

Deformationsbasierte Morphometrie – eine Methode zur Analyse hirnstruktureller Veränderungen



DISSERTATION
zur Erlangung des akademischen Grades

doctor rerum naturalium
(Dr. rer. nat.)

genehmigt durch
die Fakultät für Naturwissenschaften
der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

von Dipl.-Ing. Christian Gaser
geb. am 07.März 1967 in Jena

Gutachter:

Prof. Dr. Lutz Jäncke
Prof. Dr. Hermann Hinrichs
Prof. Dr. Gottfried Schlaug

Eingereicht am: 28. März 2001
Verteidigung am: 09. August 2001

meinem Vater

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Stand der Forschung	3
1.1.1	Morphometrieverfahren auf der Basis von räumlichen Normalisierungen	3
1.1.2	Schizophrenieforschung	5
1.2	Fragestellung	6
2	Methodik der deformationsbasierten Morphometrie	8
2.1	Prinzip der deformationsbasierten Morphometrie	8
2.2	Räumliche Transformationen	9
2.2.1	Einteilung räumlicher Transformationen	9
2.2.2	Jacobische Determinante	12
2.3	Verwendete Algorithmen zur nichtlinearen Normalisierung	13
2.3.1	Normalisierung mit Basisfunktionen	14
2.3.2	Multigridverfahren mit neuronalen Netzen	19
2.4	Statistische Analyse der Deformationsfelder	20
2.4.1	Multivariate Analyse	21
2.4.2	Univariate Analyse	22
2.4.3	Korrektur für multiple Vergleiche	23
3	Validierung der deformationsbasierten Morphometrie	27
3.1	Studie zur räumlichen Normalisierung als Voraussetzung der deformationsbasierten Morphometrie	27
3.1.1	Lineare versus nichtlineare Normalisierung	27
3.1.2	Räumliche Auflösung der Normalisierung	30

3.2	Studie zum Vergleich der deformationsbasierten Morphometrie mit konventioneller Volumetrie	31
3.2.1	Methodik	33
3.2.2	Ergebnisse	35
3.2.3	Diskussion	36
4	Anwendung der deformationsbasierten Morphometrie	40
4.1	Studie zu cerebralen Alterationen bei schizophrenen Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollen	41
4.1.1	Methodik	41
4.1.2	Ergebnisse	42
4.1.3	Diskussion	44
4.2	Studie zu hirnstrukturellen Veränderungen bei schizophrenen Patienten mit akustischen Halluzinationen	46
4.2.1	Methodik	47
4.2.2	Ergebnisse	47
4.2.3	Diskussion	47
5	Diskussion	50
5.1	Morphometrische Verfahren auf der Basis räumlicher Normalisierungen	50
5.1.1	Deformationsbasierte Morphometrie	50
5.1.2	Weitere normalisierungsbasierte Verfahren	57
5.2	Erweiterung der deformationsbasierten Morphometrie	59
6	Zusammenfassung	61
	Literatur	64
	Anhang	70

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
CASH	Comprehensive assessment of symptoms and history
CT	Computertomographie
CCA	Canonical correlation analysis
DBM	Deformationsbasierte Morphometrie
DCT	Diskrete Cosinus Transformation
EC	Eulercharakteristik
fMRT	Funktionelle Magnetresonanztomographie
FOV	Field of view
FWHM	Full width at half maximum
Gl.	Gleichung
Hyp.	Hypothese
Kap.	Kapitel
MAP	Maximum a posteriori
MIP	Maximum intensity projection
MIPS	Multi image processing software
ML	Maximum likelihood
MRT	Magnetresonanztomographie
PET	Positronenemissionstomographie
Resel	Resolution element
ROI	Region of interest
SANS	Scale for the assessment of negative symptoms
SAPS	Scale for the assessment of positive symptoms
SPGR	Spoiled gradient-recalled echo in steady state
SD	Standard deviation
SPM	Statistical parametric mapping
Tab.	Tabelle
VBM	Voxelbasierte Morphometrie
VBR	Ventricular brain ratio

Kapitel 1

Einleitung

Die Neurowissenschaften haben in den letzten beiden Jahrzehnten durch zahlreiche neue bildgebende Verfahren einen großen Auftrieb erhalten. Diese Entwicklung begann in den 70er Jahren mit der Einführung der Computertomographie (CT), mit der es erstmals möglich war, das Gehirn *in vivo* dreidimensional darzustellen. Der dargestellte Kontrast zwischen grauer und weißer Substanz war jedoch nur ungenügend und erst mit der Magnetresonanztomographie (MRT) gelang es, unterschiedliche Gewebearten des Gehirns mit hoher räumlicher Auflösung darzustellen. Diese hohe räumliche Auflösung erlaubte anhand der unterschiedlichen Bildkontraste die Trennung in einzelne Gyri und Sulci und eröffnete damit die Möglichkeit, Regionen des Gehirns *in vivo* volumetrisch zu vermessen (segmentieren). Dieser Vorgang erfolgte anfangs manuell und die *a priori* definierten Regionen wurden in aufeinanderfolgenden Schichten segmentiert, um anschließend deren Volumen zu bestimmen. In den letzten Jahren lösten zunehmend semi-automatische Verfahren diese manuelle Tätigkeit ab, jedoch existieren weiterhin nur wenige automatische Verfahren, die wirklich dreidimensional arbeiten.

Manuelle oder semi-automatische Volumetrie-Methoden weisen zahlreiche Nachteile auf, die die Interpretation ihrer Ergebnisse häufig erschweren. Das liegt zum einen an unklaren oder widersprüchlichen anatomischen Definitionen. Zum anderen verursachen oftmals methodische Mängel widersprüchliche Ergebnisse. Beispielsweise können Alterationen einer Struktur übersehen werden, wenn diese nur partiell betroffen ist (sog. Partialvolumeneffekt). Weiterhin ist der interaktive Vorgang der Segmentierung nicht nur sehr zeitaufwendig, sondern auch auf eine limitierte Anzahl von kontrastreich darstellbaren Regionen begrenzt. Die Segmentierungsverfahren besitzen außerdem keine oder nur geringe Sensitivität für die Erfassung diffuser Alterationen. Die durch den manuellen Vorgang hervorgerufene Benutzerabhängigkeit kann zwar durch Doppelmessungen minimiert werden, erhöht aber den ohnehin schon großen Meßaufwand.

Doch nicht nur die Einführung neuer bildgebender Verfahren beeinflusste die Neurowissenschaften nachhaltig. Mit der dynamischen Entwicklung der Computertechnologie eröffneten sich völlig neue Möglichkeiten, aus denen neue Fachgebiete, wie z. B. "computational neuro-

science” oder ”computational neuroanatomy” hervorgingen. Letzteres Gebiet umfasst u. a. Verfahren, die darauf zielen, die aufgezählten methodischen Nachteile zu vermeiden, indem sie mit automatischen Normalisierungsalgorithmen arbeiten. Diese Methoden transformieren die Gehirne in einen standardisierten Raum, um die Varianz einzelner Merkmale in jedem Bildpunkt (Voxel) zu analysieren. Der Vorteil liegt insbesondere in der Vermeidung von Partialvolumeneffekten, da eine strukturelle Änderung in jedem Voxel des Gehirns und nicht nur in der gesamten Struktur nachgewiesen werden kann. Damit wird auch eine deutlich bessere Sensitivität gegenüber konventionellen Methoden erzielt. Zu diesen neuen Verfahren gehört auch die deformationsbasierte Morphometrie (DBM), deren Entwicklung von mir Ende 1997 begonnen wurde und die in dieser Arbeit vorgestellt wird.

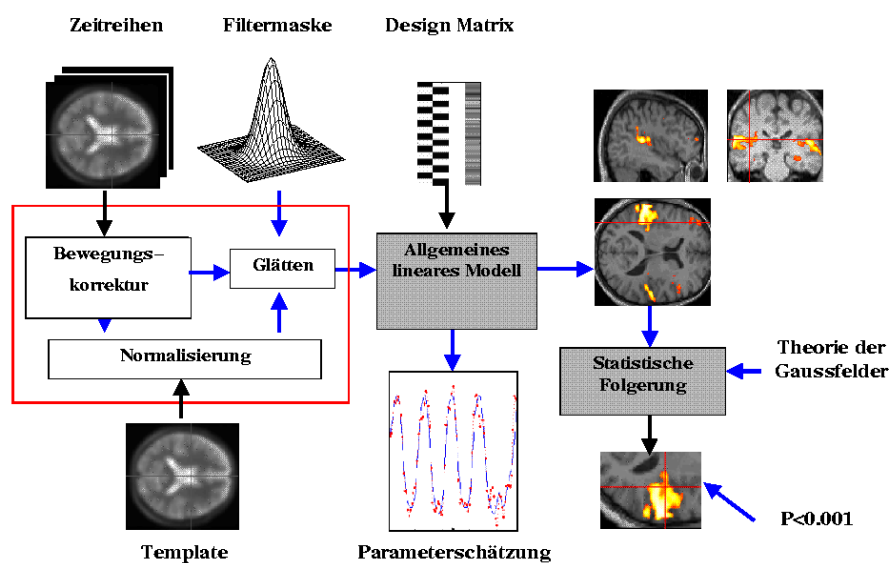


Abb. 1.1: Funktionsprinzip der Auswertung funktioneller Bilddaten am Beispiel des SPM-Programms (Institute of Cognitive Neurology, London)

Das Prinzip dieser Methode basiert auf einer einfachen Idee und nutzt Normalisierungsverfahren, die bei der Auswertung funktioneller Bilddaten gebräuchlich sind. Abb. 1.1 zeigt das Funktionsprinzip dieser Auswertung am Beispiel des weitverbreiteten SPM-Programms (Wellcome Department of Cognitive Neurology, London). Ziel dieser Normalisierungen ist die gemeinsame Analyse von verschiedenen Gehirnen in einem standardisierten Raum, der durch ein Referenzgehirn (Template) definiert wird. Dazu ist die Anpassung aller Gehirne an dieses Referenzgehirn notwendig. Die Gehirne werden in Ausrichtung und Größe korrigiert und verbleibende lokale Unterschiede werden durch Deformationen angepasst. Wenn diese Anpassung möglich ist, dann sind die regionalen Unterschiede in den Deformationen ”kodiert” und können analysiert werden.

1.1 Stand der Forschung

1.1.1 Morphometrieverfahren auf der Basis von räumlichen Normalisierungen

Zum Zeitpunkt des Beginns dieser Arbeit stand der Vielzahl von klassischen Segmentierungsalgorithmen nur eine verschwindend geringe Zahl von Verfahren gegenüber, die mit Hilfe von räumlichen Normalisierungen eine morphometrische Analyse durchführen. Diese neuen Verfahren passen das gesamte Bild (Gehirn) oder Teile davon räumlich so an, daß eine Vergleichbarkeit mehrerer Bilder in einem gemeinsamen Standardraum möglich wird. Eine grobe Trennung ist nach der Arbeitsweise der verwendeten Normalisierung möglich. Die einzelnen Details dieser Verfahren sollen dabei aber nicht im Vordergrund stehen, sondern für die Verwendung zur morphometrischen Analyse richtet sich das Augenmerk der weiteren Klassifikation eher auf deren grundlegendes Arbeitsprinzip.

Normalisierungsverfahren lassen sich im wesentlichen nach zwei Prinzipien unterscheiden. Das erste Unterscheidungsmerkmal ist die Bildinformation, die für die Normalisierung verwendet wird. Hier können beispielsweise korrespondierende Bildpunkte (Landmarks) im Referenzbild und anzupassenden Bild ausgewählt werden und diese werden in Übereinstimmung gebracht. Es kann jedoch auch die gesamte Bildinformation - die Signalintensitäten - beider Bilder verwendet werden, um ein Ähnlichkeitskriterium (z. B. Abstandsquadrat oder der Korrelationskoeffizient) zwischen beiden Bildern zu minimieren. Die Einteilung nach diesen Merkmalen erfolgt somit in *landmark- oder labelbasierte* und *intensitätsbasierte* Verfahren. Eine zweite Möglichkeit räumliche Normalisierungen zu unterscheiden, besteht in der Trennung zwischen linearen und nichtlinearen Verfahren. Der Begriff Linearität bezieht sich dabei auf die Art der räumlichen Anpassung. Wird das Bild nur in seiner Gesamtheit ausgerichtet und größenkorrigiert, wird von einem linearen Verfahren gesprochen. Nichtlineare Normalisierungen passen dagegen auch lokale Unterschiede zwischen beiden Bildern an. Nach diesem zweiten Kriterium ist damit eine Unterscheidung in *lineare* und *nichtlineare* Algorithmen möglich. Eine beliebige Kombination zwischen diesen beiden Kriterien ist natürlich genauso denkbar, so daß sich Normalisierungsverfahren nach dieser Klassifikation in insgesamt 4 Gruppen einteilen lassen.

Die Verwendung von nichtlinearen Normalisierungen erlaubt die Analyse der dabei notwendigen Deformationen, was zu dem Begriff deformationsbasierte Morphometrie (DBM) geführt hat. Der erste Ansatz überhaupt, der räumliche Normalisierungen für morphometrische Fragestellungen einsetzte, stammt von Bookstein (1989) und wurde zu diesem Zeitpunkt primär nur zur Bildregistrierung benutzt. Zwei Bilder werden angepasst, indem korrespondierende Punkte (Landmarks) manuell gewählt werden und diese Punkte in Übereinstimmung gebracht werden. Alle dazwischenliegenden Bildpunkte werden mit Splines interpoliert. Durch die Verwendung von Splines wird gewährleistet, daß die möglichen Änderungen zur Umgebung begrenzt (beschränkt) sind. In den Kurvenstücken, die durch die angewählten Punkte verlaufen, dürfen

keine Sprünge oder Knicke auftreten. Dafür wird die 1. Ableitung benutzt, die stetig und differenzierbar sein muß. Diese Beschränkung wird von vielen nichtlinearen Normalisierungen in abgewandelter Form eingesetzt, um Randbedingungen für das zu lösende Gleichungssystem zu aufzustellen. Nachteil des Verfahrens von Bookstein ist die notwendige Interaktivität, die neben der Benutzerabhängigkeit die Anzahl der verwendeten Bildpunkte zur Normalisierung einschränkt. Nur diese Bildpunkte können in beiden Bildern exakt in Übereinstimmung gebracht werden, die dazwischenliegende Bildinformation kann lediglich durch die erwähnte Interpolation gewonnen werden. Die eigentliche volumetrische Analyse der Bildregionen wurde erst später mit der sog. Procrustes-Analyse vorgestellt (BOOKSTEIN, 1997), die das Abstandsquadrat der Landmarks nach Berücksichtigung möglicher Rotationen und Scherungen angibt und eine sehr basale Analyse des Umrisses bzw. der Form ermöglicht. Für volumetrische Zwecke bleibt der Einsatz dieser Methode auf die Analyse von ausgewählten Gehirnregionen begrenzt.

Aufgrund der notwendigen Interaktivität des Bookstein-Ansatzes folgten weitere Verfahren, die die manuelle Auswahl von Landmarks durch automatische Normalisierungsverfahren ersetzen. Diese werten die Deformationen selbst aus und sind damit im Gegensatz zum Bookstein-Ansatz direkt der DBM zuzuordnen. Um korrespondierende Bildpunkte automatisch zu detektieren, wird die Oberfläche einer oder mehrerer Gehirnregionen durch geometrische Elemente (meist Dreiecke) nachgebildet. Diese Oberflächenelemente bestehen aus einzelnen Punkten und können nun zwischen zwei Bildern angepasst werden. Dieser Ansatz benutzt also - wie der von Bookstein - eine landmarkbasierte Normalisierung. Ein grundsätzlicher Nachteil dieser Verfahren ist die fehlende Bildinformation zwischen den Landmarks. Bei gleichmäßig über das Bild verteilten Landmarks kann die dazwischenliegende Information noch relativ gut interpoliert werden. Bei Oberflächen jedoch darf der Abstand zwischen den Landmarks nicht zu groß werden, deswegen bleiben diese Verfahren meist auf ausgewählte Regionen beschränkt. Davatzikos *et al.* (1996) stellten ein Verfahren vor, daß die Kontur des Corpus callosum zwischen zwei Gruppen vergleicht. Diese Analyse war jedoch nur auf den Midsagittalschnitt begrenzt und somit nur zweidimensional. In dieser Arbeit wird erstmals die Jacobische Determinante zur Extraktion der Volumeninformation aus den Deformationsfeldern beschrieben.

Thompson *et al.* (1997) stellten erstmals eine Analyse der gesamten Kortexoberfläche vor und bezogen weitere Sulcus- und Ventrikeloberflächen in den Normalisierungsprozess ein. Für die statistische Analyse der Deformationsfelder wurde der Hotelling's T^2 -Test verwendet, der den Vergleich der Deformationsfelder zwischen zwei Gruppen erlaubt. Als Korrektur für multiple Vergleiche wurde eine Bonferroni-Korrektur eingesetzt.

Die beiden letzten beschriebenen Verfahren setzen nichtlineare Normalisierungen ein, um die dazu notwendigen Deformationen zu analysieren und sind der DBM zuzuordnen. Eine weitere Gruppe von Verfahren verwendet lineare Normalisierungen, um eine räumliche Anpassung einzelner Gehirne an eine Referenz zu ermöglichen. Diese Methoden unterscheiden sich vor allem darin, welche Eigenschaft im gemeinsamen Referenzraum auf Varianz analysiert wird. Dabei kann z. B. die Signalintensität der Bilder selbst verwendet werden (ANDREASEN *et al.*, 1994). Die eigentliche Bildintensität erlaubt jedoch nur eine unzureichende volumetrische Aussage.

Eine andere Möglichkeit besteht darin, eine Region oder Gewebeart zu segmentieren und die daraus entstehende Karte im Referenzraum zu untersuchen. So kann nach erfolgter Segmentierung beispielsweise die Verteilung von grauer oder weißer Substanz in jedem Voxel betrachtet werden. Dieses Verfahren ist als voxelbasierte Morphometrie (VBM) bekannt und wurde erstmals von Wright *et al.* (1995) beschrieben. Die Analyse einzelner segmentierter Regionen anhand von Wahrscheinlichkeitskarten wird als labelbasierte Morphometrie bezeichnet (HALLER *et al.*, 1997; PAUS *et al.*, 1996; PENHUNE *et al.*, 1996).

Keines der beschriebenen Verfahren wurde bisher systematisch mit den Ergebnissen konventioneller Volumetrie innerhalb einer Stichprobe verglichen. Über die Validität kann somit nur insofern eine Aussage getroffen werden, daß die Ergebnisse vorheriger konventioneller Volumetriestudien bestätigt wurden.

1.1.2 Schizophrenieforschung

Die Probleme herkömmlicher Volumetrieverfahren wurden bereits aufgezählt und betreffen zahlreiche Gebiete der Neurowissenschaften. Eines dieser Teilgebiete ist die Schizophrenieforschung und soll als erste Anwendung der deformationsbasierten Morphometrie in dieser Arbeit dienen, da zahlreiche Vorbefunde zu Volumenalterationen bei schizophrenen Patienten vorliegen. Für diese Analyse standen hochauflösende MRT-Aufnahmen einer große Stichprobe von schizophrenen Patienten und gesunden Kontrollen aus vorhergehenden Untersuchungen zur Verfügung.

Die Schizophrenie ist durch ausgeprägte kognitive und emotionale Defizite gekennzeichnet. Dabei können Beeinträchtigungen u. a. der Wahrnehmung, Motivation, Sprache und des Denkens auftreten (HIRSCH & WEINBERGER, 1995). Bereits Anfang dieses Jahrhunderts sind von Kraepelin hirnlokalisatorische Ansätze für diese Erkrankung vermutet worden. Lange Zeit stellten Läsionsstudien neben *post mortem* Untersuchungen die einzige Möglichkeit dar, eine Beziehung zwischen gestörter Hirnstruktur und -funktion bei schizophrenen Patienten herzustellen. Der erste *in vivo* Nachweis cerebraler Alterationen am Beispiel der Seitenventrikel gelang mit der sehr invasiven Pneumenzephalographie, aber erst mit Hilfe der Computertomographie konnten diese Effekte bei chronisch schizophrenen Patienten in Schnittbildern des Gehirns nachgewiesen werden (JOHNSTONE *et al.*, 1976). Mit der Magnetresonanztomographie konnte dann gezeigt werden, daß das Muster der Alterationen über das gesamte Gehirn verteilt ist (LAWRIE & ABUKMEIL, 1998; WRIGHT *et al.*, 2000). Teile des Temporal-, Frontal- und Parietallappens, des limbischen System und des Cerebellums sind im Mittel bei schizophrenen Patienten verkleinert aber obwohl mehrere Meta-Analysen diese Befunde bestätigen, bleibt das Bild der Veränderungen doch uneinheitlich. Dies ist möglicherweise nicht nur auf die Symptomvielfalt der Schizophrenie zurückzuführen, sondern auch auf Faktoren wie Medikation, Stichprobengröße und Heterogenität der untersuchten Patienten. Eine Hauptursache stellen jedoch wahrscheinlich methodische Einschränkungen dar, die anfangs genannt wurden (LAWRIE & ABUKMEIL, 1998).

1.2 Fragestellung

Es liegen bisher nur zwei deformationsbasierte Verfahren zur Morphometrie vor (DAVATZIKOS *et al.*, 1996; THOMPSON *et al.*, 1997), die beide auf einer landmarkbasierten Normalisierung beruhen. Die Methode von Davatzikos *et al.* (DAVATZIKOS *et al.*, 1996) ist darüberhinaus auch nur auf eine zweidimensionale Analyse der Kontur beschränkt. Der Nachteil landmarkbasierter Normalisierung liegt darin, daß nicht die gesamte Information des Bildes zur Normalisierung und damit zur morphometrischen Analyse verwendet wird. Für die statistische Analyse der Deformationsfelder wurde entweder der Hotelling's T^2 -Test eingesetzt, um das gesamte Deformationsfeld auf Unterschiede zu testen (THOMPSON *et al.*, 1997) oder ein t-Test, der die Jacobische Determinante zwischen zwei Gruppen vergleicht (DAVATZIKOS *et al.*, 1996). Beide statistische Tests sind auf den Vergleich zweier Gruppen begrenzt und das statistische Ergebnis wird mittels einer Bonferroni-Korrektur für multiple Vergleiche korrigiert. Die Bonferroni-Korrektur ist jedoch zu konservativ, da sie die räumliche Korrelation der Deformationen nicht berücksichtigt.

Aufgrund dieser Vorergebnisse bestand das Ziel der vorliegenden Arbeit aus folgenden Punkten:

- Entwicklung einer Methode zur deformationsbasierten Morphometrie, die ein dreidimensionales intensitätsbasiertes Normalisierungsverfahren anwendet, um eine morphometrische Analyse des gesamten Gehirns in jedem Voxel zu ermöglichen
- Statistische Analyse der Deformationsfelder mit einem eigens dafür entwickelten multivariaten allgemeinen linearen Modell, das eine Vielzahl von Fragestellungen erlaubt, die über den bloßen Gruppenvergleich hinausgehen
- Korrektur für multiple Vergleiche nach der Theorie der Gauss-Felder unter Berücksichtigung der Glätte eines statistischen Feldes
- Validierung der DBM durch einen direkten Vergleich mit Ergebnissen der konventionellen Volumetriestudie innerhalb einer Stichprobe
- Anwendung der DBM auf einen Gruppenvergleich zwischen einer großen Stichprobe von schizophrenen Patienten und gesunden Kontrollen, um räumlich verteilte Alterationen bei schizophrenen Patienten nachzuweisen
- Anwendung der DBM zur Analyse der Beziehung zwischen Volumenalterationen bei schizophrenen Patienten und psychopathologischen Parametern

Die Methode der deformationsbasierten Morphometrie soll in ein Programmpaket implementiert werden, welches das bestehende SPM-Programm um ein multivariates allgemeines lineares Modell erweitert und eine Korrektur für multiple Vergleiche der entstehenden Hotelling's T^2 -Felder ermöglicht. Die Integration in das SPM-Programm erlaubt eine logische und konsequente Erweiterung des bisher verwendeten allgemeinen linearen Modells und der Theorie der

Gauss-Felder von der Aufstellung des statistischen Modells anhand einer Designmatrix bis zur Ergebnisdarstellung als statistische parametrische Karte.

Kapitel 2

Methodik der deformationsbasierten Morphometrie

In diesem Kapitel stehen die notwendigen methodischen Grundlagen für die DBM im Vordergrund. Das Prinzip dieser Methode liegt in der Anwendung räumlicher Transformationen, die das Ziel haben, zwei unterschiedliche Bilder aufeinander anzupassen. Dieses Prinzip und die praktische Umsetzung dieser Transformationen werden im ersten Teil dieses Kapitels vorgestellt.

Wenn diese Transformationen nichtlinear sind, entstehen sog. Deformationsfelder, die beschreiben wie ein Bild lokal deformiert werden muß, um es auf ein anderes Bild anzupassen. Diese Deformationen enthalten die Information über die vorher bestehenden Unterschiede zwischen beiden Bildern und können statistisch analysiert werden. Im zweiten Teil des Kapitels wird ein universelles Verfahren für diese Analyse beschrieben: das allgemeine lineare Modell. Der letzte Teil befasst sich schließlich mit dem Problem der Korrektur für multiple Vergleiche.

2.1 Prinzip der deformationsbasierten Morphometrie

Der DBM liegt eine einfache Idee zugrunde. Wird ein Gehirn lokal so deformiert, daß es danach weitgehend einem anderen Gehirn entspricht, so sind die strukturellen Unterschiede zwischen beiden Gehirnen in genau diesen Deformationen "kodiert".

Abb. 2.1 zeigt dieses Prinzip anhand eines Einzelbeispiels in einer axialen Schicht: Das Objektgehirn (Bild *a*) wurde in Ausrichtung und Größe zu einer Referenz (*c*) korrigiert. Die anschließende nichtlineare Transformation entfernt die noch bestehenden lokalen anatomischen Unterschiede zwischen beiden Gehirnen durch die Anwendung lokaler Deformationen. In Bild *b* ist das Ergebnis dieses sog. "warping" zu sehen. Bild *e* zeigt die dabei angewendeten Deformationen mittels eines deformierten Gitters, welches vergrößert in (*d*) dargestellt ist. Die Information über Volumenänderungen kann mit der lokalen Jacobischen Determinante (*f*) bestimmt werden.

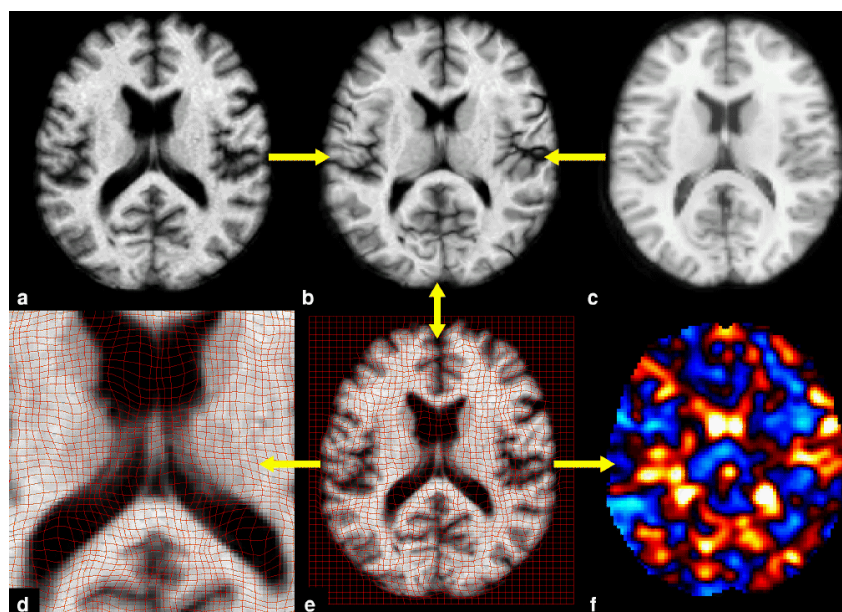


Abb. 2.1: Dieses Schema beschreibt das Prinzip der DBM anhand eines Einzelbeispiels

Um z. B. eine Population zu analysieren, werden alle zu untersuchenden Gehirne auf ein Referenzgehirn nichtlinear normalisiert, indem sie lokal so deformiert werden bis die Unterschiede zur Referenz minimal werden (Abb. 2.2). Die dabei entstehenden Deformationsfelder werden anschließend in jedem Voxel analysiert. Dafür wird das allgemeine lineare Modell verwendet. Dieses Modell bedient sich der multiplen Regressionsanalyse und kann verschiedenste Fragestellungen implementieren. Möglich ist u. a. der Vergleich zweier oder mehrerer Populationen oder der Test, wie abhängig die untersuchte Variable von anderen Einflüssen - sog. Kovariaten - ist. Das Modell kann die gesamte Information der *multivariaten* Deformationen - also die dreidimensionalen Verschiebefeldvektoren - oder auch nur bestimmte *univariate* Eigenschaften der Deformationen wie beispielsweise die Jacobische Determinante betrachten. Das Ergebnis ist eine statistische Karte, die in jedem Voxel je nach multivariaten oder univariaten Test einen T^2 - oder t-Wert enthält.

