errechnet. Zudem haben wir, um den Effekt von MRT-Artefakten auf die Ergebnisse zu minimieren, eine spezifische Maske erstellt. Diese Maske dient dazu, besonders artefaktanfällige Areale aus der Berechnung auszuschließen (wie z.B. im Bereich der Schädelbasis).

Ähnliche Methoden findet man in der Literatur, Beispiele hierfür sind die Methode der kleinsten Quadrate „sum of squared residuals“ ([61]), Varianzanalyse ([31]), Minimierung der Hausdorff'schen Distanz ([33]).

### 2.4.4 Kreuzkorrelation

Die Kreuzkorrelation wird zwischen 0 und 1 normalisiert und wird oberhalb von 0,7 als „akzeptabel“ anerkannt [12]. Ähnlich wie in der oberen Methode wurde hier auch vor der Berechnung der Kreuzkorrelationswerte eine Maske eingesetzt. Die Funktion dieser Maske

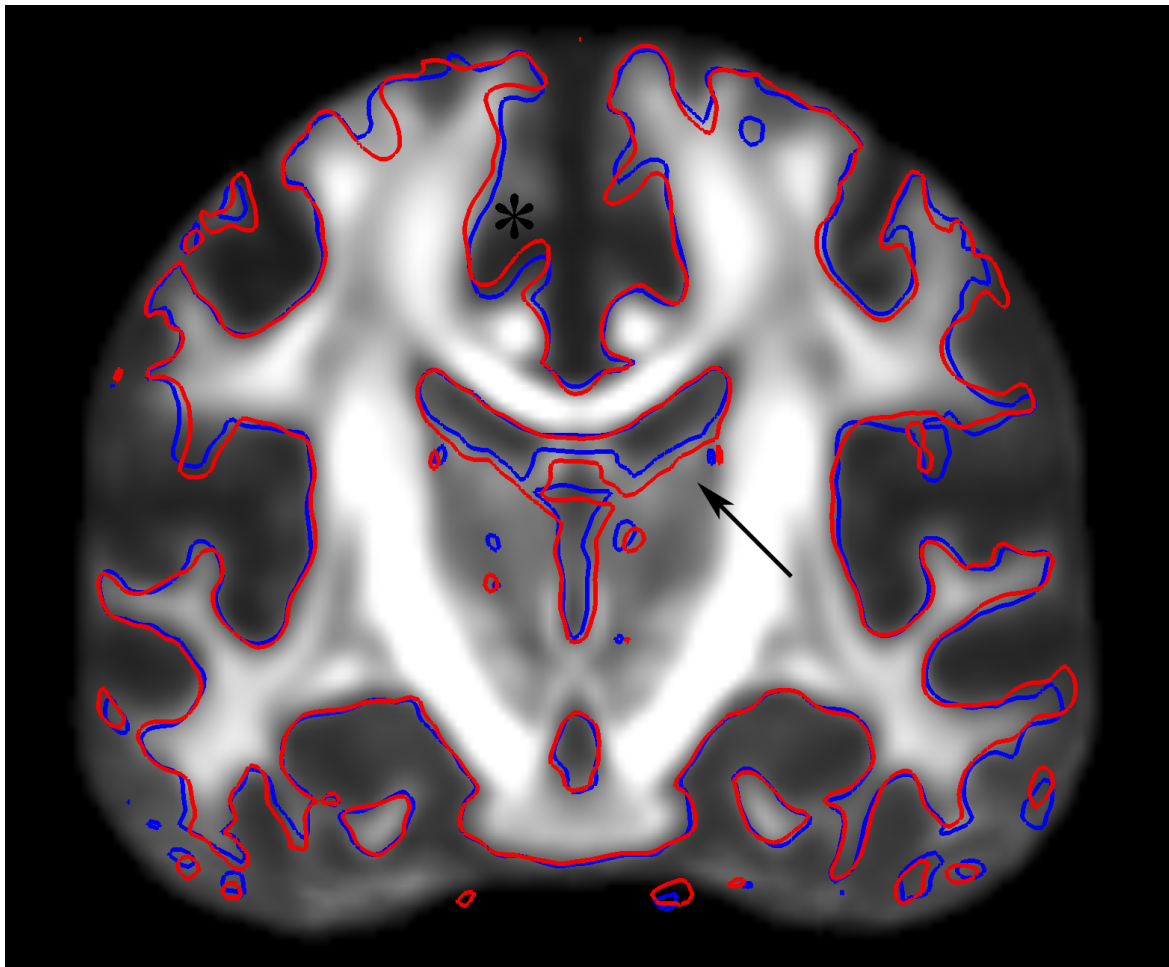


Abb. 2.2: Isolinienüberlagerung von zwei unterschiedlichen Registrierungen mit dem Template. Die rote Linie kennzeichnet die Kontur einer Registrierung eines Probanden mittels Version F0 von FSL, die blaue Linie im Gegensatz dazu die Kontur der Registrierung mittels Version F3 von FSL (siehe Tabelle 2.1). An mehreren Stellen sind die Unterschiede der beiden Konturen gut erkennbar, als Beispiel hierfür siehe bitte die Kontur der Seitenventrikel (Pfeil) sowie die Gegend um die corona radiata (Stern). An diesen beiden exemplarischen Stellen können wir den Verlauf der blauen Isolinie mit dem Verlauf der roten Isolinie vergleichen. Die blaue Linie weist insgesamt eine höhere Passgenauigkeit auf, die rote Linie im Gegenteil mehr Fehler.

besteht in der Reduktion des Einflusses von artefaktanfälligen, peripheren Voxeln, die das Gehirn nicht betreffen.

#### 2.4.5 Gesamtdurchschnittsbilder

Als „Gesamtdurchschnittsbild“ bezeichnen wir das Resultat der Ermittlung eines Gesamtdurchschnitts der Bilddatensätze. Hierfür haben wir die Registrierungsergebnisse sämtlicher Probanden summiert und deren Mittelwert für jede Registrierungsmethode mit Standardparametern berechnet. Somit entsteht ein direkter, visueller Eindruck von den Nor-

malisierungsergebnissen der Standardeinstellungen der Methoden FSL, SPM, ANTs.

### **2.4.6 Berechnungszeit**

Für jede Version der drei Registrierungsmethoden haben wir die durchschnittliche Rechenzeit ermittelt.

### **2.4.7 Räumliche Verteilung der Normalisierungsgenauigkeit**

Eine weitere visuelle Stütze zur Beurteilung der Registrierungsqualität ist die räumliche Verteilung der Normalisierungsgenauigkeit: Die Bilddatensätze der Absolutdifferenzen wurden durch das FMRIB58-Template geteilt. Durch Addition und Ermittlung des Mittelwertes entsteht eine Verteilungskarte der prozentualen Abweichungen vom FA-Wert des Templates.



# Kapitel 3

## Ergebnisse

Für die Registrierungsparameter siehe bitte Tabelle 2.1, Tabelle 2.2, Tabelle 2.3.

### 3.1 Visuelle Inspektion

Mit Hilfe der visuellen Inspektion konnten wir grobe Fehler der Registrierung schnell feststellen, ebenfalls wie starke Artefakte/Verzerrungen. Des Weiteren konnten wir mittels der visuellen Inspektion die anatomische Plausibilität prüfen und „glaubwürdige“ Ergebnisse anerkennen. Als Beispiel hierfür siehe bitte Abbildung 3.1.

### 3.2 Isolinienüberlagerung

Abbildung 3.2 zeigt eine Überlagerung der blauen und roten Isolinien der Registrierungen eines Probanden mit dem Template. Die rote Linie kennzeichnet die Kontur des Registrierungsergebnisses bei Registrierung mit Standardeinstellungen, die blaue Linie die Kontur des Registrierungsergebnisses bei optimalen Einstellungen. Bei genauerer Betrachtung der zwei Isolinien sehen wir häufigere Fehler bei der roten Linie als bei der blauen. Das gilt auch für die ANTs Version A2 und A0, trotz der minimal visuell feststellbaren Unterschiede. Im Gegensatz dazu zeigen sich die größten Unterschiede in den SPM-Versionen S0 und S3.

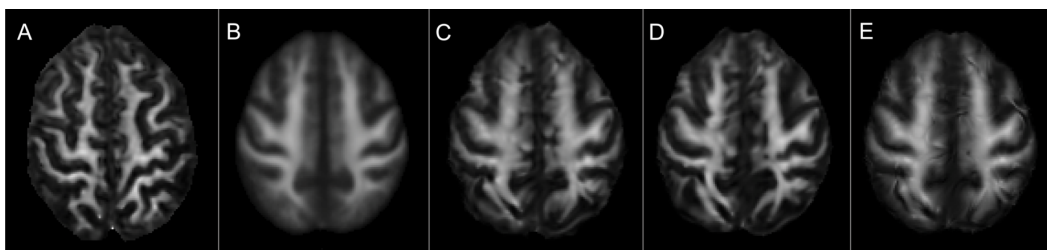


Abb. 3.1: Ein Beispiel der Normalisierungsergebnisse anhand eines einzelnen Probanden. Von links nach rechts: Original (A), das MNI152-Template (B), FSL F3 (C), SPM S3 (D), ANTs A2 (E).

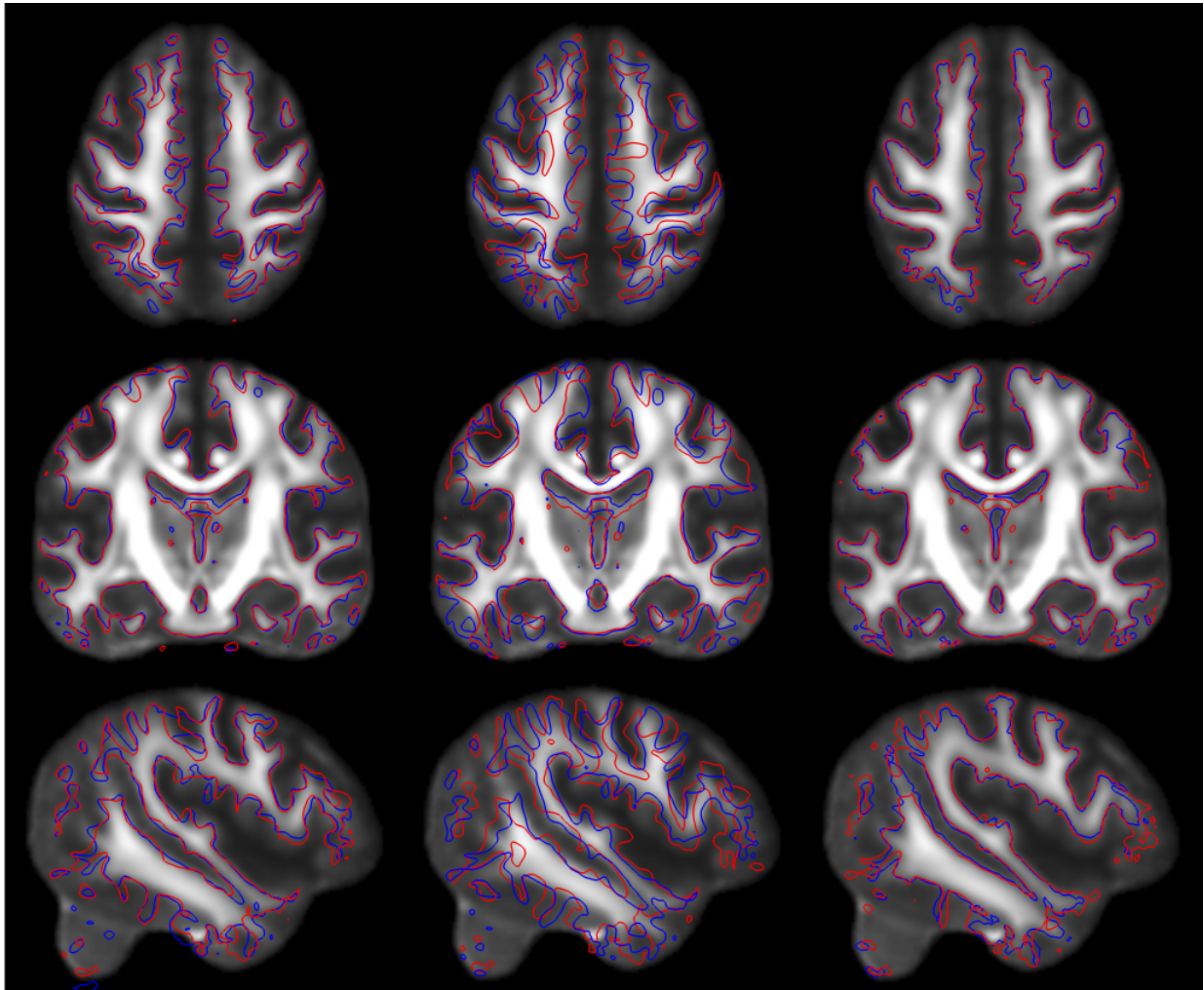


Abb. 3.2: Von links nach rechts: FSL: F0 (rot) F3 (blau), SPM: S0 (rot) S3 (blau), ANTs: A0 (rot) A2 (blau). Die rote Linie kennzeichnet die Kontur der primären Version mit Standardeinstellung, die blaue Linie kennzeichnet die Kontur der optimierten Version. Man beachte die höhere Präzision bei der Überlappung zwischen der blauen Isolinie (der optimierten Version entsprechend) und der Template-Kontur.

### 3.3 Gewichtete Absolutdifferenzen

Die Bandbreite der gewichteten Absolutdifferenzen erstreckt sich bei FSL von 0,047 bis 0,037, in SPM von 0,07 bis 0,055 und in ANTs von 0,035 bis 0,029. Ein niedriger Wert der gewichteten Absolutdifferenzen korreliert mit höherer Übereinstimmung zwischen registriertem FA-Bilddatensatz und Template. Die Ergebnisse sind in Abbildung 3.3, sowie in Tabelle 3.1, Tabelle 3.2, und Tabelle 3.3 dargestellt.

### 3.4 Kreuzkorrelation

Die Kreuzkorrelationswerte erstrecken sich bei FSL von 0,903 bis 0,94, in SPM von 0,788 bis 0,877 und in ANTs von 0,953 bis 0,976. Ein Wert von 1 entspricht einer perfekten Kreuzkorrelation. Wir sehen in Abbildung 3.3 eine Darstellung der Kreuzkorrelationswerte gemeinsam mit den gewichteten Absolutdifferenzen zum direkten Vergleich. In Tabelle 3.1, Tabelle 3.2, und Tabelle 3.3 sehen wir die Darstellung der Mittelwerte der Kreuzkorrelationswerte, deren Standardabweichung, sowie die Mittelwerte der gewichteten Absolutdifferenzen, deren Standardabweichung und die entsprechende Registrierungsversion von FSL, SPM und ANTs.

	<b>F0</b>	<b>F1</b>	<b>F2</b>	<b>F3</b>
<b>Kreuzkorrelation</b>				
Mittelwert	0,9026	0,9064	0,9328	0,9399
Standardabweichung	0,0135	0,0118	0,0095	0,0087
<b>Gewichtete Absolutdifferenzen</b>				
Mittelwert	0,0472	0,0459	0,0392	0,0368
Standardabweichung	0,0054	0,0046	0,0051	0,0054

Tabelle 3.1: Ergebnisse der Kreuzkorrelation und der gewichteten Absolutdifferenzen bei FSL. Den höchsten Mittelwert der Kreuzkorrelation sowie den niedrigsten Mittelwert der gewichteten Absolutdifferenzen erzielte die FSL Version F3.

	<b>S0</b>	<b>S1</b>	<b>S2</b>	<b>S3</b>
<b>Kreuzkorrelation</b>				
Mittelwert	0,7880	0,7880	0,8695	0,8772
Standardabweichung	0,0264	0,0264	0,0164	0,0145
<b>Gewichtete Absolutdifferenzen</b>				
Mittelwert	0,0701	0,0701	0,0549	0,0534
Standardabweichung	0,0062	0,0062	0,0060	0,0061

Tabelle 3.2: Ergebnisse der Kreuzkorrelation und der gewichteten Absolutdifferenzen bei SPM. Hier erzielte die SPM Version S3 den höchsten Mittelwert der Kreuzkorrelation und den niedrigsten Mittelwert der gewichteten Absolutdifferenzen.

	<b>A0</b>	<b>A1</b>	<b>A2</b>	<b>A3</b>
<b>Kreuzkorrelation</b>				
Mittelwert	0,9526	0,9557	0,9764	0,9757
Standardabweichung	0,0076	0,0069	0,0049	0,0044
<b>Gewichtete Absolutdifferenzen</b>				
Mittelwert	0,0352	0,0349	0,0292	0,0302
Standardabweichung	0,0048	0,0049	0,0065	0,0065

Tabelle 3.3: Ergebnisse der Kreuzkorrelation und der gewichteten Absolutdifferenzen bei ANTs. Die ANTs Version A2 erzielte den höchsten Mittelwert der Kreuzkorrelation sowie den niedrigsten Mittelwert der gewichteten Absolutdifferenzen.

### 3.5 Gesamtdurchschnittsbilder

In Abbildung 3.4 sind die Gesamtdurchschnittsbilder der Standardeinstellungen der jeweiligen Software von FSL, SPM, ANTs zu sehen.

### 3.6 Berechnungszeit

Die kürzeste Normalisierungsmethode nahm 20 Sekunden in Anspruch, die längste erstreckte sich über bis zu zehn Stunden pro Datensatz. Die Ergebnisse sind in Tabelle 3.4 dargestellt.

