

Neue Verfahren zur Analyse von Hirnstruktur mittels Deformationsbasierter Morphometrie

Christian Gaser

Klinik für Psychiatrie, Friedrich-Schiller-Universität Jena, Philosophenweg 3, D-07743 Jena

Hätte D’Arcy Thompson nur einen Computer gehabt...

Der Mathematiker D’Arcy Wentworth Thompson ist nicht nur bekannt geworden für die Tatsache, daß er für den rekordträchtigen Zeitraum von 64 Jahren einen Lehrstuhl in St. Andrews und Dundee besetzte, er hat vielmehr die Wurzeln für eine neue Fachrichtung gelegt, die sogenannte Bio-Mathematik. Obwohl er über 300 wissenschaftliche Beiträge und Bücher veröffentlichte, wird sein Name vor allem mit einer Arbeit aus dem Jahre 1917 in Verbindung gebracht: seiner Abhandlung „On Growth and Form“ (Thompson, 1917). Im letzten Kapitel dieses Buches stellte er eine Theorie biologischer Transformationen vor, mit der man die Formen von Lebewesen vergleichen konnte. Diese Theorie besagt, daß mathematische Funktionen auf die Formen eines Organismus angewandt werden können, um ihn kontinuierlich in andere, ähnliche Organismen zu verwandeln. Ein bekanntes Beispiel aus seinem Buch zeigt Abbildung 1.

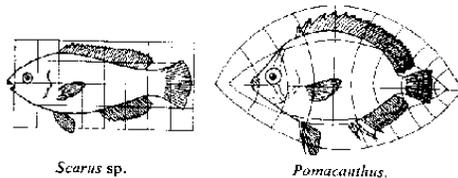


Abb. 1: Beispiel für die Anwendung mathematischer Funktionen auf einen Organismus, um ihn kontinuierlich in einen anderen Organismus umzuwandeln. Die Fischart *Scarus sp.* in der linken Bildhälfte wird durch Deformationen in die Art *Pomacanthus* auf der rechten Hälfte transformiert. [Aus (Thompson, 1917)]

Knapp 80 Jahre später erscheint ein Artikel, der sich mit der Frage beschäftigte, was D’Arcy Thompson wohl getan hätte, wenn er einen Computer gehabt hätte (Casti, 1995). Zwei Mathematiker, die ebenfalls wie Thompson in St. Andrews forschen, haben versucht diese Frage zu beantworten. John J. O’Connor und Edmund F. Robertson entwickelten ein Computerprogramm, welches Millimeterpapier und Stift durch einen Computer ersetzt und - wenig verwunderlich - zu den selben Ergebnissen führt (Abb. 2). Das faszinierende an diesen Ergebnissen aber war, daß sich die Umwandlungen zwischen verschiedenen Organismen durch wenige mathematische Parameter beschreiben ließen. Damit waren biologische Phänomene auf einfache mathematische Regeln red uzierbar.

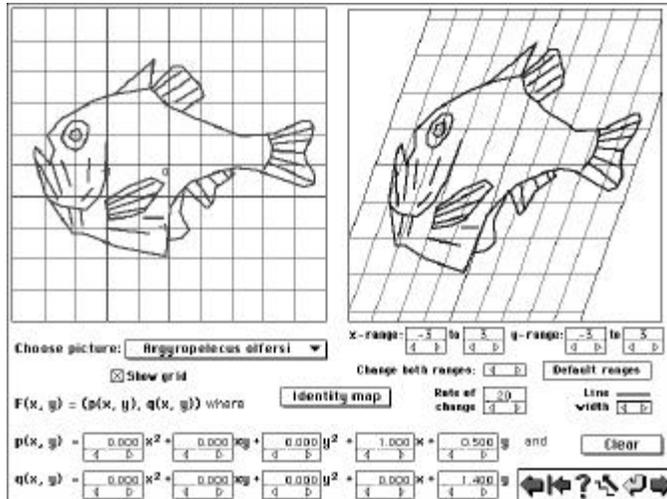


Abb. 2: Computerprogramm zur Anwendung von „Thompson-Transformationen“ auf Organismen. Durch Änderung weniger Parameter in einer mathematischen Funktion lässt sich das linke Bild in das Beispiel in der rechten Bildhälfte transformieren.