2.2 Räumliche Transformationen

2.2.1 Einteilung räumlicher Transformationen

Räumliche Transformationen (Normalisierungen) werden in vielen Bereichen der medizinischen Bildverarbeitung angewandt. Ziel dieser Operationen ist die räumliche Anpassung von Objekten. In der funktionellen Bildgebung (z. B. Positronenemissionstomographie - PET, funktionelle Magnetresonanztomographie - fMRT) ist es beispielsweise notwendig, Daten in einem standardisierten anatomischen Raum (Koordinatensystem) auszuwerten. Mit dieser Standardi-

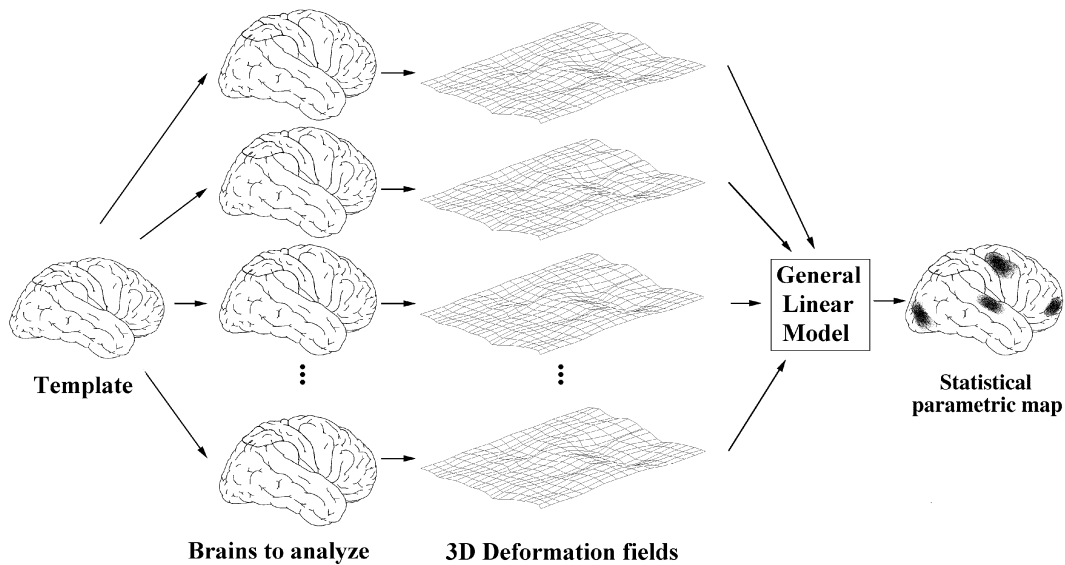


Abb. 2.2: Diese Abbildung zeigt das Prinzip der DBM-Analyse einer Gruppe.

sierung werden Auswertungen über mehrere Versuchspersonen möglich, aber auch der Vergleich der Ergebnisse mit anderen Studien. Weitverbreitet für dieses Koordinatensystem ist dabei der Talairach-Raum (TALAIRACH & TOURNOUX, 1988). Er ist definiert anhand zweier anatomische Marker, der Commissura anterior und posterior, und gibt alle Koordinaten in Millimetern an, welche von der Commissura anterior ausgehen. Dazu muß das anzupassende Gehirn (Objekt) auf ein Referenzgehirn (Template) angeglichen werden.

Diese Anpassung kann sowohl linear als auch nichtlinear erfolgen. Linear bedeutet, daß diese Transformationen global auf das gesamte Bild wirken, während nichtlineare Methoden das Bild regional unterschiedlich transformieren, also lokal arbeiten. Lineare Methoden können aus Operationen wie Verschiebung, Drehung, Skalierung und Scherung bestehen, die in ihrer Gesamtheit auch affine Transformationen genannt werden. Dabei kann die Ausrichtung eines Bildes durch Verschiebung und Drehung angepasst werden und Skalierung und Scherung verändern die Bildgröße.

Nach dieser Anpassung sind Referenz und Objekt in Ausrichtung und Größe angepasst und beide Bilder befinden sich im gleichen anatomischen Raum. Innerhalb dieses Raumes bestehen jedoch aufgrund der anatomischen Variabilität weiterhin lokale Unterschiede in einzelnen Bildregionen. Um auch diese Abweichungen anzupassen, sind zusätzliche, nichtlineare (lokale) Operationen notwendig. Dazu werden die Regionen, in denen Unterschiede bestehen, so gezerrt bis sie weitgehend der Referenz entsprechen. Diese nichtlinearen Verfahren sind auch unter dem Namen "warping" bekannt.

Damit sind die zwei wesentlichen Einteilungen räumlicher Transformationen vorgestellt. *Lineare* Operatoren (affine Transformationen) wirken global auf das gesamte Objekt und korrigieren Ausrichtung und Größe, während *nichtlineare* Transformationen lokale Verzerrungen

durchführen. Die einfachste Möglichkeit, um diese lokalen Transformationen zu bestimmen, besteht darin, manuell oder automatisch korrespondierende Punkte (Landmarks) in beiden Bildern festzulegen. Diese werden bei Objekt und Referenz in Übereinstimmung gebracht und die dazwischenliegende Information wird z. B. durch Splines (BOOKSTEIN, 1989) interpoliert, die durch die Stetigkeit und Differenzierbarkeit der 1. Ableitung garantieren, daß keine Sprünge oder Knicke auftreten. Ein Spezialfall dieser sog. landmarkbasierten Methoden ist die oberflächenbasierte Normalisierung. Bei dieser werden Oberflächen (z. B. Kortex, aber auch Ventrikel oder Corpus callosum) mit Hilfe von Flächen - meist Dreiecken - nachgebildet, deren korrespondierende Eckpunkte (Landmarks) dann in Übereinstimmung gebracht werden. Nachteil dieser landmark- oder oberflächenbasierten Methoden ist - neben der oftmals verlangten Interaktivität - die fehlende Information über die Bereiche des Gehirns, welche nicht von den Landmarks definiert werden. Zusätzlich wird z. B. die exakte Nachbildung der Kortexoberfläche durch die schwierige Trennung zwischen grauer Substanz und Dura erschwert, so daß nur wenige Segmentierungsalgorithmen wirklich ohne Interaktivität auskommen (TOGA & THOMPSON, 1999).

Es gibt jedoch eine Möglichkeit, welche die genannten Nachteile umgehen kann. Da sich in strukturellen Bildern anatomische Regionen durch einen hohen Bildkontrast auszeichnen, kann versucht werden, diese Intensitätsinformation - also die gesamte Bildinformation - zu nutzen. Dafür wird ein Kriterium gewählt, das die Unterschiede zwischen den Intensitäten zweier Bilder beschreibt. Verbreitet sind hier Abstandskadrat, Korrelationskoeffizient, oder "mutual information", welche alle das gleiche Prinzip verfolgen: ist z. B. das Abstandskadrat minimal, dann sind nicht nur die Intensitäten beider Bilder angeglichen, sondern auch die Bilder selbst. Voraussetzung dafür ist, daß sich beide Bilder ähnlich sind. Dieses sog. intensitätsbasierte Verfahren läßt sich sowohl für lineare als auch nichtlineare Transformationen einsetzen. Ein Vorteil nichtlinearer Verfahren nach diesem Prinzip ist, daß eine zusätzliche Segmentierung (z. B. der Kortexoberfläche) nicht notwendig ist, da das gesamte Bild lokal angepasst werden kann.

Diese recht grobe Einteilung räumlicher Transformationen in *linear* und *nichtlinear* bzw. *landmark-* und *intensitätsbasiert* soll als Grundlage für die DBM ausreichen, die auf der Analyse nichtlinearer Transformationen basiert. Im weiteren wird vorausgesetzt, daß Ausrichtung und Größe von Referenz und Objekt durch lineare Transformationen bereits angeglichen sind, wenn diese nichtlineare Transformationen angewendet werden.

Es wird angenommen, jede beliebige Referenz durch das Objekt abbilden zu können, indem Transformationen auf das Objekt angewendet werden, die aber dessen Struktur erhalten. Dazu werden die Transformationen auf homeomorphe Transformationen beschränkt. Eine Transformation ist dann homeomorph, wenn sie eine kontinuierliche 1-zu-1 Transformation darstellt. Diese Transformationen haben die Eigenschaft, verbundene Regionen im Objekt zu verbundenen Regionen im deformierten Objekt abzubilden. Damit wird gewährleistet, eine einzelne, verbundene Struktur wie beispielsweise den Thalamus nicht in mehrere Strukturen zu teilen.

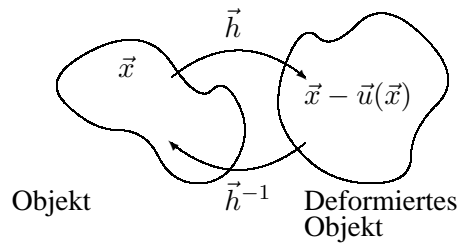


Abb. 2.3: Homeomorphe Transformation \vec{h} der Punkte \vec{x} des Objektes zu den Punkten $\vec{x} - \vec{u}(\vec{x})$ des deformierten Objektes und entsprechende inverse Transformation \vec{h}^{-1} .

2.2.2 Jacobische Determinante

Eine weitere Eigenschaft dieser homeomorphen Transformationen ist durch die Verwendung kontinuierlicher, 1-zu-1 Transformationen gegeben: homeomorphe Transformationen sind invertierbar. Das deformierte Objekt kann mit inversen Transformationen auch wieder in den Raum des Objektes zurücktransformiert werden (Abb. 2.3). Der Objektraum und der deformierte Objektraum sind durch nichtlineare Transformationen bzw. deren Inverse ineinander überführbar.

Um diese Bedingungen zu erfüllen, muß in allen Punkten des Gehirns die sog. Jacobische Determinante größer 0 sein. Dafür sind jedoch zuerst einige Definitionen notwendig:

Eine homeomorphe Transformation für die Punkte $\vec{x} \in \Omega$ im Raum Ω ist definiert als kontinuierliche, 1-zu-1 Transformation \vec{h} :

$$\vec{h} : \vec{x} = (x_1, x_2, x_3) \rightarrow (x_1 - u_1(\vec{x}), x_2 - u_2(\vec{x}), x_3 - u_3(\vec{x})). \quad (2.1)$$

Das Vektorfeld $\vec{u}(\vec{x}) = [u_1(\vec{x}), u_2(\vec{x}), u_3(\vec{x})]'$ in den Punkten \vec{x} wird als Deformationsfeld bezeichnet. Dieses setzt sich aus dreidimensionalen Verschiebungsfeldvektoren in jedem Punkt zusammen. Jeder dieser Vektoren zeigt genau zu dem Punkt, an den dieser verschoben werden müsste, um eine Anpassung zwischen zwei Bildern zu erreichen. Das Objekt wird lokal gezerrt, bis es weitgehend der Referenz entspricht.

Für den Fall, daß \vec{u} eine Konstante ist, würde \vec{h} einer reinen Verschiebung - wie sie auch bei affinen Transformationen vorkommt - entsprechen.

Die Jacobische Determinante der Transformation \vec{h} für den Punkt p ist definiert als die Determinante ihrer partieller Ableitungen (GURTIN, 1981):

$$J(p) = \det(\nabla \vec{h}|_p) = \begin{vmatrix} \frac{\partial h_1(p)}{\partial x_1} & \frac{\partial h_1(p)}{\partial x_2} & \frac{\partial h_1(p)}{\partial x_3} \\ \frac{\partial h_2(p)}{\partial x_1} & \frac{\partial h_2(p)}{\partial x_2} & \frac{\partial h_2(p)}{\partial x_3} \\ \frac{\partial h_3(p)}{\partial x_1} & \frac{\partial h_3(p)}{\partial x_2} & \frac{\partial h_3(p)}{\partial x_3} \end{vmatrix}. \quad (2.2)$$

Für homeomorphe Transformationen gilt für jeden Punkt p , daß $J(p) > 0$.

Die Jacobische Determinante ist vor allem in der Kontinuums-Mechanik der Physik geläufig und wird dort verwendet, um Volumenänderungen von Flüssigkeiten und Gasen zu beschreiben. Diese Medien lassen sich durch Druckänderungen (also Deformationen) lokal komprimieren oder dekomprimieren. In Regionen, in denen eine Komprimierung erfolgt, verkleinert sich das Volumen. Stellt man die Druckänderungen als deformiertes Gitter dar, so lässt sich deren Wirkung gut an den veränderten Gitterabständen demonstrieren (Abb. 2.1d und e). Zeigen die Verschiebefeldvektoren alle zu einem Punkt, so wird diese Region gestaucht. Die Gitterabstände werden geringer und das Volumen verkleinert sich. Analog dazu führen Vektoren, die von einem Punkt wegzeigen zu einer Vergrößerung der Gitterabstände und resultieren in einem vergrößerten Volumen.

Die Berechnung der Jacobischen Determinante erlaubt die lokale Bestimmung der resultierenden Volumenänderung. Eine Jacobische Determinante größer 1 weist dabei auf eine Volumenvergrößerung hin, während Werte zwischen 0 und 1 einer Volumenverkleinerung entsprechen. Bei einem Wert von 1 bleibt das Volumen konstant. Somit ist diese Eigenschaft für die DBM sehr nützlich, um Volumenänderungen in Regionen zu detektieren, die nichtlinear verzerrt wurden.

Damit wäre die grobe Klassifizierung räumlicher Transformationen abgeschlossen, und deren wesentlichste Voraussetzungen für die DBM genannt. Benötigt werden nichtlineare Transformationen, die verbundene Strukturen im Objekt erhalten. Dies kann durch eine Jacobische Determinante, die in jedem Punkt größer 0 ist, kontrolliert werden.

2.3 Verwendete Algorithmen zur nichtlinearen Normalisierung

In den Neurowissenschaften liegt das klassische Anwendungsgebiet der nichtlinearen Normalisierung in der funktionellen Bildgebung. Es wurde bereits erwähnt, daß die Ergebnisse von Aktivierungsstudien in einem Standard-Koordinatensystem dargestellt werden können und damit zwischen verschiedenen Studien oder Zentren vergleichbar sind. Innerhalb einer Studie können die Einzelergebnisse über mehrere Versuchspersonen statistisch ausgewertet werden, um Aussagen über eine Gruppe oder Population zu ermöglichen.

Ein wesentliches Unterscheidungsmerkmal der verschiedenen Normalisierungsalgorithmen ist, ob die Minimierung zwischen Objekt und Referenz aufgrund von Intensitätsunterschieden oder anderen Merkmalen erfolgt. Die klassische Zweiteilung der Verfahren erfolgt in intensitätsbasierte und labelbasierte Algorithmen. Letztere verwenden korrespondierende Punkte zwischen beiden Bildern. Dies können manuell oder auch automatisch angewählte Landmarks, Linien, aber auch die gesamte Oberfläche einer Region sein, die sich aus einzelnen Flächenelementen - meist Dreiecken - zusammensetzt. Daher werden diese Methoden auch als landmark- oder oberflächenbasiert bezeichnet.

Beide nachfolgend vorgestellten Algorithmen arbeiten intensitätsbasiert und weisen somit einige systembedingte Vorteile auf. Als Kriterium für einen minimalen Unterschied zwischen zwei Bildern wird die gesamte Bildinformation - die Bildintensität - herangezogen. Dies erfolgt vollautomatisch ohne Punkte definieren zu müssen und ist nicht auf bestimmte Regionen oder Oberflächen beschränkt. Eine zusätzliche Segmentierung z. B. der Kortexoberfläche ist nicht notwendig, da bei genügend hoher räumlicher Auflösung alle Bildbereiche lokal angepasst werden.

Das komplexe Thema der nichtlinearen Normalisierung kann hier nur kurz angerissen werden. Ausgezeichnete Übersichten zu diesem Thema finden sich in (MAINTZ & VIERGEVER, 1998; GOMES *et al.*, 1999; TOGA & THOMPSON, 1999). Die Suche nach der bestmöglichen Transformation zwischen zwei Bildern verlangt die Lösung eines Gleichungssystems mit mehreren hundert oder tausend Parametern. Dieser hohe numerische Aufwand ist nur mit Methoden möglich, welche diese große Lösungsvielfalt beschränken, z. B. durch eine begrenzte räumliche Auflösung oder den Einsatz von *a priori* Information (BOOKSTEIN, 1989; CHRISTENSEN, 1994; COLLINS, 1994; CHRISTENSEN *et al.*, 1996; DAVATZIKOS *et al.*, 1996; THOMPSON *et al.*, 1997; ASHBURNER & FRISTON, 1999; THIRION *et al.*, 2000). Auch die beiden verwendeten Normalisierungsalgorithmen setzen *a priori* Information als Regularisierung ein. Beiden Lösungen ist gemeinsam, daß das entstehende Deformationsfeld eine räumliche Korrelation zur Umgebung aufweist und das Feld somit glatt ist. Ohne diese Regularisierung könnte der Optimierungsalgorithmus eine Lösung finden, die zwar das Ähnlichkeitskriterium minimiert hat, aber instabil ist und unnötige Deformationen verursacht, die nur unwesentlich zur Verringerung dieses Kriteriums beitragen.

2.3.1 Normalisierung mit Basisfunktionen

Das erste Verfahren, das vorgestellt werden soll, stammt von Ashburner und Friston (1999) und ist im Programmpaket SPM99 integriert. Es dient der Anpassung funktioneller und struktureller Daten an ein Referenzgehirn gleicher Modalität. Das Ziel dieser Anpassung ist die gemeinsame statistische Auswertung im sog. Talairach-Raum. Da die Daten in ihrer räumlichen Auflösung u. a. durch hämodynamische Prozesse und räumliche Filterung ohnehin begrenzt sind, ist eine Anpassung dieser Daten in jedem einzelnen Voxel nicht sinnvoll. Deshalb wird die Anzahl der Parameter zur Bestimmung der nichtlinearen Verzerrungen entsprechend reduziert. Das geschieht mit Hilfe von Basisfunktionen, die räumlich niederfrequente Unterschiede zwischen zwei Bildern modellieren. Diese Basisfunktionen sind für verschiedene Frequenzen definiert und die Linearkombination dieser Frequenzanteile beschreibt die notwendigen Deformationen zwischen beiden Bildern. Damit kann zwar nicht jedes einzelne Detail eines Bildes erfasst werden, das ist aber aufgrund der begrenzten Bildauflösung auch nicht notwendig. Die mögliche Auflösung hängt dabei von der Anzahl der Frequenzen - also Basisfunktionen - ab.

Parametrisierung der räumlichen Transformation

Die räumliche Transformation von den Koordinaten x_i zu den Koordinaten y_i wird beschrieben durch:

$$\begin{aligned} y_{1,i} &= x_{1,i} + u_{1,i} = x_{1,i} + \sum_j q_{j,1} d_j(x_i) \\ y_{2,i} &= x_{2,i} + u_{2,i} = x_{2,i} + \sum_j q_{j,2} d_j(x_i) \\ y_{3,i} &= x_{3,i} + u_{3,i} = x_{3,i} + \sum_j q_{j,3} d_j(x_i) \end{aligned} \quad (2.3)$$

wobei $u_{j,k}$ die Verschiebung und $q_{j,k}$ der j -Koeffizient für die Dimension k ist und $d_j(x)$ die j -Basisfunktion an der Position x darstellt.

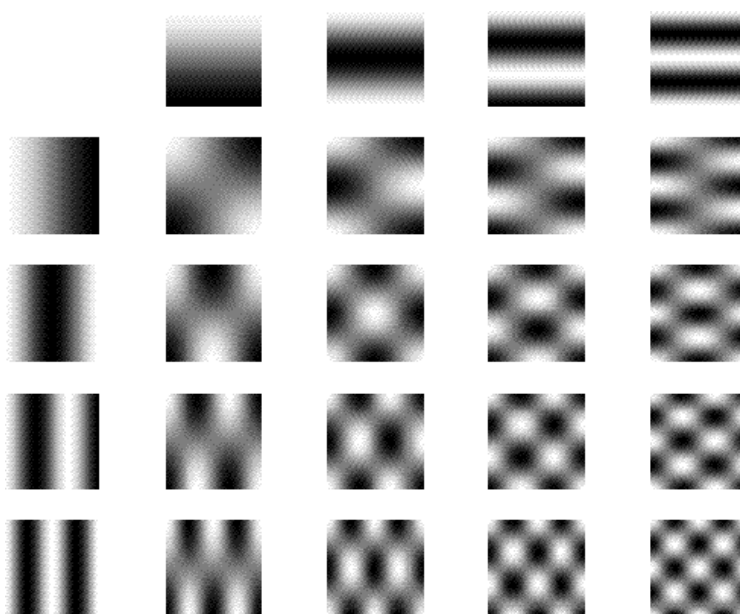


Abb. 2.4: Beispiel für 4×4 zweidimensionale Basisfunktionen der Diskreten Cosinus Transformation (ASHBURNER & FRISTON, 1999). Dargestellt sind jeweils vier unterschiedliche Frequenzen in der x - bzw. y -Richtung. Die x -Komponenten sind zeilenweise angeordnet. In der ersten Zeile ist die Basisfunktion mit der niedrigsten Frequenz zu sehen, nach unten nehmen die Frequenzen zu. Analog dazu sind die y -Anteile in Spalten dargestellt. Hier ist die Basisfunktion mit der niedrigsten Frequenz links sichtbar und die Höhe der Frequenz nimmt zur rechten Seite zu. Das Resultat in beiden Dimensionen ist an den Kreuzungspunkten dieser Zeilen und Spalten demonstriert.

Als Basisfunktion wird die Diskrete Cosinus Transformation (DCT) verwendet (Abb. 2.4). Sie unterscheidet sich von der Fouriertransformation nur durch die fehlenden Sinusanteile, die zusätzlich eine Phasenverschiebung modellieren können. In einer Dimension kann die DCT einer Funktion durch die Multiplikation mit B^T erzeugt werden, wobei die Elemente von B

definiert sind durch

$$\begin{aligned} b_{m,1} &= \frac{1}{\sqrt{M}} & m = 1..M \\ b_{m,j} &= \sqrt{\frac{2}{M}} \cos\left(\frac{\pi(2m-1)(j-1)}{2M}\right) & m = 1..M, j = 2..J \end{aligned} \quad (2.4)$$

Optimierungsalgorithmus

Für die Optimierung wird als Ähnlichkeitskriterium das Abstandskadrat zwischen Objekt f und Referenz g . Da die Bilder unterschiedlich skaliert sein können, wird ein zusätzlicher Parameter w eingeführt, der diese Skalierung beschreibt und das Kriterium ist dann:

$$\sum_i (f(y_i) - wg(x_i))^2 \quad (2.5)$$

Zur Optimierung wird ein Gauss-Newton Algorithmus eingesetzt. Im folgenden stellt $b_i(q)$ die Funktion dar, die die Differenz zwischen Objekt und Referenz im Voxel i beschreibt und q ist der Vektor der Modellparameter. Für jeden Voxel kann die erste Näherung des Taylor Theorems benutzt werden, um die Änderung zu schätzen, wenn q um t verringert wird:

$$b_i(q - t) \simeq b_i(q) - t_1 \frac{\partial b_i(q)}{\partial q_1} - t_2 \frac{\partial b_i(q)}{\partial q_2} \quad (2.6)$$

Um t für die Minimierungsfunktion $\sum_i b_i(q - t)^2$ zu ermitteln, kann eine Gleichung der Form $At \simeq b$ aufgestellt werden:

$$\begin{bmatrix} \frac{\partial b_1(q)}{\partial q_1} & \frac{\partial b_1(q)}{\partial q_2} & \dots \\ \frac{\partial b_2(q)}{\partial q_1} & \frac{\partial b_2(q)}{\partial q_2} & \dots \\ \vdots & \vdots & \ddots \end{bmatrix} \begin{bmatrix} t_1 \\ t_2 \\ \vdots \end{bmatrix} \simeq \begin{bmatrix} b_1(q) \\ b_2(q) \\ \vdots \end{bmatrix} \quad (2.7)$$

Für die Parameterbestimmung von q kann nun ein iteratives Lösungsschema für die Iteration n benutzt werden:

$$q^{(n+1)} = q^{(n)} - (A'A)^{-1} A'b \quad (2.8)$$

wobei $A = \begin{bmatrix} \frac{\partial b_1(q)}{\partial q_1} & \frac{\partial b_1(q)}{\partial q_2} & \dots \\ \frac{\partial b_2(q)}{\partial q_1} & \frac{\partial b_2(q)}{\partial q_2} & \dots \\ \vdots & \vdots & \ddots \end{bmatrix}$ und $b = \begin{bmatrix} t_1 \\ t_2 \\ \vdots \end{bmatrix}$

Dieser Prozess wird wiederholt bis das Abstandskadrat nicht mehr weiter verringert werden kann oder eine festgelegte Zahl von Iterationen erreicht ist. Die Parameter $A'A$ und $A'b$ aus

Gl. (2.8) müssen für jeden Iterationsschritt bestimmt werden, wozu die Berechnung der partiellen Ableitung der Minimierungsfunktion aus Gl. (2.5) notwendig ist. Für die Berechnung der Ableitungen bietet sich dabei die Kettenregel an:

$$\begin{aligned}\frac{\partial f(y_i)}{\partial q_{j,1}} &= \frac{\partial f(y_i)}{\partial y_{1,i}} \frac{\partial y_{1,i}}{\partial q_{j,1}} = \frac{\partial f(y_i)}{\partial y_{i,1}} d_j(x_i) \\ \frac{\partial f(y_i)}{\partial q_{j,2}} &= \frac{\partial f(y_i)}{\partial y_{2,i}} \frac{\partial y_{2,i}}{\partial q_{j,2}} = \frac{\partial f(y_i)}{\partial y_{i,2}} d_j(x_i) \\ \frac{\partial f(y_i)}{\partial q_{j,3}} &= \frac{\partial f(y_i)}{\partial y_{3,i}} \frac{\partial y_{3,i}}{\partial q_{j,3}} = \frac{\partial f(y_i)}{\partial y_{i,3}} d_j(x_i)\end{aligned}\tag{2.9}$$

Regularisierung

Ohne eine Regularisierung würde der Optimierungsalgorithmus als einzigstes Kriterium das Abstandsquadrat einbeziehen. Das könnte dazu führen, daß zwar die Lösung mit dem geringsten Abstandsquadrat gefunden wird, diese jedoch instabil ist und unnötige Deformationen beinhaltet, die nur unwesentlich zur Verringerung des Kriteriums beitragen. Deshalb wird eine Regularisierung eingeführt, welche den Satz von Bayes benutzt, um eine maximale *a posteriori* (MAP) Bestimmung der Registrierungsparameter zu erreichen. Die generelle Form dieses Satzes besteht aus der Gleichung:

$$p(q | b) \propto p(b | q) \cdot p(q)\tag{2.10}$$

wobei $p(q)$ die *a priori* Auftretenswahrscheinlichkeit von q ist, $p(b | q)$ ist die bedingte Wahrscheinlichkeit von b , wenn q wahr ist und $p(q | b)$ schließlich stellt die posteriore Wahrscheinlichkeit von q bei gegebener Evidenz b dar. Für den Registrierungsalgorithmus setzt sich $p(q)$ aus der bekannten Wahrscheinlichkeitsverteilung der Registrierungsparameter q zusammen, $p(b | q)$ ist die Likelihood der Daten b für q (die Maximum-Likelihood Schätzung) und $p(q | b)$ ist die zu maximierende Funktion. Zur Vereinfachung wird angenommen, daß alle Wahrscheinlichkeiten multidimensional und normalverteilt sind und sich somit durch einen Mittelwertvektor q_0 und eine Kovarianzmatrix C_0 beschreiben lassen. Dann ergibt sich $H(q)$ aus

$$H(q) = (q - q_0)' C_0^{-1} (q - q_0)\tag{2.11}$$

Für die Maximum Likelihood Parameterbestimmung gilt die Iterationsregel:

$$q_{ML}^{(n+1)} = q^{(n)} - (A'A)^{-1} A'b\tag{2.12}$$

Bei gleichen Varianzen σ^2 für jede Beobachtung und der Vernachlässigung der Kovarianzen untereinander ergibt sich bei gleichverteilten Residuen die Kovarianzmatrix $\sigma^2(A'A)^{-1}$. Für

eine Normalverteilung kann die MAP Schätzung durch die gewichtete Mittelung der *a priori* und Likelihood Schätzungen bestimmt werden:

$$q^{(n+1)} = (C_0^{-1} + A'A/\sigma^2)^{-1}(C_0^{-1}q_0 + A'A/\sigma^2 q_{ML}^{(n+1)}) \quad (2.13)$$

Die Kombination von Gl. (2.12) und Gl. (2.13) führt zum MAP Optimierungsschema:

$$q^{(n+1)} = (C_0^{-1} + A'A/\sigma^2)^{-1}(C_0^{-1}q_0 + A'Aq^{(n)}/\sigma^2 - A'b/\sigma^2) \quad (2.14)$$

Die Varianz σ^2 kann aus der Summe der Abstandsquadrate jedes Iterationsschrittes berechnet werden:

$$\sigma^2 = \sum_{i=1}^I b_i(q)^2/\nu \quad (2.15)$$

und ν repräsentiert die Freiheitsgrade.