### 3.7 Räumliche Verteilung der Normalisierungsgenauigkeit

In Abbildung 3.5 ist die durchschnittliche relative Abweichung der FSL-, SPM- und ANTs-Gruppensatzes graphisch dargestellt. Diese Abbildungen wurden berechnet, um die Abweichungswerte in Bezug aufs Template visuell darzustellen. Vereinfacht gesagt stehen hellere Areale für Areale mit höheren Abweichungen vom Template. Dunklere weisen umgekehrt geringere Abweichungen vom Template auf. Für alle drei Methoden gilt, periphere Areale zeigen sich anfälliger für Normalisierungsfehler.

Im speziellen Fall von ANTs zeigt sich die Deformation in den peripheren Arealen besonders fehlerhaft. Hier ist ein deutlicher Kontrast zwischen den Nervenbahnen mit hohen FA-Werten und den umgebenden Arealen zu beachten. Andererseits zeigen FSLs Normalisierungsergebnisse eine eher homogenere Natur. SPM scheint hier keine besonderen Vorteile zu bieten.



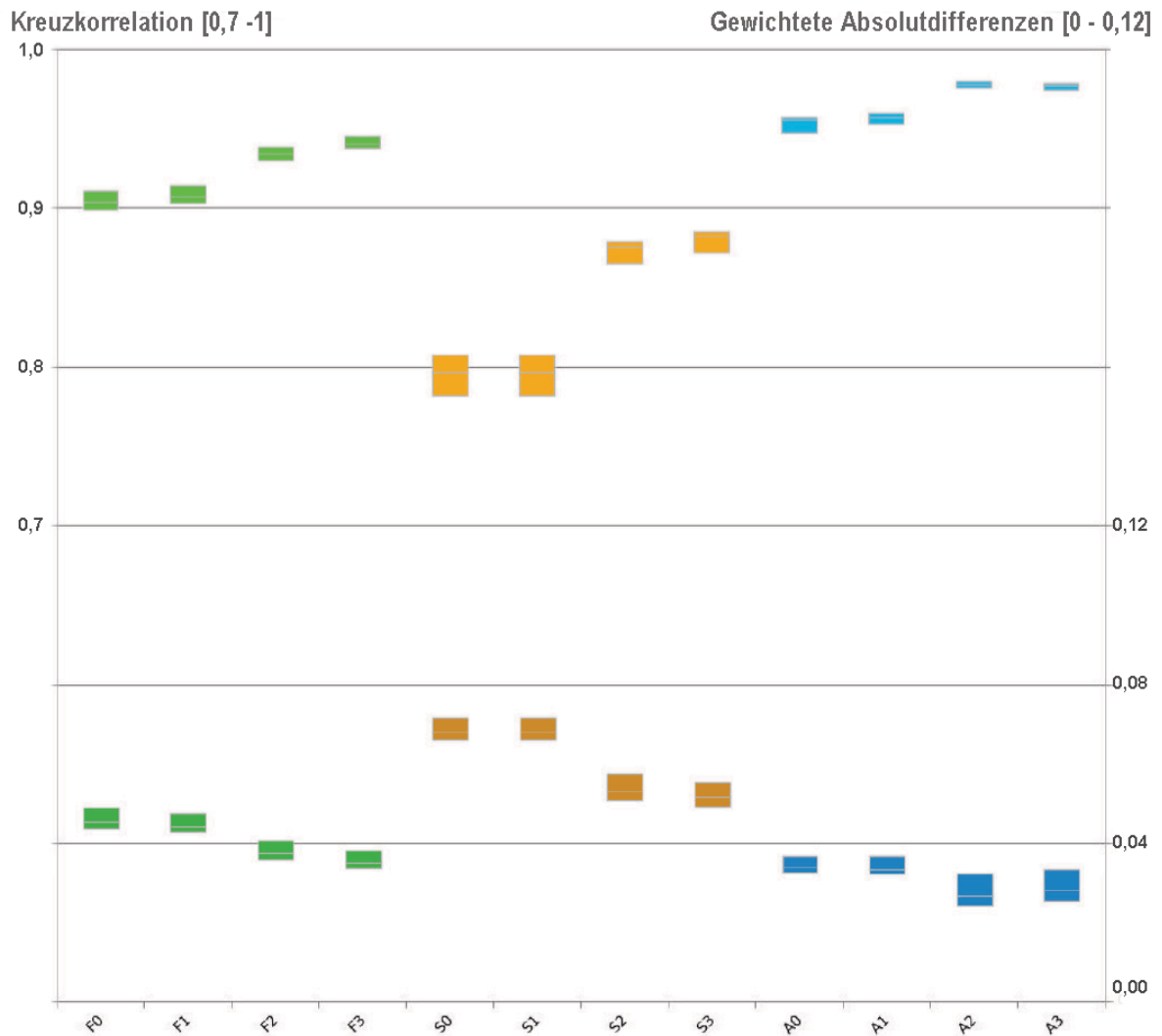


Abb. 3.3: Boxplot-Darstellung der Kreuzkorrelationswerte (obere Gruppe, linke Y-Achse) neben den gewichteten Absolutdifferenzen (untere Gruppe, rechte Y-Achse). Die Kästchen repräsentieren den Interquartilsabstand, der untere Rand vom Kästchen stellt das erste Quartil dar, der obere Rand vom Kästchen das dritte Quartil, und die horizontale Linie in den Kästchen den Median. Die FSL-Versionen sind in grün gekennzeichnet, die SPM-Versionen in orange, und die ANTs-Versionen in blau. Man beachte die Korrelation zwischen niedrigeren Absolutdifferenzwerten und höheren Kreuzkorrelationswerten.

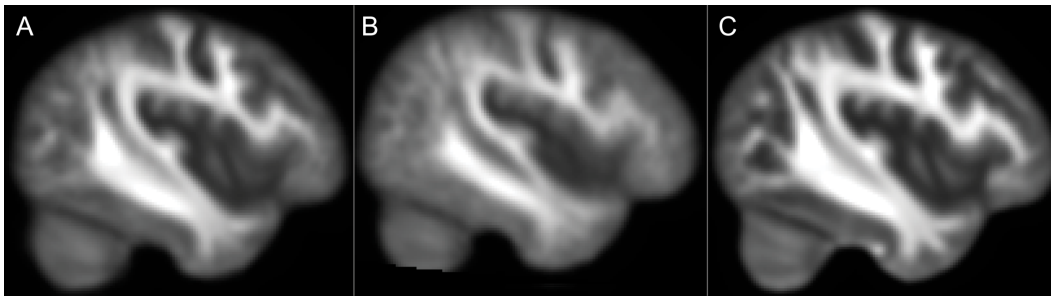


Abb. 3.4: Gesamtdurchschnittsbilder von FSL-F0 (A), SPM-S0 (B) und ANTs-A0 (C). Die resultierenden Bilder vermitteln einen visuellen Eindruck der Registrierungsqualität des Gesamtkollektivs. Man beachte den höheren Kontrast, Konturenschärfe, sowie klarere Abgrenzung der Gyri und Sulci in der Abbildung von A0 im Gruppenvergleich.

Versionen	FSL	SPM	ANTs
F0, S0, A0	3,48	0,21	51,26
F1, S1, A1	38,86	0,83	110,42
F2, S2, A2	526,69	50,32	116,53
F3, S3, A3	559,94	171,05	152,16

Tabelle 3.4: Berechnungszeiten: Mittelwerte der Zeitspannen in Minuten der jeweiligen Versionen pro Normalisierungsprozess.

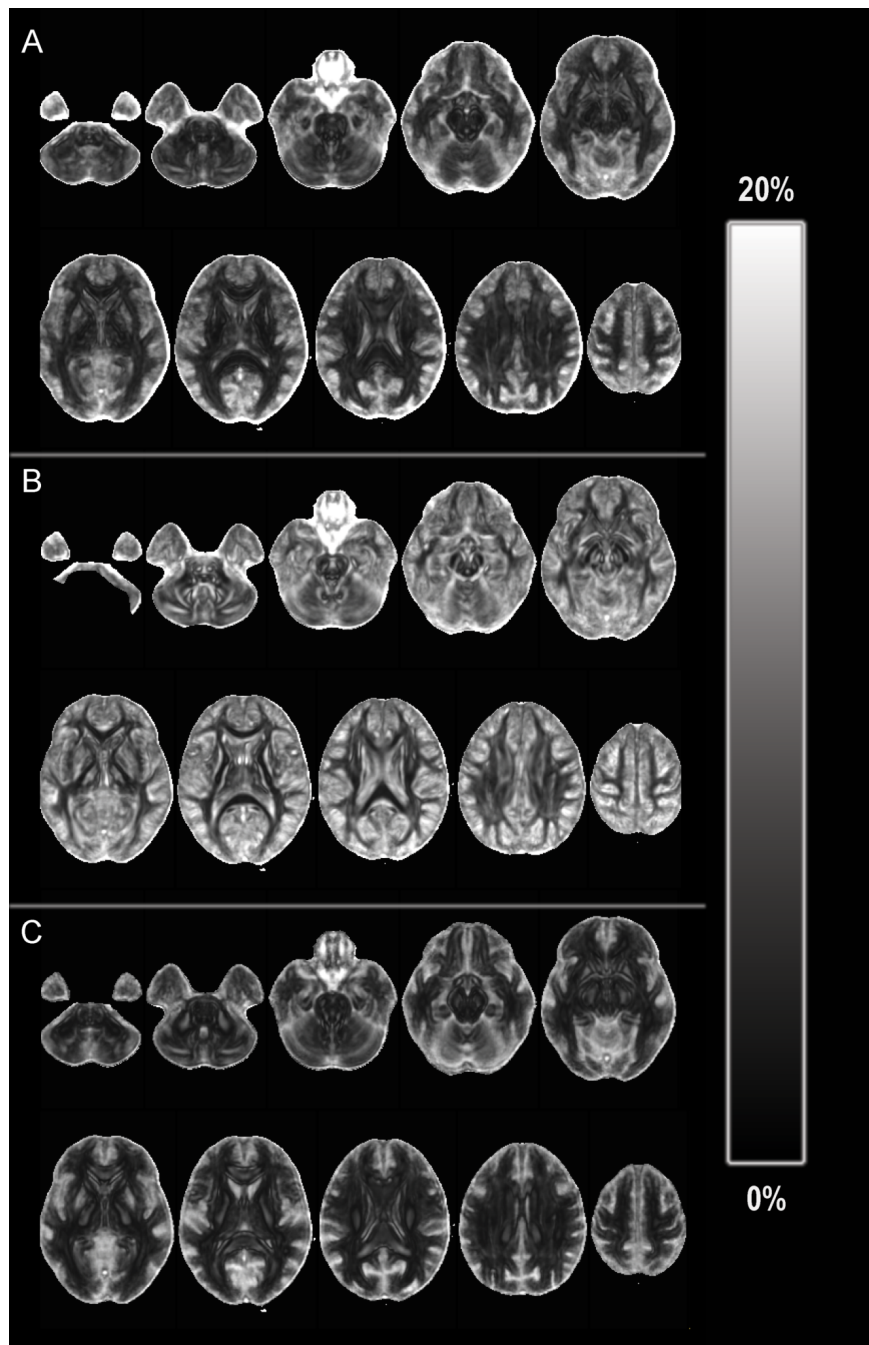


Abb. 3.5: Von oben bis unten: jeweils zwei Reihen von den mittleren, relativen Gesamtabweichungskarten von den Datensätzen von FSL (A), SPM (B) und ANTs (C). Hellere Areale kennzeichnen höhere Abweichungen sowie dementsprechend höhere Fehleranfälligkeit der Registrierung. Umgekehrt kennzeichnen dunklere Areale jene, die eine höhere Übereinstimmung mit dem Template aufweisen.



# Kapitel 4

## Diskussion

Ziel dieser Studie war die Genauigkeit der Registrierung von individuellen FA-Bilddatensätzen auf ein FA-Template mittels drei weitverbreiteter Datenanalysesoftwaren zu untersuchen: unter Standardeinstellungen sowie unter optimierten Einstellungen. Der Einfluss von den einzelnen Registrierungsparametern auf die Genauigkeit der Registrierung wurde untersucht. Die signifikanten Unterschiede zwischen den Resultaten unterstreichen die Bedeutung dieses Schrittes für die Bildbearbeitung. Bei der Suche nach den geeigneten Softwareprogrammen fiel die Wahl auf FSL, SPM und ANTs, aufgrund der großen Popularität und hohen Benutzerzahl weltweit [32]. Die Ergebnisse sind jedoch auf andere Bildbearbeitungssoftwares übertragbar. Unsere Daten stammen aus gesunden Probanden sowie morphologisch unauffälligen Epilepsie-Patienten.

Hierfür haben wir initial jeden einzelnen Parameter für die Registrierung systematisch verändert und den Effekt auf die Qualität der Registrierung visuell, sowie in späteren Schritten quantitativ beurteilt. Bei der Kombination mehrerer Registrierungsparameter zeigten sich für jede Software sinnvolle bzw. notwendige Kombination, die dann gezielt weiter optimiert wurde. Um zu der Endversion zu gelangen wurden teilweise über 32 Versuche (in diesem Fall bei SPM) unternommen.

Unsere Ergebnisse lassen sich wie folgt zusammenfassen:

1. ANTs A2-Version bietet die beste Übereinstimmung mit dem Template, auf Kosten des Verlusts eines Großteils der individuellen anatomischen Details.
2. SPMs S3-Version schneidet in unserer Evaluation am schlechtesten ab. Die Werte der Kreuzkorrelation und der gewichteten Absolutdifferenzen fallen schlechter aus als für die Registrierungen von FSL und ANTs.
3. FSLs F3-Version bietet einen guten Kompromiss zwischen einer hohen Qualität der Registrierung sowie Erhalt der individuellen Merkmale.

Die quantitativen Evaluationsmethoden unterstützen die qualitative Einschätzung. Die Werte der Kreuzkorrelation sind mit unseren Beobachtungen übereinstimmend, sie zeigen

eine hohe positive Korrelation mit den optimierten Versionen der entsprechenden Normalisierungsparameter. Ebenso verhält es sich mit den Werten der gewichteten Absolutdifferenzen: Die optimierten Versionen der Algorithmen zeigten einen niedrigeren Differenzwert. Als Beispiel nennen wir hier die Durchschnittswerte von Version F3 von FSL: die Kreuzkorrelation beträgt 0,94, der Durchschnitt der gewichteten Absolutdifferenzen 0,037. Version S3 von SPM erzielte eine Kreuzkorrelation von nur 0,87 sowie einen Durchschnitt der gewichteten Absolutdifferenzen von 0,055. Im Vergleich dazu erzielte Version A2 von ANTs eine Kreuzkorrelation von 0,976, der Durchschnitt der gewichteten Absolutdifferenzen beträgt 0,029. Bezüglich der relativen Gesamtabweichungskarten (siehe Abbildung 3.5): Man beobachtet hier einige überraschende Ergebnisse. Die Differenzbilder von ANTs weisen im Vergleich zu den Differenzbildern von FSL und SPM wesentlich dunklere Areale auf, d.h. Areale mit niedriger Abweichung, die auch weiter hin zum Kortex reichen. Die Ergebnisse von FSL und SPM zeigen nach visueller Beurteilung insgesamt größere Abweichungen, und wirken somit „heller“.

Bezüglich der Berechnungszeit: ANTs und SPM zeigen vergleichbare Zeitspannen für die Berechnungszeiten, während FSL längere Zeiten beansprucht. Möglicherweise lässt sich diese Tatsache durch die Rolle des Konvergenzkriteriums erklären. Zum Zeitpunkt der Erstellung dieses Manuskripts ist ein solches Kriterium in FSL nicht implementiert. Folglich nimmt die Interpolation FNIRT von FSL die maximale Anzahl an möglichen Iterationen vollständig in Anspruch, was zu einem höheren Zeitaufwand führt.

Mit diesen voreingestellten Parametern ermöglicht ANTs bereits eine hochauflösende, hochfrequente Deformation. Möglicherweise ist diese Tatsache darauf zurückzuführen, dass ANTs keine auf Gehirn-Registrierung spezialisierte Software ist. In anderen Anwendungsbereichen, beispielsweise in der abdominalen radiologischen Bildgebung, sind stärkere Deformationen notwendig als solche, die für das Gehirn eingesetzt werden. Eine einfache Erklärung dafür ist die Tatsache, dass Organkonturen bei Organverschiebungen sich schnell verändern können, z.B. Lungenkonturen bei Atembewegungen. Ferner hat eine weitere Reduktion der Gradientenschrittweite (engl.: gradient step-size) keinerlei positive Ergebnisse geliefert. Generell ist hier anzumerken, dass wir bei FSL und SPM eine Deregularisierung mit höherem Freiheitsgrad anstrebten, während bei ANTs eine stärkere Regularisierung benötigt wurde.

Bis dato existiert in Bezug auf die Normalisierung von DTI-Datensätzen noch kein Konsens, wie dieser Schritt am besten anzugehen ist. Zusätzlich ist häufig der Fall, dass die Dokumentation der jeweiligen Software, „die Bedienungsanleitung“, sehr knapp gefasst ist, teilweise auch schwer zu finden ist und nicht speziell für einen Einsteiger in diese Materie geschrieben wurde. Die meisten Dokumentationsunterlagen empfehlen zudem die Verwendung der voreingestellten Parameter. Manche Softwareprogramme bieten auch keine Grafikschnittstelle, was die Bedienung für Nutzer, die keinen technischen Hintergrund haben, erschwert (hier der Fall bei ANTs).

Des Weiteren begegnet uns bei der Suche nach der optimalen Registrierungsmethode das Problem des „Overfittings“. Dieses Problem kann durch eine „perfekte“ Normalisierung entstehen ([2],[4]). Das primäre Argument dabei ist die Homogenisierung der Probandenbilder, denn eine „perfekte“ räumliche Normalisierung führe zwangsläufig zu einer

Angleichung der Probandenbilder. Die „Homogenisierung“ der Probandendatensätze bedeutet ein Verschwinden der individuellen Unterschiede, die man bei der Voxel-basierten Morphometrie quantifizieren und messen möchte. Folglich kommt es bei einer „perfekten“ Registrierung zu einer Reduktion der Sensitivität. Ein Lösungsvorschlag für dieses Problem wäre der Einsatz eines weiteren Bearbeitungsschrittes zur Anpassung der relativen Volumina in Bezug auf die Voxelgrößen. Im Gegensatz dazu ist bei fMRT-Studien eine höhere Registrierungspräzision mit einer höheren Sensitivität der Aktivitätsdetektion sowie höhere Reproduzierbarkeit der Aktivierungskarten verbunden.