Prinzip der deformationsbasierten Morphometrie

Mit den Transformationen, die Thompson anwandte, kann ein Bild durch Verzerrungen kontinuierlich in ein anderes überführt werden. Interessant ist dabei vor allem, daß dieses Prinzip nicht nur auf Formen von Lebewesen wie Fischen angewendet werden kann, sondern auch auf Bilder von Gehirnen, die mittels Magnetresonanztomographie (MRT) gewonnen wurden. Das Prinzip dafür ist denkbar einfach und besteht wiederum in der Verwendung von Deformationen. Diese können ein Bild lokal so verzerren, daß es in ein anderes überführt werden kann (siehe Abb. 3). Dabei werden Regionen so gezerzt, daß sich beide Bilder danach gleichen. Wenn das möglich ist, sind die vorher bestehenden Unterschiede genau in diesen Deformationen kodiert und ermöglichen jetzt eine Analyse über Art und Lokalisation dieser Unterschiede. Die Verwendung von Deformationen hat dabei zu dem Begriff deformationsbasierte Morphometrie (DBM) geführt.

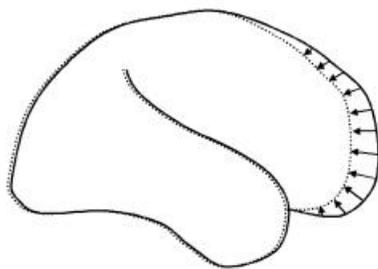


Abbildung 3: Prinzip der deformationsbasierten Morphometrie. Die durchgezogene Linie zeigt den schematischen Umriss eines Gehirns, das lokal so gezerzt wird, daß es dem Umriss eines anderen Gehirns (mit gestrichelter Linie dargestellt) entspricht. Die dazu notwendigen Deformationen (mit Pfeilen dargestellt) enthalten jetzt die Information über die vorher bestehenden Unterschiede zwischen den beiden Gehirnen und können analysiert werden.

Fred L. Bookstein griff wohl als erster diese Idee auf und setzte sie für die Analyse von MR-Bildern ein (Bookstein, 1989). Dazu wurden in zwei Bildern korrespondierende Punkte ausgewählt und die Deformationen zwischen diesen Punkten mit Hilfe von Thin-Plate Splines berechnet. Die Thin-Plate Splines gewährleisten, daß das berechnete Deformationsfeld zwischen den Punkten glatt ist, d.h. das zwischen benachbarten Regionen keine abrupten Änderungen auftreten. Der Mittelwert und die Standardabweichung der Lokalisationen dieser korrespondierenden Punkte können nun berechnet und z.B. zwischen zwei Populationen verglichen werden. In der Schizophrenieforschung wurde diese Methode z.B.

für die Analyse des Corpus Callosum eingesetzt (DeQuardo et al., 1996). Dieses Verfahren wurde für die Analyse von 2-dimensionalen Umrissen erweitert, indem nicht nur korrespondierende Punkte in Übereinstimmung gebracht wurden, sondern der gesamte Umriss einer Struktur. Dafür wurden sog. Snakes eingesetzt und ebenfalls auf das Corpus Callosum angewendet (Davatzikos et al., 1996). Eine 3-dimensionale Erweiterung dieser Idee ermöglichte dann die Analyse der kortikalen Oberfläche (Thompson et al., 1997). Diese Ansätze basierten jedoch alle auf korrespondierenden Punkten (Landmarks), die entweder in einer einzelnen Schicht oder auf der kortikalen Oberfläche definiert werden mussten. Ashburner et al. stellten dann erstmals eine Methode vor, die es ermöglichte eine Anpassung des gesamten Gehirns auf ein Referenzgehirn vorzunehmen ohne Landmarks oder Umrisse festlegen zu müssen (Ashburner et al., 1998). Jedoch erlaubte dieses Verfahren keine voxelweise Analyse des entstehenden Deformationsfeldes und war in der räumlichen Auflösung sehr beschränkt. Das erste Verfahren, das dann auch eine voxelweise Analyse des gesamten Gehirns realisierte, wurde von Gaser et al. vorgestellt und zum Vergleich einer großen Stichprobe schizophrener Patienten und gesunden Kontrollen eingesetzt, um Alterationen in einem präfrontal-thalamo-cerebellären Netzwerk bei schizophrenen Patienten nachzuweisen (Gaser et al., 1999).