Als *a priori* Information für die Regularisierung wurde die Membranenergie des Deformationsfeldes u verwendet (AMIT *et al.*, 1991). Für i Voxel in drei Dimensionen ergibt sich die Membranenergie von u aus:

$$\sum_i \sum_{j=1}^3 \sum_{k=1}^3 \lambda \left(\frac{\partial u_{j,i}}{\partial x_{k,i}} \right) \quad (2.16)$$

wobei λ ein Skalierungsfaktor ist. Errechnet werden kann die Membranenergie aus den Koeffizienten der Basisfunktionen mit $q_1'Hq_1 + q_2'Hq_2 + q_3'Hq_3$, dabei sind q_1, q_2 und q_3 Vektoren, die die Parameter für das Deformationsfeld beinhalten. Die Matrix H wird definiert als:

$$\begin{aligned} H &= \lambda(\dot{D}_3'D_3) \otimes (D_2'D_2) \otimes (D_1'D_1) \\ &+ \lambda(D_3'D_3) \otimes (\dot{D}_2'D_2) \otimes (D_1'D_1) \\ &+ \lambda(D_3'D_3) \otimes (D_2'D_2) \otimes (\dot{D}_1'D_1) \end{aligned} \quad (2.17)$$

Die Notation \dot{D}_1 bezieht sich dabei auf die 1. Ableitung von D_1 . Wenn die gesuchten Parameter $[q_1' q_2' q_3' w]'$ sind, kann die Matrix C_0^{-1} von Gl. (2.14) aus H bestimmt werden:

$$C_0^{-1} = \begin{bmatrix} H & 0 & 0 & 0 \\ 0 & H & 0 & 0 \\ 0 & 0 & H & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 \end{bmatrix} \quad (2.18)$$

Die Elemente auf der Diagonalen stellen die inverse *a priori* Varianz für jeden Parameter dar. Jedes Diagonalelement setzt sich für die DCT Matrix $I \times M$ für $j = 1 \dots M$, $k = 1 \dots M$, $l = 1 \dots M$ zusammen aus:

$$h_{j+M(k-1+M(l-1))} = \lambda\pi^2 l^{-2} ((j-1)^2 + (k-1)^2 + (l-1)^2) \quad (2.19)$$

2.3.2 Multigridverfahren mit neuronalen Netzen

Das zweite in dieser Arbeit verwendete Normalisierungsverfahren geht auf eine Arbeit von Kosugi *et al.* (1993) zurück. Kosugi *et al.* beschrieben die Anwendung neuronaler Netze bei nicht-linearen Transformationen und demonstrierten diese Methode an zweidimensionalen Beispielen. Dabei wird das Konzept des Gleichgewichts zwischen Konsens und Wettbewerb genutzt (MONTALVO, 1975). Kosugi *et al.* setzten dieses Prinzip für die Bestimmung der Verschiebefeldvektoren ein. In der sog. Wettbewerbsphase werden alle Verschiebefeldvektoren bestimmt, welche die Unterschiede zwischen Objekt und Referenz minimieren. Als Kriterium dafür kann die Korrelation, das Abstandsquadrat oder die "mutual information" zwischen beiden Bildern dienen. Die anschließende Konsensphase lässt Änderungen dieser Vektoren nur in Abhängigkeit ihrer Umgebung zu. Der Konsens besteht also in räumlich glatten Verschiebefeldvektoren. Diese Schritte werden iterativ wiederholt, indem die Konsensergebnisse in die nächste Wettbewerbsphase als Startwert eingehen.

Kjems *et al.* (1996; 1999) haben diese Methode aufgegriffen und für dreidimensionale Daten erweitert. Zusätzlich kommt ein Multigridalgorithmus zum Einsatz, der bei der Lösung hochdimensionaler Gleichungssysteme hilfreich ist. Die Bilder werden zuerst in einer sehr niedrigen Bildauflösung normalisiert, in der deutlich weniger unbekannte Parameter gesucht sind. Diese wenigen Parameter lassen sich sehr schnell ermitteln und werden in der nächsthöheren Auflösung als Startwert genutzt. Die Auflösung wird schrittweise um ein Vielfaches erhöht, bis die maximale gewünschte Auflösung erreicht ist. Dieses Vorgehen ist deutlich schneller als die sofortige Berechnung mit höchster Auflösung, da sich die jeweiligen Startwerte bereits in der Nähe der gesuchten Lösung finden. Außerdem ist dieses Lösungsverfahren stabiler, da zuerst die niederfrequenten Deformationen ermittelt werden. Das verringert die Gefahr, in ein lokales Minimum bei der Lösungsfindung zu gelangen.

Für den verwendeten Algorithmus wird als Ähnlichkeitskriterium zwischen Objekt f und Referenz g das Abstandsquadrat verwendet:

$$\sum_i (f(x_i - u(x_i)) - g(x_i))^2 \quad (2.20)$$

und $u(x_i)$ stellt den Verschiebefeldvektor in Voxel i dar. Diese Formel wird um den Regularisierungsparameter R erweitert und ergibt die Optimierungsfunktion:

$$\sum_i (f(x_i - u(x_i)) - g(x_i))^2 + R(u_i) \quad (2.21)$$

Die Differenz zwischen Objekt und Referenz im Voxel i kann mit der Funktion $b_i(u)$ beschrieben werden. Auch hier wird der Satz von Bayes angewendet, um eine maximale *a posteriori* Bestimmung der Registrierungsparameter zu erreichen:

$$p(u | b) \propto p(b | u) \cdot p(u) \quad (2.22)$$

Als *a priori* Information zur Regularisierung wird die Membranenergie eingesetzt. Diese setzt sich aus der mit α gewichteten Summe der partiellen Ableitungen der Verschiebefeldvektoren zusammen:

$$\sum_i \sum_{j=1}^3 \sum_{k=1}^3 \alpha \left(\frac{\partial u_{j,i}}{\partial x_{k,i}} \right) \quad (2.23)$$

Für das diskrete Feld u ergibt sich im dreidimensionalen Fall:

$$R_{ijk}(u) = \alpha \sum_{n=1}^{N_{ijk}} |u_{ijk} - u_{n,ijk}|^2 \quad (2.24)$$

Dabei repräsentiert N_{ijk} die direkte Umgebung ("nächster Nachbar") an den Koordinaten ijk . Nachdem u bestimmt ist, wird das Deformationsfeld mit einem Gauss-Filter gefiltert. Die Breite des Gaussfilters wird durch den Parameter β angegeben. Das $3 \times 3 \times 3$ Filterarray setzt sich zusammen aus:

$$\begin{array}{ccccccc} 1 & 1 & 1 & 1 & 1 & 1 & 1 \\ 1 & 1 & 1 & 1 & \beta & 1 & 1 \\ 1 & 1 & 1 & 1 & 1 & 1 & 1 \end{array} \quad (2.25)$$

und wird auf eine Summe von 1 normalisiert. Diese Gaussfilterung gewährleistet neben der Membranenergie eine entsprechende räumliche Glätte.

2.4 Statistische Analyse der Deformationsfelder

In Kap. 2.1 sind die zwei grundlegenden Möglichkeiten der Deformationsanalyse bereits angedeutet worden. Die Deformationen setzen sich aus dreidimensionalen Verschiebefeldvektoren in jedem Voxel zusammen (jeweils für x, y und z-Achse). Diese Vektoren können sowohl multivariat in ihrer Gesamtheit analysiert werden, als auch univariat, wenn nur die Volumenänderung der Deformationen betrachtet werden.

2.4.1 Multivariate Analyse

Multivariates Allgemeines Lineares Modell

Für die statistische Analyse von Deformationsfeldern wird für jedes Voxel ein multivariates allgemeines lineares Modell aufgestellt (SEBER, 1984)

$$Y = X B + U. \quad (2.26)$$

$(n \times d) \quad (n \times p)(p \times d) \quad (n \times d)$

Dabei stellt Y die Matrix der n unabhängigen Beobachtungen von d Antwortvariablen dar, X enthält $n \times p$ Prädiktorvariablen (die sog. "Designmatrix") und B ist die Matrix der $p \times d$ unbekannt Parameter. Die Fehler U sind unabhängige und multivariat normalverteilte (independent and identically distributed – i.i.d.) d -dimensionale Zufallsvariablen mit Mittelwert 0 und der Dispersionsmatrix Σ , i. allg. $U \stackrel{i.i.d.}{\sim} N_d(0, \Sigma)$.

Mit der entsprechenden Aufstellung der Designmatrix X können unterschiedlichste Fragestellungen implementiert werden. Wenn die Spalten von X Indikatorvariablen enthalten, sind kategoriale oder faktorielle Fragestellungen möglich, also die Modellierung von Gruppendifferenzen. Parametrische Fragestellungen können modelliert werden, wenn die Designmatrix eine oder mehrere Kovariate enthält, welche die beobachtete Varianz in Y erklären.

Weiterhin ist eine Unterteilung der Designmatrix in interessierende Effekte und nicht-interessierende Effekte (sog. Konfounds) möglich. Um zwischen diesen Effekten zu unterscheiden, werden die Matrizen $X = (X_1, X_2)$ und $B = (B_1, B_2)$ geteilt:

$$Y = X_1 B_1 + X_2 B_2 + U, \quad (2.27)$$

$(n \times d) \quad (n \times p_1)(p_1 \times d) \quad (n \times p_2)(p_2 \times d) \quad (n \times d)$

wobei X_1 eine $n \times p_1$ Matrix mit dem Rang p_1 ist. X_2 hat die Dimension $n \times p_2$ mit Rang p_2 bestehend aus den Variablen, welche die nicht-interessierenden Effekte modellieren. Die Spalten von X_1 und X_2 werden so gewählt, daß sie linear unabhängig voneinander sind.

Ein Spezialfall des allgemeinen linearen Modells ist das kategoriale Design. Dieser Fall ist äquivalent zum Hotelling's T^2 -Test für den Vergleich der Mittelwerte zweier Gruppen. Dabei besteht X_1 aus zwei Spalten, welche mit 0 oder 1 angeben, ob ein Element von Y zur ersten Gruppe gehört oder nicht.

Die Schätzung nach der Methode der kleinsten Quadrate von B und B_2 ist gegeben durch

$$\hat{B} = (X'X)^{-1}X'Y \quad \text{und} \quad \hat{B}_2 = (X_2'X_2)^{-1}X_2'Y. \quad (2.28)$$

Inferenz

Um Aussagen über die statistische Inferenz der interessierenden Effekte zu erhalten, wird die Null-Hypothese $H_0 : B_1 = 0$ wie folgt getestet: die Fehlerquadratsumme (SSE) ist gegeben durch die Differenz zwischen Y und deren geschätzten Werte

$$SSE = (Y - X\hat{B})'(Y - X\hat{B}), \quad (2.29)$$

und die Fehlerquadratsumme unter der Null-Hypothese (SSH) ergibt sich aus

$$SSH = (Y - X_2 \hat{B}_2)'(Y - X_2 \hat{B}_2). \quad (2.30)$$

Die Freiheitsgrade für SSH und SSE sind

$$m_H = p_1 \quad \text{und} \quad m_E = n - p_1 - p_2 \quad (2.31)$$

und die Likelihood-Statistik ergibt Wilks' Λ

$$\Lambda = \frac{|SSE|}{|SSH|}. \quad (2.32)$$

Da $m_H = 1$ (einfaktorielle MANOVA mit zwei Gruppen), können wir Λ in eine T^2 -Statistik transformieren

$$T^2 = m_E \frac{1 - \Lambda}{\Lambda}. \quad (2.33)$$

2.4.2 Univariate Analyse

Allgemeines lineares Modell

Analog zu Kap. 2.4.1 wird für jedes Voxel ein univariates allgemeines lineares Modell aufgestellt:

$$y = X \beta + \varepsilon. \quad (2.34)$$

$(n \times 1) \quad (n \times p)(p \times 1) \quad (n \times 1)$

Dabei stellt y den Vektor der n unabhängigen Beobachtungen dar, X enthält $n \times p$ Prädiktorvariablen (die sog. "Designmatrix") und β ist ein Vektor mit $p \times 1$ unbekanntem Parameter. Die Fehler ε sind unabhängige und normalverteilte Zufallsvariablen mit Mittelwert 0 und der Varianz σ^2 .

Die Designmatrix X ist ebenso aufgebaut wie im multivariaten Fall. Sie kann auch hier Indikatorvariablen enthalten. Damit sind kategorische oder faktorielle Fragestellungen möglich. Parametrische Fragestellungen können modelliert werden, wenn die Designmatrix eine oder mehrere Kovariate enthält, welche die beobachtete Varianz in y erklären. Die Einteilung der Designmatrix in interessierende Effekte und nicht-interessierende Effekte ist auch hier möglich. Dazu wird die Matrix $X = (X_1, X_2)$ und der Vektor $\beta = (\beta_1, \beta_2)$ unterteilt. Wir erhalten damit

$$y = X_1 \beta_1 + X_2 \beta_2 + \varepsilon, \quad (2.35)$$

$(n \times 1) \quad (n \times p_1)(p_1 \times 1) \quad (n \times p_2)(p_2 \times 1) \quad (n \times 1)$

wobei X_1 eine $n \times p_1$ Matrix mit dem Rang p_1 ist. X_2 hat die Dimension $n \times p_2$ mit Rang p_2 und besteht aus den Variablen, welche die nicht-interessierenden Effekte modellieren. Die Spalten von X_1 und X_2 werden so gewählt, daß sie linear unabhängig voneinander sind.

Die Schätzung nach der Methode der kleinsten Quadrate von β und β_2 erfolgt durch

$$\hat{\beta} = (X'X)^{-1}X'y \quad \text{und} \quad \hat{\beta}_2 = (X_2'X_2)^{-1}X_2'y. \quad (2.36)$$

Der Spezialfall des kategorischen Designs ist im univariaten Modell äquivalent zum t-Test für den Vergleich der Mittelwerte zweier Gruppen. Dabei besteht X_1 aus zwei Spalten, welche mit 0 oder 1 angeben, ob ein Element von y zur ersten Gruppe gehört oder nicht.

Inferenz

Für den Spezialfall des t-Test besteht die Designmatrix X aus zwei Spalten mit sog. Dummyvariablen, welche die Gruppenzugehörigkeit mit 0 oder 1 kodieren. Der Parametervektor setzt sich aus den Mittelwerten beider Gruppen zusammen $\beta = (\mu_1, \mu_2)^T$. Die Null-Hypothese für den t-Test $H : \mu_1 = \mu_2$ ist im allgemeinen linearen Modell äquivalent zu $H : c^T\beta = 0$. Dabei ist c der Kontrastvektor mit $c = (1, -1)^T$.

Die Fehlervarianz σ^2 ist gegeben durch den Quotienten aus Fehlerquadratsumme und Freiheitsgraden:

$$\hat{\sigma}^2 = \frac{(Y - X\hat{B})'(Y - X\hat{B})}{n - p_1 - p_2}. \quad (2.37)$$

Damit kann die t-Statistik berechnet werden und mit einer Student's t-Verteilung mit $n - p_1 - p_2$ Freiheitsgraden verglichen werden:

$$t_{n-p_1-p_2} = \frac{c'\hat{\beta}}{\sqrt{\hat{\sigma}^2 c'(X'X)^{-1}c}}. \quad (2.38)$$

2.4.3 Korrektur für multiple Vergleiche

Die Nullhypothese im allgemeinen linearen Modell wird in jedem einzelnen Voxel des Bildes geprüft. Für den Fall, daß alle Voxel unabhängig voneinander sind, müsste bei einer angenommenen Zahl von 50000 Voxel eine Korrektur der Wahrscheinlichkeit p um den Faktor 50000 erfolgen - eine sog. Bonferroni-Korrektur. Warum überhaupt für multiple Vergleiche korrigiert werden muß, kann man sich gut an einem Zahlenbeispiel vor Augen führen: Es wird angenommen, daß die Null-Hypothese mit einer Wahrscheinlichkeit von $p < 0.01$ getestet wird. Also sind 1 Prozent falsch positive Ergebnisse in jedem Voxel zu erwarten. Bei 50000 Voxel können das immerhin 500 Voxel sein, bei denen die Null-Hypothese möglicherweise falsch abgelehnt wurde. Deswegen muß der Schwellenwert für p korrigiert werden, wenn keine genaue anatomische Hypothese über die erwarteten Alterationen vorliegt. Wendet man beispielsweise die Bonferroni-Korrektur an, müsste die Irrtumswahrscheinlichkeit p um den Faktor 50000 korrigiert werden und würde dann $p < 0.0000002$ betragen. Dabei wird aber angenommen, daß alle Voxel von ihrer Umgebung unabhängig sind, was in der Praxis nicht der Fall ist. Die Bildauflösung der Daten beträgt zwar theoretisch ein Voxel, jedoch existieren viele Faktoren, die

zu einer Verschlechterung der Auflösung beitragen. Eine Hauptursache besteht in der begrenzten räumlichen Auflösung der Normalisierungsalgorithmen. Damit sind die Voxel nicht völlig unabhängig von ihrer Umgebung. Das ist jedoch für morphometrische Fragestellungen nicht unbedingt ein Nachteil, da die betrachteten Alterationen meist deutlich ausgedehnter als ein Voxel sind.

In der Praxis sind die einzelnen Voxel somit von ihrer Umgebung abhängig und eine Bonferroni-Korrektur wäre deshalb zu konservativ. Da der Grad der Abhängigkeit eines Voxel von seiner Nachbarschaft über die Glätte des Feldes bestimmt werden kann, bietet sich damit ein Ausweg aus diesem Problem. Die Stärke der Korrektur für p erfolgt in Abhängigkeit der Glätte des Feldes. Ist dieses sehr glatt, so sind die Voxel stark mit ihrer Umgebung korreliert und die Korrektur für multiple Vergleiche muß weniger stark ausfallen. Analog dazu muß sehr stark korrigiert werden, wenn kaum Abhängigkeiten der Voxel zueinander bestehen und die Glätte des Feldes somit sehr gering ist. In die Berechnung der Korrektur für p gehen im wesentlichen nur drei Größen ein: die Art des statistischen Feldes, seine Glätte und die Suchregion. Dieses Prinzip wird im nächsten Abschnitt beschrieben und gilt für alle Arten statistischer Felder.

Einheitliche Formel für den p-Wert von Extrema eines statistischen Feldes

Gesucht ist der p-Wert für ein Maximum M eines statistischen Feldes innerhalb einer Suchregion V . Für diesen p-Wert von M ist bisher kein genaues Resultat bekannt. Jedoch gibt es seit kurzem Ergebnisse für die erwartete Euler Charakteristik (EC) - der sog. Exkursionsmenge eines isotropen statistischen Feldes. Diese Exkursionsmenge setzt sich dabei genau aus den Voxel zusammen, welche einen festen Schwellenwert y des statistischen Feldes überschreiten. Die EC zählt dann die Anzahl der verbundenen Komponenten dieser Menge und die Anzahl der Hohlräume, abzüglich der Anzahl der "Löcher" (WORSLEY *et al.*, 1992). Für hohe Schwellenwerte verschwinden die Löcher und Hohlräume und die EC gibt die Anzahl der lokalen Maxima des statistischen Feldes an. Werden die Schwellenwerte so hoch gesetzt, daß sie in der Nähe des globalen Maximums liegen, so wird die EC für $Y_{max} \geq y$ gleich 1, ansonsten 0. Damit approximiert die erwartete EC die p-Werte von Y_{max} (WORSLEY *et al.*, 1996b):

$$P(Y_{max} \geq y) \approx E\{\chi(A_y)\} = \sum_{d=0}^3 R_d(V) p_d(y) \quad (2.39)$$

Die Resel-Charakteristik (Resel - RESolution ELeMent) $R_d(V)$ ist eine einheitenlose Größe, welche nur von den Merkmalen der Suchregion V im Resel-Raum abhängt. Die Dichtefunktion der EC ist eine Funktion des Schwellenwertes y und der Art des statistischen Feldes (t , χ^2 , F , *Hotellings T*²). Der Term $d=3$ entspricht dem dreidimensionalen p-Wert (WORSLEY *et al.*, 1992) und $d=0$ dem p-Wert eines statistischen Feldes in einem einzelnen Voxel. Für $d=2$ und $d=1$ gibt es ebensolche Äquivalente. Damit ist der angegebene p-Wert in Gl. (2.39) einheitlich. Es gibt keine Beschränkungen hinsichtlich der Suchregion: V kann ein 3-D Volumen, eine 2-D Schicht, eine 2-D Oberfläche, eine 1-D Linie oder ein 0-D Punkt sein. Ebenso ist eine Erweiterung zu 4-D möglich.

Diese Approximation ist für konvexe Hüllen und für hohe Schwellenwerte t bei p -Werten $\leq 0,2$ am genauesten. Bei niedrigen Schwellenwerten approximiert Gl. (2.39) die erwartete Anzahl der falsch positiven Maximalwerte über dem Schwellenwert y . Voraussetzung für diese Näherung ist die Stationarität des Feldes mit einem Mittelwert 0 und einer Varianz von 1. Stationär bedeutet, daß die Glätte des Feldes an allen Positionen gleich ist.

Da die beschriebene Formel einheitlich ist, kann sie nicht nur für alle Arten von Feldern angewandt werden, sondern auch für verschiedene Suchregionen. Voraussetzung ist nur, daß die Dichtefunktion dieses Feldes bekannt ist. Wird als Suchregion das gesamte Gehirn verwendet, so ergibt sich der Spezialfall $d=3$:

$$R_3(V) = V(4 \log_e 2)^{\frac{d}{2}} \prod_{i=1}^d FWHM_i^{-1} \quad (2.40)$$

Dabei stellt V das Suchvolumen und $FWHM$ die Glätte des Feldes dar.

Oft ist die Hypothese über die gesuchten Alterationen aber auf eine definierte Region beschränkt. Hier wird als Suchvolumen dann nur die entsprechende Region benutzt, die eine beliebige Form annehmen kann. Für die Berechnung der erwarteten EC kann folgende Formel angewendet werden:

$$E\{\chi(A_y(Y, S))\} = \lambda(S) \det(\Lambda^*)^{\frac{1}{2}} p_d(y) \quad (2.41)$$

wobei $\lambda(S)$ die Lebesgue Messung des Suchvolumens darstellt und der zweite Term der Formel sich berechnet aus:

$$\det(\Lambda^*)^{\frac{1}{2}} = (4 \log_e 2)^{\frac{d}{2}} \prod_{i=1}^d FWHM_i^{-1} \quad (2.42)$$

Die Feldglätte $FWHM$ kann über die partiellen Ableitungen bestimmt werden. Jetzt fehlt nur noch die entsprechende Dichtefunktion der EC. Für Hotelling's T^2 -Feldern wurde diese bestimmt von Cao und Worsley (1999):

$$\begin{aligned} p_0(y) &= \int_y^\infty \frac{\Gamma(\frac{v+1}{2})}{\Gamma(\frac{d}{2})\Gamma(\frac{v-d+1}{2})} (1+u)^{-\frac{v+1}{2}} u^{\frac{d-2}{2}} du \\ p_1(y) &= \frac{\pi^{-\frac{1}{2}}\Gamma(\frac{v+1}{2})}{\Gamma(\frac{d}{2})\Gamma(\frac{v-d+2}{2})} (1+y)^{-\frac{v-1}{2}} y^{\frac{d-1}{2}} \\ p_2(y) &= \frac{\pi^{-1}\Gamma(\frac{v+1}{2})}{\Gamma(\frac{d}{2})\Gamma(\frac{v-d+1}{2})} (1+y)^{-\frac{v+1}{2}} y^{\frac{d-2}{2}} \left(y - \frac{d-1}{v-d+1} \right) \\ p_3(y) &= \frac{\pi^{-\frac{3}{2}}\Gamma(\frac{v+1}{2})}{\Gamma(\frac{d}{2})\Gamma(\frac{v-d}{2})} (1+y)^{-\frac{v+1}{2}} y^{\frac{d-3}{2}} \left(y^2 - \frac{2d-1}{v-d} y + \frac{(d-1)(d-2)}{(v-d+2)(v-d)} \right) \end{aligned}$$

Worsley *et al.* (1992) haben die Dichtefunktion der EC für t-Felder beschrieben:

$$\begin{aligned}
 p_0(y) &= \int_y^\infty \frac{\Gamma(\frac{v+1}{2})}{(v\pi)^{\frac{1}{2}}\Gamma(\frac{v}{2})} \left(1 + \frac{u^2}{v}\right)^{-\frac{1}{2}(v+1)} du \\
 p_1(y) &= \frac{1}{2\pi} \left(1 + \frac{y^2}{v}\right)^{-\frac{1}{2}(v-1)} \\
 p_2(y) &= \frac{\Gamma(\frac{v+1}{2})}{(2\pi)^{\frac{3}{2}}(\frac{v}{2})^{\frac{1}{2}}\Gamma(\frac{v}{2})} \left(1 + \frac{y^2}{v}\right)^{-\frac{1}{2}(v-1)} y \\
 p_3(y) &= \frac{1}{(2\pi)^2} \left(1 + \frac{y^2}{v}\right)^{-\frac{1}{2}(v-1)} \left(\frac{v-1}{v}y^2 - 1\right)
 \end{aligned}$$

Dabei stellen d die Dimension der Antwortvariablen dar, v sind die Freiheitsgrade des Modells und y der Schwellenwert des Feldes.

Kapitel 3

Validierung der deformationsbasierten Morphometrie

Nachdem bisher die Idee und Methodik der DBM im Vordergrund stand, soll jetzt näher auf deren Validität eingegangen werden. Dazu wird von einer wesentlichen Voraussetzung dieser Methode ausgegangen. Ein beliebiges Gehirn lässt sich so deformieren, daß es danach weitgehend einem als Referenz verwendeten Gehirn entspricht. Ob diese Voraussetzung erfüllt ist, hängt von der Qualität und Genauigkeit der nichtlinearen Normalisierung ab, die diese Deformation ermittelt. Um dieser Frage nachzugehen wird im ersten Abschnitt dieses Kapitels die Normalisierungsqualität anhand der Ergebnisse bei einer Stichprobe von 85 schizophrenen Patienten geprüft.

Der zweite Teil dieses Kapitels konzentriert sich dann auf die Frage, wie die Ergebnisse der DBM im Vergleich zur konventionellen Volumetrie einzuordnen sind. Dafür werden die Ergebnisse einer Stichprobe von 39 schizophrenen Patienten verwendet, deren Seitenventrikel semi-automatisch segmentiert wurden. Diese Resultate werden der DBM-Analyse gegenübergestellt und diskutiert.

3.1 Studie zur räumlichen Normalisierung als Voraussetzung der deformationsbasierten Morphometrie

3.1.1 Lineare versus nichtlineare Normalisierung

Die Idee der DBM basiert auf der Annahme, ein beliebiges Gehirn durch Deformationen auf ein anderes Gehirn anzupassen. Nach dieser Normalisierung sollten die individuellen Unterschiede zwischen beiden Gehirnen weitgehend minimiert sein. In dieser Studie wurde überprüft, ob

diese Annahme erfüllt ist. Dazu wurden die Gehirne von 85 schizophrenen Patienten auf ein Referenzgehirn normalisiert. Das gemittelte Ergebnis sollte dann weitgehend dem Referenzgehirn entsprechen:

Hypothese 1 *Nach nichtlinearer Normalisierung einer großen Anzahl von Einzelgehirnen auf ein Referenzgehirn entspricht das gemittelte Ergebnis weitgehend dem Referenzgehirn. Die individuellen anatomischen Unterschiede zwischen den Einzelgehirnen sind stark minimiert.*

Für diese Studie wurden schizophrene Patienten ausgewählt, da deren Hirnstrukturen eine größere anatomische Varianz aufweisen als die von gesunden Probanden. In die Stichprobe wurden 85 Patienten eingeschlossen (33 Frauen und 52 Männer, Alter: Mittelwert 36.2 Jahre, $SD \pm 10.9$). Auf einem 1.5 T Philips Gyroscan ACSII System wurden T_1 -gewichtete Magnetresonananz-Bilder mit hoher Auflösung aufgenommen (Matrix 256^3 , isotrope Voxelgröße 1 mm^3 , FOV 256 mm, $T_R/T_E/\alpha = 13 \text{ ms}/5 \text{ ms}/25^\circ$).

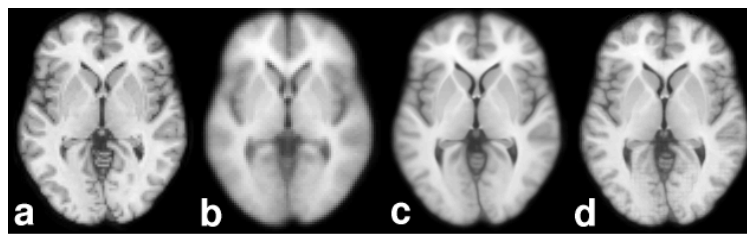


Abb. 3.1: Vergleich der Ergebnisse der linearen und nichtlinearen Normalisierung in einer ausgewählten axialen Schicht

Da die Anwendung der nichtlinearen Normalisierung alle Bilder im gleichen anatomischen Raum voraussetzt (damit wirklich nur *lokale* Unterschiede minimiert werden), erfolgte zuerst eine lineare Normalisierung. Diese korrigiert Ausrichtung und Größe der Bilder und es bleiben nur lokale Unterschiede zwischen den Bildern erhalten. Für diese lineare Normalisierung wurde das SPM99-Programm eingesetzt (ASHBURNER *et al.*, 1997) und alle Bilder abschließend mit einer Auflösung von $1 \times 1 \times 1 \text{ mm}^3$ gespeichert. Das gemittelte Ergebnis ist jeweils in Bild *b* der Abb. 3.1 und Abb. 3.2 zu sehen.