In Anbetracht dieser Erkenntnisse sollten einige Fragen vor Beginn der Registrierung beantwortet werden: Zu welchem Zwecke werden die Daten registriert? Welche Datensorte wird bearbeitet? Welche Genauigkeit wird benötigt? Welche Analysen und weiteren Bildbearbeitungsschritte sind nach der Normalisierung geplant? Folgendes Beispiel zur Erläuterung: Die Faserdichtekarten (engl.: Fiber Density Maps) spielen eine große Rolle beim Fiber Tracking. Die Quantifizierung der wichtigen Nervenbahnen hat hohe Bedeutung in Forschungsgebieten wie Epilepsieforschung oder neurokognitiven Studien. Daher würde eine möglichst präzise Normalisierung die höchste Priorität bei der Datenanalyse besitzen. Im Vergleich dazu würde man im folgenden Beispiel einen Kompromiss zwischen der Template-Übereinstimmung und den individuellen anatomischen Details suchen: bei der Verwendung von Voxel-basierter Morphometrie, beispielsweise zur Quantifizierung des Atrophiegrades in Demenzstudien. In jenem Fall sind die individuellen, peripheren morphologischen Merkmale von höherer Bedeutung als die durchschnittliche, funktionale Anatomie die beim Template gilt.

Unsere Datensätze stammen aus morphologisch unauffälligen Epilepsiepatienten und aus gesunden Kontrollprobanden. Die Ergebnisse lassen sich entsprechend auf andere Patientengruppen übertragen, die keine oder sehr geringe strukturelle Läsionen aufweisen (z.B. kleine kortikale Dysplasien oder geringe Läsionslast bei Patienten mit multipler Sklerose). Bei Fragestellungen, die Patientengruppen mit stärkeren Defiziten betreffen, wie beispielsweise ausgeprägte Atrophien bei Demenzerkrankungen oder ausgeprägte Hirnblutungen, bieten unsere Optimierungen möglicherweise nicht die Ideallösung. In solchen Fällen könnten Registrierungsansätze mit stärkerer Regularisierung, höherem Grad an Smoothing, oder Läsionsmaskierung ein besseres Ergebnis erzielen.

Zusammengefasst zeichnet sich folgende Kernbotschaft ab: Kein Transformationsmodell lässt sich als Idealwahl für alle Fragestellungen bezeichnen. Eine durchdachte Abwägung der spezifischen Anwendung für die aktuelle Fragestellung ist für eine optimale Datenanalyse sinnvoll. Der Wahl der Bildbearbeitungssoftware kommt dementsprechend eine große Bedeutung zu: Je nach Schwerpunkt der Studie könnte man sich überlegen, ob eine Software mit Erhalt individueller Merkmale (z.B. FSL) oder eine Software mit starker Standardisierung (z.B. ANTs) besser geeignet ist. Dies ist eine vereinfachte Aussage zu den Unterschieden zwischen den Softwareprogrammen. Dennoch sollte sie als Denkanstoß bei der nächsten Wahl einer Bildbearbeitungssoftware dienen.

## 4.1 Allgemeingültige Prinzipien

Unabhängig von der verwendeten Software zeigten sich einige grundsätzliche Effekte.

### 4.1.1 Die Co-Abhängigkeit der Parametereinstellungen

Die Wahl der Parametereinstellungen sollte in Anbetracht der Funktionsweise dieser Parameter und deren Zusammenspiel erfolgen. Die willkürliche Modifikation der Parametereinstellungen kann entweder zu ungünstigen Resultaten führen, oder den Algorithmus daran hindern, sein Gesamtpotential zu entfalten. Als Beispiel dafür zeigt sich folgender Fall von FSL: Die Deregularisierung durch die Reduktion von „Lambda“ führte bei gleichbleibender Warp Resolution von 10mm zu keiner nennenswerten Verbesserung der Ergebnisse. Bei einer „zu groben“ Auflösung der Warps spielt eine weitere Deregularisierung keine signifikante Rolle, sondern um es dem Algorithmus zu ermöglichen, die Effekte der Deregularisierung zu entfalten, sollte man beispielsweise eine höhere Auflösung der Warpfunktion einstellen. Ähnliches gilt für „Smoothing“ und „Subsampling“. Eine zu starke Glättung, „Smoothing“, führt zu einer „Weichzeichnung“ des originalen Bildes, sodass eine eher „ungenauere“ Registrierung erfolgen kann. Beim Subsampling mit einem Faktor von 2 im letzten Schritt bedeutet, dass jeder zweite Voxel in die Berechnung eingeht, deshalb stellten wir im letzten Schritt auf Faktor 1 um. Siehe bitte hierzu Tabelle 2.1. Ein weiterer wichtiger Schritt dabei ist die Erhöhung der Anzahl der maximalen Iterationen. Denn wenn alle andere Parameter optimal eingestellt sind, aber der Algorithmus bei der möglichen Anzahl der Iterationen verhindert wird, erhalten wir keine optimalen Ergebnisse.

### 4.1.2 Die Regularisierung

Die Standardeinstellungen für nicht-lineare Deformationen werden typischerweise zurückhaltend festgelegt. Die enge Regularisierung dient der Sicherstellung einer „glatten“ Deformation und verhindert „zu grobe“ Deformationen. Diese ist sicherlich eine gute Wahl für niedrig-auflösende Bilddatensätze wie fMRT, wo die grobe Kontur des Hirns eine zuverlässige Landmarke ist, und kleine anatomische Details ohnehin nicht erkennbar sind (allgemein betrachtet könnten in bestimmten Fällen, wie bei Datensätzen mit niedrigem Signal-Rausch-Verhältnis, höhere Regularisierungsstufen eine bessere Lösung anbieten [55]).

Für hoch-auflösende Datensätze wie ein T1-gewichtetes Bild oder die hier verwendeten FA-Bilddatensätze mit einer Auflösung von 1 mm sind solche Einstellungen für die feine Darstellung der anatomischen Details nicht zufriedenstellend. Die Reduktion der Regularisierung, kombiniert mit einer höheren Anzahl an nicht-linearen Iterationen ermöglicht ein besseres „warping“ - eine Transformation mit höherer Auflösung, die den anatomischen Details besser gerecht wird. Dadurch, dass der Algorithmus nun mehr „Freiheiten“ besitzt, führen diese Veränderungen zu besserer Übereinstimmung mit dem Template.

Gleichfalls sollte man eine zu starke Deregularisierung vermeiden; denn diese kann zu rechnerisch besserer Übereinstimmung führen, jedoch anatomisch unplausiblen Resultaten. Das kann sich an Verzerrungen, Verwirbelungen oder anatomisch fehlerhaften Strukturen



zeigen. Daher bleibt die visuelle Überprüfung durch den Untersucher als letzte Kontrollinstanz der Ergebnisse unerlässlich, insbesondere um die „Glaubwürdigkeit“ der Ergebnisse anzuerkennen.

Die Suche nach dem optimalen Gleichgewichtspunkt, also die Balance zwischen Deregelisierung und anatomischer Plausibilität, ist ein wichtiger Bestandteil des Registrierungsprozesses.

### 4.1.3 Das Ähnlichkeitsmaß

Die Wahl des Ähnlichkeitsmaßes sollte unter Berücksichtigung der Modalitäten des Quellbildes und des Templates gewählt werden. [58]

### 4.1.4 Die Nutzung einer Maske

Typischerweise wird das Hirngewebe vor Beginn der Registrierung „extrahiert“ und vom umliegenden nicht-hirnartigen Gewebe (z.B. Knochen, Fettgewebe, Blutgefäße, Meningen) getrennt. Dieses Prozedere verläuft meistens mit wenigen, peripher-liegenden fehlerhaften Voxeln, die in dem Template bzw. in den Atlanten nicht repräsentiert sind und somit eine Fehlerquelle für den Transformationsalgorithmus darstellen. Das kann in Verzerrungen und falsche Skalierung des tatsächlichen Hirngewebes münden. Daher kann der Einsatz einer zusätzlichen „Hirnmaste“ vor Registrierungsbeginn effektiv den negativen Einfluss dieser peripheren Voxel reduzieren.

## 4.2 Spezifische Veränderungen für FSL

1. Gewichtungsmaske bei FLIRT: Eine Besonderheit bei FSL ist die Option des Einsatzes einer Gewichtungsmaske. Eine Gewichtungsmaske definiert die Teile des Datensatzes, die besonders beachtet werden sollen. Diese Maske erstellten wir aus einer geglätteten Version des jeweiligen FA-Bilddatensatzes folgendermaßen: Nach der Segmentierung folgte eine Schrumpfung um 8 mm, danach ein Smoothing um 5 mm FWHM. Der Effekt dieser Maske ist einerseits eine Elimination peripherer Voxel, die als Überbleibsel einer nicht perfekten Hirnsegmentierung gelten, und andererseits eine stärkere Gewichtung der tiefen Strukturen der weißen Substanz. Durch den Maskeneinsatz konnten wir eine bessere initiale Übereinstimmung im ersten Teil des Transformationsprozesses erzielen.
2. Ähnlichkeitsmaß bei FLIRT: Da wir eine intra-modale Registrierung durchführten, haben wir das Ähnlichkeitsmaß „Korrelationskoeffizient“ (engl.: correlation ratio) mit einem intramodalität-optimierten Ähnlichkeitsmaß, „normalisierter Korrelation“ (engl.: normalized correlation), ersetzt.
3. Warp Resolution bei FNIRT: Um eine höhere Auflösung der Spline-Funktionen bei der Deformation zu erzielen, reduzierten wir den Parameter warp resolution von 10

mm auf 5 mm. Eine höhere Auflösung ermöglicht eine präzisere Deformation.

4. Subsampling bei FNIRT: Im zweiten Teil des Registrierungsprozesses, FNIRT, wurde das Subsampling im letzten Schritt auf Faktor 1 eingestellt. Faktor 2 im letzten Schritt (Standardeinstellung ist 8,4,2,2) bedeutet, dass jeder zweite Voxel berücksichtigt wird. Durch die Umstellung auf Faktor 1 im letzten Schritt (also 8,4,2,1) wird die höchste Auflösung des originalen FA-Bilddatensatzes eingesetzt.
5. Smoothing bei FNIRT: Den Smoothinggrad haben wir sowohl für das Quellenbild sowie für das Template reduziert. Das Smoothing führt zu einer „Weichzeichnung“ der Bilddatensätze, das Bild wird geglättet. Durch die Reduktion des Smoothings bleiben mehr individuelle anatomische Details und Konturen erhalten, die eine genauere Registrierung ermöglichen.
6. Regularisierung bei FNIRT: die Regularisierung reduzierten wir mittels Lambda von der Standardeinstellung (300,75,30,30) auf (300,75,30,10). Bei Lambda (300,75,30) wurde die Regularisierung nicht verändert, da eine striktere Regularisierung bei den ersten drei Schritten zu einer im Allgemeinen guten Überlagerung des Zielbildes und Templates führt. Beim letzten Schritt werden die feinsten anatomischen Details sowie die Konturen der Gyri und Sulci in Form gebracht. Das Ziel ist folglich eine genaue Registrierung zu erzielen, mit einer groben Übereinstimmung beginnend bis zu einer feinen Übereinstimmung hinarbeitend.
7. Maximale Anzahl an Iterationen bei FNIRT: Die maximale Anzahl an Iterationen wurde bei den letzten zwei Schritten erhöht, von 5,5,5,5 auf 5,5,15,50.

### 4.3 Spezifische Veränderungen für SPM

1. Frequency cutoff: diesen Parameter reduzierten wir von 25 mm auf 12 mm. Dadurch entsteht eine höhere Anzahl an Basisfunktionen (Diskrete Kosinustransformation, DCT), d.h. dass der Algorithmus über mehr „Warps“ verfügt und somit eine „aufwendigere“, aber präzisere Deformation durchführen kann.
2. Smoothing: Wir reduzierten das Smoothing beim Quellenbild von 8 auf 5 mm FWHM. Wie bereits oben erwähnt führt dieser Schritt zu einer höheren Genauigkeit der Registrierung.
3. Regularisierung: Die Regularisierung reduzierten wir über den Parameter Lambda bis 0,1; eine weitere Reduktion der Regularisierung (bis zu 0,01) führte häufiger zu Fehlern/Verzerrungen der Warps.
4. Affine Regularisierung: Diese Option haben wir deaktiviert, denn sie bezieht sich auf den ersten Registrierungsschritt. Da wir einerseits dem Algorithmus mehr „Freiheit“

gewährleisten wollten, und andererseits mehr Kontrolle über die jeweiligen Registrierungsparameter behalten wollten, verzichteten wir auf die Regularisierung der affinen Registrierung.

5. Maximale Anzahl an Iterationen: Die maximale Anzahl an Iterationen erhöhten wir von 16 auf 128, also um Faktor 8.

## 4.4 Spezifische Veränderungen für ANTs

1. Ähnlichkeitsmaß: Wir stellten die standardmäßige Kreuzkorrelation auf MSQ um. Intensitätswerte derselben Intensitätsspanne voraussetzend ist MSQ für eine intramodale Registrierung angelegt. Diese Bedingung ist bei unseren Datensätzen erfüllt (FA-Bilddatensätze zu FA-Bilddatensätzen).
2. Step-size of gradient-descent: die empfohlene Spannbreite für den Parameter „step-size of gradient-descent“ von SyN beträgt 0,1 - 0,5. Die Reduktion dieses Parameters führt generell zu einer höheren Genauigkeit bei der Registrierung, dennoch hat sich dies bei unseren Experimenten nicht bestätigt. Beim letzten Schritt erhöhten wir diesen Parameter von 0,25 auf 0,5. Die Ergebnisse der quantitativen Evaluation zeigten, dass eine Reduktion eher minimale negative Auswirkungen ergibt. [7]
3. Gauß'sche Regularisierung: wie bereits erwähnt verfügt ANTs standardmäßig über einen großen „Freiheitsgrad“ der Transformation. Eine Erhöhung dieses Parameters, z.B. von [3,0] auf [5,0] ergab keine positive Wirkung.
4. Maximale Anzahl an Iterationen: Die maximale Anzahl an Iterationen erhöhten wir von 30x90x20 auf 30x90x150.

## 4.5 Vergleich mit anderen Studien

### Vergleich mit DTI-Studien

Studien zur Registrierung von DTI-Datensätzen verglichen verschiedene Ansätze, z.B. verschiedene Softwares (FSL, SPM, ANTs, LDDMM, Elastix, mit/ohne TBSS), verschiedene Kombinationen von Diffusions-MR-Datensätzen (b0-, FA-Datensätze, b0+FA-Datensätze), verschiedene Templates (FA-gewichtet, oder MNI152-Template), sowie verschiedene Parametereinstellungen. Ein weiterer, neuartiger Ansatz ist der Einsatz von maschinellem Lernen (z.B. Deep Learning) beim Registrierungsprozess. Angeführt sind einige Beispiele dieser Arbeiten, sowie der Vergleich zu unserer Studie.

In folgender Arbeit wurde die Registrierungsgenauigkeit abhängig von der Software (FSL/ANTs), vom Template (FA-gewichtet oder T1-gewichtet), sowie vom Einsatz eines intermediären Templates (FA-gewichtet oder T1-gewichtet) untersucht [29]. Aus einer Gruppe von 21 Probanden (im Alter von 18 - 31 Jahren) wurden 42 MRT-Datensätzen an einem

3T-MR-Scanner erhoben, mit acht b0-Bildern und 70 diffusionsgewichteten Bildern in 30-Richtungen. Zusätzlich wurde ein T1-gewichtetes Bild erhoben. Die Akquisitionszeit betrug 3 Minuten und 34 Sekunden. Bei der ersten Pipeline wurden die FA-Datensätze mittels FSL und mittels ANTs zum FMRIB58-FA-Template registriert. Bezüglich der Parametereinstellung wurden hier die Standardeinstellungen eingesetzt „We used the configuration file provided in FSL’s toolbox to register the FA images to the FMRIB58 FA template.“ [29]. Im Falle von ANTs wurden die Parametereinstellungen angepasst, und zwar folgendermaßen: Ähnlichkeitsmaß Mutual Information wurde selektiert, die Iterationszahl wurde auf 100 x 100 x 50 erhöht, Subsampling mit 3 x 2 x 1, Gauß’sche Glättung mit 4 x 2 x 1, step-size of gradient-descent mit 0,2 angegeben. Die Wahl dieser Einstellungsparameter wurde in dieser Arbeit nicht diskutiert. Bei der zweiten Pipeline wurde der Effekt der Templatewahl untersucht, und zwar folgendermaßen: mittels ANTs wurden die Registrierung entweder zum FMRIB58-FA-Template, zum MNI152-Template oder zum studienspezifischen FA-Template (ss-FA-Template) durchgeführt. Bei der dritten Pipeline wurde der Effekt eines intermediären Templates, und zwar das individuelle FA- oder T1-gewichtete-Bild, auf die Registrierungsergebnisse untersucht. Hierfür wurden die Datensätze zu einem der beiden intermediären Templates mittels ANTs registriert, und dann zum MNI152-Template. Zur Evaluation kamen folgende Methoden zum Einsatz: Messung des Reproduzierbarkeitsfehlers beim Test-Retest (RE), die Evaluation des Signal-Rausch-Verhältnisses (SNR), sowie die statistische Analyse mittels ANOVA der beiden Parameter.