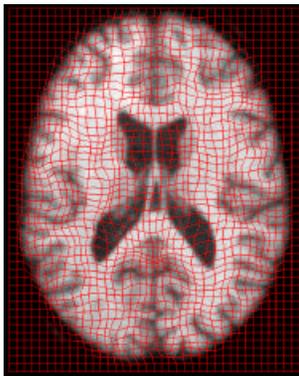


Abbildung 4: Beispiel für Anwendung von Deformationen auf die MRT-Aufnahme eines Gehirns. Im Hintergrund ist ein ausgewählter axialer Schnitt einer T_1 -gewichteten Aufnahme eines Gehirns zu sehen. Überlagert ist ein Gitternetz, welches die Wirkung der angewandten Deformationen auf ein reguläres Gitter demonstriert. Bereiche, in denen die Gitterlinien aufgeweitet sind (wie z.B. in den Seitenventrikeln) sind volumenvergrößert, während gestauchte Gitterabstände auf eine Volumenverkleinerung hindeuten. Diese Volumenänderungen können in jedem Bildpunkt quantifiziert werden.

Wie die Wirkung dieser Deformationen auf ein anatomisches MR-Bild aussehen können, zeigt Abb. 4. Deutlich ist zu erkennen, daß einige Bildregionen vergrößert und wiederum andere gestaucht wurden, was sich an den verkleinerten bzw. vergrößerten Gitterabständen erkennen lässt. Diese Volumenänderungen lassen sich quantifizieren, indem eine mathematische Eigenschaft dieser Deformationen analysiert wird – die sog. Jacobische Determinante, die aus der Kontinuumsmechanik bekannt ist und dort zur Analyse von Volumenänderungen in strömenden Flüssigkeiten und Gasen eingesetzt wird (Gurtin, 1981). Die Jacobische Determinante erlaubt nicht nur eine direkte Angabe der prozentualen Volumenänderung in jedem Bildpunkt, sondern lässt sich statistisch analysieren, um z.B. zwischen zwei Stichproben einen Volumenunterschied nachzuweisen.

Validierung der deformationsbasierten Morphometrie

So elegant die Idee erscheint, Deformationen zur Analyse struktureller Unterschiede im Gehirn einzusetzen, so stellt sich doch die Frage, wie die Ergebnisse im Vergleich zur konventionellen Volumetrie zu bewerten sind, die gegenwärtig den „Goldstandard“ darstellt. Dieser Vergleich wird jedoch durch die unterschiedlichen Funktionsprinzipien erschwert. Die konventionelle Volumetrie arbeitet regionenorientiert, d.h. das Volumen einer a priori definierten Region wird meist manuell oder semi-automatisch in einzelnen Schich-

ten vermessen. Dieses Vorgehen weist zahlreiche Nachteile auf. So sind eine Vielzahl von Strukturen aufgrund der geringen Helligkeitskontraste nur schwer zu vermessen und die Definitionen der anatomischen Grenzen sind mitunter widersprüchlich. Weiterhin können Partialvolumeneffekte auftreten, die zu einer geringeren Sensitivität führen, wenn eine Region nur partiell alteriert ist. Um reliable Ergebnisse zu erzielen und die Benutzerabhängigkeit zu minimieren, müssen Messungen oft mehrfach vorgenommen werden, was die Anzahl der untersuchten Regionen bzw. Größe der Stichprobe weiter limitiert. Diese methodischen Nachteile werden als Hauptursache für die Heterogenität der Ergebnisse in der Schizophrenieforschung diskutiert (Lawrie and Abukmeil, 1998).

Die deformationsbasierte Morphometrie arbeitet hingegen vollautomatisch und erlaubt eine voxelweise Analyse über das gesamte Gehirn, ohne auf a priori definierte Regionen beschränkt zu sein. Damit werden zahlreiche Nachteile konventioneller Verfahren vermieden, aber das unterschiedliche methodische Herangehen erschwert natürlich auch den direkten Vergleich beider Verfahren. Um eine direkte Vergleichbarkeit zu gewährleisten, müsste eine Region verwendet werden, bei der die genannten Nachteile konventioneller Verfahren nicht auftreten. Die Region sollte klar anatomisch definiert sein und kontrastreiche Grenzen aufweisen und damit reliabel zu vermessen sein. Weiterhin sollte es sich um einen verbreiteten Befund handeln (Wright et al., 2000). Die Seitenventrikel erfüllen die genannten Voraussetzungen und eignen sich damit sehr gut für eine Validierung der DBM. Dazu wurden in einer Stichprobe von 39 schizophrenen Patienten die Seitenventrikel semi-automatisch vermessen (Buchsbaum et al., 1997) und mit dem ebenfalls gemessenen Gesamthirnvolumen ins Verhältnis gesetzt, woraus sich der sog. Ventricle-Brain-Ratio (VBR) ergibt. Anhand des mittleren VBR wurde die Stichprobe in 15 Patienten mit großen Seitenventrikel und 24 Patienten mit kleinen Seitenventrikel unterteilt und mittels deformationsbasierter Morphometrie verglichen (Gaser et al., 2001).