Die jetzt noch bestehenden anatomischen Unterschiede wurden mittels nichtlinearer Normalisierung minimiert. Das Verfahren von Kjems *et al.* (1999) wurde dafür in unterschiedlichen Auflösungen eingesetzt (siehe Kap. 2.3.2). Die notwendigen Deformationen wurden in jedem zweiten bzw. in jedem Bildpunkt ermittelt. Das gemittelte Ergebnis ist wiederum in Bild *c* bzw. *d* der Abb. 3.1 und Abb. 3.2 ersichtlich.

Abb. 3.1 zeigt in Bild (a) eine ausgewählte axiale Schicht des als Referenz verwendeten Gehirns. Das Mittelwertbild von 85 linear normalisierten Gehirnen ist in (b) dargestellt, während (c) und (d) die Ergebnisse der Mittelung nach nichtlinearer Normalisierung mit unterschiedlicher Auflösung demonstrieren.

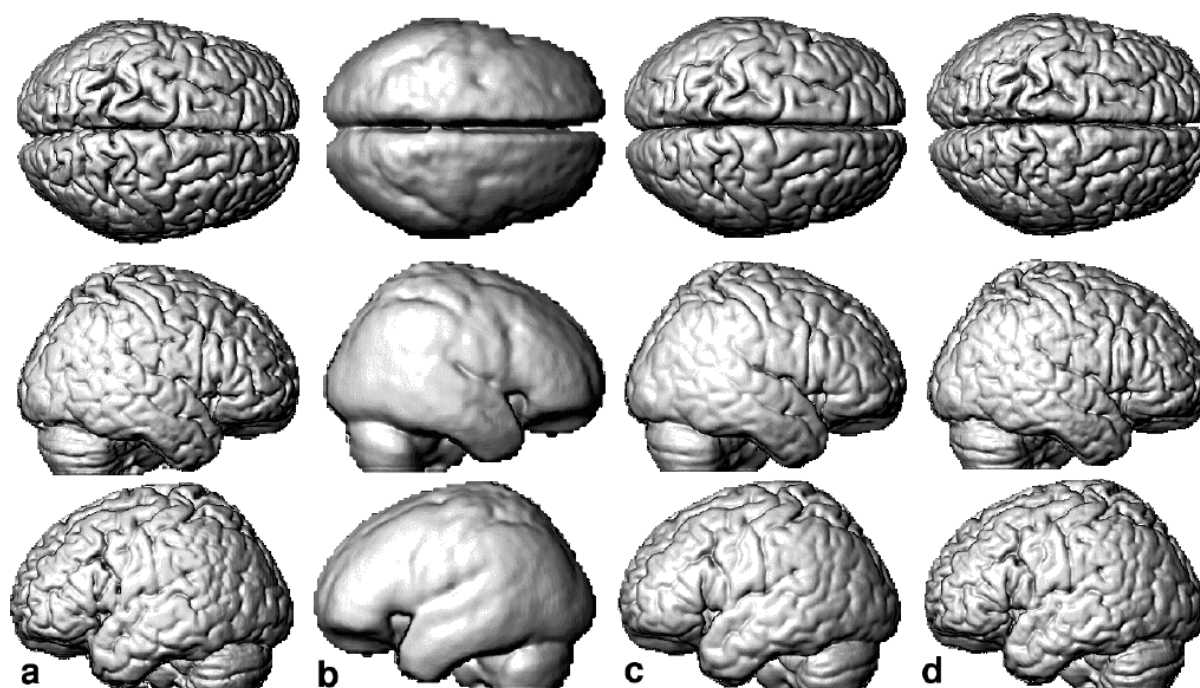


Abb. 3.2: Die Normalisierungsergebnisse von Abb. 3.1 sind hier als Projektion auf die Kortexoberfläche dargestellt.

Die Normalisierungsergebnisse von Abb. 3.1 sind in Abb. 3.2 als Projektion auf die Kortexoberfläche dargestellt. Von oben nach unten sind jeweils die Ansichten von oben, links und rechts zu sehen. Auch hier sind das Referenzgehirn (a) und die Mittelwertbilder der 85 Gehirne abgebildet, welche linear normalisiert wurden (b) bzw. nichtlinear (c) und (d) mit unterschiedlichen Normalisierungsqualitäten.

Der Vergleich der gemittelten Einzelbilder mit dem Referenzbild zeigt deutlich:

- Nach *linearer* Normalisierung sind nur wenige anatomische Details wie einzelne Gyri oder Sulci im gemittelten Bild sichtbar. Ausschließlich solche Einzelstrukturen sind klar erkennbar, die gering anatomisch variant sind. Die Unschärfe im Bild wird durch die Individualität der Einzelgehirne geprägt. Durch die große Varianz besonders der Kortexoberfläche ist die Gyrierung kaum sichtbar (Abb. 3.2).
- Mit zunehmender Auflösung sind nach *nichtlinearer* Normalisierung alle einzelnen Gyri und Sulci wie im Referenzbild deutlich zu sehen. Auch die Kortexoberfläche weist das gleiche gyrale Muster wie die Referenz auf (Abb. 3.2). Besonders bei höchster Auflösung (Bild d) ist das Mittelwertbild kaum mehr vom Referenzbild (a) unterscheidbar.

3.1.2 Räumliche Auflösung der Normalisierung

Auch bei der nichtlinearen Normalisierung eines Einzelbildes aus der obigen Stichprobe kann man die Normalisierungsqualität abschätzen. Zusätzlich lässt sich jedoch die individuelle Wirkung der Deformationen beobachten. Um dies zu demonstrieren wurde ein ausgewähltes Einzelgehirn mit sichtbar vergrößerten Seitenventrikeln in drei verschiedenen Auflösungen normalisiert: Die notwendigen Deformationen wurden in jedem dritten, zweiten bzw. in jedem Bildpunkt ermittelt. Abb. 3.3 zeigt das Ergebnis. Vor Normalisierung sind im Differenzbild (links *c*) große Unterschiede deutlich. Diese werden mit zunehmender Auflösung (von links nach rechts) immer geringer. In der höchsten Auflösung ist fast nur noch Rauschen erkennbar (*c*). Auch visuell kann dieser Prozess in der oberen rechten Bildreihe nachvollzogen werden. Es erfolgt immer mehr eine Anpassung an das Referenzbild (links *b*).

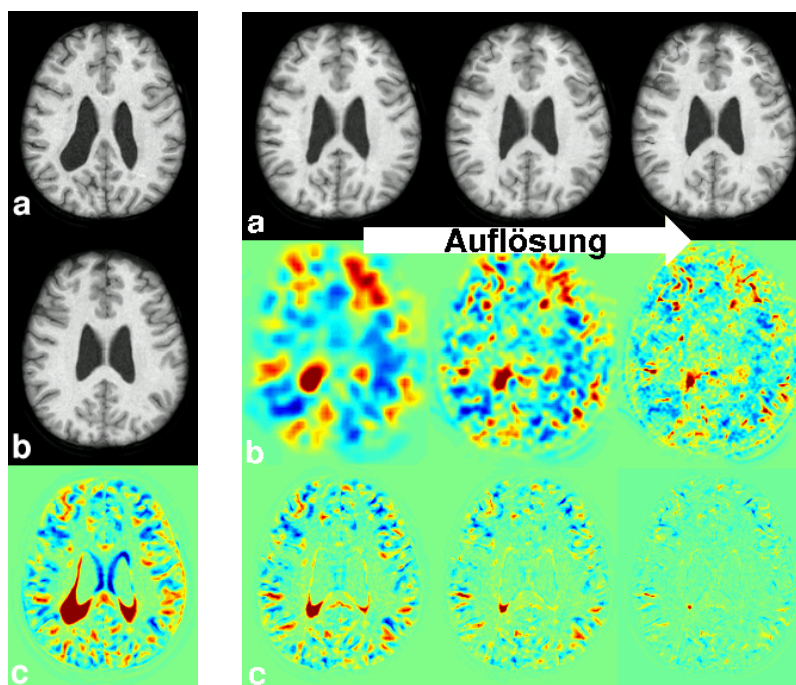


Abb. 3.3: Minimierung anatomischer Unterschiede und deren Abhängigkeit von der Normalisierungsauflösung. *Links:* In der oberen Bildreihe (*a*) ist ein Einzelgehirn vor der nichtlinearen Normalisierung auf die Referenz (*b*) zu sehen. Bei Subtraktion beider Bilder sind deutlich die Intensitätsunterschiede sichtbar (*c*). Für dieses Differenzbild wurde eine blau/rot-Farbskala für die entsprechenden positiven bzw. negativen Differenzen verwendet. Die größten Unterschiede vor Normalisierung sind im Lateralhorn der Ventrikel zu finden. *Rechts:* Das rechte Bild kennzeichnet die Ergebnisse der nichtlinearen Normalisierung in unterschiedlichen Auflösungen (*a*) und die jeweiligen Differenzbilder (*c*). Die mittlere Bildreihe (*b*) illustriert die Jacobische Determinante des Deformationsfeldes, die die Volumenänderungen im Gehirn ausdrückt. Auch hier wurde dieselbe blau/rot-Farbskala für positive/negative Volumenänderungen angewendet.

Diese starke Anpassung deutet aber auch auf eine "untypische" Verzerrung in einigen Bereichen hin. Die Topologie des Gehirns wird nicht beibehalten: ein einzelner Gyrus kann so gezerzt werden, daß danach zwei Gyri entstehen oder umgekehrt. Somit ist eine solch hohe Auflösung nur für bestimmte Anwendungen sinnvoll. Bei Längsschnittstudien werden beispielsweise Bilder der selben Person zu unterschiedlichen Zeitpunkten aufgenommen. Beide Aufnahmen weisen somit die gleiche Topologie auf und unterscheiden sich nur in wenigen Arealen. Für diese Anwendung ist die höchste Auflösung erwünscht und resultiert in einer hohen Sensitivität bei der Detektion longitudinaler Alterationen.

In der mittleren rechten Bildreihe (*b*) ist die Jacobische Determinante des jeweiligen Deformationsfeldes veranschaulicht. Sie drückt die regionalen Volumenänderungen aus und ergibt eine Analogie zum originalen Differenzbild (*c*). Die vor Normalisierung bestehenden Unterschiede lassen sich also durch regionale Volumenänderungen weitgehend minimieren (*c*).

Die für die DBM notwendige Voraussetzung unterschiedliche Gehirne aufeinander anzupassen, wurde an einem Einzelbeispiel und einer Stichprobe von 85 schizophrenen Patienten nachgewiesen. Die nichtlineare Normalisierung ist in der Lage, anatomische Unterschiede zwischen zwei Gehirnen zu minimieren.

3.2 Studie zum Vergleich der deformationsbasierten Morphometrie mit konventioneller Volumetrie

Im vorangegangenen Kapitel wurden die Voraussetzungen der DBM überprüft. Es ist jedoch notwendig, die DBM-Resultate mit konventionell erhobenen Volumetrieergebnissen, dem sog. "Goldstandard", zu vergleichen. Bei dieser Art der Validierung treten aber Probleme auf, die aus den möglichen Vorteilen der DBM gegenüber manueller Segmentierung entstehen:

- Da die Information in jedem Voxel analysiert wird, können Partialvolumeneffekte vermieden werden. Das führt zu einer höheren Sensitivität gegenüber der bei konventioneller Volumetrie üblichen Regionenanalyse, wenn eine Region nur partiell alteriert ist.
- Die Analyse in jedem Voxel (im Gegensatz zur Regionenanalyse) ist auch von Vorteil, wenn Strukturen nur schwer zur Umgebung abzugrenzen sind; z. B. aufgrund geringer Bildkontraste, aber auch bei unklaren oder widersprüchlichen anatomischen Definitionen.
- Ein weiterer wichtiger Vorteil der DBM besteht in der vollautomatischen Auswertung, die eine benutzerunabhängige Analyse ermöglicht.

Aufgrund dieser Eigenschaften ist die konventionelle Messmethode für viele Strukturen von vornherein im Nachteil und damit für einen Methodenvergleich ungeeignet. Deshalb ist es wichtig für die Validierung eine Struktur auszuwählen, welche die genannten Einschränkungen vermeidet. Die Seitenventrikel haben sich dabei als vorteilhaft herausgestellt. Es handelt sich um

eine anatomische Region, die klar anatomisch definiert ist und sich durch scharfe Grenzen und Bildkontraste zur Umgebung auszeichnet. Diese Struktur ist somit leicht manuell oder semi-automatisch zu segmentieren was eine hohe Interrater-Reliabilität ermöglicht.

Da der Vergleich beider Methoden an einer Stichprobe von schizophrenen Patienten durchgeführt wurde, ergibt sich ein weiterer Vorteil bei der Verwendung der Ventrikel: Alterationen in dieser Region werden in einer Vielzahl von Studien zur Schizophrenie beschrieben (WRIGHT *et al.*, 2000). Trotzdem sind die Resultate uneinheitlich, was z. B. darauf zurückzuführen sein könnte, daß die beobachtete Volumenvergrößerung nicht über die gesamte Struktur verteilt ist, sondern nur Teile davon betrifft (BUCHSBAUM *et al.*, 1997; SANFILIPPO *et al.*, 2000). Da allerdings die meisten Studien keine Subregionen der Ventrikel analysieren, kann keine genaue Aussage über die regionale Spezifität dieser Alterationen getroffen werden. Bei den hier verwendeten Daten wurden deshalb die Ventrikel in einzelne Subregionen unterteilt, was Partialvolumeneffekten weiter vermindert.

Ziel dieser Untersuchung ist die Überprüfung folgender Hypothese:

Hypothese 2 *Die Analyse der DBM kann valide die Ergebnisse der manuellen Segmentierung bestätigen, erzielt dabei allerdings eine größere lokale Sensitivität und Auflösung. Das DBM-Ergebnis des Vergleichs schizophrener Patienten mit großen versus kleinen Seitenventrikeln ist auf diese Region beschränkt, obwohl die Analyse über das gesamte Gehirn erfolgt.*

Um diese Hypothese zu testen, wurden verschiedene Herangehensweisen genutzt. Zuerst wurde die Stichprobe anhand des mittels Segmentierung gewonnenen Quotienten für Ventrikel/Gesamthirnvolumen (ventricular brain ratio - VBR) in schizophrene Patienten mit großen und solche mit kleinen Ventrikeln unterteilt. Der Bezug auf das Gesamthirnvolumen ist notwendig, um den Effekt unterschiedlich großer Gehirne zu berücksichtigen. Diese beiden Gruppen wurden dann mit Hilfe der DBM in jedem Voxel verglichen. Die gefundenen Unterschiede zwischen beiden Gruppen sollten sich dabei auf die Ventrikel beschränken.

Dabei wurden zwei unterschiedliche Informationen für die statistische Auswertung in jedem Voxel genutzt: die dreidimensionalen Verschiebefeldvektoren und die Jacobische Determinante der Deformationsfelder. Das Deformationsfeld setzt sich in jedem Voxel aus einem Verschiebefeldvektoren zusammen, der genau an die Position des Bildes zeigt, an die dieser Punkt verschoben werden müsste, um eine Bildanpassung zu erreichen. Damit enthält es aber nicht nur Informationen über Volumenänderungen, sondern auch über Positionsunterschiede. Die Jacobische Determinante hingegen beschränkt sich mit Hilfe räumlicher Ableitungen auf die lokalen Volumenänderungen des Deformationsfeldes. Diese Eigenschaft, die insbesondere in der Kontinuums-Mechanik gebräuchlich ist (GURTIN, 1981), scheint also per definitionem besser geeignet zu sein für Fragestellungen, die Volumenänderungen betreffen. Diese Annahme soll untersucht werden

In der zweiten Analyse wurden multiple Regressionen über drei Subregionen der Ventrikel (anteriorer und posteriorer Teil und Ventrikelkörper) berechnet. Dies sollte die Frage beantworten,

ob auch regionale Unterschiede innerhalb der Ventrikel valide von der DBM nachgewiesen werden können.

Diese beiden geplanten Untersuchungen konzentrierten sich auf den Vergleich der herkömmlichen Regionenanalyse mit einer voxelbasierten Methode. Doch wie sieht die Beziehung zwischen der konventionellen Segmentierung und der DBM aus, wenn für letztere ein Parameter gewonnen werden kann, der einer Regionenanalyse entspricht? Diese direkte Validierung wurde durch Mittelung der Jacobischen Determinante innerhalb einer Region ermöglicht und im letzten Teil vorgestellt.

3.2.1 Methodik

Demographische Daten und Messparameter

In diese Analyse wurden 39 schizophrene Patienten eingeschlossen (Alter: Mittelwert 37.2 Jahre, SD 12.14, Bereich 18–65 Jahre). Die Diagnose wurde mit dem CASH-Interview erhoben (ANDREASEN *et al.*, 1992). Von allen Patienten wurden hochauflösende T_1 -gewichtete Magnetresonanz-Bilder auf einem General Electrics Signa 5x Tomographen aufgenommen. Die SPGR-Sequenz ergab 124 axiale Schichten (1.2 mm) mit folgenden Parametern: Matrix 256x256, Voxelgröße $0.89 \times 0.89 \text{ mm}^2$, FOV 230 mm, $T_R/T_E/\alpha = 24 \text{ ms}/5 \text{ ms}/40^\circ$. Alle Bilder wurden visuell auf mögliche Bildartefakte überprüft.

Semi-automatische Segmentierung der Seitenventrikel

Die Ventrikel wurden mit der Multi Image Processing Software (MIPS; Neuroscience PET Laboratory, Mount Sinai School of Medicine, New York, USA) ausgemessen, die bereits in einer anderen Studie eingesetzt wurde (BUCHSBAUM *et al.*, 1997). Die Ventrikel wurden in jeder axialen Schicht gemessen. Der Bildkontrast an den Kanten wurde vorher durch einen Sobel-Filter verstärkt. Bildteile mit großen Gradienten - also scharfen Hell/Dunkel-Grenzen - erscheinen dann mit stärkerer Bildhelligkeit und lassen sich somit besser segmentieren. Zusätzlich zu dieser Kantenverstärkung wurde ein Algorithmus appliziert, der bei angewählten Punkten automatisch die Umgebung mit dem größten Gradienten findet. Diese Punkte (gewöhnlich 30-40 je Schicht) wurden mit einer Spline-Kurve miteinander verbunden und die Fläche innerhalb dieser Kurve (und somit das Ventrikelvolumen in dieser Schicht) berechnet.

Die Unterteilung der Ventrikel in anteriore und posteriore Anteile und in Ventrikelkörper wurde anhand der axialen Schicht vorgenommen, in der sich die Seitenventrikel aufteilen. Alle Schichten in denen die Ventrikel als eine zusammenhängende Struktur erscheinen, wurden dem Ventrikelkörper zugeordnet. In den darüberliegenden Schichten lassen sich die anterioren und posteriore Teile unterscheiden.

Die Segmentierung durch eine Einzelperson ergab eine hohe Reliabilität (Interclass-Korrelation 0.98 bei 10 Messungen). Die Bestimmung des Gesamthirnvolumens erfolgte durch Messung

in 20 axialen Schichten (HAZLETT *et al.*, 1999) und floss in die Berechnung des Quotienten Ventrikel/Gesamthirnvolumen (VBR) ein.

Deformationsbasierte Morphometrie

Zuerst wurde die Ausrichtung und Größe der Bilder durch eine lineare Normalisierung korrigiert. Dafür wurde das SPM99-Programm verwendet (ASHBURNER *et al.*, 1997). Alle Bilder wurden in einer Auflösung von $1 \times 1 \times 1 \text{ mm}^3$ gespeichert. Als nichtlineare Normalisierung wurde wiederum das Verfahren von Kjems *et al.* (1999) eingesetzt (siehe Kap. 2.3.2). Die notwendigen Deformationen wurden in jedem zweiten Bildpunkt ermittelt.

Als Resultat der nichtlinearen Normalisierung ergab sich ein Deformationsfeld, das in jedem Voxel einen sog. Verschiebefeldvektor enthält. Diese Vektoren können in jedem Voxel mit einem multivariaten Test statistisch analysiert werden. Alternativ kann aber auch die Jacobische Determinante genutzt werden, die auf räumlichen Ableitungen des Deformationsfeldes basiert.

Datenanalyse

Die statistische Analyse erfolgte mit dem allgemeinen linearen Modell. Der verwendete Schwellenwert für alle statistischen Test betrug $p < 0.001$. Im ersten Untersuchungsteil wurde die Stichprobe der schizophrenen Patienten anhand des mittleren Wertes für den Quotienten VBR von 0.1004 geteilt. 15 schizophrene Patienten (Alter: Mittelwert 40.67 Jahre, SD 13.94, Bereich 18-53 Jahre) wiesen größere Ventrikel auf (VBR: Mittelwert 0.158, SD 0.034). Die zweite Gruppe von 24 schizophrenen Patienten (Alter: Mittelwert 35.12 Jahre, SD 10.67, Bereich 18-65) zeichnete sich durch kleinere Ventrikel aus (VBR: Mittelwert 0.066, SD 0.015). In jedem Voxel dieser beiden Gruppen wurden die multivariaten Verschiebefeldvektoren und die univariate Jacobische Determinante auf Unterschiede getestet. Um eine Vergleichbarkeit beider Tests zu gewährleisten, wurde zuerst ein F-Test zur Varianzanalyse eingesetzt. Ein anschließender t-Test beim univariaten Ansatz erlaubt die Unterscheidung der Volumenänderungen in positive und negative Differenzen zwischen den Gruppen.

Der zweite Untersuchungsteil nutzt einen parametrischen Ansatz, mit dem korrelative Fragestellungen betrachtet werden können. Die konventionell ermittelten Volumina der Subregionen der Ventrikel dienten dazu, diese Werte mittels Regressionsanalyse in Beziehung zu der lokalen Jacobischen Determinante der DBM zu setzen. Alle 6 Subregionen wurden in das statistische Modell einbezogen, aber jeweils nur der Effekt einer Subregion getestet. Damit sind die Partialkorrelationen aller restlichen 5 Subregionen entfernt und deren störender Einfluss berücksichtigt.

Zusätzlich zu dieser lokalen Analyse der Jacobischen Determinante, wurden die Ergebnisse der Segmentierung mit einer mittleren Messung der Jacobische Determinante verglichen. Dazu wurden die Seitenventrikel im Referenzgehirn mit dem beschriebenen semi-automatischen Verfahren segmentiert und als ROI definiert. Innerhalb dieser Region wurde jetzt für jedes einzelne

Gehirn der Mittelwert der Jacobischen Determinante berechnet. Diese Messung charakterisiert also die relative Volumenänderung innerhalb dieser Region im Gegensatz zu der sonst bei der DBM verwendeten Änderung in jedem Voxel. Der Korrelationskoeffizient zwischen diesem globalen Parameter und den VBR-Werten der konventionellen Methode konnte anschließend ermittelt werden.

3.2.2 Ergebnisse

Das Ergebnis des Gruppenvergleichs der 15 schizophrenen Patienten mit großen Ventrikeln mit den 24 schizophrenen Patienten mit kleinen Ventrikeln ist in Abb. 3.4 als sog. "maximum intensity projection" (MIP) abgebildet. Diese Darstellung veranschaulicht in drei orthogonalen Ansichten die größten Werte in jeder Orientierung und erlaubt damit einen guten Überblick über das Gesamtergebnis.

Die Analyse der Jacobischen Determinante (Abb. 3.4b) weist dabei eine deutlich klarere Darstellung der Ventrikel auf als der Test der gesamten Deformationsfelder (Abb. 3.4a). Dieses Ergebnis wird in Abb. 3.5 noch deutlicher, die beide Resultate in ausgewählten axialen Schichten veranschaulicht, aber im rechten Bild den t-Test zeigt. Die Unterschiede zwischen beiden Gruppen sind bei Verwendung der Jacobischen Determinante wesentlich klarer auf das Gebiet der Ventrikel begrenzt. Das Ergebnis der multivariaten Statistik geht dagegen über die anatomischen Grenzen der Ventrikel hinaus.

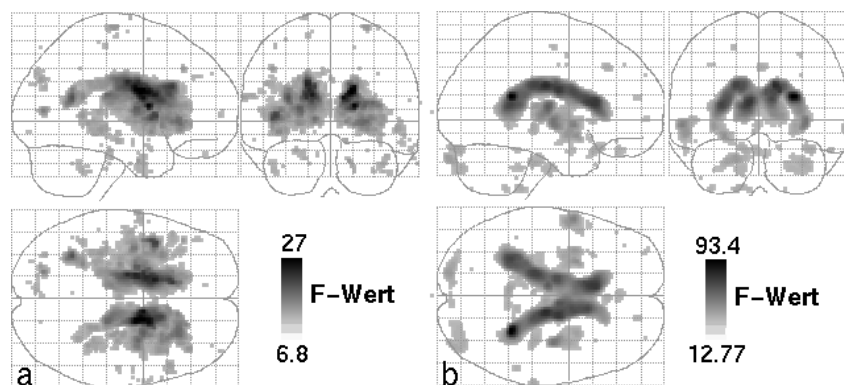


Abb. 3.4: "Maximum intensity projection" (MIP) des kategorischen Gruppenvergleichs. Für diese Analyse wurde die Gruppe der 39 schizophrenen Patienten anhand der Segmentierungsergebnisse in solche mit großen (15 Patienten) und kleinen Ventrikeln (24 Patienten) unterteilt und dann mittels F-Test verglichen. Dazu wurden die Unterschiede zwischen den multivariaten Deformationsfeldern (Bild a; 3-variater F-Test, Freiheitsgrade $F_{3,35}$) und der univariaten Jacobischen Determinante (Bild b; F-Test, Freiheitsgrade $F_{1,37}$) beider Gruppen in jedem Voxel analysiert. Für beide Tests wurde ein Schwellenwert von $p < 0.001$ gewählt.

Abb. 3.6 demonstriert das Ergebnis des parametrischen Tests für die drei Ventrikelregionen. Die Resultate für die linke Hemisphäre sind mit einer rot-gelb-weiß Farbskala kodiert, die rechte Hemisphäre mit blau-weißen Farben. Mit Ausnahme des linken anterioren Horns weist die

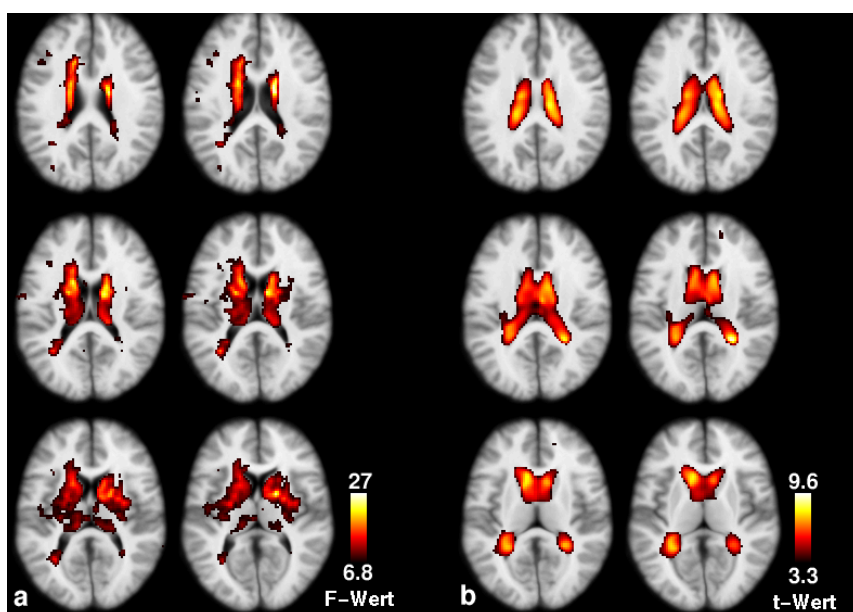


Abb. 3.5: Das gleiche Ergebnis aus Abb. 3.4 ist hier in einigen ausgewählten axialen Schichten verdeutlicht. Es wurde der selbe Schwellenwert verwendet und die statistischen Ergebnisse sind auf das gemittelte anatomische Bild aller 39 schizophrenen Patienten überlagert. Der Abstand zwischen den Schichten beträgt 3 mm.

a: multivariater Vergleich unter Verwendung der dreidimensionalen Verschiebefeldvektoren in jedem Voxel, b: univariater Vergleich unter Verwendung der Jacobischen Determinante in jedem Voxel

Regressionsanalyse genau in den Arealen signifikante Befunde auf, die als Region für den Test vorgegeben waren.

Die Analyse der Beziehung zwischen dem VBR-Wert der Segmentierung und dem Mittelwert der Jacobischen Determinante in den Ventrikeln ist in Abb. 3.7 dokumentiert. Die Berechnung des Korrelationskoeffizienten ergab einen Wert von $r=0.962$ ($p<0.001$).