Bei den Ergebnissen zeigte der ANTs-Algorithmus niedrigere Werte des Reproduzierbarkeitsfehlers als FSL für die mean diffusivity (MD)- sowie FA-Parameter. Bezüglich des Templates zeigte das MNI152-Template die niedrigsten Werte des Reproduzierbarkeitsfehlers in der Weißen Substanz für MD, das FMRIB58-FA-Template ergab bessere Ergebnisse bei der Evaluation der FA-Werte in der weißen Substanz. In der grauen Substanz zeigte sich das MNI152-Template dem ss-FA-Template bei der FA-Evaluation überlegen. Der Einsatz eines intermediären individuellen FA-Templates ergab bessere Resultate als die direkte Registrierung zum Template. Das SNR ergab die besten Ergebnisse für die Registrierung mittels eines intermediären, individuellen FA-Templates für die MD-Werte in der weißen und grauen Substanz, sowie für die FA-Werte in der weißen Substanz. Bei der Analyse der FA-Werte in der grauen Substanz erzielte die Registrierung direkt zum MNI152-Template bessere SNR-Ergebnisse.

Im Vergleich zu unserer Arbeit sehen wir hier eine Arbeit, die ein ähnliches Ziel wie unseres verfolgt, und zwar: die Optimierung des Registrierungsprozesses von DTI-Datensätzen. Dennoch wurde hier im Gegensatz zu unserer Arbeit der Schwerpunkt nicht auf die Optimierung der Registrierungsparameter der jeweiligen Algorithmen gelegt. Bei FSL wurden die Standardeinstellungen eingesetzt, und die Wahl der Parameter von ANTs wurde nicht diskutiert. Als Evaluationsmethode analysierten die Autoren die Werte des Reproduzierbarkeitsfehlers. Diese Methode ähnelt unserer Methode „Gewichtete Absolutdifferenzen“. Eine Limitation dieser Studie ist jedoch die Abhängigkeit der Ergebnisevaluation primär vom Maß Reproduzierbarkeitsfehler. Weitere Maße wie z.B. die Kreuzkorrelation würden die Aussagekraft und die Sensitivität und Spezifität der Resultate erhöhen.

Die Registrierungsgenauigkeit von DTI-Bilddatensätzen mittels b0-Bildern, FA-Bildern,

und kombinierten b0-FA-Bildern, sowie der Einfluss des  $\alpha/\gamma$ -Quotienten beim LDDMM-Algorithmus (LDDMM: large deformation diffeomorphic metric mapping) wurden in dieser Arbeit untersucht [13]. Hierfür wurden 18 Probanden und 13 Alzheimerdemenzpatienten mit Hilfe der Software Landmarker zu einem Einzel-Probanden-Atlas, JHU-DTI-MNI, registriert. Die Datensätze wurden an einem 3T-MR-Scanner erhoben, mit fünf b0-Bildern und 55-60 diffusionsgewichteten Bildern in 32-Richtungen, Schichtdicke von 2,2 mm. Die Akquisitionszeit betrug 4 min. Initial erfolgte eine affine Registrierung mittels AIR (AIR: Automated Image Registration, Bildanalysesoftware). Danach wurden folgende Registrierungskombinationen untersucht: affine Registrierung, Registrierung von b0-Bildern (Einzelkontrast), Registrierung von FA-Bildern (Einzelkontrast), Registrierung von der Kombination b0- + FA-Bildern (Multikontrast). Bei den Parametern wurde der  $\alpha/\gamma$ -Quotient, der die Elastizität der Transformation regelt, angepasst. Je niedriger der Quotient, desto „nicht-linearer“ wird die Transformation. Folgende Werte des  $\alpha/\gamma$ -Quotienten wurden getestet: 0,01, 0,005, 0,0025, und 0,001. Zur Evaluation wurden qualitativ Isolinien eingesetzt. Quantitativ wurden Euklidische Distanzen einerseits zwischen manuell markierten Landmarken (aus einer Menge von 237 standardisierten Landmarken), und andererseits zwischen korrespondierenden Punkten von Oberflächengittern berechnet.

Die Ergebnisse zeigten die beste Performance bei der Registrierung mittels der Multikontrast-Methode, also mit b0- + FA-Bildern mittels LDDMM. Die erzielten Genauigkeitsmesswerte waren  $1,88 \pm 0,55$  mm für die gesunde Kontrollgruppe und  $2,19 \pm 0,84$  mm für die Alzheimerpatientengruppe. Die Oberflächengitter-basierte Methode ergab ebenfalls die besten Ergebnisse beim Einsatz von b0-FA-Multikontrast-Registrierung. Die Autoren empfehlen einen niedrigen  $\alpha/\gamma$ -Quotienten ( $\leq 0,001$ ) für eine höhere Genauigkeit der Transformation.

Im Vergleich zu unserer Arbeit bemerken wir als erstes eine niedrigere Auflösung der DTI-Datensätze mit 32 Richtungen. Unsere Datensätze wurden mit 64 Richtungen erhoben. Zweitens ist die Evaluationsmethode mit manuellen Landmarken Untersucherabhängig und somit fehleranfällig. Drittens ähnelt die Evaluationsmethode Isolinienüberlagerung unserer Evaluationsmethode. Bezüglich der Parameteroptimierung: Leider existiert bei den Parametern unserer Arbeit kein direktes Pendant zum  $\alpha/\gamma$ -Quotienten, sodass ein direkter Vergleich nicht möglich ist. Letztlich zeigte sich in dieser Arbeit [13] die Bedeutung der Parametersuche und -optimierung zur Erzielung einer besseren Registrierung der Daten.

Der Vergleich von Registrierungen mittels SPM5 und LDDMM wurde in dieser Arbeit [45] untersucht, hierfür wurden folgende Ansätze verglichen: eine affine Registrierung, SPM5 mit T1-Bildkontrast (SPM-T1w), SPM5 mit FA-Bildkontrast (SPM-FA), LDDMM mit dualer Datensatzregistrierung (gleichzeitige Verwendung von b0 + FA). Die Arbeitsgruppe berechnete Einzelprobanden-Atlanten im ICBM-Koordinatensystem (JHU-DTI-MNI, JHU-T2w-MNI, and JHU-T1w-MNI) sowie im Talairach-Koordinatensystem, (JHU-DTI-Talairach, JHU-T2w-Talairach, and JHU-T1w-Talairach). Danach folgte eine Registrierung des Atlas (JHU-DTI-MNI) zu fünf Alzheimerdemenzpatienten sowie zu fünf gleichaltrigen, gesunden Probanden. Die T1-, T2- sowie diffusionsgewichteten Datensätze wurden an einem 3T-MR-Scanner, mit 30 Richtungen, 5 b0-Bildern, 60 Schichten (Schichtdicke von 2,5 mm) erhoben. Die Akquisitionszeit betrug ca. 4 min. Zuerst wurden diese Datensätze „vorbereitet“, durch eine affine 12-Parameter Registrierung mittels AIR zum

JHU-DTI-MNI-Atlas. Danach wurden elf Strukturen der weißen Substanz markiert und nachgezeichnet. Als nächstes folgte die Registrierung des JHU-DTI-MNI zu den Patienten/Probandendatensätzen nach einer der folgenden Methoden: affine Registrierung, SPM5 mit T1-Bildkontrast (SPM-T1w), SPM5 mit FA-Bildkontrast (SPM-FA), und LDDMM mit dualer Datensatzregistrierung (gleichzeitige Verwendung von  $b_0 + FA$ ). Es ist unklar, ob die Parameter von LDDMM optimiert wurden, denn sie wurden in dieser Arbeit nicht aufgeführt. Die SPM5-Parameter waren frequency cutoff 25 mm, maximale Iterationszahl von 16, Regularisierung von 1. Wir bemerken hier, dass die Registrierungsparameter den Standardeinstellungen des Registrierungsalgorithmus von SPM5 entsprechen. Nach der Registrierung erfolgte eine Überlagerung durch die zuvor erstellte probabilistische Karte der weißen Substanz (WMPM). Diese Karte wurde zuvor zum JHU-DTI-MNI registriert, sodass die markierten Strukturen der weißen Substanz dieser Karte mit denen des Atlas zur Übereinstimmung gebracht wurden. Zur Evaluation wurde mittels Kappa-Tests (ein Test für eine Inter/Intrater Reliabilität) die Übereinstimmung der automatischen Markierung der weißen Substanz im Vergleich zur manuellen Markierung geprüft.

Die Ergebnisse dieser Studie zeigten, dass unter den automatischen Registrierungsmethoden die LDDMM-Registrierung die genauesten Resultate liefern konnte (Mittelwert für Kappa bei 0,7 für Probanden und Alzheimerpatienten). Die SPM-Registrierung erzielte Kappa-Werte für gesunde Probanden von 0,6 (signifikant). Die manuelle Markierung erzielte Kappa-Werte von 0,86 (intra-Rater) und 0,81 (inter-Rater). Zur qualitativen Kontrolle wurden die Konturen der weißen Substanz nachgezeichnet, und die Ergebnisse visuell beurteilt.

In unseren Experimenten zeigen wir, dass signifikante Unterschiede hinsichtlich der Registrierungsqualität zwischen Standardeinstellungen und optimierten Einstellungen bestehen. Die Autoren führten die genauen Details der eingesetzten LDDMM-Parameter nicht auf, sie verwiesen auf weitere Literatur. Mutmaßlich wurden diese Parameter nicht optimiert. Für SPM wurden die Standardeinstellungen (frequency cutoff 25 mm, maximale Iterationszahl von 16, Regularisierung von 1) eingesetzt. Im Vergleich dazu setzten wir bei Version S3 folgende optimierte Parameter ein: frequency cutoff 12 mm, maximale Iterationszahl von 128, Regularisierung von 0,1. Ferner ist die Auflösung der Datensätze mit 30 diffusionskodierten Richtungen unter der Auflösung unserer Datensätze mit 64 diffusionskodierten Richtungen. In diesem Sinne können wir schlussfolgern, dass eine Parametersuche und -optimierung in dieser Studie nicht betrieben wurde.

Die Registrierung mittels TBSS, Tract-Based Spatial Statistics, wurde mit der Registrierung mittels FNIRT und Elastix mit optimierten Parametern verglichen [15]. TBSS ist eine Skelettierungspipeline; deren Zweck in der Reduktion der lokalen Registrierungsfehler besteht. Ein Skelett aus der weißen Substanz wird durch Verdünnung der Durchschnitts-FA-Werte berechnet, danach werden alle FA-Voxel zur nächstgelegenen Stelle an diesem Skelett projiziert. TBSS wird von der Software FSL angeboten, und benutzt FNIRT zur nichtlinearen Registrierung. Bei dieser Arbeit wurden zwei Gruppen von gesunden Probanden zum FMRIB-58-FA-Template registriert: eine Gruppe mit niedriger Auflösung (Rotterdam Gruppe) und eine Gruppe mit hoher Auflösung (Oxford Gruppe). Für die Rotterdam Gruppe wurden 30 Probanden mittels 1,5 T-MR-Scanner mit 25 Richtungen, 3  $b_0$ -Bildern,

und einer Schichtdicke von 3,5 mm eingescannt. Die Akquisitionszeit betrug 5 Minuten. Für die Oxford Gruppe wurden ebenfalls 30 Probanden mittels 1,5 T-MR-Scanner eingescannt, mit 60 Richtungen, 5 b0-Bildern, und einer Schichtdicke von 2 mm. Die Akquisitionszeit betrug 45 Minuten. Zur Evaluation wurde das Ähnlichkeitsmaß „räumliche Korrelation“ (engl.: spatial correlation similarity metric) zur Evaluation der Ähnlichkeit zwischen Fasertrakten aller Probanden pro Registrierungsmethode eingesetzt. „Räumliche Korrelation“ basiert auf Korrelation zwischen Intensitätswerten der automatisch definierten Fasertrakte. Des Weiteren wurden zum Vergleich zwischen FNIRT und Elastix euklidische Distanzen zwischen den Deformierungen, gemittelt über allen Registrierungen, für beide Algorithmen berechnet. Es wurden 63 Parameterkombinationen für FNIRT getestet, sowie 576 für Elastix. FNIRT-Registrierungen erfolgten über drei Stufen, die optimalen Parametereinstellungen sind folgende: für die Rotterdam Gruppe in Stufe 1 eine Regularisierung von Lambda 150, 60, 50, 40 sowie eine warp resolution von 10 mm, in Stufe 2 (kein Multi-Resolution-Ansatz) eine Regularisierung von Lambda 100 sowie warp resolution von 4 mm, sowie in Stufe 3 (kein Multi-Resolution-Ansatz) eine Regularisierung von 60 sowie warp resolution von 4 mm. Für die Oxford Gruppe in Stufe 1 eine Regularisierung von Lambda 300, 75, 50, 40 sowie eine warp resolution von 10 mm, in Stufe 2 (kein Multi-Resolution-Ansatz) eine Regularisierung von Lambda 100 sowie warp resolution von 2 mm, sowie in Stufe 3 (kein Multi-Resolution-Ansatz) eine Regularisierung von 30 sowie warp resolution von 2 mm. Die Regularisierung wurde in 10-Schritte bis zu Lambda von 10, sowie die warp resolution bis zu 1 mm untersucht. Die optimalen Parametereinstellungen von Elastix waren warp field resolution von 3 mm, Ähnlichkeitsmaß normalisierte Kreuzkorrelation. Das „Regularisierungsgewicht“ von 10 war für die niedrigauflösenden Bilddatensätze optimal, verglichen mit 1 für die hochauflösenden Bilddatensätze. Bei den niedrigauflösenden Bilddatensätzen war jedoch kein Smoothing von beiden Bildern, und bei den hochauflösenden Bilddatensätzen ein reduziertes Smoothing für das Quellenbild und kein Smoothing vom Template die optimale Strategie. Die Berechnungszeit für FNIRT lag bei 51 Minuten für die Rotterdam Gruppe, und 71 Minuten für die Oxford Gruppe. Bei Elastix lag die Berechnungszeit bei 68 Minuten für die Rotterdam Gruppe, im Vergleich zu 71 Minuten für die Oxford Gruppe. Für TBSS betrug die Berechnungszeit 12 Minuten für beide Gruppen. Nach Evaluation der Registrierungsergebnisse mit denen von TBSS zeigten sich beide Algorithmen (FNIRT und Elastix) in der Registrierungsgenauigkeit TBSS gegenüber deutlich überlegen. Der Unterschied zwischen den Deformierungsfeldern von FNIRT und Elastix nach euklidischen Distanzen lag in der Größenordnung von 1-2 mm.

Verglichen mit unserer Arbeit sehen wir hier eine Methodik, die unserer Methodik ähnelt. Hier zeigte es sich, dass optimierte Parametereinstellungen der Registrierung die TBSS-Pipeline überflüssig machen kann. Auf die Co-Abhängigkeit der Parametereinstellungen wurde hingewiesen (höhere Auflösung verbunden mit niedrigerer Regularisierung für die Oxford Gruppe), sowie auf die Tatsache, dass verschiedene Parametereinstellungen für verschiedene Datensätze optimal sind. Dies deckt sich mit unseren Erkenntnissen. Beim Vergleich zu unseren optimierten FNIRT-Parametern, finden wir es bemerkenswert, dass die Regularisierung nur bis Lambda 30 gelockert wurde. In unseren Ergebnissen betrug Lambda im letzten Schritt 10. Die maximale Iterationszahl wurde nur bis 25 erhöht, bei

unserer Arbeit bis 50.

Die Registrierungsergebnisse von FA-Datensätzen mittels der Software Elastix sowie mittels „template matching algorithm, TM“ wurden in dieser Arbeit untersucht [37]. TM ist ein eigener Registrierungsalgorithmus der Arbeitsgruppe. Hierfür wurden 74 FA-Datensätzen zu Probanden-eigenen T1-gewichteten Datensätzen einerseits mittels TM, und andererseits mittels Elastix registriert. Bei TM wurde „normalisierte Kreuzkorrelation“ als Ähnlichkeitsmaß eingesetzt, bei Elastix „normalized mutual information“. Die Daten wurden an einem 1,5T-MR-Scanner, mit 25 diffusionsgewichteten und 5 b0-Bildern, erhoben. Die Schichtdicke wurde nicht angegeben. Die Registrierungsparameter von TM (template matching algorithm) waren: Grid spacing 6 x 6 x 6, Mask 5 x 5 x 5, Extent 11 x 11 x 11. Die Wahl der Parameterkombination wurde nicht diskutiert, lediglich erscheint im Text „...set accordingly to the structure of the image“. Die Registrierungsparameter von Elastix wurden angepasst, optimale Ergebnisse wurden mit folgender Parameterkombination erzielt: Ähnlichkeitsmaß „normalized mutual information“, grid spacing 30 x 30 x 30, Anzahl an Auflösungen 3, maximale Iterationen 500. Andere Parameterkombinationen wurden nicht aufgeführt. Als Evaluationsmethoden wurden einerseits qualitativ visuell nach der „checker board“-Klassifikation sowie mit Isolinienüberlagerung beurteilt, andererseits quantitativ mit einer Berechnung vom ICE-Kriterium, sowie qualitativ und quantitativ mit einer Methode basierend auf „Nervfaserintersektion“. Das ICE-Kriterium basiert auf den Differenzen zwischen dem Gitter der Transformation (FA zu T1) und dem Gitter der inversen Transformation (T1 zu FA). Die letzte Methode, Nervenfaserversektion, beinhaltet das Maß „normalisierte Summe von FA-Intensitätswerten“. Die Annahme ist folgende: Bei einer guten Registrierung beinhalten Areale weißer Substanz einen höheren Anteil an myelinisierten Nervenfasern und dementsprechend höhere FA-Werte, folglich wurden vier Regionen definiert (frontal, parietal, temporal und Liquorgrenzen) und die normalisierte Summe von Intensitätswerten in diesen Arealen berechnet.