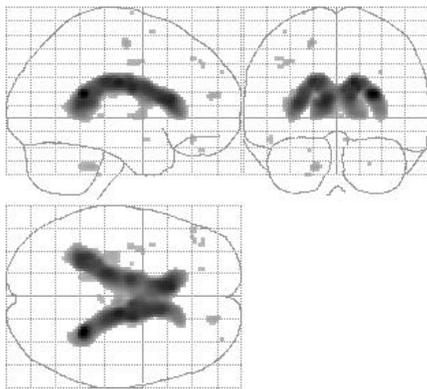


Abbildung 5: Vergleich von Patienten mit großen Seitenventrikel vs. Patienten mit kleinen Seitenventrikeln mittels DBM. Das Resultat ist als sog. „Glasgehirn“ dargestellt ($p > 0.001$) und zeigt den Umriß des Referenzgehirns und die maximalen t-Werte in drei orthogonalen Ansichten. Das Ergebnis ist deutlich auf die Seitenventrikel begrenzt obwohl die Analyse über das gesamte Gehirn erfolgte. [adaptiert nach (Gaser et al., 2001)]

Für die statistische Analyse wurden in jedem Bildpunkt des Gehirns zwei Parameter zwischen beiden Gruppen verglichen. Zum einen wurden die Deformationen insgesamt analysiert und zum anderen nur die Jacobische Determinante dieser Deformationen. Letzterer Parameter berechnet die Volumenänderungen im Deformationsfeld und scheint damit besser für volumetrische Fragestellungen geeignet zu sein. Das Ergebnis dieser Analyse bestätigt diese Annahme. Dargestellt ist hier nur der Vergleich der Jacobischen Determinate zwischen beiden Gruppen (Abb. 5). Das Ergebnis zeigt deutlich den Umriss der Seitenventrikel und ist fast ausschließlich auf diese Region beschränkt, obwohl der Vergleich in jedem Bildpunkt des Gehirns erfolgte. Das zeigt, daß bei Verwendung der Jacobischen Determinate ein vergleichbares Ergebnis zur konventionellen Volumetrie erzielt wird. Die-

ses Resultat wird zusätzlich unterstützt durch eine weitere Analyse, bei der ein regionenorientiertes Maß der DBM gewonnen wird. Dazu wurden die Seitenventrikel im Referenzgehirn eingezeichnet und anschließend die mittleren Volumenänderungen in dieser Region bei jedem einzelnen Patienten bestimmt. Dieses Maß gibt die mittlere Volumenänderung in den Seitenventrikeln an und lässt sich direkt mit dem Quotient Ventrikel/Gesamthirnvolumen der konventionellen Volumetrie vergleichen. Der Korrelationskoeffizient zwischen beiden Größen beträgt 0.962 ($p > 0.001$) und unterstreicht die Validität der deformationsbasierten Morphometrie (Abb. 6). Für Strukturen, die sich jedoch aufgrund ihres schlechteren Kontrastes nur schwer segmentieren lassen oder für partiell alterierte Regionen dürften die methodischen Vorteile der DBM darüber hinaus zu einer höheren Sensitivität gegenüber konventionellen Verfahren führen. Außerdem können mit diesem neuen Ansatz große Stichproben vollautomatisch und ohne Beschränkung auf a priori definierte Regionen untersucht werden.