3.2.3 Diskussion

Das Hauptziel dieser Untersuchung bestand darin, mit der DBM regionale Unterschiede ausschließlich in dem Areal nachzuweisen, das für die Dichotomisierung einer Stichprobe anhand konventioneller Messungen herangezogen wurde. Zur Überprüfung dieser Hypothese wurden die Seitenventrikel von 39 schizophrenen Patienten semi-automatisch segmentiert und die Stichprobe in schizophrene Patienten mit großen und kleinen Ventrikeln geteilt. Der anschließende voxelweise Vergleich beider Gruppen ergab Unterschiede im Ventrikelbereich. Damit konnte die Validität der DBM demonstriert werden. Dies wurde vor allem dann deutlich, wenn die Analyse der Deformationsfelder auf lokale Volumenänderungen eingeschränkt wird. Dies bestätigt unsere Hypothese über die bessere räumliche Lokalisation, wenn nicht die gesamte Information der Deformationsfelder betrachtet wird, sondern nur deren Volumenänderungen.

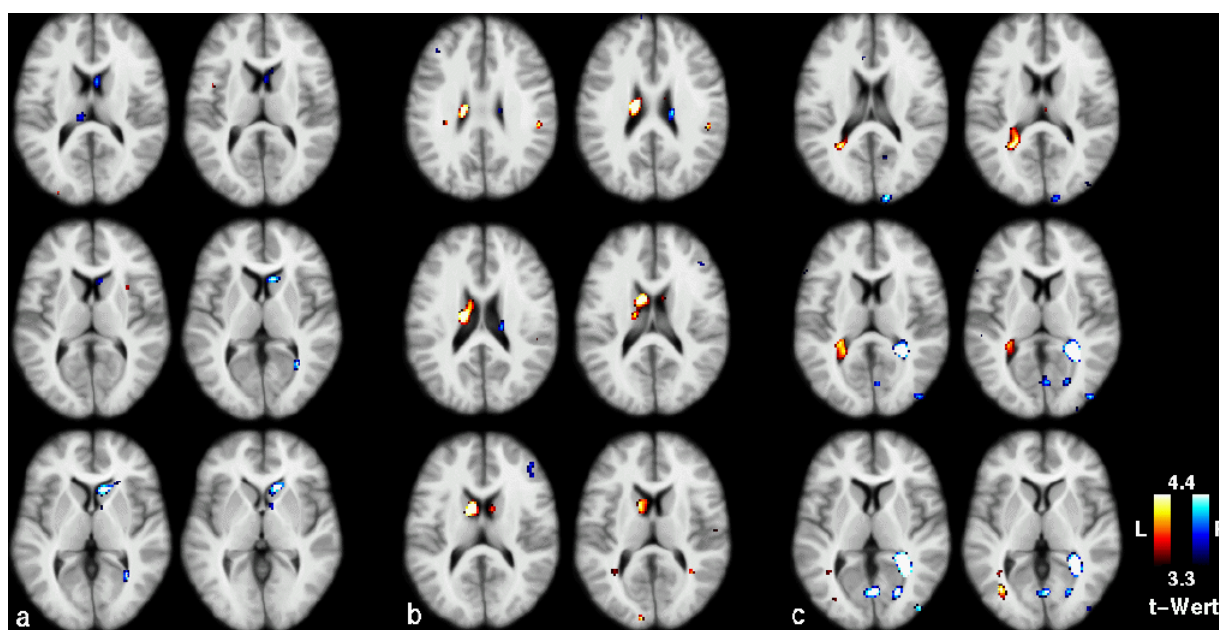


Abb. 3.6: Im Gegensatz zu den beiden vorangegangenen Abbildungen wurde hier kein Gruppenvergleich angewendet, sondern eine parametrische Korrelationsanalyse einzelner Unterregionen der Ventrikel durchgeführt. Die Abbildung zeigt das Ergebnis einer Regressionsanalyse zwischen der Jacobischen Determinante in jedem Voxel und den Ergebnissen der manuellen Segmentierung von 3 Unterregionen der Ventrikel: anteriores Horn (a), Ventrikelkörper (b) und posteriorer Teil (c). Somit wurde jeweils der korrelative Zusammenhang zwischen den Segmentierungsergebnissen der konventionellen Volumetrie einzelner Ventrikelregionen und der DBM in jedem Voxel deutlich gezeigt. Die entsprechenden Ergebnisse für die linke Hemisphäre sind mit einer rot/gelb-Farbskala gekennzeichnet, während eine blaue Farbpalette für die rechte Hemisphäre verwendet wurde. Für alle Bilder wurde ein Schwellenwert von $p < 0.001$ verwendet.

Die Ergebnisse der multivariaten Analyse der dreidimensionalen Verschiebefeldvektoren zeigen zwar auch Unterschiede im Ventrikelbereich zwischen beiden Gruppen (Abb. 3.4a und Abb. 3.5a). Jedoch kennzeichnet der univariate Vergleich der Jacobischen Determinante weitaus deutlicher die Form der Seitenventrikel und zeichnet sich durch eine bessere räumliche Spezifität aus. Das wird vor allem im Ergebnis in Abb. 3.5 deutlich. Hier wurde für die statistische Analyse der Jacobischen Determinante ein t-Test benutzt, der bestimmt, ob Volumenvergrößerungen oder -verkleinerungen zwischen den Gruppen aufgetreten sind. Der multivariate Test ist hingegen nur in der Lage, die Deformationen in ihrer Gesamtheit zu charakterisieren, also ob sich die Verschiebefeldvektoren in Größe und Richtung unterscheiden. Es ist nur post hoc möglich zu testen, worauf diese Unterschiede beruhen. Trotzdem stellt die multivariate Analyse eine hilfreiche Alternative bei der Überprüfung spezieller Hypothesen zu Unterschieden der Position und/oder des Volumens einer anatomischen Region dar.

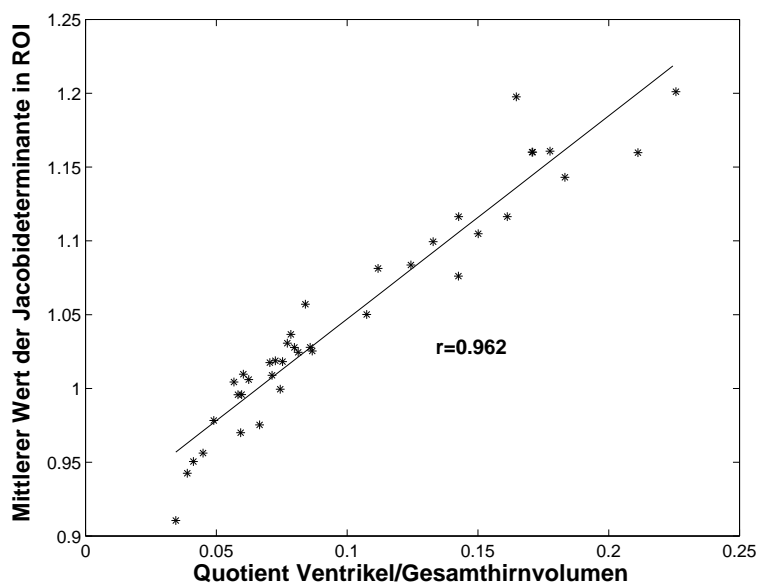


Abb. 3.7: Regression zwischen den Resultaten der manuellen Segmentierung und der DBM. Das Diagramm stellt das Verhältnis dar zwischen dem Quotienten aus Ventrikel/Gesamthirnvolumen und der mittleren Jacobischen Determinante innerhalb der Ventrikel als definierte Region. Der Korrelationskoeffizient zwischen diesen beiden Parametern beträgt $r=0.962$ ($p<0.001$).

Im zweiten Untersuchungsteil wurde die räumliche Spezifität der DBM weitergehend analysiert. Dazu wurden die Ventrikel in anteriore und posteriore Anteile und in Ventrikelkörper in jeder Hemisphäre unterteilt. Für die statistische Analyse wurde die Stichprobe dann jedoch nicht dichotomisiert, sondern Korrelationen zwischen den Volumina dieser Subregionen und der Jacobischen Determinante untersucht (Abb. 3.6). Mit Ausnahme des linken anterioren Horns weist diese Analyse genau in den Arealen signifikante Befunde auf, die als jeweilige Region für den Test vorgegeben waren. Das unterstreicht die hohe Spezifität der DBM. Es sollte angemerkt werden, daß die Ergebnisse der DBM - wie bereits in der vorherigen Testung - genau solche Alterationen aufzeigen, die typisch für schizophrene Patienten mit vergrößerten Seitenventrikeln sind und sich von Ventrikelveränderungen durch Alter, Hydrocephalus oder Morbus Alzheimer unterscheiden. In weitergehenden Studien wäre es daher interessant, diese schizophrenietypischen Alterationen anderen pathologischen oder physiologischen Ventrikelvergrößerungen z. B. durch Altersprozesse gegenüberzustellen.

Das Ziel der bisher dargestellten Tests war es, lokale Unterschiede mit der DBM in der Region nachzuweisen, die zur Charakterisierung der Stichprobe aufgrund konventioneller Segmentierung diente. Der letzte Teil erweitert die Untersuchung um einen weiteren wichtigen Aspekt. Hier wurden nicht die Volumina einer Region mit den Volumenänderungen in jedem Voxel verglichen, sondern mit den mittleren Volumenänderungen in der gesamten Region. Dazu wurde aus der voxelweisen Information der DBM ein regionenorientiertes Maß berechnet: die mittlere Volumenänderung innerhalb einer Region. Damit sind diese zwei Messungen direkt vergleichbar. Das Ergebnis in Abb. 3.7 veranschaulicht den linearen Zusammenhang zwischen dieser Messung und der konventionellen Regionenanalyse. Die sehr hohe Korrelation zwischen diesen beiden Verfahren unterstreicht die Validität der DBM und zeigt einen weiteren Vorteil dieser Methode auf. Volumenänderungen innerhalb einer Region können ermittelt werden, indem diese Region nur initial im Referenzgehirn segmentiert wird und dann durch nichtlineare Trans-

formationen auf alle zu untersuchenden Gehirne übertragen wird. Dieses Verfahren wird auch als atlas- oder labelbasierte Morphometrie bezeichnet.

Die Ergebnisse zeigen, daß die DBM sowohl in lokalen als auch globalen Aspekten mit konventionellen Volumetrierfahren vergleichbar ist, darüberhinaus aber wesentliche Vorteile bietet, da sie eine hochauflösende automatische Analyse im gesamten Gehirn ermöglicht. Die Ergebnisse sind auch für andere deformationsbasierte Verfahren relevant. Das betrifft sowohl Methoden, deren nichtlineare Normalisierungsalgorithmen intensitätsbasiert arbeiten (ASHBURNER *et al.*, 1998a), als auch oberflächenbasierte Prozeduren (DAVATZIKOS *et al.*, 1996; THOMPSON *et al.*, 1997).

Kapitel 4

Anwendung der deformationsbasierten Morphometrie

Zwei Schwerpunkte der DBM sind bisher betrachtet worden. Die Auflösung und Qualität der nichtlinearen Normalisierung ermöglicht die lokale Deformation eines Bildes, um es an ein Referenzbild anzugleichen. Nach dieser Transformation sind die lokalen Unterschiede beider Bilder minimiert und in den angewendeten Deformationen enthalten, die analysiert werden können. Diese - bis dahin theoretische - Annahme wurde überprüft, indem die Resultate der DBM mit konventionell erhobenen Volumetriedaten der Seitenventrikel verglichen wurden. Dabei konnten Volumenunterschiede in dieser Region zuverlässig von der DBM nachgewiesen werden.

Das folgende Kapitel geht auf die Anwendung der DBM in der Schizophrenieforschung ein. Ein wesentliches Merkmal dieses Verfahrens besteht in der Möglichkeit, Veränderungen im gesamten Gehirn vollautomatisch festzustellen ohne *a priori* Regionen definieren zu müssen. Dieser Vorteil soll in einem Vergleich schizophrener Patienten mit gesunden Probanden genutzt werden. Die Symptomvielfalt dieser Erkrankung lässt eher auf eine Alteration eines komplexen Netzwerkes oder dessen Knoten schließen als Veränderungen einer einzelnen Struktur. Eine spezielle Hypothese dazu - die der kognitiven Dysmetrie - wird im ersten Teil des Kapitels geprüft.

Die Heterogenität der Erkrankung legt aber auch nahe, sich auf einzelne Symptome zu konzentrieren. Ein sehr häufig auftretendes Phänomen bei schizophrenen Patienten sind akustische Halluzinationen. Die Beziehung zwischen diesem Symptom und strukturellen Veränderungen soll im zweiten Teil des Kapitels im Mittelpunkt stehen.

4.1 Studie zu cerebralen Alterationen bei schizophrenen Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollen

In der Schizophrenieforschung wurde bereits von Kraepelin ein Zusammenhang zwischen gestörter Hirnstruktur und -funktion vermutet. *In vivo* konnten cerebrale Alterationen bei schizophrenen Patienten erstmals mit der sehr invasiven Pneumenzephalographie nachgewiesen werden, aber erst mit Hilfe der Computertomographie (CT) wurden dreidimensionale Darstellungen der Hirnstruktur möglich. Johnstone *et al.* (1976) zeigten erstmals mittels CT eine Erweiterung der Seitenventrikel bei chronisch schizophrenen Patienten. Mit der Einführung der Magnetresonanztomographie (MRT) erfuhren diese Ansätze eine weitere Bestätigung und methodische Verbesserung. Neben dem Verzicht auf Strahlung ist es mit der MRT möglich, die Auflösung weiter zu steigern und somit kortikale Strukturen besser aufzulösen.

Zahlreiche Studien untersuchten mittels MRT Alterationen in kortikalen und subkortikalen Strukturen und lieferten Hinweise auf Veränderungen im Temporal- und Frontallappen. Obwohl mehrere Meta-Analysen die Signifikanz in einzelnen Regionen über verschiedene Studien hinweg bestätigen konnten, ist das Bild dieser Veränderungen uneinheitlich geblieben (LAWRIE & ABUKMEIL, 1998; WRIGHT *et al.*, 2000). Die Ursachen dafür können nicht nur in der Symptomvielfalt der Schizophrenie begründet sein, sondern ebenso in Faktoren wie Medikation, Stichprobengröße und Heterogenität der untersuchten Patienten. In erster Linie lässt sich die Inkonsistenz der Befunde wahrscheinlich auf methodische Einschränkungen zurückführen (LAWRIE & ABUKMEIL, 1998). Die Mehrzahl der Studien benutzt manuelle oder semi-automatische Segmentierungsmethoden, um *a priori* definierte Regionen abzugrenzen. Dieser interaktive Vorgang ist nicht nur sehr zeitaufwendig und benutzerabhängig, sondern auch auf eine limitierte Anzahl von kontrastreich dargestellten Regionen begrenzt. Die verwendeten Segmentierungsverfahren besitzen außerdem keine oder nur geringe Sensitivität für die Erfassung diffuser Alterationen.

Die DBM vermeidet diese methodischen Nachteile und scheint damit geeignet, eine große Stichprobe von schizophrenen Patienten und gesunden Probanden zu analysieren. Dabei soll untersucht werden, ob die bei der DBM benutzten niederfrequenten Deformationen sensitiv genug sind, um räumlich verteilte Alterationen bei schizophrenen Patienten nachzuweisen.

4.1.1 Methodik

Demographische Daten und Messparameter

Die Stichprobe der schizophrenen Patienten setzte sich aus 85 Patienten zusammen (33 Frauen, 52 Männer; Alter: Mittelwert 36.2 Jahre, SD ± 10.9), die überwiegend eine Negativsymptomatik aufwiesen (SANS: 44.95 ± 21.5 ; SAPS: 20.88 ± 17.3). Die Kontrollgruppe bestand aus 75 Personen (22 Frauen, 53 Männer) mit einem mittleren Alter von 31.2 Jahren

(SD ± 9.0), die frei von psychiatrischen oder neurologischen Erkrankungen waren. Von allen Versuchspersonen wurden sagittale T_1 -gewichtete Magnetresonanz-Bilder auf einem 1.5 T Philips Gyroscan ACSII System aufgenommen (Matrix 256^3 , Voxelgröße 1 mm^3 , FOV 256 mm, $T_R/T_E/\alpha = 13 \text{ ms}/5 \text{ ms}/25^\circ$).

Normalisierung

Für die Normalisierung wurden die Routinen von SPM99 angewendet. Zuerst wurden alle Bilder durch lineare Transformationen entsprechend ihrer Größe und Position zum Referenzgehirn korrigiert (ASHBURNER *et al.*, 1997) und in einer Auflösung von $2 \times 2 \times 2 \text{ mm}^3$ gespeichert. Die anschließende nichtlineare Normalisierung basiert auf dem Verfahren aus Kap. 2.3.1. Eine Linearkombination aus $11 \times 13 \times 10$ diskreten Cosinusbasisfunktionen wurde verwendet, um die Normalisierung zu realisieren (ASHBURNER & FRISTON, 1999). Diese Linearkombination beschreibt ein niederfrequentes Deformationsfeld, das anschließend auf Unterschiede getestet wurde.

Datenanalyse

Für die statistische Analyse von Deformationsfeldern wurde für jedes Voxel ein multivariates allgemeines lineares Modell aufgestellt (SEBER, 1984), dessen Einzelheiten im Kap. 2.4.1 vorgestellt wurden. Mit diesem Modell können unterschiedlichste Fragestellungen implementiert werden. Ein Spezialfall ist das kategorische Design und ist äquivalent zum Hotelling's T^2 -Test für den Vergleich der Mittelwerte zweier Gruppen. Dieser Test vergleicht die Verschiebefeldvektoren beider Gruppen und resultiert in einer T^2 -Statistik in jedem Voxel des Bildes. Dabei wird sich der sog. Mahalanobis-Distanz bedient, die die Abstände zweier Vektoren im Raum beschreibt. Diese Distanz hängt nicht nur von der Länge, sondern auch von der Richtung der Vektoren ab. Wenn z. B. beide Vektoren in entgegengesetzte Richtung weisen, ist die Mahalanobis-Distanz sehr groß, vorausgesetzt die Vektoren sind lang genug. Vereinfacht gesagt, entspricht dieser Parameter dem Abstand beider Vektoren im Raum, berücksichtigt aber mögliche Korrelationen zwischen den Dimensionen.

Da die T^2 -Statistik keine Aussage über die Richtung der Unterschiede erlaubt, wurde die Jacobische Determinante der Deformationen zu Hilfe genommen. In den Arealen, die signifikant unterschiedlich waren, wurde post hoc dieser Parameter berechnet, innerhalb jeder Gruppe gemittelt und voneinander subtrahiert.

4.1.2 Ergebnisse

Als Schwellenwert der Statistik wurde ein Wert von $T^2 = 17.31$ ($p < 0.001$) und eine Clustergröße von 70 Voxel gewählt. Die resultierende T^2 -Karte ist in zwei unterschiedlichen Formaten abgebildet. Abb. 4.1 zeigt dabei einen Überblick über die auftretenden Unterschiede in drei orthogonalen Ansichten. Es sind jeweils die größten T^2 -Werte in jeder Orientierung sichtbar. In

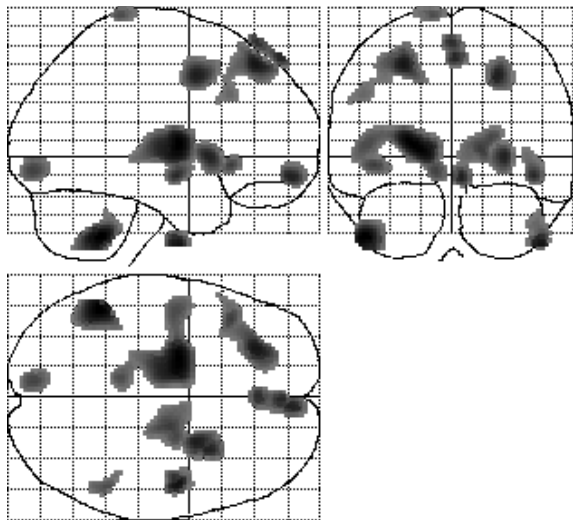


Abb. 4.1: Ergebnis des Vergleichs der Hirnstruktur von 85 schizophrenen Patienten und 75 gesunden Kontrollpersonen. Die T^2 -Karte ist als "Maximum intensity projection" (MIP) in sagittalen, axialen und koronaren Schichten dargestellt. Für diese Analyse wurde ein Schwellenwert von $T^2 = 17.31$ ($p < 0.001$) verwendet und nur Cluster mit einer Mindestgröße von 70 Voxel abgebildet.

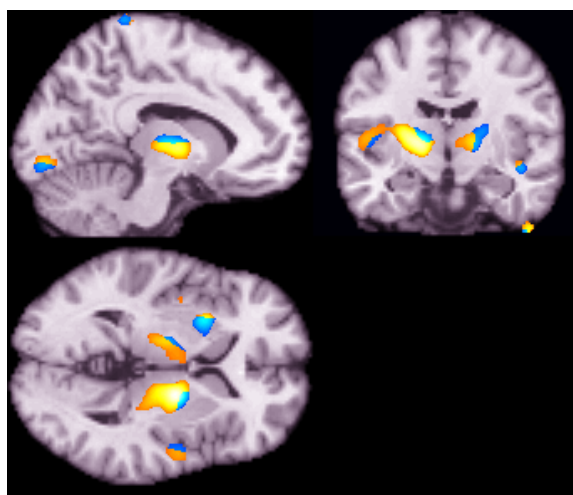


Abb. 4.2: Das selbe Ergebnis aus Abb. 4.1 wurde hier in 3 orthogonalen Schichten auf das verwendete Referenzgehirn überlagert (Schnittkoordinaten: $x = -10$ mm, $y = -10$ mm, $z = 2$ mm). Volumenverminderte Areale bei schizophrenen Patienten im Vergleich zu gesunden Probanden wurden mit einer rot-gelben Farbskala kodiert, während die entsprechenden volumenvergrößerten Gebiete in blauer Farbe dargestellt sind. Signifikante Unterschiede sind sichtbar im Thalamus, dem rechten Putamen, dem linken *Gyrus temporalis superior* und *Gyrus lingualis*.

Abb. 4.2 ist das gleiche Ergebnis als Schnittbild auf das verwendete Referenzgehirn überlagert. Damit wird eine genaue anatomische Zuordnung möglich, zusätzlich gestattet es die Differenzierung zwischen Gebieten, in denen das Volumen ab- bzw. zunimmt, da diese farblich kodiert sind. Wenn im Mittel bei schizophrenen Patienten eine Volumenverkleinerung gegenüber gesunden Probanden auftritt, so sind diese Areale in rot-gelben Farben dargestellt. Analog dazu ist eine Volumenvergrößerung an blauen Farben erkennbar.

Die Region, in welcher der höchste T^2 -Wert registriert wurde, ist der Thalamus, vor allem in der linken Hemisphäre. Im Frontallappen lagen Unterschiede in beiden Hemisphären vor. Im linken *Gyrus frontalis superior* und im *Gyrus praecentralis* wurden Differenzen gefunden, rechtsseitig war der *Gyrus frontalis medialis* alteriert. Im Temporallappen traten Differenzen bilateral im *Gyrus temporalis superior* auf. Darüber hinaus wurden Volumenänderungen in den Basalganglien (rechtes Putamen), im Okzipitallappen (linker *Gyrus lingualis*) und bilateral im Cerebellum festgestellt.

Die beschriebenen strukturellen Unterschiede sind alle auf Volumenreduktionen bei schizophrenen Patienten im Vergleich zu gesunden Probanden zurückzuführen, außer im rechten Putamen und in der weißen Substanz, die den Thalamus umgibt. Dort traten Volumenvergrößerungen auf.

4.1.3 Diskussion

Diese Studie wendet die neuentwickelte Methode der DBM auf eine große Stichprobe von schizophrenen Patienten und gesunden Probanden an und versucht methodische Nachteile zu vermeiden, die möglicherweise bei bisherigen volumetrischen Untersuchungen von schizophrenen Patienten zu widersprüchlichen Ergebnissen geführt haben. Das angewendete Verfahren beruht auf der Analyse von Deformationen, die notwendig sind, um ein Gehirn an ein Referenzgehirn anzupassen. Ein multivariates allgemeines lineares Modell wertet diese Deformationen statistisch aus und resultiert in einer T^2 -Karte, welche in jedem Voxel Unterschiede in der Gehirnstruktur beider Gruppen beschreibt. Dieses statistische Modell erlaubt die Beantwortung zahlreicher Fragestellungen und erweitert den T^2 -Test, der zur Testung von Gruppenunterschieden eingesetzt wird (CAO & WORSLEY, 1999; THOMPSON *et al.*, 1997; WORSLEY *et al.*, 1996a; THIRION *et al.*, 2000).

Insgesamt zeigen die Resultate räumlich verteilte Alterationen, die vor allem in kortikalen Arealen des Frontal- und Temporallappens zu finden sind, ferner im Thalamus, Putamen, Cerebellum, sowie im *Gyrus lingualis*. Außer den Volumenvergrößerungen im Putamen und perithalamisch sind diese Unterschiede ausschließlich auf Volumenreduktionen bei der Patientengruppe zurückzuführen. Dies bestätigt die Ergebnisse, wie sie auch in früheren Studien beobachtet wurden, und erlaubt somit die Aussage, daß mittels DBM typische Muster cerebraler Alterationen bei Schizophrenie (WRIGHT *et al.*, 2000) bestätigt werden und bezüglich ihrer Lokalisation präzisiert werden können.

Von den beschriebenen Strukturen steht der präfrontale Kortex seit langem im Mittelpunkt der Schizophrenieforschung. Die Ergebnisse der zahlreichen Studien zu dieser Region sind jedoch sehr widersprüchlich. Das könnte neben den bereits erwähnten methodischen Schwierigkeiten vor allem darauf zurückzuführen sein, daß oft nur der gesamte Frontallappen vermessen wurde oder lediglich eine Unterteilung in Hemisphären oder graue und weiße Substanz erfolgt ist. Partielle oder diffuse Änderungen im Frontallappen können somit leicht übersehen worden sein. Die mittels DBM erhaltenen Resultate bestätigen, daß Veränderungen nur in umschriebenen Gebieten des dorsolateralen und vor allem medialen Frontallappens detektiert werden. Während der dorsolaterale Aspekt für wichtige Gedächtnisfunktionen und deren funktionelle Alteration bei Schizophrenie verantwortlich gemacht wird, werden dem medialen Anteil wichtige exekutive kognitive Funktionen und die Integration zwischen limbischen und anderen kortikalen Arealen der Informationsverarbeitung zugeschrieben (DAVID & CUTTING, 1994; FRITH, 1992). Ferner zeigen die Resultate auch eine Lateralisation der Veränderungen.

Zum Thalamus liegen nur wenige Befunde vor (ANDREASEN *et al.*, 1994; BUCHSBAUM *et al.*, 1996; HAZLETT *et al.*, 1999; KONICK & FRIEDMAN, 2001), obwohl dieser Region bei der Informationsfilterung und -weiterleitung eine wesentliche Rolle zukommt. Jedoch lässt sich diese Region nur schwer zu ihrer Umgebung abgrenzen und ist damit mit konventionellen Methoden nur schwierig zu vermessen. Andreasen *et al.* (1994) haben versucht, Unterschiede in den Helligkeitsverteilungen in Bildern zwischen schizophrenen Patienten und gesunden Probanden zu analysieren. Bei diesem voxelweisen Vergleich wurden neben kortikalen Regionen auch Unterschiede im Thalamus und der umgebenden weißen Substanz festgestellt. Die Ergebnisse der vorliegenden Studie können diesen Befund bestätigen.

Neben diesen zwei Befunden, liegt mit dem Ergebnis im Cerebellum der erste Nachweis einer Alterationen im Cerebellum schizophrener Patienten in einer großen Stichprobe vor. Das ist umso bedeutsamer, da die Rolle des Cerebellums bei der Verarbeitung kognitiver Information nicht nur in der Schizophrenieforschung lange Zeit vernachlässigt wurde (LEINER *et al.*, 1995).

Das Gesamtbild der detektierten Lokalisationen zeigt eine Störung im präfrontal-thalamo-cerebellären Netzwerk und bestätigt damit Studien, die versuchen die Symptomvielfalt und Heterogenität der Schizophrenie mit der Theorie der kognitiven Dysmetrie zu erklären (ANDREASEN *et al.*, 1996; ANDREASEN *et al.*, 1998).

Die Vergrößerung im Putamen lässt sich als Medikationseffekt interpretieren. Frühere tierexperimentelle Studien haben gezeigt, daß die Verabreichung von Haloperidol, einem typischen Neuroleptikum, zu erhöhtem "synaptic sprouting", also einer mikrostrukturellen Rekonfiguration, insbesondere in den Basalganglien führen (BENES *et al.*, 1983). Neuere Befunde konnten erstmals mittels MRT und konventioneller Volumetrie solche Effekte im Nucleus caudatus bzw. Putamen *in vivo* nachvollziehen (CHAKOS *et al.*, 1994; GUR *et al.*, 1998).

Mit dieser Studie gelang der Nachweis, daß niederfrequente Deformationen in der Lage sind, strukturelle Alterationen im gesamten Gehirn zu detektieren. Die beschriebene Methode arbeitet vollautomatisch und erlaubt die Analyse großer Stichproben, ohne *a priori* zu untersuchende Regionen festlegen zu müssen, wie das bei konventionellen Methoden der Fall ist. Die vorgestellte multivariate Analyse bietet die Beantwortung zahlreicher Fragestellungen, die über den bloßen Vergleich zweier Gruppen hinausgehen. Die Analyse resultiert in einer statistischen Karte, die Veränderungen in jedem Voxel charakterisiert. Bei der Anwendung dieser Methode auf einen Vergleich zwischen schizophrenen Patienten und gesunden Kontrollen konnten Alterationen in einem präfrontal-thalamo-cerebellären Netzwerk gefunden werden, das in der Theorie der kognitiven Dysmetrie als Ursache für die Symptomvielfalt und Heterogenität der Schizophrenie diskutiert wird.