Die Ergebnisse zeigten eine bessere Performance bei der Verwendung vom „template matching algorithm“. In dieser Arbeit sind einige Punkte methodisch bemerkenswert. Erstens, die Evaluationsmethoden sind semi-quantitativ, die qualitativen sind Untersucherabhängig. In der „checker board“-Klassifikation urteilt ein Untersucher nach der Kontinuität der Strukturlinien und ist zudem sehr zeitaufwendig. Die Nervenfaserversektion basiert auf der Annahme, dass eine bessere Registrierung mit höheren FA-Intensitätswerten in Arealen der weißen Substanz korreliert. Der Vergleich der Isolinien überzeugt nicht von der Überlegenheit des „template matching algorithm“, jedoch von der Überlegenheit der nicht linearen Registrierung im Vergleich zur affinen Registrierung. Die Wahl des Ähnlichkeitsmaßes „normalisierte Kreuzkorrelation“ an Stelle von „normalized mutual information“, begründet sich in der Reduktion der Berechnungszeit. Die Parametersuche bzw. -optimierung wurde nicht umfangreich untersucht, denn beim Vergleich der Registrierungsparameter von Elastix mit denen von der Arbeit von De Groot et al. [15] sind an mehreren Stellen Optimierungen (kleinere Werte beim Grid spacing, höhere Anzahl an Auflösungen, und höhere maximale Iterationszahl) möglich. Ein direkter Vergleich zu unseren Parametern ist aufgrund der unterschiedlichen Softwares nicht möglich. Die Auflösung der DTI-Datensätze ist mit 25 Diffusionsrichtungen unter der Auflösung unserer Datensätze mit 64



Diffusionsrichtungen. Alles in allem scheint die Optimierungsmethode der Registrierung verbesserungsbedürftig zu sein, in der Diskussion deuteten die Autoren darauf hin. Die Berechnungszeit von 80 Sekunden pro Registrierung (in beiden Methoden) spricht ebenfalls dafür.

Die Registrierung von FA-Datensätzen wurde zwischen ANTs (mit/ohne TBSS-Skelettierung) und FSL (mit/ohne TBSS-Skelettierung) verglichen [54]. Die Evaluation wurde mittels Voxel-basierter Analyse der Registrierungsergebnisse durchgeführt. Als Template wurde mittels ANTs ein gruppeneigenes Template erstellt, und dann zu FMRIB58 registriert. Die Gruppen der Datensätze waren folgende: eine Mayo-Gruppe mit 30 Alzheimerdemenzpatienten und 30 gesunde Kontrollprobanden, eine ADNI-Gruppe (Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative) mit 23 Alzheimerdemenzpatienten und 23 gesunde Kontrollprobanden, sowie eine Mayo-Gruppe mit 20 PSP-Patienten (progressive supranukleäre Blickparese) und 20 gesunde Kontrollprobanden. Zur Evaluation wurden synthetische FA-Reduktionen in bekannten Stellen herbeigeführt, und dann die Registrierungsqualität anhand der Sensitivität und Spezifität bei der Detektion dieser FA-Reduktionen beurteilt. Dazu sind zwei Evaluationsmethoden zusätzlich aufgeführt: eine visuelle Evaluation, um grobe Registrierungsfehler zu erkennen, sowie eine quantitative Methode mittels Variationskoeffizient. Als Beispiel für eine fehlerhafte Registrierung siehe bitte Abbildung 4.1. Hier sehen wir ein am ehesten durch eine zu starke Deregelarisierung verzerrtes und anatomisch unplausibles Registrierungsergebnis.

In den Ergebnissen zeigte sich die Performance von ANTs durchgehend besser als die von den FSL-Algorithmen. Die TBSS-Skelettierung für ANTs-Registrierungen produzierte nachteilige Effekte, bei FSL wurde die Spezifität teilweise erhöht. Die Autoren erklärten diese Tatsache damit, dass die TBSS-Skelettierung zu einer Reduktion von Registrierungsfehlern bei FSL-Registrierung und daher die Spezifität erhöht. In einer beispielhaften visuellen Darstellung der Sensitivität erstellten die Autoren Sensitivitätskarten; eine Überlagerung der detektierten FA-reduzierten Voxel mit dem registrierten FA-Bilddatensatz. Es zeigten sich hier zusätzliche Registrierungsfehler, die vom Skelettierungsschritt von TBSS eingeführt wurden. Dieser Effekt war in ANTs-Registrierungen sowie FSL-Registrierungen zu beobachten.

In dieser Studie wurden die Registrierungsparameter nicht gezielt optimiert, dazu machten die Autoren folgende Bemerkung: „Although alternative parameters to FNIRT might avoid such errors, to provide results with the unmodified software package we used those specified by the original authors in provided scripts designed for automated usage.“ [54]. Es ist hieraus ersichtlich, dass eine Optimierung der Registrierungsparameter bessere Resultate hätte erzielen können. Dennoch hielten sich die Autoren an den vorgegebenen, empfohlenen Standardeinstellungen (zumindest bei FNIRT). Die Kernbotschaft ist folgende: Eine bessere Registrierung ist mit einer besseren und präziseren Analyse der Bilddatensätze (mit höherer Sensitivität und Spezifität) verbunden. Folglich könnte man auf die TBSS-Skelettierung verzichten.

Der Einsatz von Deep Learning bei der Segmentierung und Registrierung von Diffusions-MR-Datensätzen wurde in dieser Arbeit angeführt [36]. Mittels Convolutional Neural Networks, die in der Pipeline von Segis-Net implementiert sind, wurde die Segmentierung

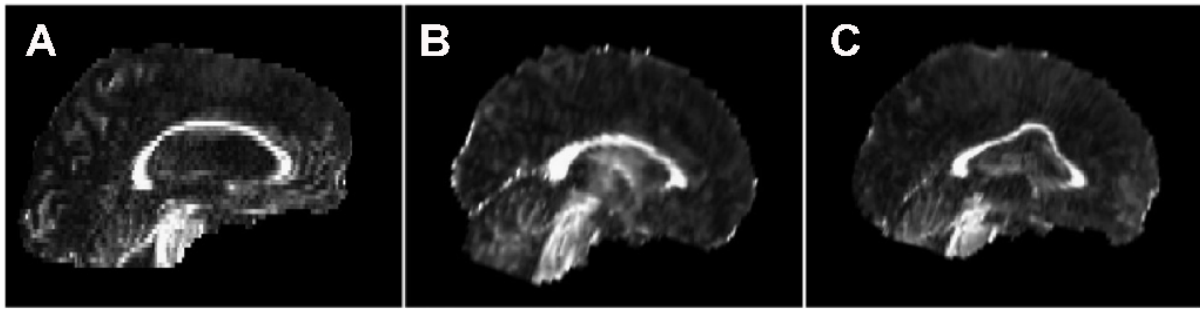


Abb. 4.1: Fehlerhafte Registrierung von einem Probanden (Grafik A) zum Template (Grafik B). Registrierungsergebnis (Grafik C) mit deutlicher Verzerrung. [54]

und Registrierung modelliert. Hierfür wurden Trakten weißer Substanz aus 8 045 MRT-Datensätzen mittels Segis-Net eingesetzt. Die Datensätze wurden an einem 1,5T-MR-Scanner erhoben, mit drei  $b_0$ -Bildern und 25 diffusionsgewichteten Bildern, Schichtdicke von 3,5 mm. Die Akquisitionszeit wurde nicht angegeben. Die Registrierungen mittels Segis-Net wurde mit zwei anderen Pipelines verglichen: erstens mit einer „klassischen“ Pipeline mittels Traktenextraktion und Registrierung mittels Elastix (klassische Pipeline), und zweitens mit einer Pipeline mit Teilkomponenten von Segis-Net (CNN-Pipeline). Zur Evaluation der Segmentierungsgenauigkeit wurde der Dice-Koeffizient eingesetzt. Zur Evaluation der Registrierungsgenauigkeit wurde das Maß räumliche Korrelation (engl.: spatial correlation) sowie das Maß Summe der quadratischen Intensitätsdifferenzen eingesetzt. Des Weiteren wurde die räumlich-zeitliche Konsistenz der Segmentierung untersucht. Die Reproduzierbarkeit der Traktensegmentierung wurde mittels des Kohen-Koeffizienten sowie das Maß Messfehler evaluiert.

Die Ergebnisse zeigten keinen signifikanten Unterschied bei der Segmentierungsgenauigkeit mittels Segis-Net und der CNN-Pipeline. Bei der Registrierungsgenauigkeit erreichte Segis-Net die höchsten Werte bei der räumlichen Korrelation. Bei der räumlich-zeitlichen Konsistenz zeigte sich Segis-Net den anderen zwei Methoden überlegen. Ähnlich zeigte es sich bei den Maßen für die Reproduzierbarkeit: hier erreichten die Analysen mittels Segis-Net die höchsten Werte. Daraus schlussfolgerten die Autoren, dass, aufgrund des geringen Messfehlers bei den Reproduzierbarkeitsanalysen, eine kleinere Probengröße für die gleiche statistische Signifikanz ausreichen würde. Hierfür wurde der prozentuale Anteil der Stichprobengröße berechnet. Bei beiden Methoden, Segis-Net und CNN-Pipeline, wurde eine signifikante Reduktion im Vergleich zur klassischen Methode berechnet.

Im Vergleich zu unserer Arbeit stellen wir hier fest, dass die Registrierungsparameter mittels Elastix nicht angegeben wurden. Mutmaßlich ist dies auf die Tatsache darauf zurückzuführen, dass die Optimierung der „klassischen“ Registrierung nicht den Schwerpunkt dieser Arbeit darstellt. Im Grunde genommen lassen sich unsere Methoden mit der geschilderten Methode von Segis-Net und der CNN-Pipeline nicht direkt vergleichen, da es sich hier um grundsätzlich unterschiedliche Ansätze handelt.

## Vergleich mit anderen MRT-Studien

Ähnlich wie bei den DTI-Studien, verglichen Studien zur Registrierung von MR-Datensätzen verschiedene Softwares (SPM, ANTs) und verschiedene Parametereinstellungen. Angeführt sind zwei Beispiele dieser Arbeiten, sowie der Vergleich zu unserer Studie.

Bei einer Studie zur Registrierung von T1-gewichteten MRT-Datensätzen wurden verschiedene Registrierungs Pipelines von SPM mit Registrierungs Pipelines von ANTs verglichen [49]. Die Registrierungen mittels SPM verwendeten das ICBM452-Template als Ziel, die Registrierungen mittels ANTs verwendeten ein gruppenspezifisches Template. Für die Registrierungen wurden primär verschiedene Algorithmen aus SPM8 (US (Unified Segmentation) mit/ohne CFM (cost function masking), US mit ALI (Automatic Lesion Identification), DARTEL (Diffeomorphic Anatomical Registration using Exponentiated Lie) mit/ohne CFM, DARTEL mit ALI (Automatic Lesion Identification), DARTEL mit New Segment, DARTEL mit New Segment + (weißer Substanz + CSF)/2 als Priori) sowie aus ANTs (SyN mit/ohne CCFM (constrained cost function masking)) eingesetzt. Es wurden 500 Registrierungen aus einer Gruppe von 25 gesunden Probanden, einer Gruppe von 10 Epilepsiepatienten mit Temporallappenresektion sowie einer Gruppe von 10 Schlaganfallpatienten. Durch die Kombination von den patientenbezogenen strukturellen Läsionen und den gesunden Probanden wurden 500 Bilder mit künstlichen Läsionen erzeugt. Die Läsionsmarkierung erfolgte manuell von einem Experten. Für die strukturellen MR-Bilddatensätze wurden MPRAGE-Sequenzen an einem 3T-MR-Scanner eingesetzt (bei dieser Sequenz entstehen T1-gewichtete Bilddatensätze). Die Schichtdicke lag bei 1 mm. Bezüglich der Parameter bemerkten die Autoren „All parameters were kept to default except for the regularization term“, einzig die Regularisierung bei US sowie DARTEL wurde angepasst. Nach einer kleinen Parametersuche bei den Registrierungen mit „New Segment“ stellten die Autoren fest, dass eine stärkere Regularisierung (das Vierfache vom Wert  $\mu$ ) bessere Ergebnisse liefert. Bei SyN wurden die empfohlenen Einstellungen von Klein et al. [34] eingesetzt, nämlich Ähnlichkeitsmaß Kreuzkorrelation, Iterationszahl von 30 x 99 x 11. Hier ist eine bemerkenswerte Reduktion der Iterationszahl von Standard 20 im letzten Schritt auf 11. Der Parameter step-size of gradient-descent wurde beim Standard 0,25, wie im Handbuch von ANTs empfohlen wurde, belassen. Interessanterweise wurde der Radius des Kreuzkorrelationsfensters von 4 auf 8 erhöht. Im Vergleich dazu sind hier unsere Parameter aus der Version A2: Ähnlichkeitsmaß MSQ (Summe der quadratischen Intensitätsdifferenzen), Iterationszahl von 30 x 90 x 150, step-size of gradient-descent 0,25.

Zur Evaluation wurde als erstes eine visuelle Inspektion durchgeführt, quantitativ wurde das Maß „root mean squared displacement, RMSD“ eingesetzt. Hierfür wurde ein Bild aus dem Deformationsfeld für die Registrierung des gesunden Probanden sowie eins für die Registrierung des jeweiligen Probanden mit der künstlichen Läsion erstellt. Danach wurde die Differenz aus den zwei Feldern berechnet. Die Hypothese lautete, bei einer möglichst genauen Registrierung sollte der Einfluss der Läsion möglichst gering bleiben, und somit das RMSD möglichst klein. Ferner wurde das Läsionsvolumen vor und nach Normalisierung verglichen. Zur Evaluation der Normalisierung gesunder Probanden wurde das Ähnlichkeitsmaß normalisierte Kreuzkorrelation (NCC) ermittelt. Die Ergebnisse ergaben

niedrigste RMSD-Werte bei den Patientengruppen bei folgenden Bedingungen: DARTEL mit New Segment + (weißer Substanz + CSF) /2 als Priori, Unified Segmentation mit CFM, SyN + CCFM. Bei der Registrierung von gesunden Probanden erzielte SyN die besten Kreuzkorrelationswerte unter allen drei Algorithmen. Diese waren 0,83 für SyN, 0,81 für DARTEL mit New Segment, sowie 0,75 für Unified Segmentation. Im Vergleich zu unserer Arbeit erzielte SyN 0,976 in der Version A2, SPM 0,877 in der Version S3. Da unsere Arbeit sich nicht mit der Registrierung von strukturellen Hirnläsionen befasste, können wir keinen weiteren Vergleich mit zu diesen Ergebnissen ziehen.

Die Autoren berichteten im Rahmen der Diskussion über eine mögliche Verzerrung (Bias) der Ergebnisse, da sie dieselben Datensätze zur Parametersuche verwendeten, die sie auch für die Normalisierung verwendeten. Dies wurde mit fehlenden Studien zur Parameteranalyse in Läsionsdatensätzen begründet. Des Weiteren schrieben die Autoren, weitere Parameter bei SyN bzw. Unified Segmentation und New Segment hätten optimiert werden können (beispielsweise das Ähnlichkeitsmaß, die Iterationszahl, step-size of gradient descent, stärkere oder lockerere Regularisierung, und der Radius des Kreuzkorrelationsfensters für SyN). Für SPM wurden das Smoothing, frequency cut-off, und die maximale Anzahl an Iterationen als Optimierungskandidaten vorgeschlagen. In unserer Arbeit untersuchten wir für ANTs u.a. die Effekte eines anderen Ähnlichkeitsmaß, MSQ, einer höheren Iterationszahl, sowie eines größeren Parameters step-size of gradient descent. Für SPM passten wir die oben erwähnten Parameter an, unter anderem.

Im Vergleich zu unserer Arbeit stellten die Autoren dieser Studie fest, dass verschiedene Methoden für verschiedene Fragestellungen eine bessere Performance liefern können. Bei den gesunden Probanden schnitt die Registrierung mit SyN am besten ab, bei Datensätzen mit Hirnläsionen schnitt DARTEL mit New Segment + (weißer Substanz + CSF) /2 als Priori am besten ab (hier jedoch mit Vorbehalt). In unserer Arbeit zeigen wir ebenfalls die Effekte von kleinen Veränderungen, wie z.B. die Erhöhung der maximalen Iterationszahl, auf die Registrierungsgenauigkeit. Dennoch beschränken viele Autoren die Registrierung auf die empfohlenen bzw. Standardeinstellungen, da es u.a. häufig zu Fehlregistrierungen kommen kann. Hier wurden beispielsweise initial über hundert Fehlregistrierungen mit ANTs durchgeführt, bis ein Templatewechsel (von ICBM452 auf das gruppenspezifische Template) eine große Verbesserung erbrachte. Insgesamt wurde das Potential zur Optimierung sowie die spärliche Datenlage zu optimalen Registrierungsparametern in dieser Studie anerkannt.