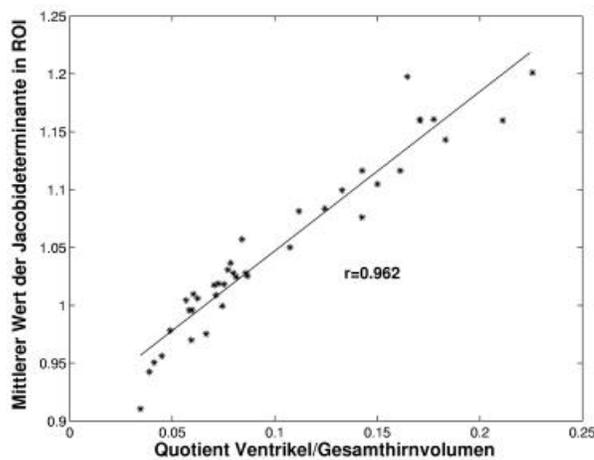


Abbildung 6: Korrelation zwischen dem Ergebnis einer regionenorientierten Analyse mit DBM und konventioneller Volumetrie. Das Diagramm zeigt den Zusammenhang zwischen dem Quotient Ventrikel/Gesamthirnvolumen der konventionellen Volumetrie und der mittleren Jacobischen Determinante in den Seitenventrikeln [adaptiert nach Gaser et al., 2001].

Longitudinale Analyse mit DBM

Bisher wurde nur die Analyse von Querschnittsdaten mit der DBM vorgestellt, z.B. der Vergleich einer Gruppe schizophrener Patienten mit gesunden Kontrollpersonen. Die hohe Sensitivität der DBM ist jedoch v.a. bei longitudinalen Daten von Vorteil, also bei Daten, die im Zeitverlauf mehrfach erhoben wurden. Die zu erwartenden Änderungen über Zeitabstände von wenigen Jahren oder gar Monaten betragen nur wenige Prozent und liegen damit im Bereich der Messgenauigkeit konventioneller Methoden, was die Schwierigkeiten bei der Detektion dieser subtilen Änderungen mit diesen Verfahren erklärt. Aber auch hier kann die DBM eingesetzt werden, um die zeitlich versetzten Bilder auf das erste Bild der Zeitserie durch Verzerrungen anzupassen und anschließend die dazu notwendigen Deformationen zu analysieren. Abb. 7 zeigt das Beispiel eines 25-jährigen männlichen schizophrenen Patienten, der nach initialer MR-Aufnahme nach 7 Monaten erneut gemessen wurde (Bild a und b). Wenn die Position und Helligkeitsverteilung beider Bilder angeglichen wurde, kann durch eine Subtraktion beider Bilder die strukturelle Veränderung im Zeitverlauf sichtbar gemacht werden (Bild c). Die Subtraktionsmethode stellt den gegenwärtigen Goldstandard dieser Art von Daten dar, erlaubt jedoch keine Trennung der Veränderungen in Volumenverkleinerungen bzw. -vergrößerungen. Die direkte Quantifizierung dieser Volumenänderungen wird jedoch bei Anwendung der DBM möglich (Bild d).

Die prozentualen Volumenänderungen lassen sich in jedem Bildpunkt des Gehirns angeben und analysieren. Die hohe Sensitivität der DBM bei der Analyse dieser subtilen Änderungen eröffnet ein großes Potential bei der Untersuchung z.B. von Medikamenteeinflüssen (typische vs. atypische Neuroleptika) oder der Analyse des Outcomes von schizophrenen Patienten.

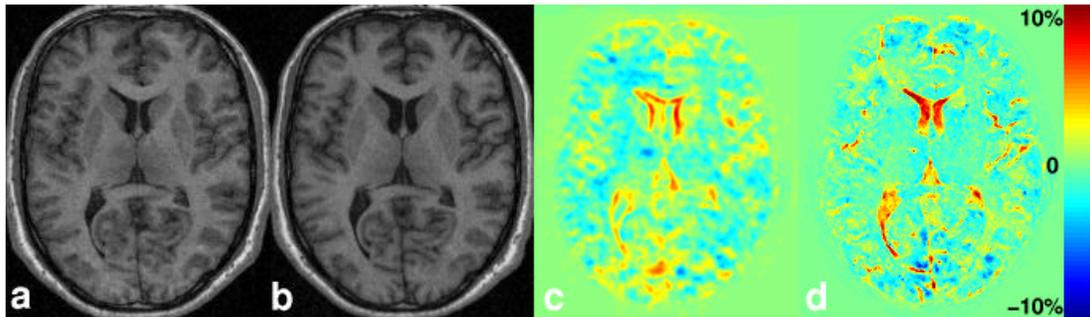


Abbildung 7: Longitudinale Analyse mit DBM. Bild a zeigt ein ausgewähltes axiales Schnittbild eines schizophrenen Patienten, der nach 7 Monaten erneut gemessen wurde (Bild b). Das Subtraktionsbild (c) zeigt Unterschiede v.a. in den Seitenventrikeln, die sich jedoch nur visualisieren, aber nicht messen lassen. Das Ergebnis der DBM (d) ermöglicht hingegen die Analyse der Volumenänderungen durch eine direkte Quantifizierung dieser Änderungen in jedem Bildpunkt des Gehirns.