4.2 Studie zu hirnstrukturellen Veränderungen bei schizophrenen Patienten mit akustischen Halluzinationen

Es sind nur wenige Studien bekannt, die den Zusammenhang zwischen sog. Positivsymptomen, insbesondere akustischer Halluzinationen, und morphometrischen Veränderungen bei schizophrenen Patienten systematisch untersucht haben. Dabei zählen akustische Halluzinationen zu den Hauptmerkmalen schizophrener Psychosen. Bei zwei Dritteln aller Patienten treten im Verlauf ihrer Erkrankung akustische Halluzinationen auf (DAVID, 1994). Ohne das Vorliegen externer Reize hören die Patienten Geräusche, Stimmen, oder selten sogar Melodien. Die genauen Ursachen für ihr Auftreten sind unklar (DAVID & BUSATTO, 1998).

Funktionelle Bildgebungsstudien haben versucht, die veränderte Gehirnaktivität beim Auftreten von Halluzinationen zu messen. In PET-Untersuchungen gelang es, eine erhöhte Perfusion in perisylvischen Regionen wie dem Broca-Areal und der Wernicke-Region nachzuweisen (CLEGHORN *et al.*, 1990; MCGUIRE *et al.*, 1993; SILBERSWEIG *et al.*, 1995). Mit Hilfe der funktionellen Magnetresonanztomographie (fMRT) konnten Dierks *et al.* (1999) erstmals eine verstärkte Aktivität direkt während des Auftretens von akustischen Halluzinationen im *Gyrus temporalis transversus* (Heschlgyrus) zeigen.

Auch bei anderen Regionen wie den Basalganglien oder dem anterioren Cingulum wurde vermutet, daß diese im Zusammenhang mit Halluzinationen stehen, jedoch bleibt deren genauer Beitrag zu diesem Phänomen unklar (SILBERSWEIG *et al.*, 1995). Weiterhin ist nicht geklärt, ob Halluzinationen primär auf Störungen im sensorischen System zurückzuführen sind oder auf Störungen in höheren heteromodalen Arealen, die Informationsverarbeitung im sensorischen Kortex modulieren (FRITH, 1996).

Es liegen Hinweise vor, daß der linke Temporallappen und dabei insbesondere der *Gyrus temporalis superior* morphologische Auffälligkeiten bei Patienten mit ausgeprägten akustischen Halluzinationen aufweist. Dennoch konnten mit konventionellen Methoden bisher lediglich Barta *et al.* (1990) einen Zusammenhang zwischen akustischen Halluzinationen und morphologischen Veränderungen in dieser Struktur in einer kleinen Stichprobe von 15 Patienten und 15 Kontrollen nachweisen. Dabei wurden aber keine zusätzlichen kortikalen Regionen untersucht. Zwei weitere Arbeiten (MENON *et al.*, 1995; SHENTON *et al.*, 1992) fanden Abhängigkeiten zwischen Denkstörungen (die ebenfalls zur Positivsymptomatik zugeordnet werden) und Volumina in der gleichen Region.

Mit der DBM liegt eine Methode vor, mit der es möglich erscheint, den Zusammenhang zwischen akustischen Halluzinationen und strukturellen Veränderungen in einer großen Stichprobe von schizophrenen Patienten im gesamten Gehirn zu analysieren. Dabei soll die Frage beantwortet werden, ob dieses Phänomen mit alterierten Regionen in Verbindung steht, die der Verarbeitung von akustischen Reizen und Sprache dienen.

4.2.1 Methodik

Die untersuchte Stichprobe von 85 rechtshändigen schizophrenen Patienten (33 Frauen, 52 Männer; Alter: Mittelwert 36.2 Jahre, SD ± 10.9) wurde bereits in der Studie in Kap. 4.1 beschrieben. Von allen Patienten wurde die Psychopathologie mittels der Skalen für SANS (ANDREASEN, 1983) (Mittelwert 44.95, SD ± 21.5) und SAPS (ANDREASEN, 1984) (Mittelwert 20.88, SD ± 17.3) erfasst. Die mittlere Krankheitsdauer betrug 8.9 Jahre (SD ± 3.6). Um die Stärke der akustischen Halluzinationen zu bewerten, wurde eine neue Variable berechnet. Diese setzte sich aus der Summe der SAPS Items für akustische Halluzinationen zusammen: akustische Halluzinationen, kommentierende und dialogisierende Stimmen. Von den 85 Patienten wiesen 29 einen Wert von wenigstens '1' in einem einzelnen der drei Items auf und 18 von ihnen hatten mindestens Werte von '2' in einem Einzelitem.

Von allen Patienten wurden sagittale T_1 -gewichtete Magnetresonanz-Bilder auf einem 1.5 T Philips Gyroscan ACSII System aufgenommen (Matrix 256^3 , Voxelgröße 1 mm^3 , FOV 256 mm, $T_R/T_E/\alpha = 13\text{ ms}/5\text{ ms}/25^\circ$). Die Normalisierung erfolgte mit den gleichen Parametern wie in Kap. 4.1. Aus den Deformationsfeldern wurde die Jacobische Determinante berechnet und statistisch analysiert. Dazu wurde wiederum das allgemeine lineare Modell eingesetzt, wobei hier nur die Volumeninformation der Jacobischen Determinante getestet wurde und nicht die gesamte Information der Deformationsfelder. In jedem Voxel wurde der Zusammenhang zwischen der Variable für akustische Halluzinationen und Volumenverkleinerungen getestet. Dabei wurden die störenden Einflüsse der Variablen Geschlecht, SANS und SAPS (ohne die Items für akustische Halluzinationen) berücksichtigt, indem die Varianz, die sich durch diese Variablen erklären lässt, aus den Rohdaten entfernt wurde.

4.2.2 Ergebnisse

Signifikante Korrelationen ($p < 0.001$) zwischen der Stärke akustischer Halluzinationen und Volumendefiziten wurden in drei kortikalen Regionen gefunden. Der stärkste Effekt trat dabei im rechten präfrontalen Kortex auf, u. a. einem Areal das der rechten homologen Broca-Region entspricht. Weiterhin wurden Volumenverminderungen im linken *Gyrus temporalis transversus* (primärer akustischer Kortex, Heschlgyrus) und im inferioren Teil des *Gyrus supramarginalis* detektiert.

4.2.3 Diskussion

Mit einer neuen Methodik konnte eine Korrelation von akustischen Halluzinationen und spezifischen Alterationen bei schizophrenen Patienten nachgewiesen werden. Diese Resultate und die Ergebnisse aus vorangegangenen funktionellen und strukturellen Studien lassen eine verteilte

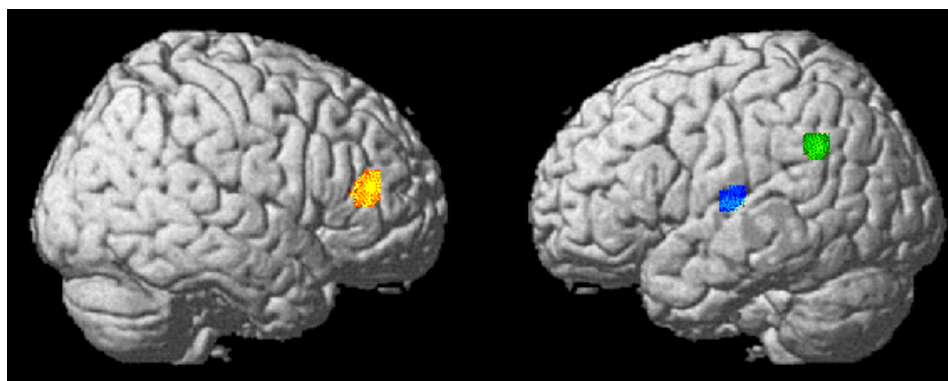


Abb. 4.3: Beziehung zwischen Volumendefiziten und der Stärke akustischer Halluzinationen in einer parametrischen Korrelations-Analyse: Die resultierende t-Karte ist auf die Kortexoberfläche des verwendeten Referenzgehirns projiziert ($p < 0.001$, Clustergröße > 70 Voxel). Die Volumenverminderungen im rechten präfrontalen Kortex (in gelber Farbe dargestellt) betreffen den *Gyrus frontalis medius/inferior*. Die Alterationen im inferioren *Gyrus supramarginalis* sind in grün markiert, während blaue Gebiete die Projektion des *Gyrus temporalis transversus* zeigen.

x	y	z	t-Wert	Region (Brodmann-Areal)
44	40	14	3.94*	rechter <i>Gyrus frontalis medius/inferior</i> (45/46)
-42	-16	10	3.89*	linker <i>Gyrus temporalis transversus</i> (Heschlgyrus) (41)
-44	-50	32	3.72*	linker inferiorer <i>Gyrus supramarginalis</i> (40)

Tab. 4.1: Regionen mit Volumenverminderungen in Abhängigkeit von akustischen Halluzinationen (* $p < 0.001$, Clustergröße > 70 Voxel). Die Koordinaten (in mm) sind auf das verwendete Referenzgehirn bezogen und stimmen somit nur näherungsweise mit dem Talairach-Koordinatensystem überein.

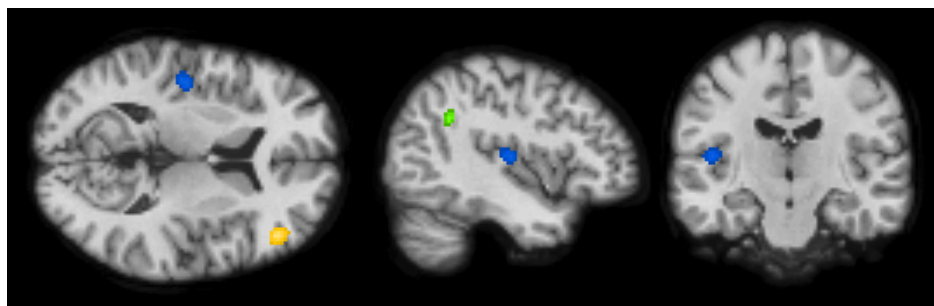


Abb. 4.4: Die Analyse aus Abb. 4.3 ist hier in orthogonalen Schnitten illustriert, um vor allem die Volumenänderungen des Heschlgyrus zu demonstrieren. Für diese Darstellung wurden die selben Farbkodierungen und Schwellenwerte verwendet. Der Heschlgyrus ist gut in koronaren und sagittalen Schichten an seiner Omegaform zu erkennen. Die signifikanten Cluster sind auf das verwendete Referenzgehirn überlagert. Die gezeigten Schichten entsprechen den Koordinaten: $x = -42\text{mm}$, $y = -16\text{mm}$, und $z = 10\text{mm}$.

kortikale Störung in Regionen vermuten, die in die Verarbeitung akustischer Reize und Sprache involviert sind. Dabei ist sowohl der primär sensorische als auch der heteromodale Kortex betroffen.

Wenn die detektierten Volumenverkleinerungen näher betrachtet werden, so scheint das Resultat im *Gyrus temporalis transversus* (Heschlgyrus) am interessantesten, da es sich hier um ein primär sensorisches Areal handelt. Obwohl Resultate im posterioren Teil des *Gyrus temporalis superior* bekannt sind (SHENTON *et al.*, 1992; BARTA *et al.*, 1990), wurde bisher eine Alteration des Assoziations- bzw. heteromodalen Kortex angenommen (ROSS & PEARLSON, 1996). Erst vor kurzem konnte aber in einer funktionellen Studie gezeigt werden, daß während des Auftretens von transienten akustischen Halluzinationen sowohl der primäre als auch der sekundäre akustische Kortex eine verstärkte Aktivität aufweist (DIERKS *et al.*, 1999).

Neben diesem primär sensorischen Areal scheint auch der linke *Gyrus supramarginalis* bedeutsam. Dieser parietalen Region kommt eine Schlüsselrolle in der Verarbeitung auditiver/phonologischer Reize zu (PAULESU *et al.*, 1993), wobei sie als Kurzzeitspeicher für akustische Informationen dient. Das lässt sich auch gut mit den Sprach- und verbalen Komponenten akustischer Halluzinationen in Einklang bringen. Zusätzlich haben Simulationsexperimente mit neuronalen Netzen gezeigt, daß eine verminderte intrinsische Konnektivität innerhalb des auditiven Kurzzeitspeichers zu spontanen akustischen Halluzinationen führen kann (HOFFMAN *et al.*, 1999).

Beide gezeigten Regionen liegen in der sprachdominanten linken Hemisphäre und gehören zu den Knoten eines Netzwerks, das akustische Reize und Sprache verarbeitet. Eine Störung in diesem Netzwerk könnte dazu führen, daß akustische Information vom Patienten nicht mehr in externe und interne Reize unterschieden werden kann und Halluzinationen wie gewöhnliche auditive Information verarbeitet wird (FRITH, 1999; MCGUIRE *et al.*, 1995).

Der Befund im präfrontalen Kortex ergänzt diese Ergebnisse. Modelle, die eine fronto-temporale Dyskonnektivität beschreiben, gehen von einer gestörten Interaktion zwischen verschiedenen Teilen des Gehirns aus. Dabei wird der primäre und sekundäre sensorische Kortex vom Frontalhirn moduliert. Das eröffnet die Möglichkeit, selektiv sensorische Information zu verstärken oder zu unterdrücken. Damit lässt sich das Ergebnis im präfrontalen Kortex als gestörte inhibitorische Kontrolle über die Verarbeitung sensorischer Reize im Temporallappen interpretieren, die zu einem Kontrollverlust über sensorische Informationen führt (FRITH, 1996).

Zusammengefasst kann festgestellt werden, daß Störungen in einem spezifischen fronto-temporalen Netzwerk mit dem Auftreten akustischer Halluzinationen bei schizophrenen Patienten in Beziehung stehen. Die gefundenen Abnormalitäten sind auf kleine kortikale Strukturen begrenzt, welche in Einklang mit bestehenden fronto-temporalen Dyskonnektivitätshypothesen stehen. Damit scheinen Halluzinationen nicht nur funktionelle Veränderungen aufzuweisen, sondern auch auf strukturelle Abweichungen zurückzuführen sein.

Kapitel 5

Diskussion

5.1 Morphometrische Verfahren auf der Basis räumlicher Normalisierungen

Der Begriff "deformationsbasierte Morphometrie" (DBM) wurde für die Methode zur morphometrischen Analyse verwendet, die im Rahmen dieser Arbeit entwickelt wurde. Dieser Begriff geht auf eine Arbeit von Ashburner *et al.* (1998a) zurück und umfasst im weitesten Sinne Verfahren, welche strukturelle Änderungen durch Deformationen charakterisieren.

Es existieren weitere Ansätze, die allgemein auf der Verwendung von räumlichen Normalisierungen beruhen. Die Systematik dieser Verfahren wird jedoch durch zahlreiche Variationen und eine Vielzahl von unterschiedlichen Begriffen erschwert und die Grenzen zwischen den einzelnen Methoden sind mitunter fließend. Im folgenden soll eine Beschreibung bestehender Methoden eine Einordnung und Unterscheidung der vorliegenden Arbeit erleichtern, wobei der Schwerpunkt eindeutig auf deformationsbasierten Verfahren liegt und alle weiteren Ansätze nur kurz vorgestellt werden. Allen diesen Verfahren ist die Verwendung räumlicher Transformationen gemeinsam, um Bilder in einem standardisierten anatomischen Raum auszuwerten. Da die Analyse bis auf wenige Ausnahmen in jedem Voxel erfolgt, werden Partialvolumeneffekte minimiert und es müssen keine zu untersuchenden Regionen *a priori* definiert werden. Damit werden zahlreiche Probleme, die bei der konventionellen Volumetrie auftreten, umgangen und die automatische Auswertung ermöglicht die Untersuchung großer Fallzahlen.

5.1.1 Deformationsbasierte Morphometrie

Die Entwicklung der hier vorgestellten Methode basiert auf der Verwendung von Normalisierungsverfahren, die bei der Auswertung von funktionellen Bilddaten eingesetzt werden. Ziel dieser Normalisierungen ist im einfachsten Fall die Korrektur von Ausrichtung und Größe der

untersuchten Gehirne und soll die gemeinsame Analyse von verschiedenen Versuchspersonen ermöglichen. Da diese Anpassung nur unvollständig erfolgt, ist eine weitere, lokale Anpassung durch Deformationen notwendig. Diese versucht die dann verbleibenden lokalen Unterschiede weitgehend zu minimieren. Genau an der Stelle setzt die Idee der DBM an: wenn diese Anpassung möglich ist, dann sind die regionalen Unterschiede zwischen den Gehirnen in den Deformationen enthalten und können analysiert werden.

Diese Idee ist generell einsetzbar, wenn Deformationen eingeführt werden, um eine Bildanpassung zu erreichen. Die einzelnen DBM-Verfahren unterscheiden sich nur durch die Arbeitsweise und Auflösung der eingesetzten Normalisierung und die statistische Analyse dieser Deformationen. Somit können die gleichen Kriterien aus Kap. 2.3 angewendet werden, die zur Einteilung der nichtlinearen Normalisierungsverfahren dienen. Intensitätsbasierte Algorithmen verwenden die gesamte Bildinformation und sind im Vergleich zu landmarkbasierten Methoden nicht auf die Analyse von Oberflächen oder einzelnen Strukturen begrenzt. Die verwendete Bildinformation bestimmt wesentlich die Aussagefähigkeit der morphometrischen Analyse.

Die verschiedenen Algorithmen unterscheiden sich zwar durch das verwendete Optimierungskriterium und das eingesetzte Regularisierungsmodell (Kap. 2.3.1 und Kap. 2.3.2). Es liegen jedoch bisher keine Studien vor, die den Einfluss dieser Parameter auf die morphometrische Analyse untersucht haben und ein detaillierter Vergleich dieser Parameter ist auch nicht Gegenstand dieser Arbeit. Deswegen soll auf die Unterschiede der einzelnen Normalisierungsverfahren hinsichtlich dieser Details auch nicht näher eingegangen werden.

Ein weiteres Kriterium zur Einordnung der verschiedenen DBM-Ansätze ist das eingesetzte statistische Verfahren. Die meisten Methoden vergleichen die Mittelwerte eines Parameters in jedem Voxel. Dieser Parameter kann univariat sein (z. B. Jacobische Determinante) und mit einem t-Test verglichen werden, oder die Verschiebefeldvektoren werden direkt mit einem multivariaten Verfahren analysiert. Der Ansatz von Ashburner *et al.* (1998b) bildet dabei eine Ausnahme, da die multivariate Analyse nicht in jedem Voxel erfolgt, sondern über die Basisfunktionen, die die Verschiebefeldvektoren beschreiben.

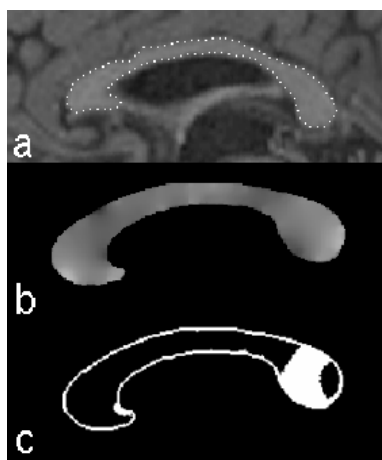


Abb. 5.1: Zweidimensionale Analyse der Corpus callosum Form aus (DAVATZIKOS *et al.*, 1996). Im oberen Bild (a) ist der Midsagittalschnitt eines einzelnen anatomischen MRT-Bildes dargestellt. Der Corpus callosum Umriss ist mit einzelnen Landmarks nachgebildet. Aus den Deformationen, die zum Angleich dieses Bildes an ein Template notwendig waren, wurde die Jacobische Determinante berechnet, die im mittleren Bild (b) sichtbar ist. Helle Bildbereiche deuten auf eine Volumenvergrößerung gegenüber dem Template hin, dunkle Bereiche sind volumenvermindert. Das untere Bild (c) zeigt das Ergebnis des Corpus callosum Vergleichs von jeweils 8 Frauen und Männern. Gekennzeichnet sind die Areale, die bei Frauen ein größeres mittleres Volumen aufweisen

Zu Beginn dieser Arbeit lagen nur zwei deformationsbasierte Morphometrieverfahren vor, die beide oberflächenbasierte Normalisierungen einsetzen (DAVATZIKOS *et al.*, 1996; THOMPSON *et al.*, 1997). Die Methode von Davatzikos *et al.* (1996) war auf die zweidimensionale Analyse der Corpus callosum Form beschränkt. Dazu wurde im Midsagittalschnitt die Corpus callosum Form mit einem aktiven Konturalgorithmus nachgebildet (Abb. 5.1a). Aus den Deformationen wurden die Volumenveränderungen über die Jacobische Determinante bestimmt (Abb. 5.1b). Diese Prozedur wurde bei jeweils 8 Frauen und Männern durchgeführt, um eine Gruppenanalyse zu erstellen.

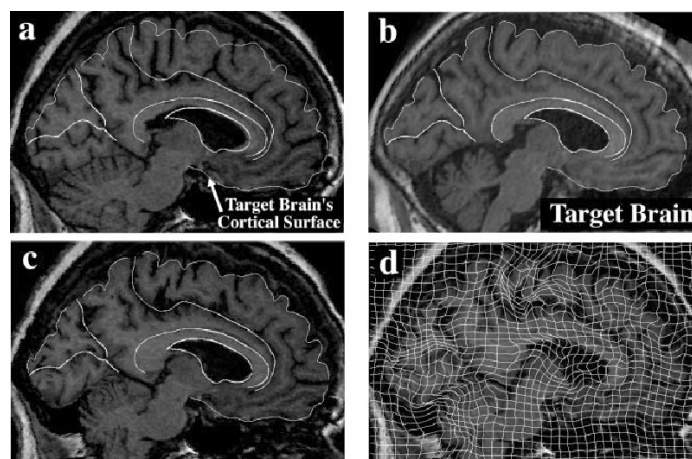


Abb. 5.2: Diese Abbildung demonstriert das Verfahren von Thompson *et al.* (1997) am Beispiel eines Alzheimerpatienten. Bild (a) zeigt das MRT-Bild der verwendeten Referenz und die überlagerten Oberflächen, die zur Normalisierung verwendet wurden. Dabei wurde die Oberfläche von Kortex, Seitenventrikeln, Corpus callosum und weiterer Sulci benutzt. Das Originalbild des Alzheimer Patienten ist in (c) ersichtlich. Die Oberflächen dieses Bildes wurden nichtlinear auf die Referenz (a) transformiert. Das normalisierte Bild ist in (c) zu sehen und (d) zeigt die Wirkungen der Deformationen auf ein reguläres Gitter, das überlagert dargestellt ist.

Thompson *et al.* (1997) stellten erstmals ein Verfahren vor, das eine dreidimensionale Analyse der Kortexoberfläche ermöglicht. Doch nicht nur diese Oberfläche wurde zur Normalisierung herangezogen, sondern weiterhin die Seitenventrikel, das Corpus callosum und weitere Sulci (Abb. 5.2). Die einzelnen Oberflächenpunkte bilden ein Gitter, dessen Punkte zwischen zwei Gehirnen angepasst werden. Die dabei entstehenden Deformationen wurde auf verschiedene Weise analysiert. Aus einer Normalpopulation wurden alle Oberflächen gemittelt und die Variabilität der Verschiebefeldvektoren auf dieser mittleren Oberfläche dargestellt. Da diese Vektoren angeben, wohin ein Punkt verschoben werden muß, um eine Anpassung zu erreichen, kann die Variabilität direkt in Millimetern berechnet und visualisiert werden. So kann beispielsweise ein Gehirn mit pathologischen Veränderungen mit einer Normalpopulation verglichen werden, für die ein Konfidenzintervall erstellt wurde. Vergleiche zwischen zwei Gruppen sind mit einem Hotelling's T^2 -Test möglich, der für Vergleichszwecke kurz vorgestellt werden soll.

Der Hotelling's T^2 -Test stellt das multivariate Äquivalent zum t-Test dar. Er berücksichtigt die multivariate Kovarianzstruktur der Daten und vergleicht die Mittelwerte zweier Stichproben X_1

und X_2 , die aus jeweils n_1 und n_2 Beobachtungen bestehen. Diese Mittelwerte können im Punkt t bestimmt werden aus:

$$\bar{X}_1(t) = \sum_{i=1}^{n_1} \frac{X_{i1}(t)}{n_1} \quad \text{und} \quad \bar{X}_2(t) = \sum_{i=1}^{n_2} \frac{X_{i2}(t)}{n_2} \quad (5.1)$$

Die Kovarianzmatrix lässt sich berechnen mit:

$$\hat{\Sigma}(t) = \sum_{j=1}^2 \sum_{i=1}^{p_j} [X_{ij}(t) - \bar{X}_1(t)][X_{ij}(t) - \bar{X}_1(t)]' / \nu \quad (5.2)$$

wobei $\nu = p_1 + p_2 - 2$ die Anzahl der Freiheitsgrade wiedergibt. Die Differenz in den Mittelwerten kann jetzt bestimmt werden aus:

$$T^2 = \frac{p_1 p_2}{p_1 + p_2} [\bar{X}_1(t) - \bar{X}_2(t)]' \hat{\Sigma}(t)^{-1} [\bar{X}_1(t) - \bar{X}_2(t)] \quad (5.3)$$

In der Zwischenzeit sind weitere deformationsbasierte Methoden beschrieben worden. Ashburner *et al.* (1998b) stellen ein Verfahren vor, das - wie die in dieser Arbeit vorgestellte Methode - den selben Normalisierungsalgorithmus aus dem SPM-Programm benutzt. Ein wesentlicher Unterschied besteht jedoch in der verwendeten Auflösung. Während Ashburner *et al.* die Deformationen mit 1175 Parametern modellieren, wurden in der eigenen Arbeit 4290 Parameter eingesetzt, was einer etwa vierfach höheren Auflösung entspricht. Damit war die Methode von Ashburner *et al.* vor allem auf die Analyse des Gehirnumrisses und Änderungen ausgedehnter Strukturen beschränkt.

Zur Analyse der Deformationen setzten Ashburner *et al.* ebenfalls ein multivariates Modell ein. Dieses scheint auf den ersten Blick einige Gemeinsamkeiten mit dem multivariaten allgemeinen linearen Modell im Kap. 2.4.1 aufzuweisen. Der wesentlichste Unterschied zur eigenen Methode besteht jedoch darin, daß nicht die Verschiebefeldvektoren selbst multivariat getestet werden. Vielmehr werden die Basisfunktionen analysiert, die die Verschiebefeldvektoren beschreiben (siehe Gl. (2.3)). Somit erfolgt kein multipler multivariater Test in jedem Voxel, sondern eine einzige multivariate Analyse, die hier kurz vorgestellt werden soll.

Als statistisches Verfahren wird die Kanonische Korrelationsanalyse (canonical correlation analysis - CCA) eingesetzt. Diese analysiert die Basisfunktionen, die die $M \times I$ Datenmatrix X bilden. Dabei ist M die Anzahl der unabhängigen Beobachtungen und I entspricht der Anzahl der Variablen für jede Beobachtung. G stellt die Matrix der (störenden) Effekte dar, deren Varianz aus den Daten durch Orthogonalisierung entfernt werden soll:

$$X_a = X - G(G'G)^{-1}G'X \quad (5.4)$$

Nach dem gleichen Prinzip wird die Varianz der störenden Effekte aus der $M \times J$ Matrix Y entfernt. Diese sog. Designmatrix enthält J Spalten der Effekte, die analysiert werden sollen:

$$Y_a = Y - G(G'G)^{-1}G'Y \quad (5.5)$$

Diese beiden orthogonalisierten Matrizen werden mit einer kanonischen Korrelationsanalyse untersucht. Diese CCA resultiert in kanonischen Eigenvektoren, die die Linearkombination der Spalten von X_a und Y_a mit der stärksten Korrelation angeben. Um diese Linearkombinationen zu ermitteln, wird zuerst eine Singulärwertzerlegung vorgenommen:

$$USV' = (X_a'X_a)^{-\frac{1}{2}}(X_a'Y_a)(Y_a'Y_a)^{-\frac{1}{2}} \quad (5.6)$$

Die Wichtungen A und B ergeben sich aus:

$$A = (X_a'X_a)^{-\frac{1}{2}}U \quad \text{und} \quad B = (Y_a'Y_a)^{-\frac{1}{2}}V \quad (5.7)$$

aus denen schließlich die kanonischen Eigenvektoren X_aA und Y_aB berechnet werden können.

Der Vorteil der multivariaten Analyse von Deformationen und ihren räumlichen Beziehungen wird jedoch eingeschränkt durch die schwierige Ergebnispräsentation. Die Resultate der eingesetzten Kanonischen Korrelationsanalyse liegen nicht - wie bei der voxelweisen Auswertung - als statistische parametrische Karte vor, sondern in einer bestimmten Anzahl von signifikanten kanonischen Eigenvektoren. Bei einem Gruppenvergleich charakterisieren diese Vektoren z. B. die Deformationen in jedem Voxel, die die beiden Gruppen bestmöglich trennen. Damit ist dieses Ergebnis nur schwer visualisierbar (Abb. 5.3), da es nicht auf die verbreiteten Darstellungsmöglichkeiten des voxelweisen Vergleichs zurückgreifen kann (siehe Abb. 4.1, Abb. 4.2 und Abb. 4.3 für einige mögliche Formen der Ergebnispräsentation).