Bei einer Studie zur Registrierungsqualität wurden die Sensitivität und Spezifität der Detektion vom Atrophiegrad bei Alzheimerdemenzpatienten verglichen [39]. Hierfür wurden 30 T1-gewichteten Patientendatensätze mit sehr milder Alzheimerdemenz zu einem gruppenspezifischen Template registriert, und den detektierten Atrophiegrad zur Registrierung von 40 gleichaltrigen gesunden Probanden verglichen (Teil 1). Als nächstes wurden die Areale mit der stärksten Atrophie (Z-Wert als Abweichungsmaß) als VOI (engl.: volume of interest) markiert, und die Sensitivität und Spezifität der Atrophiegraddetektion nach Registrierung von weiteren 116 Alzheimerdemenzpatienten und weiteren 40 gesunden Probanden untersucht (Teil 2). Die T1-gewichteten Datensätze wurden mittels eines 1,5T-MR-Scanners, MPRAGE-Sequenzen, erhoben. Die Schichtdicke lag bei 1,2 mm. Für

Teil 1 erfolgte die Registrierung mittels DARTEL (SPM8), gefolgt von Smoothing 8 mm FWHM. Zum Vergleich der Registrierungsqualität mit einer älteren SPM-Version wurden die gleichen Gruppen zum selben Template mittels SPM2 registriert. Registrierungsparameter wurden nicht aufgeführt. Für die Registrierung von 116 Alzheimerdemenzpatienten und 40 gesunden Probanden (Teil 2) wurde als erstes eine affine 12-Parameter Registrierung zum SPM Template durchgeführt. Danach folgte eine nicht-lineare Registrierung zum gruppenspezifischen Template, und ein Smoothing 8 mm FWHM. Die Zeit pro Registrierung betrug in dieser Studie 8 Minuten 40 Sekunden. Zur Evaluation wurde eine VBM-Analyse durchgeführt, und Volumina mit signifikanter Atrophie mit/ohne Registrierung der zweiten Gruppe (116 Alzheimerpatienten + 40 gesunden Probanden) errechnet. Daraus ließen sich vier Messparameter ermitteln (Atrophiegrad im VOI, Quotient der signifikanten Atrophie im VOI zum VOI, Atrophiegrad im Gesamthirn, Quotient des signifikant atrophischen Areals im VOI zum Atrophiegrad im Gesamthirn). ROC-Kurven wurden zur Sensitivitäts- und Spezifitätsanalyse mittels der Software JMP 7.0 errechnet.

In den Ergebnissen zeigten sich größere signifikante Atrophie-Volumina bei der Registrierung mittels SPM8 als SPM2 (Teil 1). In Teil 2 wurden signifikante Ergebnisse bei Alzheimerpatienten in allen Messparametern jeweils bei SPM8- und SPM2-Registrierung beschrieben. Im Unterschied zu SPM2 zeigten die Ergebnisse von SPM8 eine höhere Präzision für die Detektion der Gesamthirnatrophie, insbesondere eine höhere Spezifität. Bei der Unterscheidung zwischen Alzheimerpatienten (mit sehr milder Form) und gesunden Probanden beschrieben die Autoren eine Sensitivität von 86,4% und Spezifität von 97,5% bei der Analyse mit SPM8 plus DARTEL. Bei der Registrierung mit SPM2 wurde eine Sensitivität von 81% und Spezifität von 84% beschrieben.

Im Vergleich zu unserer Arbeit finden wir die Zeitangaben pro Registrierung bemerkenswert. Denn bei unseren Registrierungen (mit SPM5) stieg der Zeitaufwand von knapp einer Minute auf ca. 50 Minuten bei Anpassung der Registrierungsparameter, in der optimalen Version brauchte SPM ca. 170 Minuten pro Registrierung. Folglich erscheint für uns eine Registrierung von lediglich 8 Minuten eher dafür zu sprechen, dass bei den Parametern keine Optimierungen durchgeführt wurden (v.a. keine hohe Anzahl an Iterationen, keine starke Deregularisierung). Die Evaluation basiert lediglich auf die Sensitivität und Spezifität in Bezug auf die Diskrimination zwischen Alzheimerdemenzpatienten und gesunden Probanden. Diese betrachtete jedoch nicht die Gesamtleistung bzw. Gesamtregistrierungsqualität, was für subkortikale Strukturen von großer Bedeutung ist. In dieser Studie betonten die Autoren die Rolle einer verbesserten Registrierung mittels SPM8 plus DARTEL für ein stärkeres Differenzierungsvermögen zwischen gesunden Probanden und Alzheimerdemenzpatienten. Die Registrierungsparameter finden in dieser Arbeit [39] wenig Beachtung, obwohl diese für die Registrierungsqualität, wie aus unserer Arbeit ersichtlich ist, maßgebend sind.



# Zusammenfassung

Die Nachbearbeitung medizinischer Bilddatensätze ist in der neurologischen Diagnostik und Forschung fest etabliert, wobei für die Registrierung der Datensätze verschiedene Algorithmen zur Verfügung stehen. Die jeweilige Methodik spielt zwar für die Endergebnisse eine wichtige Rolle, allerdings existiert heutzutage weiterhin keine standardisierte Methode für die Registrierung von DTI-Datensätzen.

Ziel dieser Studie war die Registrierung von DTI-Datensätzen von gesunden Probanden und Epilepsie-Patienten auf ein Template im standardisierten MNI-Koordinatensystem zur Quantifizierung der Registrierungsgenauigkeit mittels qualitativer und quantitativer Methoden mit drei verbreiteten Bildbearbeitungssoftwares (Software für FSL, SPM, und ANTs). Es wurden optimierte Einstellungen erarbeitet und mit Standardeinstellungen verglichen. Zu den qualitativen Methoden zählen die visuelle Inspektion der Ergebnisse, die Isolinienüberlagerung, die Berechnung von Gesamtdurchschnittsbildern sowie der räumlichen Verteilung der Normalisierungsgenauigkeit. Quantitative Methoden beinhalten die gewichteten Absolutdifferenzen, sowie die Kreuzkorrelation.

Die besten Ergebnisse erzielten wir bei FSL mit einer höheren Auflösung beim Sub-sampling, einer Erhöhung der maximalen Anzahl an Iterationen, einem geringeren Grad an Smoothing und Regularisierung in den letzten Schritten sowie einer höheren Auflösung der warp resolution. SPM lieferte die besten Ergebnisse mit folgenden Einstellungen: Erhöhung der Auflösung beim frequency cutoff, Erhöhung der maximalen Anzahl an Iterationen, Reduktion des Smoothings, geringerer Regularisierungsgrad. Bei ANTs erzielten wir die besten Resultate mit dem Einsatz von MSQ als Ähnlichkeitsmaß sowie eine Reduktion der Maßparameter vom Transformationsalgorithmus.

Beim Vergleich der Ergebnisse zwischen den verschiedenen Algorithmen zeigt die A2-Version von ANTs die beste Übereinstimmung mit dem Template. Dieses Ergebnis geht auf Kosten des Verlusts eines Teils der individuellen anatomischen Details. Bei SPMs Version S3 liegt der Schwerpunkt auf dem Erhalt individueller anatomischer Details. Die F3-Version von FSL bietet einen guten Kompromiss zwischen einer hohen Qualität in der Registrierung mit Erhalt individueller Merkmale. Hieraus folgt, dass die Wahl des Bildbearbeitungsprogrammes einer durchdachten Abwägung seitens des Anwenders bedarf, um optimale Ergebnisse zu erzielen.





# Anhang A

## Abkürzungen

- ADC: Apparent Diffusion Coefficient
- ANTs: Advanced Normalization Tools
- CT: Computed tomography bzw. Computertomographie
- DTI: Diffusion tensor imaging
- DWI: Diffusion-weighted imaging
- FA: Fractional anisotropy
- FID: Free induction decay
- FLIRT: FMRIB's Linear Image Registration Tool
- FNIRT: FMRIB's Optimised Nonlinear Deformation Tool
- fMRT: funktionelle Magnetresonanztomographie
- FSL: FMRIB Software Library
- MD: Mean diffusivity
- MNI: Montreal Neurological Institute
- MRI: Magnetic resonance imaging
- MRT: Magnetresonanztomographie
- NMR: Nuclear magnetic resonance
- RF: Radio frequency
- SPM: Statistical Parametric Mapping
- Template: Bildvorlage
- TE: Echo time
- TR: Repetition time
- VBM: Voxel-based morphometry bzw. Voxel-basierte Morphometrie



## Anhang B

# Theoretische Grundlagen der MRT

## Physikalische Grundlagen

Der Spin ist eine Eigenschaft der Elementarteilchen, die den Wasserstoff (1H) für unsere Messungen mittels MRT besonders gut zugänglich macht. Das magnetische Moment eines Spins lässt sich anhand folgender Formel aus dem Stern-Gerlach-Versuch (1922) beschreiben:

$$\vec{\mu}_Z = -\gamma\vec{\mu}_B m_S$$

$\vec{\mu}_Z$ : magnetisches Moment des Spins,  $\gamma$ : G-Faktor bzw. gyromagnetisches Verhältnis,  $m_S$ : Spinquantenzahl.  $\vec{\mu}_B$ : Bohr'sche Magneton.

1925 folgte die Arbeit von W. Pauli und P. Dirac. Das Pauli Prinzip lautet: In einem Atom können zwei Elektronen nicht gleichzeitig denselben Quantenzustand besitzen. Unter Quantenzustand versteht man die Konfiguration der vier Quantenzahlen, die ein Elektron besitzt (n,l,m,s). Dieses Prinzip gilt für ununterscheidbare Teilchen mit ungerader Spinquantenzahl ( $\frac{1}{2}$ ,  $\frac{3}{2}$  usw.), genannt Fermionen, einschließlich Elektronen, Protonen und Neutronen. Demzufolge können in einem Atom keine Protonen, Neutronen oder Elektronen im denselben Quantenzustand existieren. Als Beispiel betrachten wir das Kohlenstoffatom  $^{12}\text{C}$ . Kohlenstoff besitzt 6 Protonen und 6 Neutronen (Massenzahl 12, Ordnungszahl 6). Das bedeutet, jedes Teilchen im Atomkern muss einen einzigartigen Quantenzustand besitzen. Bei einer geraden Zahl von sowohl Protonen als auch Neutronen summieren sich die gegensätzlich gerichteten Spins auf Null. Deshalb ist Kohlenstoff  $^{12}\text{C}$  als Beispiel für unsere Messungen nicht zugänglich.

Allgemein betrachtet haben Atomkerne mit gerader Nukleonenzahl kein messbares magnetisches Moment. Da das Wasserstoffatom nur ein Proton besitzt, hat der Kern eine Spinquantenzahl von  $\pm\frac{1}{2}$  und ist dementsprechend für unsere Messungen gut zugänglich. Das ist der ausschlaggebende Grund (u.a.) für die hohe Bedeutung von Wasserstoffatomen in der medizinischen Bildgebung. Des Weiteren stellt Wasser ( $\text{H}_2\text{O}$ ) mit ca. 60-75% des Körpergewichts das häufigste Molekül des menschlichen Körpers dar. Die Anzahl der frei anregbaren Wasserstoffkerne bestimmt die Signalintensität in verschiedenen MRT-Sequenzen,

beispielsweise in der PD-Wichtung (engl.: Proton Density), oder auch das Signal von verschiedenen Flüssigkeiten im Körper (z.B. Liquor cerebrospinalis, Ödeme u.a.). Verschiedene Gewebesorten mit unterschiedlich hohen Anteilen an Wassermolekülen (frei oder gebunden) weisen ebenfalls ein spezifisches Signalverhalten auf. All diese Variablen macht man sich bei mehreren MR-Sequenzen zu Nutze (T1-Wichtung, T2-Wichtung, T2\*-Wichtung, FLAIR, STIR, PD-Gewichtung usw.). Im Übrigen werden (außer Wasserstoff) weitere folgende Elemente in der Kernspinteknik wegen ihrer Spineigenschaft herangezogen:  $^{13}\text{C}$ ,  $^{19}\text{F}$ ,  $^{23}\text{N}$  und  $^{31}\text{P}$ .

## Anregung und Relaxation

Die Anregung beginnt mit einem Hochfrequenzimpuls. Nach Ende der „Anregungsphase“ mit dem Hochfrequenz-Puls geben die Wasserstoffkerne ihre neu gewonnene Energie an die Umgebung ab. Die Quermagnetisierung ( $M_{XY}$ ) nimmt ab, während die Längsmagnetisierung zunimmt ( $M_z$ ). Die Wasserstoffkerne kehren langsam zu ihrem ursprünglichen Zustand zurück, sodass der Längsmagnetisierungsvektor  $M_z$  mit einer Zeitkonstante wächst. Dieses Phänomen, bei dem die Protonen die Energie an die Umgebung abgeben, nennen wir Spin-Gitter-Relaxation (auch: longitudinale Relaxation) und sie ist kennzeichnend für die T1-Wichtung. Die Zeitkonstante T1 fällt mit 300 bis 2000ms relativ lang aus.

Parallel kommt es aufgrund der magnetischen Wechselwirkung zwischen den verschiedenen Wasserstoffkernen zu einer Desynchronisation der Spins (dieser Prozess ist auch als „Dephasierung“ bekannt - die horizontal gerichteten Spins geraten in verschiedenen Phasen auseinander). Die Relaxation der Quermagnetisierung hängt mit der Interaktion der Wassermoleküle untereinander zusammen. Es findet keine Energieabgabe an das Gitter statt, sondern lediglich ein „Energieaustausch“ zwischen den angeregten Molekülen. Wir nennen diesen Prozess die Spin-Spin-Relaxation (auch: transversale Relaxation) und sie ist kennzeichnend für die T2-Wichtung. Hier beträgt die Zeitkonstante T2 30 bis 150ms. ([48]). Zur Quer-Relaxation gehört ein weiterer wichtiger Effekt: die T2\*-Relaxation. Die inhärenten Inhomogenitäten des externen Magnetfeldes ( $B_0$ ), die zum Teil vom MR-Gerät und zum Teil vom menschlichen Körper verursacht werden, tragen zur Dephasierung der Spins bei. Dieser Effekt tritt besonders an Gewebegrenzflächen auf, im englischsprachigen Raum spricht man von einem „chemical shift“. Hierdurch kommt es zu einem rascheren Zerfall der Quermagnetisierung, dieses Signal bezeichnet man als FID (engl.: Free Induction Decay). Die zugehörige Zeitkonstante bezeichnen wir als T2\* (ausgesprochen: T2-Stern). [57]

## Pulssequenz, Repetitionszeit, Echozeit

Eine Pulssequenz bezeichnet mehrere Zyklen von Hochfrequenzimpulsen und Signalaufnahme hintereinander. Die Repetitionszeit bezeichnet die Zeit zwischen zwei Anregungen für die jeweilige Schicht (engl.: repetition time, TR). Die Echozeit ist die Zeit zwischen Anregung und Messung des durch die Präzession verursachten Signals (engl.: echo time,

TE). [14]

## MRT-Sequenzen

### Spin-Echo-Sequenz

Als erstes wird bei der Spin-Echo-Sequenz ein  $90^\circ$  RF-Impuls eingestrahlt. Zum Zeitpunkt  $\frac{1}{2}TE$  (die Hälfte der Echo-Zeit) wird ein  $180^\circ$  RF-Impuls eingestrahlt. Die bereits in der XY-Ebene ausgelenkten Wasserstoffkerne präzessieren zu jenem Zeitpunkt in verschiedenen Phasen. Der zweite Puls führt zu einer  $180^\circ$  Umlenkung. Zum Echo-Zeitpunkt treffen die verschiedenen Phasenvektoren wieder zusammen und man erhält ein Signal (engl.: Echo). Diese Sequenz bietet eine hervorragende Gewebekontrastqualität. Ein weiterer Vorteil davon ist die Verminderung der Suszeptibilitätsartefakte: Dieser Effekt, der bei der Dephasierung in der transversalen Ebene entsteht und zum Teil auf Feldinhomogenitäten zurückzuführen ist, wird durch den  $180^\circ$  RF-Impuls abgeschwächt. Die lange Akquisitionszeit ist ein Nachteil dieser Sequenz.

### Gradient-Echo-Sequenz

Hauptmerkmal dieser Sequenzserie (Gradient-Echo-Sequenz; GE-Sequenz) ist die Signalzeugung anhand des Frequenzgradienten. Der zeitaufwendige  $180^\circ$  RF-Impuls entfällt. Hier passiert folgendes: Nach dem initialen Anregungspuls wird das Frequenzgradient negativ umgeschaltet, dabei kommt es zu einer Dephasierung in der transversalen Ebene. Dann wird das Vorzeichen des Frequenzgradienten rapide gewechselt (positiv zu negativ und umgekehrt). Der Prozess wiederholt sich einige Male. Eine Rephasierung findet statt und wir erhalten das Echo-Signal. Vorteile dieser Methode sind sehr kurze Repetitionszeiten pro Schicht, somit ist sie zeitsparender. Andererseits erhalten wir bei der GE-Sequenz weniger Gewebekontrast (das Signal-Rauschen-Verhältnis könnte vermindert sein) und sie ist störanfälliger für Suszeptibilitätsartefakte. Das Wegfallen des  $180^\circ$  RF-Impulses hat einen weiteren Nachteil: Die Feldinhomogenitäten können nicht mehr ausgeglichen werden, und führen zu sichtbaren regionalen Unterschieden der Signalintensität. In Abbildung B.1 sehen wir eine schematische Zeichnung einer Spin-Echo- sowie Gradient-Echo-Sequenz.