Zusammenfassung

Die Magnetresonanztomographie hat als *in vivo* Methode wichtige Einblicke in die Neuroanatomie bzw. makroskopische Neuropathologie der schizophrenen Psychosen erbracht. Methodische Beschränkungen führten jedoch auch zu widersprüchlichen oder schwer replizierbaren Befunden. Neue Methoden der digitalen Bildverarbeitung - wie die hier vorgestellte deformationsbasierte Morphometrie - haben das Potential, mit hoher Reliabilität und Sensitivität hirnstrukturelle Defizite zu detektieren und somit diesen Zweig der Schizophrenieforschung entscheidend zu bereichern. Erste Befunde zeigen die komplexe räumliche Verteilung struktureller Defizite in frontalen, temporalen, thalamischen und cerebellären Hirnregionen. Ferner weisen vorläufige Daten darauf hin, daß sich im Verlauf der Erkrankung mit der DBM auch diskrete Veränderungen nachweisen lassen, die sowohl mit Effekten von Medikation als auch hirnstruktureller Plastizität erklärt werden könnten.

Literatur

1. Ashburner, J., Hutton, C., Frackowiak, R., Johnsrude, I., Price, C., and Friston, K. (1998). Identifying global anatomical differences: deformation-based morphometry. *Hum. Brain Mapp.* **6**, 348-357.
2. Bookstein, F.L. (1989). Principle warps: thin-plate splines and the decomposition of deformations. *IEEE Trans Patt Anal and Machine Intell* **11**, 567-585.
3. Buchsbaum, M.S., Yang, S., Hazlett, E., Siegel, B.V., Germans, M., Haznedar, M., O'Flaithbheartaigh, S., Wei, T., Silverman, J., and Siever, L.J. (1997). Ventricular volume and asymmetry in schizotypal personality disorder and schizophrenia assessed with magnetic resonance imaging. *Schizophrenia Research* **27**, 45-53.
4. Casti, J.L. (1995). The Simply Complex: If D'Arcy Only Had a Computer. *Complexity* **1**.
5. Davatzikos, C., Vaillant, M., Resnick, S.M., Prince, J.L., Letovsky, S., and Bryan, R.N. (1996). A computerized approach for morphological analysis of the corpus callosum. *J. Comput. Assist. Tomogr.* **20**, 88-97.
6. DeQuardo, J.R., Bookstein, F.L., Green, W.D., Brunberg, J.A., and Tandon, R. (1996). Spatial relationships of neuroanatomic landmarks in schizophrenia. *Psychiatry Res.* **67**, 81-95.
7. Gaser, C., Nenadic, I., Buchsbaum, B., Hazlett, E., and Buchsbaum, M.S. (2001). Deformation-based morphometry and its relation to conventional volumetry of brain lateral ventricles in MRI. *Neuroimage* **13**, 1140-1145.
8. Gaser, C., Volz, H.-P., Kiebel, S., Riehemann, S., and Sauer, H. (1999). Detecting Structural Changes in Whole Brain Based on Nonlinear Deformations -- Application to Schizophrenia Research. *Neuroimage* **10**, 107-113.
9. Gurtin, M.E. (1981). *An Introduction to Continuum Mechanics*. (San Diego: Academic Press).
10. Lawrie, S.M. and Abukmeil, S.S. (1998). Brain abnormality in schizophrenia. A systematic and quantitative review of volumetric magnetic resonance imaging studies. *British Journal of Psychiatry* **172**, 110-120.
11. Thompson, D.W. (1917). *On Growth and Form*. (Cambridge: Cambridge University Press).
12. Thompson, P.M., MacDonald, D., Mega, M.S., Holmes, C.J., Evans, A.C., and Toga, A.W. (1997). Detection and mapping of abnormal brain structure with a probabilistic atlas of cortical surfaces. *J. Comput. Assist. Tomogr.* **21**, 567-581.
13. Wright, I.C., Rabe-Hesketh, S., Woodruff, P.W.R., David, A.S., Murray, R.M., and Bullmore, E.T. (2000). Meta-Analysis of Regional Brain Volumes in Schizophrenia. *American Journal of Psychiatry* **157**, 16-25.