Ein weiteres intensitätsbasiertes Verfahren wurde von Thirion und Calmon (1999) für die Analyse von Gehirnläsionen (z. B. zur Tumorerkennung) und zur Detektion von Hemisphärenlateralisationen (THIRION *et al.*, 2000) vorgestellt. Für die Analyse der lokalen Volumenänderungen wurde das Produkt aus Divergenz und Betrag der Deformationen ermittelt und voxelweise mit dem t-Test verglichen. Interessant ist die Idee zur Analyse der Hemisphärenlateralisation. Dabei wird ein zu untersuchendes Gehirn auf sein Spiegelbild angepasst und die dazu notwendigen Deformationen analysiert.

Eine andere interessante Methode stammt von Freeborough *et al.* (1998). Hier wurden Deformationen zur Anpassung von Gehirnen benutzt, die zu zwei unterschiedlichen Zeitpunkten aufgenommen waren. Diese Längsschnittmessungen stammten von 9 Patienten mit dementiellen Erkrankungen, bei denen starke Atrophien mit der Jacobischen Determinante im Zeitverlauf demonstriert werden konnten.

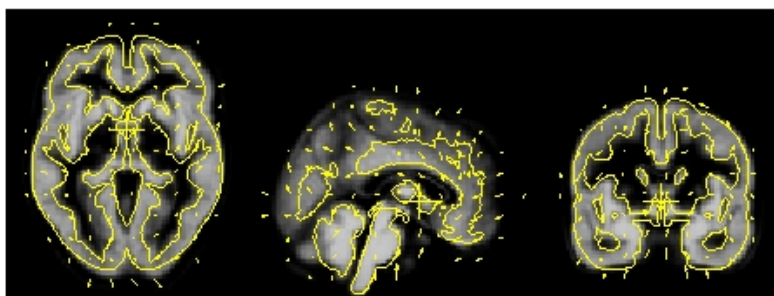


Abb. 5.3: Vergleich der Gehirnstruktur von 20 Frauen und 41 Männern mit der DBM-Methode von Ashburner *et al.* (1998a). Das Bild zeigt den ersten Eigenvektor der kanonischen Korrelationsanalyse. Die Pfeile charakterisieren die Deformationen, die beide Gruppen bestmöglich trennen, wenn der störende Effekt der Händigkeit berücksichtigt wird. Die Konturen stellen die mittleren Umrisse der undeformierten Gehirne dar, die auf die graue Substanz der deformierten Gehirne überlagert sind.

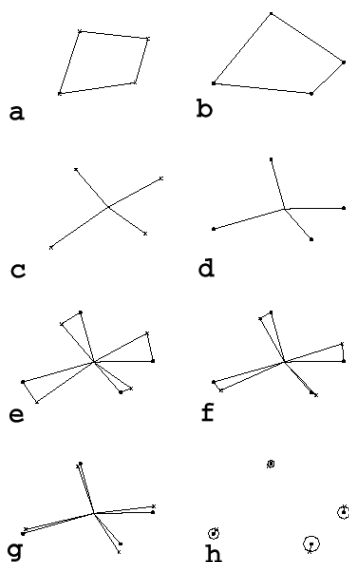


Abb. 5.4: Procrustes-Analyse am Beispiel von zwei Objekten mit jeweils vier Landmarks (a, b). Zuerst wird der Schwerpunkt jedes Objektes bestimmt und auf ein Abstandsquadrat von 1 skaliert (c, d). Die beiden Objekte werden überlagert (e) und gedreht (f) bis das Abstandsquadrat zwischen den Objekten minimal ist (g). Die quadrierte Procrustes-Distanz zwischen beiden originalen Objekten ergibt sich dann aus dem minimalen Abstandsquadrat und ist proportional zur Fläche, die durch die eingezeichneten Kreise umschrieben wird (h)

Wesentliche mathematische Grundlagen für die beschriebenen deformationsbasierten Methoden wurden von Bookstein geschaffen, der bereits vor über 10 Jahren die Idee seiner "thin-plate splines" einführte (BOOKSTEIN, 1989). Grundlage seiner Methode bilden korrespondierende Lokalisationen, die in zwei Bildern manuell festgelegt und durch Deformationen in Übereinstimmung gebracht werden. Die dazwischenliegenden Bildbereiche werden mit Splines interpoliert. Die Splines garantieren, daß in den Kurvenstücken keine Sprünge oder Knicke auftreten, da die erste Ableitung bei Splines stetig und differenzierbar sein muß. Damit wird die Änderung der Deformationen zu ihrer Umgebung eingeschränkt und das entstehende Deformationsfeld weist eine räumliche Glätte auf. Eine eigentliche volumetrische Auswertung wurde erst später von Bookstein beschrieben (BOOKSTEIN, 1997). Die dabei eingesetzte Procrustes-Analyse entfernt mögliche Rotationen und Scherungen aus den Daten und bestimmt dann das

Abstandsquadrat der einzelnen Landmarks (Abb. 5.4). Weiterhin können nach dieser Korrektur die einzelnen Landmarks gemittelt werden, um eine mittlere Kurve oder Oberfläche zu erstellen.

Die in dieser Arbeit vorgestellte Morphometriemethode zeichnet sich durch zahlreiche Neuheiten und Verbesserungen gegenüber den beschriebenen Methoden aus:

- Es handelt sich um die erste deformationsbasierte Methode, die ein intensitätsbasiertes Normalisierungsverfahren einsetzt.
- Die Methode wurde mit den Ergebnissen der konventionellen Volumetrie verglichen und damit erstmals eine Validierung deformationsbasierter Verfahren in einem direkten Vergleich demonstriert.
- Das eingesetzte multivariate allgemeine Modell ist äquivalent zum Hotelling's T^2 -Test, wenn zwei Stichproben miteinander verglichen werden. Darüberhinaus sind eine Vielzahl zusätzlicher statistischer Fragestellungen möglich. So lässt sich z. B. eine Korrelationsanalyse einer oder mehrerer Variablen oder eine Analyse der Varianz bzw. Kovarianz durchführen.
- Die Gaussfeld-Theorie kann benutzt werden, um für multiple Vergleiche zu korrigieren. Die entsprechende Dichtefunktion der Eulercharakteristik für Hotelling's T^2 -Felder wurde implementiert und ihre Anwendung für morphometrische Daten demonstriert.

Die letzten beiden Punkte stellen eine konsequente Erweiterung des SPM-Programms dar, das auf dem allgemeinen linearen Modell aufbaut und die statistischen Ergebnisse mit Hilfe der Gaussfeld-Theorie für multiple Vergleiche korrigiert. Durch die multivariate Erweiterung des SPM-Programms können ebenfalls dessen Möglichkeiten zur Ergebnispräsentation genutzt werden (siehe Abb. 4.1, Abb. 4.2 und Abb. 4.3) und somit direkte Vergleiche mit funktionellen Studien realisiert werden.

Nachteilig bei dem eigenen Verfahren ist die Auflösung der Normalisierung, die nicht an die Methoden z. B. von Thompson *et al.* (1997) oder Thirion und Calmon (1999) heranreicht. Die Anzahl der verwendeten Basisfunktionen wird begrenzt durch den Speicherbedarf, der für das Invertieren der Matrix $A'A$ in Gl. (2.12) notwendig ist. Deswegen können bisher nur relativ niederfrequente Deformationen modelliert werden. Trotzdem demonstriert die Analyse der Verschiebefeldvektoren in Kap. 4.1 eine ausreichende Spezifität der detektierten Alterationen. Die räumliche Glätte der Residuen liegt bei etwa FWHM=20 mm. Im Gegensatz dazu weist das Feld der Jacobischen Determinante eine geringere Glätte bei gleicher Anzahl von Basisfunktionen auf. Das liegt daran, daß die partiellen Ableitungen höherfrequenter sind. Die Feldglätte verringert sich dadurch auf etwa FWHM=9 mm (Kap. 4.2) und liegt im Auflösungsbereich von fMRT-Studien.

Eine Verbesserung der Normalisierungsauflösung wurde beispielsweise mit der Anwendung des Algorithmus aus Kap. 2.3.2 demonstriert. Dieser wurde für die Validierungsstudie der DBM

eingesetzt und die Deformationen in jedem zweiten Voxel bestimmt. Die erzielte physikalische Auflösung liegt damit bei 2 mm und die resultierende Glätte des Deformationsfeldes beträgt etwa $\text{FWHM}=11$ mm. Das Feld der Jacobischen Determinante ist wiederum höherfrequenter. Diese hohe Auflösung führt jedoch zu einer sehr hohen Varianz in jedem Voxel und hat eine verringerte Sensitivität der Statistik zur Folge. Eine zusätzliche Gaussfilterung dieses Feldes mit $\text{FWHM}=8$ mm verschlechtert zwar die Auflösung, verbessert aber den Signal-Rausch-Abstand. Die Feldglätte liegt dann bei etwa $\text{FWHM}=11$ mm und ist mit dem Deformationsfeld vergleichbar. Eine weitere Verbesserung der Auflösung ist aber nur dann sinnvoll, wenn die zu untersuchende Struktur sehr geringe Abmessungen aufweist. Nach dem "matched filter theorem" sollte die angewendete Filtergröße der Größe dieser Struktur entsprechen, um optimale Ergebnisse zu erzielen. Deswegen muß immer in Betracht gezogen werden, daß sich bei einer verbesserten Spezifität die Sensitivität verringert und umgekehrt und eine höhere physikalische Auflösung volumetrisch nicht genutzt werden kann. Ein Ausblick auf Anwendungen, bei denen eine hohe räumliche Auflösung erforderlich ist und genutzt werden kann, wird in Kap. 5.2 gegeben. Dort werden Längsschnittmessungen beschrieben, die sich durch subtile und diffuse Volumenänderungen auszeichnen, die mit der DBM sensitiv nachgewiesen werden können.

5.1.2 Weitere normalisierungsbasierte Verfahren

Voxelbasierte Morphometrie

Der Name voxelbasierte Morphometrie (VBM) weist schon daraufhin, daß jeder Bildpunkt des Gehirns analysiert wird. Somit ist die in dieser Arbeit vorgestellte Methode auch dieser Gruppe zuzuordnen, da die Verschiebefeldvektoren oder die Jacobische Determinante voxelweise analysiert werden. Ashburner und Friston (ASHBURNER & FRISTON, 2000) benutzen diese Bezeichnung als Oberbegriff für alle Verfahren, die sich durch eine voxelweise Analyse auszeichnen - also auch für die deformations- oder tensorbasierte Morphometrie oder Verfahren, die lokale Intensitätsunterschiede in Bildern analysieren (ANDREASEN *et al.*, 1994). In der Praxis hat sich der Begriff VBM jedoch für ein Verfahren durchgesetzt, das in jedem Voxel die Anteile (Wahrscheinlichkeiten) von grauer oder weißer Substanz oder Liquor testet. Diese Wahrscheinlichkeiten werden mittels Segmentierung gewonnen. Alle Bilder werden zuerst linear normalisiert, damit Ausrichtung und Größe zu einem Referenzbild korrigiert sind. Es kann aber auch eine nichtlineare Normalisierung mit niedriger Auflösung erfolgen. Diese korrigiert dann zusätzlich Umriss und Form des Gehirns, damit die untersuchten Strukturen besser miteinander korrespondieren.

Die nachfolgende Segmentierung bzw. Partitionierung ergibt eine Karte der Anteile für z. B. graue Substanz und wird anschließend räumlich gefiltert. Aufgrund dieser Filterung ist die Methode auch vergleichbar mit einer Regionenanalyse, da jeder Voxel im gefilterten Bild die mittlere Konzentration seiner Umgebung ausdrückt. Die gefilterte Karte wird dann in jedem Voxel statistisch analysiert und das Ergebnis zeigt die Regionen, welche eine veränderte Konzentration z. B. von grauer Substanz aufweisen.

Die Idee der VBM geht auf Wright *et al.* (1995) zurück. Die grundlegenden methodischen Arbeiten stammen jedoch von Ashburner und Friston (2000) und sind in die SPM99 Software integriert. Die große Verbreitung dieses Programms hat wesentlich zur Popularität der VBM beigetragen. Ohne *a priori* Regionen zu definieren, kann vollautomatisch im gesamten Gehirn nach Alterationen gesucht werden. Die benötigte Rechenzeit von 10-30 min je Bild lässt die Analyse großer Stichproben zu. Wegen dieser Vorteile finden sich in der Literatur zahlreiche Anwendungen dieses Verfahrens (WRIGHT *et al.*, 1995; VARGHA-KHADEM *et al.*, 1998; SHAH *et al.*, 1998; ABELL *et al.*, 1999; KRAMS *et al.*, 1999; WOERMANN *et al.*, 1999; SOWELL *et al.*, 1999; MAY *et al.*, 1999; MAGUIRE *et al.*, 2000; MUMMERY *et al.*, 2000).

Atlasbasierte Morphometrie

Das Verfahren der atlasbasierten Morphometrie ist auch als labelbasierte Morphometrie oder Parzellierung (parcellation) bekannt und liegt in zwei unterschiedlichen Ansätzen vor. Die *erste* Variante analysiert hirnstrukturelle Veränderungen, indem für die untersuchte Struktur eine Wahrscheinlichkeitskarte berechnet wird (HALLER *et al.*, 1997; PAUS *et al.*, 1996; PENHUNE *et al.*, 1996). Dazu wird diese Struktur in einer großen Zahl von Gehirnen segmentiert, die alle zuvor linear normalisiert wurden und sich damit im gleichen anatomischen Raum befinden. Voxel, die innerhalb dieser Region liegen, weisen im segmentierten Bild einen Signalwert von "1" auf, alle anderen Bereiche eine "0". Aus diesen Bildern wird ein Mittelwertbild erstellt. Ein Voxel in diesem Bild gibt jetzt die Wahrscheinlichkeit an, daß dieser Punkt zur untersuchten Region gehört. Regionen, die Mittelwerte nahe "1" aufweisen, sind also innerhalb der untersuchten Gehirne nur sehr gering variant. Diese Information kann z. B. genutzt werden, um die unterschiedliche Wahrscheinlichkeit für die Zugehörigkeit einer anatomischen Struktur zweier Gruppen zu einem bestimmten Voxel zu testen.

Die *zweite* Variante weist in ihrer Arbeitsweise Ähnlichkeiten zur DBM auf und ist als Parzellierung bekannt. Eine Region wird im Referenzgehirn segmentiert und dieses Referenzgehirn wird danach auf ein anderes Gehirn normalisiert (CHRISTENSEN, 1994; CHRISTENSEN *et al.*, 1996; COLLINS, 1994; COLLINS *et al.*, 1995). Da die Transformationen zwischen beiden Gehirnen bekannt sind, kann diese Region im untersuchenden Gehirn lokalisiert werden, ohne es segmentieren zu müssen. Eine Region muß also immer nur im Referenzgehirn charakterisiert werden, da sie sich durch die nichtlineare Normalisierung auf beliebige andere Gehirne übertragen lässt.

Auch für die Validierung der hier entwickelten DBM in Kap. 3.2 wurde eine Variante dieses atlasbasierten Ansatzes genutzt: die Seitenventrikel wurden im Referenzgehirn segmentiert und deren Volumen ermittelt. Die nichtlinearen Transformationen jedes Gehirns zur Referenz resultieren in Deformationen, deren Volumenänderung in jedem Voxel berechnet wurde. Diese Werte wurden innerhalb der segmentierten Struktur gemittelt und charakterisieren die mittlere Volumenänderung innerhalb dieses Areals. Mit dem Volumen in der Referenz und dieser mittleren Änderung kann jetzt das Volumen dieser Struktur für jedes Gehirn berechnet werden.

5.2 Erweiterung der deformationsbasierten Morphometrie

Die Anwendungen der DBM in dieser Arbeit konzentrieren sich alle auf sog. Querschnittsmessungen. Eine Gruppe von Patienten wird mit einer Gruppe gesunder Kontrollen verglichen, um Aussagen über mögliche strukturelle Ursachen einer Krankheit und deren Symptome zu treffen. Es lässt sich jedoch nicht klären, ob diese strukturellen Alterationen ursächlich sind oder eine Folge der auftretenden funktionellen Beeinträchtigungen darstellen. Ein Beispiel dafür sind akustische Halluzinationen und Veränderungen im primären akustischen Kortex bei schizophrenen Patienten. Hier ist nicht bekannt, ob eine Volumenreduktion dieser Struktur eine Prädisposition für dieses Phänomen darstellt oder eine Folge der wiederholt auftretenden Halluzinationen ist. Longitudinalen Messungen könnten zusätzliche Aspekte zur Beantwortung dieser Frage einbringen. Hier kann der Symptomverlauf z. B. direkt mit strukturellen Veränderungen in Relation gesetzt werden.

Konventionelle Verfahren verfügen nur über eine geringe Sensitivität diese subtilen und diffusen Veränderungen zu detektieren. Bei einer erwarteten Volumenänderung von wenigen Prozent, liegt dieser Wert im Bereich der Messgenauigkeit herkömmlicher Volumetrie. Eine Lösungsmöglichkeit bietet die Subtraktion der seriell aufgenommenen Bilder (FOX & FREEBOROUGH, 1997). Diese Methode kann jedoch die lokalen Volumenänderungen nur visualisieren und nicht quantifizieren. Außerdem ist die Subtraktion anfällig für lokale Helligkeitsschwankungen zwischen beiden Bildern.

Dagegen bieten deformationsbasierte Methoden die Möglichkeit, lokale Volumenänderungen mit Hilfe der Jacobischen Determinante zu berechnen. Bei der Anwendung dieser Verfahren bei Längsschnittdaten wird das Bild vom zweiten Messzeitpunkt auf das erste Bild durch Deformation angepasst. Freeborough *et al.* (1998) demonstrierten erstmals die prinzipielle Anwendbarkeit von Deformationen zur Untersuchung von Längsschnittmessungen am Beispiel von Alzheimer Patienten. Ein weiterer vielversprechender Ansatz liegt von Thompson *et al.* (2000) vor. In dieser Untersuchung wurden Wachstumsprozesse bei Kindern und Jugendlichen analysiert, indem Longitudinal-Messungen über unterschiedliche Zeiträume bis zu 4 Jahren mit einer oberflächenbasierten DBM-Variante ausgewertet wurden.

Ein eigenes Beispiel demonstriert eine Längsschnittanalyse bei einem 25-jährigen männlichen schizophrenen Patienten (GASER *et al.*, 2000). Im Abstand von 7 Monaten wurden zu zwei verschiedenen Zeitpunkten MRT-Bilder aufgenommen. 16 Monate vor der ersten Messung traten erstmals akustische Halluzinationen auf, die auch bei der zweiten Messung noch anhielten. Bei der ersten Messung war der Patient medikationsfrei und wurde anschließend mit Neuroleptika behandelt. Die Analyse dieser Messungen erfolgte, indem das zweite Bild durch Deformationen auf das erste Bild angepasst wurde. Aus dem entstandenen Deformationsfeld wurde die Jacobische Determinante berechnet, die in jedem Bildpunkt die prozentuale Veränderung zum Ausgangsbild zeigt. Schon mit dem bloßen Auge ist die Ventrikelvergrößerung in der oberen Bildreihe der Abb. 5.5 zu erkennen, die sich im Subtraktionsbild unten links bestätigt. Die Jacobischen Determinante in Abb. 5.6 zeigt ebenso die ausgeprägte Vergrößerung

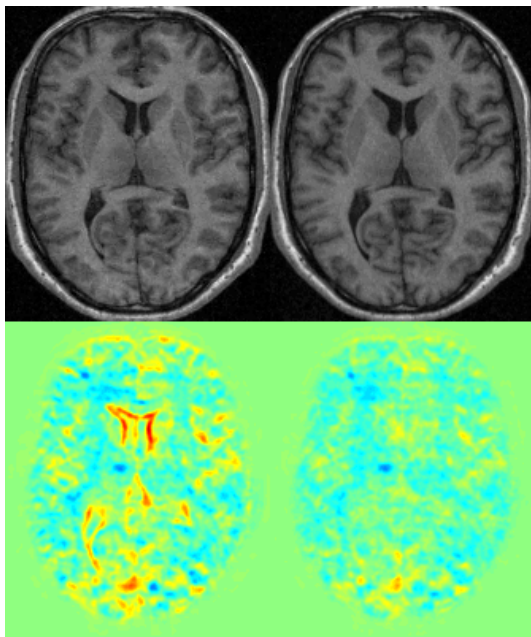


Abb. 5.5: In der oberen Bildreihe sind die T_1 -gewichteten Aufnahmen eines schizophrenen Patienten zu sehen, der im Verlauf von 7 Monaten gemessen wurde. Das linke Bild ist das Ausgangsbild, das rechte Bild wurde zum zweiten Zeitpunkt aufgenommen. Die untere Bildreihe zeigt auf der linken Seite das Ergebnis der Subtraktion der beiden obigen Bilder. Rechts ist das analoge Resultat zu sehen, wenn das zweite Bild auf das erste Bild durch Deformationen angepasst wurde. Die Intensitäten beider Subtraktionsbilder wurden gleich skaliert, um eine direkte Vergleichbarkeit zu garantieren.

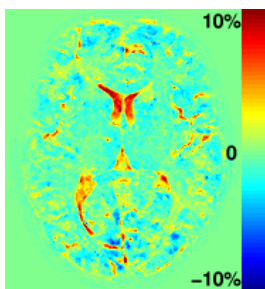


Abb. 5.6: Dieses Bild zeigt die Volumenänderungen, die ermittelt wurden, indem beide Bilder durch Deformationen angepasst wurden und daraus die Jacobische Determinante berechnet wurde, die die prozentualen Änderungen in jedem Voxel angibt. Rot dargestellte Regionen sind volumenvergrößert und Volumenverkleinerungen sind durch blaue Farben gekennzeichnet.

der Seitenventrikel. Diese schizophrenie-typischen Ventrikelvergrößerungen überraschen hier durch ihre für diesen relativ kurzen Zeitraum unerwartete Ausprägung.

Eine weitere wichtige Erweiterung der DBM nutzt - wie bei longitudinalen Messungen - ebenfalls das Prinzip der paarweisen Auswertung. Hier handelt es sich um die Analyse von Zwillingdaten. Das Bild eines Zwilling wird an das Bild des anderen Zwilling angepasst. Hier sind wiederum vielfältige Fragestellungen denkbar, die darauf beruhen, daß eineiige Zwillinge genetisch gleich sind, zweieiige Zwillinge dagegen nur die Hälfte ihrer Gene gemeinsam haben. Der unterschiedliche Einfluss von genetischen und Umweltfaktoren auf eine Krankheit kann abgeschätzt werden, wenn Zwillinge untersucht werden, bei denen eine Diskordanz bzw. Konkordanz für eine bestimmte Krankheit vorliegt. Damit könnte die Abhängigkeit struktureller Alterationen von genetischen und Umweltfaktoren analysiert werden, indem die Heritabilität in jedem Voxel des Gehirns berechnet wird. Ein Vorteil dieser paarweisen Auswertung ist auch, daß Daten in eine gemeinsame Studie eingeschlossen werden können, die an verschiedenen Tomographen gemessen worden sind. Die sonst störenden Einflüsse durch gerätespezifische Feldinhomogenitäten werden durch die paarweise Registrierung eliminiert und lassen große Stichproben - trotz aufwendiger Akquisition von Longitudinal- oder Zwillingdaten - möglich erscheinen.

Kapitel 6

Zusammenfassung

Die Motivation zur Entwicklung der deformationsbasierten Morphometrie (DBM) entstand aus zahlreichen Nachteilen konventioneller Volumetrieverfahren. Die Mehrzahl der Studien zur Untersuchung der Hirnstruktur verwendet manuelle oder semi-automatische Methoden, bei denen die zu untersuchenden Hirnareale *a priori* definiert und in aufeinanderfolgenden Schichten segmentiert werden. Dieser interaktive Vorgang ist nicht nur sehr zeitaufwendig und benutzerabhängig, sondern auch auf eine limitierte Anzahl von kontrastreich darstellbaren Regionen begrenzt und besitzt nur geringe Sensitivität für die Erfassung diffuser Alterationen.

Die Methodik des hier vorgestellten Verfahrens basiert auf einer einfachen Idee und setzt Normalisierungsverfahren ein, die bei der Auswertung von funktionellen Bilddaten gebräuchlich sind. Ziel dieser Normalisierungen ist die gemeinsame Analyse von verschiedenen Gehirnen in einem standardisierten Raum, der durch ein Referenzgehirn definiert wird. Dazu ist die Anpassung der zu untersuchenden Gehirne an diese Referenz notwendig. Die Gehirne werden in Ausrichtung und Größe korrigiert und verbleibende lokale Unterschiede werden durch Deformationen angepasst. Wenn diese Anpassung möglich ist, sind diese regionalen Unterschiede zwischen den Gehirnen in den Deformationen enthalten und können analysiert werden.

Da die Analyse voxelweise erfolgt und nicht wie bei der konventionellen Volumetrie das Volumen einer Region bestimmt wird, ergeben sich zahlreiche methodische Vorteile. Einer dieser Vorteile liegt in der Verminderung von Partialvolumeneffekten, da eine strukturelle Änderung in jedem Voxel des Gehirns und nicht nur in der gesamten Struktur nachgewiesen werden kann. Damit wird eine deutlich bessere Sensitivität gegenüber konventionellen Methoden in den Regionen erzielt, die nur partiell alteriert sind. Mit der beschriebenen DBM-Methode liegt das erste deformationsbasierte Verfahren vor, das eine voxelweise Analyse des gesamten Gehirns erlaubt (GASER *et al.*, 1998; GASER *et al.*, 1999b). Damit konnte ein wesentlicher Fortschritt gegenüber den bisher vorliegenden deformationsbasierten Ansätzen erzielt werden, die auf die Analyse von Oberflächen oder ausgesuchten Regionen beschränkt sind (DAVATZIKOS *et al.*, 1996; THOMPSON *et al.*, 1997).

Für die statistische Analyse der Deformationen wurde zum ersten Mal ein multivariates allgemeines lineares Modell vorgestellt. Gegenüber dem bisher üblichen Hotelling's T^2 -Test - der als multivariates Äquivalent zum t-Test nur Unterschiede zwischen zwei Gruppen testen kann - eröffnet dieses Modell die Möglichkeit vielfältigster Fragestellungen. Nicht nur der Vergleich mehrerer Gruppen ist möglich, sondern es kann auch die Korrelation zwischen Deformationen und einer oder mehrerer Variablen bestimmt werden. Weiterhin können störende Effekte in einer Kovarianzanalyse berücksichtigt werden. Die Integration dieser multivariaten Statistik in das bestehende SPM-Programm stellt eine logische und konsequente Erweiterung des allgemeinen linearen Modells dar und nutzt die Vorteile bei der Aufstellung des statistischen Modells mit Hilfe einer sog. Designmatrix.

Wenn keine genaue anatomische Hypothese über die erwarteten Alterationen vorliegt, muß für die multiplen Tests in jedem Voxel korrigiert werden. Eine Bonferroni-Korrektur wäre aufgrund der räumlichen Korrelationen zwischen den Deformationen zu konservativ. Ein Lösungsansatz bei der Analyse funktioneller Daten verwendet die erwartete Eulercharakteristik bei hohen Schwellenwerten, um korrigierte Schwellenwerte in t-Feldern zu ermitteln (WORSLEY *et al.*, 1996b). Die dazu verwendete Formel ist einheitlich und lässt sich somit auch für T^2 -Felder einsetzen. Dazu wurde die entsprechende T^2 -Dichtefunktion der Eulercharakteristik implementiert (CAO & WORSLEY, 1999) und ihre Anwendung bei morphometrischen Daten demonstriert (GASER *et al.*, 1999a). Die vorgestellte Korrektur für multiple Vergleiche ist für verschiedene Suchvolumen gültig, d. h. es ist nicht nur die Suche über das gesamte Gehirn möglich, sondern auch eine Beschränkung auf beliebige Regionen. Damit lässt sie sich flexibel für unterschiedlichste Fragestellungen einsetzen.

Deformationsbasierte Methoden weisen zwar zahlreiche Vorteile gegenüber der konventionellen Volumetrie auf, jedoch wurde bisher kein direkter Vergleich der Ergebnisse beider Verfahren durchgeführt. Um eine Validierung der DBM zu realisieren, wurde eine Stichprobe von 39 schizophrenen Patienten verwendet, deren Seitenventrikel semi-automatisch segmentiert wurden. Die Ventrikel waren dafür besonders geeignet, da Alterationen dieser Struktur zu den häufigsten strukturellen Befunden bei schizophrenen Patienten zählen (WRIGHT *et al.*, 2000). Weiterhin handelt es sich um eine anatomische Region, die klar definiert ist, sich durch scharfe Grenzen und Bildkontraste zur Umgebung auszeichnet und somit leicht zu segmentieren ist. Die Ventrikelvolumina wurden benutzt, um die Stichprobe in schizophrene Patienten mit großen und kleinen Ventrikeln einzuteilen. Der anschließende voxelweise Vergleich beider Gruppen mit der DBM resultierte in signifikanten Unterschieden, die fast ausschließlich auf die Ventrikelregion beschränkt waren. Dies wurde vor allem dann deutlich, wenn die Analyse der Deformationsfelder auf lokale Volumenänderungen eingeschränkt wurde, die mit der Jacobischen Determinante berechnet wurden. In einer weiteren Untersuchung wurde aus der voxelweisen Information der DBM die mittlere Volumenänderung innerhalb einer Region berechnet, um einen direkten regionenorientierten Vergleich mit den Ergebnissen der konventionellen Regionen-Analyse zu gewährleisten. Die sehr hohe Korrelation zwischen diesen beiden Werten unterstreicht die Validität der DBM. Diese Ergebnisse zeigen, daß die DBM mit konventionellen Volumetriever-

fahren vergleichbar ist, darüber hinaus eine Reihe methodisch bedingter Vorteile bietet (GASER *et al.*, 2001).