### Echo-Planar-Imaging-Sequenz

Die Echo-Planar-Imaging-Sequenz (EPI-Sequenz) ist eine Sonderform der Gradienten-Echo-Sequenzen. Diese Sequenz wird bei der Diffusions-gewichteten MRT eingesetzt und basiert auf sehr kurzen Schaltzeiten (folglich sehr kurze Akquisitionszeit) und hohe Gradientenamplituden. Gemeint damit ist ein rascher, wiederholter Wechsel des Vorzeichens des Frequenzgradienten X. Die entstandenen Echos (bis zu 128) können nach einer einmaligen Anregung gemessen werden, deshalb spricht man auch von einer Single-shot-Bildgebung. Ein Bild kann in  $< 100ms$  aufgenommen werden. Nachteile dieser Sequenz sind die Entstehung von Feldinhomogenitäten, die durch den Wegfall von dem  $180^\circ$ -RF-Impuls nicht ausgeglichen werden können. Weiterhin können bedingt durch technische Probleme, die

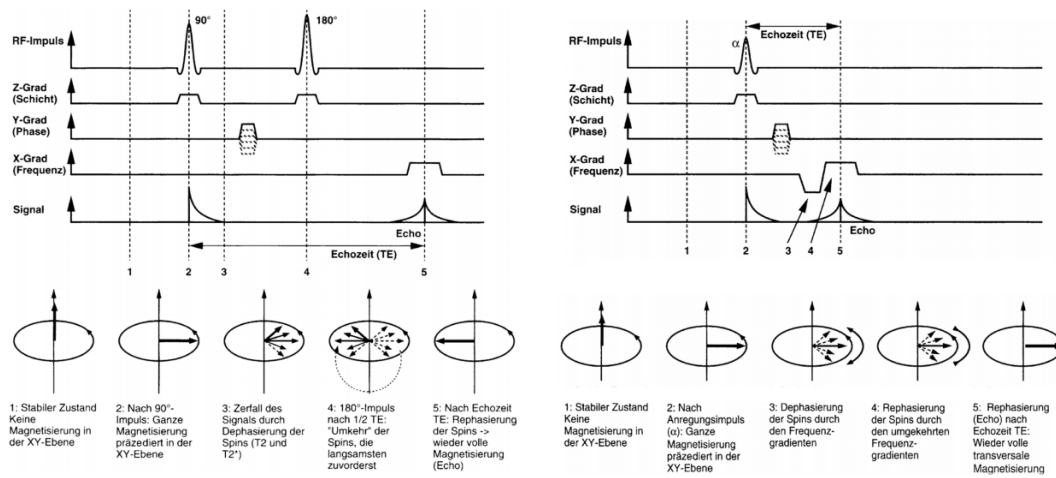


Abb. B.1: Links ist eine schematische Abbildung einer Spin-Echo-Sequenz, rechts einer Gradient-Echo-Sequenz. Hauptunterscheidungsmerkmal ist das Vorhandensein eines 180°-RF-Impulses bei der Spin-Echo-Sequenz. Das Echosignal wird bei der GE-Sequenz durch den Einsatz des Frequenzgradienten (X-Grad) erzeugt. Modifiziert nach [62]

das rapide Hin- und Herschalten erforderlich macht, weitere Artefakte entstehen. Dies ist übrigens die Quelle der seitens der Patienten/Probanden empfundenen Geräusche beim Scanvorgang. Ferner entsteht ein geringerer Bildkontrast bei EPI-generierten Datensätzen. Anwendungsbereiche sind z.B. Schlaganfalldiagnostik, Perfusionsbildgebung, funktionelle Bildgebung (fMRT: funktionelle Magnetresonanztomographie). [48] [62]

Folgende Abbildung B.2 stellt eine schematische Zeichnung einer EPI-Sequenz dar.

### Pulsed-Gradient-Spin-Echo-Sequenz

Die Pulsed-Gradient-Spin-Echo-Sequenz kombiniert den 180°-RF-Impuls mit einem „Diffusionsgradienten“ folgendermaßen: Nach der Applikation eines 90°-RF-Impuls wird der Diffusionsgradient für eine gewisse Zeit eingeschaltet. Vor dem zweiten Impuls wird jedoch ein 180°-RF-Impuls abgegeben. Das bedeutet, die Spins, die durch den ersten Gradienten zur Dephasierung kamen, erfahren dann eine „Umkipfung“ durch den 180°-RF-Impuls. Nach Applikation des zweiten Impulses vom Diffusionsgradienten „treffen“ die Spins zur Echozeit zusammen und erzeugen ein messbares Signal. Es sei denn, diese Spins haben ihre Phase verändert. In diesem Fall geraten die Spins in ihren Phasen mehr auseinander und synchronisieren sich nach Applikation des zweiten Impulses des Diffusionsgradienten bis zur Echozeit nicht. Folglich erhalten wir bei Diffusion ein geringeres Signal aus dem entsprechenden Voxel. In der Klinik lässt sich das im Bereich der Schlaganfalldiagnostik zu Nutze machen: Bereiche, in denen eine eingeschränkte Diffusion herrscht (z.B. bei akuter Ischämie) erscheinen hell (hyperintens) auf dem Bild. Bereiche mit hoher Diffusion erscheinen dunkel. [25]

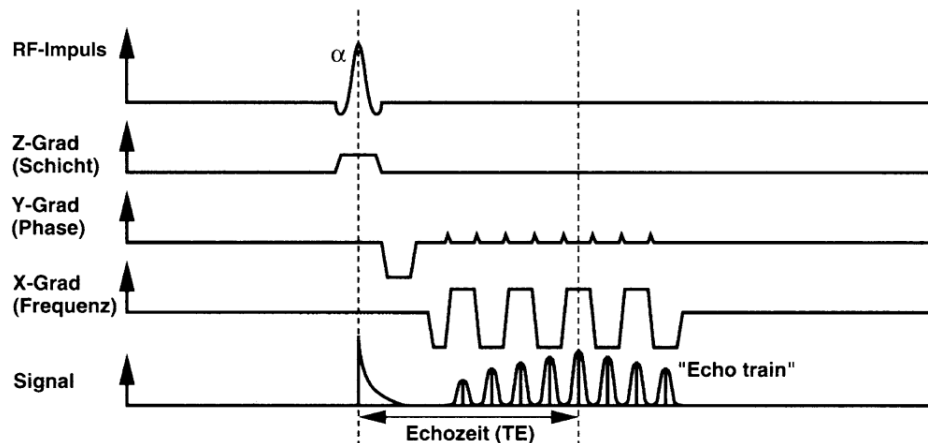


Abb. B.2: Schematische Darstellung der EPI-Sequenz: die „Echos“ werden hauptsächlich durch den Einsatz des Frequenzgradienten (X-Grad) erzeugt. Der Gradient wechselt rapide das Vorzeichen, d.h. eine schnelle Umschaltung zwischen negativer und positiver Polarität. In dieser Abbildung werden mit einer Anregung acht „Echos“ erzeugt. Modifiziert nach [62]

### Signalkodierung: Ortskodierung

Für die „Signalentschlüsselung“ im dreidimensionalen Raum braucht man drei Systeme, um in den drei Raumrichtungen aufzulösen. Die Ortskodierung ist in der Komplexität der Signalkodierung die einfachere Variable zum Verständnis. Diese geschieht im Wesentlichen über magnetische Gradientenspulen, die das statische Magnetfeld überlagern und die die Magnetfeldstärke um einen gewissen Grad entlang eines Gradienten variieren. Wir nennen diesen Gradienten den „Schichtselektionsgradienten“ (engl.: slice selection). Dabei entsteht eine „ortsspezifische“ Larmorfrequenz für die Moleküle der jeweiligen Schicht. (Die Larmorfrequenz ist zur Stärke des externen Magnetfeldes proportional).

Dieses Konzept ermöglicht eine gezielte Anregung einer bestimmten Schicht einer bestimmten Breite. Je stärker der Gradient, desto feiner die Schichtselektion.

### Signalkodierung: Phasenkodierung

Nach der Schichtselektion kommt die Signalkodierung entlang einer „X-Achse“ und „Y-Achse“ im Bild. Der Phasenkodierungsgradient (engl.: phase coding gradient) ermöglicht eine Kodierung entlang der „Y-Achse“. Durch die Aktivierung des Gradienten entlang dieser Achse führen wir dazu, dass die Moleküle, die bereits angeregt sind, außer Phase geraten. Wir verursachen eine „Phasenverschiebung“ (engl.: phase shift) der Spins entlang der „Y-Achse“. Anhand von mathematischen Verfahren (Fourier-Transformation) können wir den Ursprung dieser Signale analytisch herleiten.

## Signalkodierung: Frequenzkodierung

Zum Schluss die Kodierung entlang der „X-Achse“ im Bild. Ebenfalls mittels eines dritten Gradienten, hier der frequenzkodierende Gradient (engl.: readout gradient, frequency encoding gradient), entsteht durch die Überlagerung des statischen Magnetfeldes entlang der „X-Achse“ eine ortsspezifische Larmorfrequenz der Spins entlang dieser Achse. Somit können wir mithilfe der Fourier-Transformation die letzten Variablen aufschlüsseln.

## $\kappa$ -Raum

Der  $\kappa$ -Raum ist eine graphische Darstellung von Messreihen des Y- und des X-Gradienten (Phasen- und Frequenzkodierung). Denn vor der Durchführung einer Fourier-Transformation werden diese Daten in einer Matrix gespeichert, um danach die Analyse zu starten und somit ein Schnittbild zu generieren. Jede Reihe im  $\kappa$ -Raum entspricht der Signalaufnahme eines Messzyklus mit unterschiedlicher Phasenkodierung.

## Diffusions-MRT

Das erste Fick'sche Gesetz beschreibt die makroskopische Diffusion, beispielsweise im Falle der Diffusion von einem Tropfen Tinte in ein Glas Wasser. Das erste Fick'sche Gesetz kann anhand folgender Formel beschrieben werden:

$$J_D(x, t) = -D \frac{\delta n}{\delta x}$$

$J_D$ : Diffusionsstromdichte in einer Dimension,  $n$ : Volumenkonzentration der Teilchen,  $D$ : Diffusionskoeffizient,  $x$ : Distanz entlang der Diffusionsachse,  $t$ : Zeit.

Der Diffusionskoeffizient hängt von vielen physikalischen Größen ab, darunter die Dichte und Viskosität des Fluides, in dem ein Teilchen diffundiert, die Temperatur, sowie die geometrische Beschaffenheit des Teilchens (vor allem molekulare Masse). Hierzu eine wichtige Anmerkung: Bei der Diffusions-MRT wird die mikroskopische Diffusion der Wassermoleküle gemessen; hierfür spielt der Konzentrationsgradient im homogenen Milieu keine Rolle. Relevant für die Diffusions-MRT ist vorrangig die direkte Proportionalität des Diffusionskoeffizienten zur Temperatur.

$$D = \mu k_B T$$

$\mu$ : Teilchenmobilität,  $T$ : absolute Temperatur,  $k_B$ : Boltzmann-Konstante.

Bei der Fragestellung, ob die Zellmembran oder die Myelinschicht die entscheidende Rolle bei der Diffusionsrestriktion spielt, lieferten Beaulieu et al. [11] die ersten Beweise dafür, dass die Zellmembran die wichtigste Rolle bei der Diffusionsanisotropie spielt und nicht die Myelinschicht. Im folgenden Experiment untersuchten die Autoren das Diffusionsverhalten von Wasser in folgenden Nerven des Hornhechtes: dem nicht myelinisierten n. olfactorius, dem von Schwanzzellen myelinisierten n. trigeminus und dem von Oligodendrozyten myelinisierten n. opticus. Die hier gemessenen Signale zeigten ähnliche Anisotropiegrade in allen drei Nerven, trotz der strukturellen Unterschiede. Der Autor schreibt „diese



Studie liefert erste Beweise dafür, dass Myelin kein essentieller Bestandteil für anisotrope molekulare Diffusion in Nervenfasern ist"[11]. Dies bedeutet nicht, Myelin spiele keine Rolle in der Anisotropie, sondern, dass strukturelle Bestandteile des Axons, insbesondere die Zellmembran, ausreichend sind, um Anisotropie zu bewirken. Interessanterweise wurde nebenbei festgestellt, dass die Diffusionskonstante des Wassers im Zytoplasma des Axons ca. 70-80% von der Diffusionskonstante beträgt, die im reinen Wasser bei 20°C herrscht (ADC ca.  $2 \times 10^{-5} \text{cm}^2 \text{s}^{-1}$ ). Weitere Studien untermauerten diese Hypothese, indem sie signifikante Anisotropie in verschiedenen Entwicklungsstadien von beispielsweise Mäusen beobachteten, obwohl die weiße Substanz noch nicht myelinisiert war.

Ein weiteres Experiment der oben genannten Arbeitsgruppe war folgendes: Nach Vorbehandlung von Nervenzellen mit Vinblastin (ein Chemotherapeutikum; Substanz, die zur Depolymerisation von Mikrotubuli und zur Hemmung von schnellem axonalem Transport führt) konnten die Autoren weiterhin Anisotropie in allen drei Nerventypen des Hornhechtes messen. Gleichwohl zeigte sich ein verminderter ADC-Wert parallel- sowie orthogonal zur Axonlängsachse. Die Autoren führten dies auf das Vorhandensein von Vinblastin-Kristallen, freien Tubuli-Polymeren oder eine Nervdegeneration zurück. Schließlich zeigte dieses Experiment, dass das Zytoskelett auch nicht die entscheidende Rolle für die Anisotropie spielt. Bezüglich der Rolle der Neurofilamente: die Autoren konnten mit einem weiteren Experiment ebenfalls zeigen, dass die Neurofilamente auch keine signifikante Rolle für die Axonanisotropie spielten.

Das Ergebnis ist wie folgt zusammengefasst: die intakte Zellmembran ist der entscheidende Faktor der anisotropen Wasserdiffusion in Nervenfasern. Der Myelinschicht kommt eine modulierende Rolle zu, Mikrotubuli und Neurofilamente spielen nur eine untergeordnete Rolle. Der dichten Anordnung von parallel verlaufenden Axonen kommt auch eine wichtige Rolle bei der Anisotropie zu.

Die Formel für das diffusionsgewichtete Signal in der MRT lautet:

$$S(TE, b) \propto \exp\left(-\frac{TE}{T_2}\right) \cdot \exp^{-b \cdot D}$$

TE: Echozeit, T2: T2-Zeitkonstante,  $b$ : Faktor zur Modulation des Diffusionskoeffizienten,  $D$ : Diffusionskoeffizient

Die Formel wurde von Stejskal-Tanner 1965 definiert, ursprünglich für die Kernresonanz-Spektroskopie.

Zur Tensorberechnung: Im speziellen Fall einer parallelen Ausrichtung des Tensors zu einer der Hauptachsen ( $X, Y, Z$ ) erhält man folgende Konstellation: Die nicht-diagonalen Einträge der Matrix sind Null. Die Einträge auf der Diagonale entsprechen den drei Eigenwerten der Matrix:  $\lambda_1, \lambda_2, \lambda_3$ . Sie stellen sich in folgender Reihenfolge dar:  $\lambda_1 > \lambda_2 > \lambda_3$ . Die Hauptdiffusionsrichtung entspricht dem größten Eigenwert ( $\lambda_1$ ), somit bestimmt man die vorwiegende Diffusionsrichtung. Graphisch lässt es sich leichter nachvollziehen, wie der Diffusionstensor bei anderen Konstellationen aussehen würde, siehe bitte 1.2. Sollten zum Beispiel  $\lambda_1, \lambda_2, \lambda_3$  gleich groß sein, erhält man eine isotrope Diffusion (Kugelform). Wenn  $\lambda_1$  viel größer ist als  $\lambda_2$  und  $\lambda_3$ , erhält man ein Ellipsoid bzw. zylindrische Form. In den

übrigen Fällen, in denen diese Bedingung nicht zutrifft (parallele Ausrichtung des Tensors zu einer Hauptachse), sind die Eigenwerte nicht direkt ablesbar, können aber berechnet werden.

Die Tensormatrix wird folgendermaßen dargestellt:

$$\begin{array}{ccc} D_{XX} & D_{XY} & D_{XZ} \\ D_{YX} & D_{YY} & D_{YZ} \\ D_{ZX} & D_{ZY} & D_{ZZ} \end{array}$$

Die fraktionelle Anisotropie (FA) lässt sich folgendermaßen berechnen:

$$FA = \sqrt{\frac{3}{2}} \sqrt{\frac{(\lambda_1 - \langle \lambda \rangle)^2 + (\lambda_2 - \langle \lambda \rangle)^2 + (\lambda_3 - \langle \lambda \rangle)^2}{\lambda_1^2 + \lambda_2^2 + \lambda_3^2}}$$

Die fraktionelle Anisotropie vergleicht die Anisotropie zu den diagonalen Einträgen der Matrix. Eine vereinfachte Darstellung sieht so aus:

$$FA = \sqrt{\frac{3}{2}} * \frac{D_{ANISO}}{D_{DIAG}}$$

$D_{ANISO}$  steht für die anisotrope Komponente,  $D_{DIAG}$  für die diagonale Komponente.

# Literaturverzeichnis

- [1] Abhinav K., Yeh F.-C., Pathak S., Suski V., Lacomis D., Friedlander R. M., and Fernandez-Miranda J. C. Advanced diffusion MRI fiber tracking in neurosurgical and neurodegenerative disorders and neuroanatomical studies: A review. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease*, 1842(11):2286–2297, 2014.
- [2] Ardekani B. A., Guckemus S., Bachman A., Hoptman M. J., Wojtaszek M., and Nierenberg J. Quantitative comparison of algorithms for inter-subject registration of 3D volumetric brain MRI scans. *Journal of Neuroscience Methods*, 142(1):67–76, 2005.
- [3] Ashburner J. and Friston K. J. Nonlinear spatial normalization using basis functions. *Human Brain Mapping*, 7(4):254–266, 1999.
- [4] Ashburner J. and Friston K. J. Voxel-Based Morphometry—The Methods. *NeuroImage*, 11(6):805–821, 2000.
- [5] Avants B., Epstein C., Grossman M., and Gee J. Symmetric diffeomorphic image registration with cross-correlation: Evaluating automated labeling of elderly and neurodegenerative brain. *Medical Image Analysis*, 12(1):26–41, 2008.
- [6] Avants B. B., Tustison N., and Song G. Advanced Normalization Tools (ANTs). URL <https://stnava.github.io/ANTsDoc/>.
- [7] Avants B. B., Tustison N. J., Song G., Cook P. A., Klein A., and Gee J. C. A reproducible evaluation of ANTs similarity metric performance in brain image registration. *NeuroImage*, 54(3):2033–2044, 2011.
- [8] Barbosa B. J. A. P., Dimostheni A., Teixeira M. J., Tatagiba M., and Lepski G. Insular gliomas and the role of intraoperative assistive technologies: Results from a volumetry-based retrospective cohort. *Clinical Neurology and Neurosurgery*, 149:104–110, 2016.
- [9] Basser P. J. Inferring microstructural features and the physiological state of tissues from diffusion-weighted images. *NMR in Biomedicine*, 8(7):333–344, 1995.
- [10] Basser P. J., Mattiello J., and LeBihan D. MR Diffusion Tensor Spectroscopy and Imaging. *Biophysical Journal*, 66:9, 1994.

- [11] Beaulieu C. The basis of anisotropic water diffusion in the nervous system - a technical review. *NMR in Biomedicine*, 15(7-8):435–455, 2002. 03541.
- [12] Cabeen R. P., Bastin M. E., and Laidlaw D. H. A Comparative evaluation of voxel-based spatial mapping in diffusion tensor imaging. *NeuroImage*, 146:100–112, 2017.
- [13] Ceritoglu C., Oishi K., Li X., Chou M.-C., Younes L., Albert M., Lyketsos C., vanZijl P. C., Miller M. I., and Mori S. Multi-contrast large deformation diffeomorphic metric mapping for diffusion tensor imaging. *NeuroImage*, 47(2):618–627, 2009.
- [14] Dale B. M., Brown M. A., Semelka R. C., and Brown M. A. MRI: basic principles and applications. *John Wiley & Sons, Ltd*, Chichester, West Sussex ; Hoboken, NJ, fifth edition edition, 2015.
- [15] De Groot M., Vernooij M. W., Klein S., Ikram M. A., Vos F. M., Smith S. M., Niessen W. J., and Andersson J. L. Improving alignment in Tract-based spatial statistics: Evaluation and optimization of image registration. *NeuroImage*, 76:400–411, 2013.
- [16] Douaud G., Jbabdi S., Behrens T. E., Menke R. A., Gass A., Monsch A. U., Rao A., Whitcher B., Kindlmann G., Matthews P. M., and Smith S. DTI measures in crossing-fibre areas: Increased diffusion anisotropy reveals early white matter alteration in MCI and mild Alzheimer’s disease. *NeuroImage*, 55(3):880–890, 2011.
- [17] Essayed W. I., Zhang F., Unadkat P., Cosgrove G. R., Golby A. J., and O’Donnell L. J. White matter tractography for neurosurgical planning: A topography-based review of the current state of the art. *NeuroImage: Clinical*, 15:659–672, 2017.
- [18] Filippini N., Douaud G., Mackay C. E., Knight S., Talbot K., and Turner M. R. Corpus callosum involvement is a consistent feature of amyotrophic lateral sclerosis. *Neurology*, 75(18):1645–1652, 2010.
- [19] FLIRT . FLIRT/UserGuide-FslWiki. URL <https://fsl.fmrib.ox.ac.uk/fsl/fslwiki/FLIRT/UserGuide#flirt>.
- [20] FNIRT . FNIRT/UserGuide-FslWiki. URL <https://fsl.fmrib.ox.ac.uk/fsl/fslwiki/FNIRT/UserGuide>.
- [21] Forkel S. J., Thiebaut deSchotten M., Dell’Acqua F., Kalra L., Murphy D. G. M., Williams S. C. R., and Catani M. Anatomical predictors of aphasia recovery: a tractography study of bilateral perisylvian language networks. *Brain*, 137(7):2027–2039, 2014.
- [22] Forkel S. J., Thiebaut deSchotten M., Kawadler J. M., Dell’Acqua F., Danek A., and Catani M. The anatomy of fronto-occipital connections from early blunt dissections to contemporary tractography. *Cortex*, 56:73–84, 2014.

- [23] Friston K. J., Ashburner J., Frith C. D., Poline J.-B., Heather J. D., and Frackowiak R. S. J. Spatial registration and normalization of images. *Human Brain Mapping*, 3(3):165–189, 1995.
- [24] Fürst B. Multi-modal Registration and Robotic Imaging for Computer Assisted Surgery. Dissertation, Technische Universität München, München, 2016.
- [25] Hagmann P., Jonasson L., Maeder P., Thiran J.-P., Wedeen V. J., and Meuli R. Understanding Diffusion MR Imaging Techniques: From Scalar Diffusion-weighted Imaging to Diffusion Tensor Imaging and Beyond. *RadioGraphics*, 26(suppl\_1):S205–S223, 2006.
- [26] Hamandi K., Powell H. W. R., Laufs H., Symms M. R., Barker G. J., Parker G. J. M., Lemieux L., and Duncan J. S. Combined EEG-fMRI and tractography to visualise propagation of epileptic activity. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 79(5):594–597, 2008.
- [27] Handels H. Medizinische Bildverarbeitung: Bildanalyse, Mustererkennung und Visualisierung für die computergestützte ärztliche Diagnostik und Therapie. Studienbücher Medizinische Informatik. *Vieweg+Teubner*, Wiesbaden, 2009.
- [28] Harvey D. Y. and Schnur T. T. Distinct loci of lexical and semantic access deficits in aphasia: Evidence from voxel-based lesion-symptom mapping and diffusion tensor imaging. *Cortex*, 67:37–58, 2015.
- [29] Jacobacci F., Jovicich J., Lerner G., Amaro E., Armony J. L., Doyon J., and Della-Maggiore V. Improving spatial normalization of brain diffusion MRI to measure longitudinal changes of tissue microstructure in the cortex and white matter. 52(3):766–775.
- [30] Jenkinson M. and Smith S. A global optimisation method for robust affine registration of brain images. *Medical Image Analysis*, 5(2):143–156, 2001.
- [31] Kim D.-J., Park H.-J., Kang K.-W., Shin Y.-W., Kim J.-J., Moon W.-J., Chung E.-C., Kim I. Y., Kwon J. S., and Kim S. I. How does distortion correction correlate with anisotropic indices? A diffusion tensor imaging study. *Magnetic Resonance Imaging*, 24(10):1369–1376, 2006.
- [32] Klein A., Andersson J., Ardekani B. A., Ashburner J., Avants B., Chiang M.-C., Christensen G. E., Collins D. L., Gee J., Hellier P., Song J. H., Jenkinson M., Lepage C., Rueckert D., Thompson P., Vercauteren T., Woods R. P., Mann J. J., and Parsey R. V. Evaluation of 14 nonlinear deformation algorithms applied to human brain MRI registration. *NeuroImage*, 46(3):786–802, 2009.
- [33] Klein A., Ghosh S. S., Avants B., Yeo B., Fischl B., Ardekani B., Gee J. C., Mann J., and Parsey R. V. Evaluation of volume-based and surface-based brain image registration methods. *NeuroImage*, 51(1):214–220, 2010.

- [34] Le Bihan D., Mangin J.-F., Poupon C., Clark C. A., Pappata S., Molko N., and Chabriat H. Diffusion tensor imaging: Concepts and applications. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, 13(4):534–546, 2001.
- [35] Le Bihan D., Poupon C., Amadon A., and Lethimonnier F. Artifacts and pitfalls in diffusion MRI. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, 24(3):478–488, 2006.
- [36] Li B., Niessen W. J., Klein S., deGroot M., Ikram M. A., Vernooij M. W., and Bron E. E. Longitudinal diffusion MRI analysis using segis-net: A single-step deep-learning framework for simultaneous segmentation and registration. 235:118004.
- [37] Malinsky M., Peter R., Hodneland E., Lundervold A. J., Lundervold A., and Jan J. Registration of FA and T1-Weighted MRI Data of Healthy Human Brain Based on Template Matching and Normalized Cross-Correlation. *Journal of Digital Imaging*, 26(4):774–785, 2013.
- [38] Marcella Laganà M., Ceccarelli A., Giulia Preti M., Venturelli C., Pia Sormani M., Cavarretta R., Baselli G., Cecconi P., Caputo D., and Rovaris M. Atlas-Based Versus Individual-Based Fiber Tracking of the Corpus Callosum in Patients with Multiple Sclerosis: Reliability and Clinical Correlations. *Journal of Neuroimaging*, 22(4):355–364, 2012.
- [39] Matsuda H., Mizumura S., Nemoto K., Yamashita F., Imabayashi E., Sato N., and Asada T. Automatic Voxel-Based Morphometry of Structural MRI by SPM8 plus Diffeomorphic Anatomic Registration Through Exponentiated Lie Algebra Improves the Diagnosis of Probable Alzheimer Disease. *AJNR Am J Neuroradiol*, 33(6):1109–1114, 2012. 00128.
- [40] McColgan P., Gregory S., Razi A., Seunarine K. K., Gargouri F., Durr A., Roos R. A. C., Leavitt B. R., Scahill R. I., Clark C. A., Tabrizi S. J., Rees G., and the Track On-HD Investigators . White matter predicts functional connectivity in premanifest Huntington’s disease. *Annals of Clinical and Translational Neurology*, 4(2):106–118, 2017.
- [41] Mormina E., Longo M., Arrigo A., Alafaci C., Tomasello F., Calamuneri A., Marino S., Gaeta M., Vinci S., and Granata F. MRI Tractography of Corticospinal Tract and Arcuate Fasciculus in High-Grade Gliomas Performed by Constrained Spherical Deconvolution: Qualitative and Quantitative Analysis. *American Journal of Neuro-radiology*, 36(10):1853–1858, 2015.
- [42] Müller H.-P., Turner M. R., Grosskreutz J., Abrahams S., Bede P., Govind V., Prudlo J., Ludolph A. C., Filippi M., and Kassubek J. A large-scale multicentre cerebral diffusion tensor imaging study in amyotrophic lateral sclerosis. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 87(6):570–579, 2016.

- [43] Neri E., Caramella D., and Bartolozzi C., editors. Image processing in radiology: current applications. Medical radiology. Diagnostic imaging. *Springer*, Berlin ; New York, 2008.
- [44] Newton J. M., Ward N. S., Parker G. J. M., Deichmann R., Alexander D. C., Friston K. J., and Frackowiak R. S. J. Non-invasive mapping of corticofugal fibres from multiple motor areas—relevance to stroke recovery. *Brain*, 129(7):1844–1858, 2006.
- [45] Oishi K., Faria A., Jiang H., Li X., Akhter K., Zhang J., Hsu J. T., Miller M. I., vanZijl P. C., Albert M., Lyketsos C. G., Woods R., Toga A. W., Pike G. B., Rosa-Neto P., Evans A., Mazziotta J., and Mori S. Atlas-based whole brain white matter analysis using large deformation diffeomorphic metric mapping: Application to normal elderly and Alzheimer’s disease participants. *NeuroImage*, 46(2):486–499, 2009.
- [46] Pierpaoli C., Jezzard P., Basser P. J., Barnett A., and Di Chiro G. Diffusion tensor MR imaging of the human brain. *Radiology*, 201(3):637–648, 1996.
- [47] Pujol S., Wells W., Pierpaoli C., Brun C., Gee J., Cheng G., Vemuri B., Commowick O., Prima S., Stamm A., Goubran M., Khan A., Peters T., Neher P., Maier-Hein K. H., Shi Y., Tristan-Vega A., Veni G., Whitaker R., Styner M., Westin C.-F., Gouttard S., Norton I., Chauvin L., Mamata H., Gerig G., Nabavi A., Golby A., and Kikinis R. The DTI Challenge: Toward Standardized Evaluation of Diffusion Tensor Imaging Tractography for Neurosurgery: The DTI Challenge on Tractography for Neurosurgery. *Journal of Neuroimaging*, 25(6):875–882, 2015.
- [48] Reiser M., Kuhn F.-P., and Debus J., editors. Radiologie. *Georg Thieme Verlag*, Stuttgart, 4 edition, 2017.
- [49] Ripollés P., Marco-Pallarés J., deDiego-Balaguer R., Miró J., Falip M., Juncadella M., Rubio F., and Rodriguez-Fornells A. Analysis of automated methods for spatial normalization of lesioned brains. *NeuroImage*, 60(2):1296–1306, 2012.
- [50] Rocca M. A., Valsasina P., Ceccarelli A., Absinta M., Ghezzi A., Riccitelli G., Pagani E., Falini A., Comi G., Scotti G., and Filippi M. Structural and functional MRI correlates of Stroop control in benign MS. *Human Brain Mapping*, 30(1):276–290, 2009.
- [51] Salmond C., Ashburner J., Vargha-Khadem F., Connelly A., Gadian D., and Friston K. The Precision of Anatomical Normalization in the Medial Temporal Lobe Using Spatial Basis Functions. *NeuroImage*, 17(1):507–512, 2002.
- [52] Schaechter J. D., Perdue K. L., and Wang R. Structural damage to the corticospinal tract correlates with bilateral sensorimotor cortex reorganization in stroke patients. *NeuroImage*, 39(3):1370–1382, 2008.

- [53] Schlaier J. R., Beer A. L., Faltermeier R., Fellner C., Steib K., Lange M., Greenlee M. W., Brawanski A. T., and Anthofer J. M. Probabilistic vs. deterministic fiber tracking and the influence of different seed regions to delineate cerebellar-thalamic fibers in deep brain stimulation. *European Journal of Neuroscience*, 45(12):1623–1633, 2017.
- [54] Schwarz C. G., Reid R. I., Gunter J. L., Senjem M. L., Przybelski S. A., Zuk S. M., Whitwell J. L., Vemuri P., Josephs K. A., Kantarci K., Thompson P. M., Petersen R. C., and Jack C. R. Improved DTI registration allows voxel-based analysis that outperforms Tract-Based Spatial Statistics. *NeuroImage*, 94:65–78, 2014.
- [55] Simpson I. J., Schnabel J. A., Groves A. R., Andersson J. L., and Woolrich M. W. Probabilistic inference of regularisation in non-rigid registration. *NeuroImage*, 59(3):2438–2451, 2012.
- [56] SPM . Spm5 manual. URL [https://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/doc/spm5\\_manual.pdf](https://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/doc/spm5_manual.pdf).
- [57] Stippich C., Blatow M., and Sartor K., editors. Clinical functional MRI: presurgical functional neuroimaging. Medical radiology. *Springer*, Berlin, 2007.
- [58] Tustison N. J., Cook P. A., Klein A., Song G., Das S. R., Duda J. T., Kandel B. M., vanStrien N., Stone J. R., Gee J. C., and Avants B. B. Large-scale evaluation of ANTs and FreeSurfer cortical thickness measurements. *NeuroImage*, 99:166–179, 2014.
- [59] Van Der Graaff M. M., Sage C. A., Caan M. W. A., Akkerman E. M., Lavini C., Majoie C. B., Nederveen A. J., Zwinderman A. H., Vos F., Brugman F., Van Den Berg L. H., De Rijk M. C., Van Doorn P. A., Van Hecke W., Peeters R. R., Robberecht W., Sunaert S., and De Visser M. Upper and extra-motoneuron involvement in early motoneuron disease: a diffusion tensor imaging study. *Brain*, 134(4):1211–1228, 2011.
- [60] Vanegas-Arroyave N., Lauro P. M., Huang L., Hallett M., Horovitz S. G., Zaghloul K. A., and Lungu C. Tractography patterns of subthalamic nucleus deep brain stimulation. *Brain*, 139(4):1200–1210, 2016.
- [61] Vollmar C., O’Muircheartaigh J., Barker G. J., Symms M. R., Thompson P., Kumari V., Duncan J. S., Richardson M. P., and Koeppe M. J. Identical, but not the same: Intra-site and inter-site reproducibility of fractional anisotropy measures on two 3.0T scanners. *NeuroImage*, 51(4):1384–1394, 2010.
- [62] Weishaupt D., Köchli V. D., and Marincek B. Wie funktioniert MRI? *Springer Berlin Heidelberg*, Berlin, Heidelberg, 2014.
- [63] Yeatman J. D., Weiner K. S., Pestilli F., Rokem A., Mezer A., and Wandell B. A. The vertical occipital fasciculus: A century of controversy resolved by in vivo measurements. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 111(48), 2014.



- [64] Yogarajah M. and Duncan J. S. Diffusion-based magnetic resonance imaging and tractography in epilepsy. *Epilepsia*, 49(2):189–200, 2008.

# Danksagung

Bedanken möchte ich mich in erster Linie bei meinem Betreuer, PD Dr. Dr. Christian Vollmar. Ohne seine langjährige Unterstützung wäre diese Arbeit nicht zu Stande gekommen. Die Station H8 im Klinikum Großhadern wurde durch seine Anwesenheit sowie sein stets offenes Ohr um einiges angenehmer. Sein kreatives Denken inspiriert einen, sich mit modernen, wenn auch unorthodoxen, Fragestellungen der Medizin zu beschäftigen. Mein Dank gilt auch Herrn Prof. S. Noachtar, der mir die Chance zur Promotion eröffnet hat.

MSc L. Bieler sowie unserem Freundeskreis (insbesondere Dr. rer. nat. A. Omran, MSc C. Schuster, MSc D. Repp und MSc L. Shtembari) bin ich für aktive Diskussionen, moralische Unterstützung sowie Hinweise und Ratschläge sehr dankbar. Ebenfalls ein großes Dankeschön an MSc F. Schummer für seine Hilfe bei der „Latexnavigation“, die fürs Erstellen dieses Manuskripts notwendig war. Nicht zuletzt gilt mein Dank meiner Familie, die stets für mich da war: meinen Eltern Issa und Samia, meinen Geschwistern Nader, Munir und Mirel. Danke.

## Eidesstattliche Versicherung

Hiermit erkläre ich an Eides statt,

dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema

*“Normalisierung von hochauflösenden DTI-Datensätzen zu einem Standardtemplate, Optimierung der Normalisierungsmethoden sowie quantitative und qualitative Analyse der Ergebnisse”*

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

**MÜNCHEN, 05.11.2021**

Ort, Datum

**NADIA BIELER**

Unterschrift Doktorandin/Doktorand