Das Ziel einer weiteren Studie war die Anwendung der DBM auf einen Vergleich von 85 schizophrenen Patienten und 75 gesunden Probanden. Da die DBM keine *a priori* definierte Regionen benötigt und vollautomatisch arbeitet, schien sie geeignet, eine räumlich verteilte Alteration bei schizophrenen Patienten nachzuweisen. Neue Modelle in der Schizophrenieforschung vermuten Alterationen innerhalb eines komplexen Netzwerks. Eines dieser Modelle - die kognitive Dysmetrie - geht von einer strukturellen Abweichung in einem präfrontal-thalamo-cerebellären Netzwerk aus (ANDREASEN *et al.*, 1996). Die Ergebnisse dieser Studie umfassten erstmalig alle drei Regionen innerhalb einer Studie und unterstützen diese Theorie (GASER *et al.*, 1999b). Neben den in zahlreichen Studien nachgewiesenen Befunden im präfrontalen Kortex ist insbesondere das Ergebnis im Thalamus interessant, da diese Struktur nur schwer segmentierbar ist und deshalb bisher nur in wenigen Studien untersucht wurde. Mit dem Ergebnis im Cerebellum liegt der erste *in vivo* Nachweis einer Alterationen in dieser Struktur bei schizophrenen Patienten in einer großen Stichprobe vor.

Das Ergebnis des Vergleichs zwischen schizophrenen Patienten und gesunden Kontrollen zeigte ein komplexes Muster räumlich verteilter Alterationen, das nicht zuletzt auf die Heterogenität der Schizophrenie und deren Symptomvielfalt zurückzuführen sein kann. Deswegen lag es nahe, sich in einer weiteren Studie auf ausgewählte Symptome zu konzentrieren. Ein sehr häufig auftretendes Phänomen bei schizophrenen Patienten sind akustische Halluzinationen. Die genauen Ursachen für dieses Phänomen sind weitgehend unklar und es existieren nur sehr wenige Studien, die den Zusammenhang zwischen sog. Positivsymptomen, insbesondere akustischer Halluzinationen, und morphometrischen Veränderungen bei schizophrenen Patienten systematisch untersucht haben. Ziel dieser Studie war der Nachweis einer Korrelation von akustischen Halluzinationen und spezifischen Alterationen in Regionen, die in die Verarbeitung akustischer Reize und Sprache involviert sind. Dazu wurde die Stichprobe von 85 schizophrenen Patienten aus der vorangegangenen Studie untersucht. Das Ergebnis zeigte eine verteilte Volumenverminderung im linken *Gyrus supramarginalis* und im primären akustischen und dem rechten präfrontalen Kortex. Damit lagen Alterationen in einem spezifischen fronto-temporalen Netzwerk vor, das sowohl den primär sensorischen als auch heteromodalen Kortex umfasst. Somit scheinen akustische Halluzinationen nicht nur funktionelle Veränderungen aufzuweisen, sondern auch auf strukturelle Abweichungen zurückzuführen sein.

Neben diesen Querschnittsuntersuchungen besitzt die DBM ein hohes Potential bei der Analyse von Längsschnittmessungen, da dort konventionelle Verfahren nicht sensitiv und reliabel genug sind, um diese subtilen strukturellen Veränderungen nachzuweisen. Viele Fragestellungen der Volumetrie werden sich verstärkt darauf konzentrieren, ob nachgewiesene Alterationen ursächlich für eine Erkrankung sind oder erst im Krankheitsverlauf entstehen. Längsschnittuntersuchungen können dabei wertvolle Hinweise liefern und mit der deformationsbasierten Morphometrie liegt eine sensitive Methode vor, die zur Beantwortung dieser Fragen beitragen kann.

Literatur

- ABELL F., KRAMS M., ASHBURNER J., PASSINGHAM R., FRISTON K., FRACKOWIAK R., HAPPE F., FRITH C. & FRITH U. The neuroanatomy of autism: a voxel-based whole brain analysis of structural scans. *Neuroreport*, 10(8):1647–1651, 1999
- AMIT Y., GRENANDER U. & PICCIONI M. Structural Image Restoration Through Deformable Templates. *Journal of the American Statistical Association*, 86(414):376–387, 1991
- ANDREASEN N.C. *The scale for the assessment of negative symptoms (SANS)*. The University of Iowa, 1983
- ANDREASEN N.C. *The scale for the assessment of positive symptoms (SAPS)*. The University of Iowa, 1984
- ANDREASEN N.C., ARNDT S., SWAYZE V., CIZADLO T., FLAUM M., O'LEARY D., EHRHARDT J.C. & YUH W.T. Thalamic abnormalities in schizophrenia visualized through magnetic resonance image averaging. *Science*, 266(5183):294–298, 1994
- ANDREASEN N.C., FLAUM M. & ARNDT S. Comprehensive Assessment of Symptoms and History (CASH): An instrument for assessing diagnosis and psychopathology. *Arch Gen Psychiatry*, 49:615–623, 1992
- ANDREASEN N.C., O'LEARY D.S., CIZADLO T., ARNDT S., REZAI K., PONTO L.L., WATKINS G.L. & HICHTWA R.D. Schizophrenia and cognitive dysmetria: a positron-emission tomography study of dysfunctional prefrontal-thalamic-cerebellar circuitry. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 93:9985–9990, 1996
- ANDREASEN N.C., PARADISO S. & O'LEARY D.S. "Cognitive dysmetria" as an integrative theory of schizophrenia: a dysfunction in cortical-subcortical-cerebellar circuitry? *Schizophr Bull*, 24(2):203–218, 1998
- ASHBURNER J. & FRISTON K.J. Nonlinear Spatial Normalization using Basis Functions. *Hum Brain Mapp*, 7:254–266, 1999
- ASHBURNER J. & FRISTON K.J. Voxel-based Morphometry—The Methods. *Neuroimage*, 11:805–821, 2000
- ASHBURNER J., HUTTON C., FRACKOWIAK R., JOHNSRUDE I., PRICE C. & FRISTON K. Identifying Global Anatomical Differences: Deformation-Based Morphometry. *Hum Brain Mapp*, 6:348–357, 1998a
- ASHBURNER J., HUTTON C., JOHNSRUDE I., PRICE C., FRACKOWIAK R. & FRISTON K. Identifying Global Anatomical Differences: Deformation-Based Morphometry. In: *Neuroimage (Proc. HBM'98 Conf., Montreal, June, 1998)*, Band 7, Seite 744. 1998b
- ASHBURNER J., NEELIN P., COLLINS D.L., EVANS A.C. & FRISTON K.J. Incorporating prior knowledge into image registration. *Neuroimage*, 6:344–352, 1997
- BARTA P.E., PEARLSON G.D., POWERS R.E., RICHARDS S.S. & TUNE L.E. Auditory hal-

- lucinations and smaller superior temporal gyral volume in schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 147(11):1457–1462, 1990
- BENES F.M., PASKEVICH P.A. & DOMESICK V.B. Haloperidol-induced plasticity of axon terminals in rat substantia nigra. *Science*, 221:969–971, 1983
- BOOKSTEIN F. Principle warps: thin-plate splines and the decomposition of deformations. *IEEE Trans Patt Anal and Machine Intell*, 11(6):567–585, 1989
- BOOKSTEIN F. Shape and the information in medical images - a decade of the morphometric synthesis. *Computer Vision and Image Understanding*, 66(2):97–118, 1997
- BUCHSBAUM M.S., SOMEYA T., TENG C.Y., ABEL L., CHIN S., NAJAFI A., HAIER R.J., WU J. & BUNNEY W.E. PET and MRI of the Thalamus in Never-Medicated Patients With Schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 153(2):191–199, 1996
- BUCHSBAUM M.S., YANG S., HAZLETT E., SIEGEL B.V., GERMANS M., HAZNEDAR M., O'FLAITHBHEARTAIGH S., WEI T., SILVERMAN J. & SIEVER L.J. Ventricular volume and asymmetry in schizotypal personality disorder and schizophrenia assessed with magnetic resonance imaging. *Schizophr Res*, 27:45–53, 1997
- CAO J. & WORSLEY K.J. The detection of local shape changes via the geometry of Hotelling's T^2 fields. *Ann Stat*, 28:925–942, 1999
- CHAKOS M.H., LIEBERMANN J.A., BILDER R.M., BORENSTEIN M., LERNER G., BOGERTS B., WU H., KINON B. & ASHTARI M. Increase in caudate nuclei volumes of first-episode schizophrenic patients taking antipsychotic drugs. *Am J Psychiatry*, 151:1430–1436, 1994
- CHRISTENSEN G.E. *Deformable Shape Models for Anatomy*. Dissertation, Washington University, St. Louis, 1994
- CHRISTENSEN G.E., RABITT R.D. & MILLER M.I. Deformable Templates Using Large Deformation Kinematics. *IEEE Trans Image Process*, 5:1435–1447, 1996
- CLEGHORN J.M., GARNETT E.S., NAHMIA S., BROWN G.M., KAPLAN R.D., SZECHTMAN H., SZECHTMAN B., FRANCO S., DERMER S.W. & COOK P. Regional brain metabolism during auditory hallucinations in chronic schizophrenia. *Br J Psychiatry*, 157:562–570, 1990
- COLLINS D.L. *3D Model-based segmentation of individual brain structures from magnetic resonance imaging data*. Dissertation, McGill University, Montreal, 1994
- COLLINS D.L., HOLMES C.J., PETERS T.M. & EVANS A.C. Automatic 3-D Model-Based Neuroanatomical Segmentation. *Hum Brain Mapp*, 3:190–208, 1995
- DAVATZIKOS C., VAILLANT M., RESNICK S.M., PRINCE J.L., LETOVSKY S. & BRYAN R.N. A computerized approach for morphological analysis of the corpus callosum. *J Comput Assist Tomogr*, 20(1):88–97, 1996
- DAVID A.S. The neuropsychological origin of auditory hallucinations. In: DAVID A.S. & CUTTING J. (Herausgeber), *Neuropsychology of Schizophrenia*, Seiten 269–313. L. Erlbaum, Hove, 1994
- DAVID A.S. & BUSATTO G. The hallucination: a disorder of brain and mind. In: RON M. & DAVID A.S. (Herausgeber), *Disorders of Brain and Mind*, Seiten 336–362. Cambridge University Press, Cambridge, 1998
- DAVID A.S. & CUTTING J. *Neuropsychology of Schizophrenia*. L. Erlbaum, Hove, 1994
- DIERKS T., LINDEN D.E.J., JANDL M., FORMISANO E., GOEBEL R., LANFERMANN H. & SINGER W. Activation of Heschl's Gyrus during Auditory Hallucinations. *Neuron*, 22:615–621, 1999

- FOX N.C. & FREEBOROUGH P.A. Brain atrophy progression measured from registered serial MRI: validation and application to Alzheimer's disease. *J Magn Reson Imaging*, 7(6):1069–1075, 1997
- FREEBOROUGH P.A. & FOX N.C. Modeling Brain Deformations in Alzheimer Disease by Fluid Registration of Serial 3D MR Images. *J Comput Assist Tomogr*, 22(5):838–843, 1998
- FRITH C.D. *The cognitive neuropsychology of schizophrenia*. L. Erlbaum, Hove, 1992
- FRITH C.D. The role of the prefrontal cortex in self-consciousness: the case of auditory hallucinations. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 351:1505–1512, 1996
- FRITH C.D. How hallucinations make themselves heard. *Neuron*, 22:414–415, 1999
- GASER C., KIEBEL S., RIEHEMANN S., VOLZ H.P. & SAUER H. Statistical analysis of structural changes in whole brain based on nonlinear image registration. In: *Proc. SPIE Medical Imaging 99*, Band 3661, Seiten 794–801. 1999a
- GASER C., NENADIC I., BUCHSBAUM B., HAZLETT E. & BUCHSBAUM M.S. Deformation-based morphometry and its relation to conventional volumetry of brain lateral ventricles in MRI. *Neuroimage*, 13:1140–1145, 2001
- GASER C., NENADIC I., VOLZ H.P. & SAUER H. High-Resolution Morphometry of Longitudinal Data. In: *Neuroimage (Proc. HBM'00 Conf., San Antonio, June, 2000)*, Band 11, Seite 475. 2000
- GASER C., RIEHEMANN S., VOLZ H.P. & SAUER H. Statistical Parametric mapping of structural changes in brain - application to schizophrenia research. In: *Neuroimage (Proc. HBM'98 Conf., Montreal, June, 1998)*, Band 7, Seite 718. 1998
- GASER C., VOLZ H.P., KIEBEL S., RIEHEMANN S. & SAUER H. Detecting Structural Changes in Whole Brain Based on Nonlinear Deformations – Application to Schizophrenia Research. *Neuroimage*, 10:107–113, 1999b
- GOMES J., DARSA L., COSTA B. & VELHO L. *Warping and Morphing of Graphical Objects*. Morgan Kaufmann Publishers, San Francisco, 1999
- GUR R.E., MAANY V., MOZLEY P.D., SWANSON C., BILKER W. & GUR R.C. Subcortical MRI volumes in neuroleptic-naive and treated patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 155:1711–1717, 1998
- GURTIN M.E. *An Introduction to Continuum Mechanics*. Academic Press, San Diego, 1981
- HALLER J.W., BANERJEE A., CHRISTENSEN G.E., GADO M., JOSHI S., MILLER M.I., SHELINE Y., VANNIER M.W. & CSERNANSKY J.G. Three-dimensional hippocampal MR morphometry with high-dimensional transformation of a neuroanatomic atlas. *Radiology*, 202(2):504–510, 1997
- HAZLETT E.A., BUCHSBAUM M.S., BYNE W., WEI T.C., SPIEGEL-COHEN J., GENEVE C., KINDERLEHRER R., HAZNEDAR M.M., SHIHABUDDIN L. & SIEVER L.J. Three-dimensional analysis with MRI and PET of the size, shape, and function of the thalamus in the schizophrenia spectrum. *Am J Psychiatry*, 156:1190–1199, 1999
- HIRSCH S.R. & WEINBERGER D.R. *Schizophrenia*. Oxford University Press, 1995
- HOFFMAN R.E., RAPAPORT J., MAZURE C.M. & QUINIAN D.M. Selective Speech Perception Alterations in Schizophrenic Patients Reporting Hallucinated "Voices". *Am J Psychiatry*, 156:393–399, 1999
- JOHNSTONE E.C., CROW T.J., FRITH C.D., HUSBAND J. & KREEL L. Cerebral ventricular size and cognitive impairment in chronic schizophrenia. *Lancet*, 30:924–926, 1976
- KJEMS U., PHILIPSEN P.A., HANSEN L.K., CHEN C.T. & ANDERSON J. *A Nonlinear 3D*

- MRI Brain Co-registration Method*. Technical report, Technical University Lyngby, Denmark, 1996
- KJEMS U., STROTHER S.C., ANDERSON J., LAW I. & HANSEN L.K. Enhancing the multivariate signal of [^{15}O] water PET studies with a new nonlinear neuroanatomical registration algorithm. *IEEE Trans Med Imaging*, 18:306–319, 1999
- KONICK L.C. & FRIEDMAN L. Meta-analysis of thalamic size in schizophrenia. *Biol Psychiatry*, 49:28–38, 2001
- KOSUGI Y., SASE M., KUWATANI H., KINOSHITA N., MOMOSE T., NISHIKAWA J. & WATANABE T. Neural Network mapping for Nonlinear Stereotactic Normalization of Brain MR Images. *J Comput Assist Tomogr*, 17:455–460, 1993
- KRAMS M., QUINTON R., ASHBURNER J., FRISTON K.J., FRACKOWIAK R.S., BOULOUX P.M. & PASSINGHAM R.E. Kallmann's syndrome: mirror movements associated with bilateral corticospinal tract hypertrophy. *Neurology*, 52(4):816–822, 1999
- LAWRIE S.M. & ABUKMEIL S.S. Brain abnormality in schizophrenia. A systematic and quantitative review of volumetric magnetic resonance imaging studies. *Br J Psychiatry*, 172:110–120, 1998
- LEINER H.C., LEINER A.L. & DOW R.S. The Underestimated Cerebellum. *Hum Brain Mapp*, 2:244–254, 1995
- MAGUIRE E.A., GADIAN D.G., JOHNSRUDE I.S., GOOD C.D., ASHBURNER J., FRACKOWIAK R.S. & FRITH C.D. Navigation-related structural change in the hippocampi of taxi drivers. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 97(8):4398–4403, 2000
- MAINTZ J.B. & VIERGEVER M.A. A survey of medical image registration. *Med Image Anal*, 2:1–36, 1998
- MAY A., ASHBURNER J., BÜCHEL C., MCGONIGLE D.J., FRISTON K.J., FRACKOWIAK R.S. & GOADSBY P.J. Correlation between structural and functional changes in brain in an idiopathic headache syndrome. *Nat Med*, 5(7):836–838, 1999
- MCGUIRE P.K., SHAH G.M. & MURRAY R.M. Increased blood flow in Broca's area during auditory hallucinations in schizophrenia. *Lancet*, 342(8873):703–706, 1993
- MCGUIRE P.K., SILBERSWEIG D.A., WRIGHT I., MURRAY R.M., DAVID A.S., FRACKOWIAK R.S. & FRITH C.D. Abnormal monitoring of inner speech: a physiological basis for auditory hallucinations. *Lancet*, 346(8975):596–600, 1995
- MENON R.R., BARTA P.E., AYLWARD E.H., RICHARDS S.S., VAUGHN D.D., TIEN A.Y., HARRIS G.J. & PEARLSON G.D. Posterior superior temporal gyrus in schizophrenia: grey matter changes and clinical correlates. *Schizophr Res*, 16(2):127–135, 1995
- MONTALVO F.S. Consensus versus competition in neural networks. *Int J Man Mach Stud*, 7:333–346, 1975
- MUMMERY C.J., PATTERSON K., PRICE C.J., ASHBURNER J., FRACKOWIAK R.S. & HODGES J.R. A voxel-based morphometry study of semantic dementia: relationship between temporal lobe atrophy and semantic memory. *Ann Neurol*, 47(1):36–45, 2000
- PAULESU E., FRITH C.D. & FRACKOWIAK R.S.J. The neural correlates of the verbal component of working memory. *Nature*, 362:342–345, 1993
- PAUS T., TOMAIUOLO F., OTAKY N., MACDONALD D., PETRIDES M., ATLAS J., MORRIS R. & EVANS A.C. Human cingulate and paracingulate sulci: pattern, variability, asymmetry, and probabilistic map. *Cereb Cortex*, 6(2):207–214, 1996
- PENHUNE V.B., ZATORRE R.J., MACDONALD J.D. & EVANS A.C. Interhemispheric ana-

- tomical differences in human primary auditory cortex: probabilistic mapping and volume measurement from magnetic resonance scans. *Cereb Cortex*, 6(5):661–672, 1996
- ROSS C.A. & PEARLSON G.D. Schizophrenia, the heteromodal association neocortex and development: potential for a neurogenetic approach. *Trends Neurosci*, 19:171–176, 1996
- SANFILIPPO M., LAFARGUE T., ARENA L., RUSINEK H., KUSHNER K., LAUTIN A., LONERAGAN C., VAID G., ROTROSEN J. & WOLKIN A. Fine Volumetric Analysis of the Cerebral Ventricular System in Schizophrenia: Further Evidence for Multifocal Mild to Moderate Enlargement. *Schizophr Bull*, 26:201–216, 2000
- SEBER G.A.F. *Multivariate observations*. John Wiley & Sons, New York, 1984
- SHAH P.J., EBMEIER K.P., GLABUS M.F. & GOODWIN G.M. Cortical grey matter reductions associated with treatment-resistant chronic unipolar depression. Controlled magnetic resonance imaging study. *Br J Psychiatry*, 172:527–532, 1998
- SHENTON M.E., KIKINIS R., JOLESZ F.A., POLLAK S.D., LEMAY M., WIBLE C.G., HOKAMA H., MARTIN J., METCALF D. & AND M.C. Abnormalities of the left temporal lobe and thought disorder in schizophrenia. A quantitative magnetic resonance imaging study. *N Engl J Med*, 327(9):604–612, 1992
- SILBERSWEIG D.A., STERN E., FRITH C., CAHILL C., HOLMES A., GROOTOONK S., SEAWARD J., MCKENNA P., CHUA S.E., SCHNORR L., JONES T. & FRACKOWIAK R.S.J. A functional neuroanatomy of hallucinations in schizophrenia. *Nature*, 378(6553):176–179, 1995
- SOWELL E.R., THOMPSON P.M., HOLMES C.J., BATH R., JERNIGAN T.L. & TOGA A.W. Localizing age-related changes in brain structure between childhood and adolescence using statistical parametric mapping. *Neuroimage*, 9(6 Pt 1):587–597, 1999
- TALAIRACH J. & TOURNOUX P. *Co-Planar Stereotaxic Atlas of the Human Brain*. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1988
- THIRION J.P. & CALMON G. Deformation analysis to detect and quantify active lesions in three-dimensional medical image sequences. *IEEE Trans Med Imaging*, 18(5):429–441, 1999
- THIRION J.P., PRIMA S., SUBSOL G. & ROBERTS N. Statistical analysis of normal and abnormal dissymmetry in volumetric medical images. *Med Image Anal*, 4(2):111–121, 2000
- THOMPSON P.M., GIEDD J.N., WOODS R.P., MACDONALD D., EVANS A.C. & TOGA A.W. Growth patterns in the developing brain detected by using continuum mechanical tensor maps. *Nature*, 404:190–193, 2000
- THOMPSON P.M., MACDONALD D., MEGA M.S., HOLMES C.J., EVANS A.C. & TOGA A.W. Detection and mapping of abnormal brain structure with a probabilistic atlas of cortical surfaces. *J Comput Assist Tomogr*, 21(4):567–581, 1997
- TOGA A.W. & THOMPSON P.M. An Introduction to Brain Warping. In: TOGA A.W. (Herausgeber), *Brain Warping*. Academic Press, San Diego, 1999
- VARGHA-KHADEM F., WATKINS K.E., PRICE C.J., ASHBURNER J., ALCOCK K.J., CONNELLY A., FRACKOWIAK R.S., FRISTON K.J., PEMBREY M.E., MISHKIN M., GADIAN D.G. & PASSINGHAM R.E. Neural basis of an inherited speech and language disorder. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 95(21):12695–12700, 1998
- WOERMANN F.G., FREE S.L., KOEPP M.J., ASHBURNER J. & DUNCAN J.S. Voxel-by-voxel comparison of automatically segmented cerebral gray matter—A rater-independent comparison of structural MRI in patients with epilepsy. *Neuroimage*, 10(4):373–384, 1999

- WORSLEY K.J., EVANS A.C., MARRETT S. & NEELIN P. A three dimensional statistical analysis for CBF activation studies in human brain. *J Cereb Blood Flow Metab*, 12(6):900–918, 1992
- WORSLEY K.J., MACDONALD D., CAO J., SHAFIE K.H. & EVANS A.C. Statistical analysis of cortical surfaces. In: *Proceedings of Second International Conference on Functional Mapping of the Human Brain*, Seite 108. Boston, 1996a
- WORSLEY K.J., MARRETT S., NEELIN P., VANDAL A.C., FRISTON K.J. & EVANS A.C. A Unified Statistical Approach for Determining Significant Signals in Images of Cerebral Activation. *Hum Brain Mapp*, 4:58–73, 1996b
- WRIGHT I.C., MCGUIRE P.K., POLINE J.B., TRAVERE J.M., MURRAY R.M., FRITH C.D., FRACKOWIAK R.S. & FRISTON K.J. A voxel-based method for the statistical analysis of gray and white matter density applied to schizophrenia. *Neuroimage*, 2(4):244–252, 1995
- WRIGHT I.C., RABE-HESKETH S., WOODRUFF P.W.R., DAVID A.S., MURRAY R.M. & BULLMORE E.T. Meta-Analysis of Regional Brain Volumes in Schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 157:16–25, 2000

Anhang

Teile dieser Arbeit wurden veröffentlicht in:

- C. GASER, H.-P. VOLZ, S. KIEBEL, S. RIEHEMANN, H. SAUER. Detecting structural changes in whole brain based on nonlinear deformations - application to schizophrenia research. *Neuroimage*, 10:107–113 (1999).
- C. GASER, S. KIEBEL, S. RIEHEMANN, H.-P. VOLZ, H. SAUER. Statistical analysis of structural changes in whole brain based on nonlinear image registration. In: KENNETH M. HANSON, Herausgeber, *Medical Imaging 1999: Image Processing*, SPIE Band 3661, Seiten 794–801 (1999).
- C. GASER, H.-P. VOLZ, S. KIEBEL, H. SAUER. Methodik und Applikation der deformationsbasierten Morphometrie. In: *Bildverarbeitung für die Medizin 1999*, Springer Verlag, Seiten 392–397 (1999).
- C. GASER, I. NENADIC, B. BUCHSBAUM, E. HAZLETT, M.S. BUCHSBAUM. Deformation-based morphometry and its relation to conventional volumetry of brain lateral ventricles in MRI. *Neuroimage*, 13:1140–1145 (2001).
- C. GASER, I. NENADIC, H.-P. VOLZ, C. BÜCHEL, H. SAUER. Structural Neuroanatomy of "Hearing Voices": A Fronto-temporal Structural Abnormality Associated with Hallucinations in Schizophrenia. eingereicht (2001).
- C. GASER, I. NENADIC, B. BUCHSBAUM, E. HAZLETT, M.M. HAZNEDAR, M.B. FLEISCHMANN, J. PLATHOLI, R. BLOOM, M.S. BUCHSBAUM. Ventricular enlargement in schizophrenia related to volume reduction of the thalamus. eingereicht (2001).
- H.-P. VOLZ, C. GASER, H. SAUER. Supporting evidence for the model of cognitive dysmetria - a structural MRI study using deformation based morphometry. *Schizophrenia Research*, 46:45–56 (2000).

Lebenslauf

Angaben zur Person:

Name: Christian Gaser
Geboren: 07. März 1967 in Jena
Familienstand: verheiratet, 1 Kind

Ausbildung/Tätigkeit:

1973 - 1983 Allgemeinbildende Oberschule in Jena
1983 - 1986 Berufsausbildung mit Abitur in Jena
Abschluß mit Abitur und Facharbeiterbrief als Elektromechaniker
1986 - 1989 Armeedienst
09/89 - 12/94 Studium an der Technischen Universität Chemnitz
Fachbereich Elektrotechnik, Studienrichtung Informationstechnik
09/93 - 03/94 Nebenhörerimmatrikulation and der Technischen Universität Dresden
Studienrichtung Technische Akustik
Studienarbeit bei Prof. E.-G. Woschni (TU Chemnitz) zum Thema "Analyse linearer Netzwerke am Beispiel von Lautsprechersystemen"
04/94 - 12/94 Diplomarbeit bei Prof. H. Witte und Prof. Ch. Fleck (FSU Jena) zum Thema "Untersuchungen zur automatischen Auswertung von HPLC-Chromatogrammen"
12/94 Abschluß des Studiums als Diplom-Ingenieur für Elektrotechnik
01/95 - 04/01 Beschäftigung als wissenschaftlicher Mitarbeiter an der Klinik für Psychiatrie des Klinikums der Friedrich-Schiller-Universität Jena
04/00 - 09/00 Erziehungsurlaub
ab 05/01 Research Fellow, Beth Israel Deaconess Medical Center and Harvard Medical School, Boston (USA)

Forschungsaufenthalte:

02/00 - 03/00 Forschungsaufenthalt an der Mount Sinai School of Medicine in New York (USA) bei Prof. M. S. Buchsbaum
09/00 - 10/00 Forschungsaufenthalt am Beth Israel Deaconess Medical Center and Harvard Medical School in Boston (USA) bei Prof. G. Schlaug

Danksagung

Zum Abschluß möchte ich mich bei allen bedanken, die durch ihre fachliche und persönliche Unterstützung zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben. An erster Stelle gilt mein Dank Prof. Dr. Lutz Jäncke, der mir während der Konzeption und Durchführung der Arbeit größtmögliche Freiheit ließ und mich in jeder Hinsicht unterstützte.

Herzlich bedanken möchte ich mich bei Prof. Dr. Hans-Peter Volz, der meine wissenschaftlichen Tätigkeit von Beginn an begleitet hat. Er gewährte mir den notwendigen wissenschaftlichen Freiraum und unterstützte mich in allen Belangen. Nicht zuletzt verdanke ich ihm die Überlassung der MR-Daten von 160 Patienten und Probanden.

Prof. Dr. Monte S. Buchsbaum möchte ich für die Idee und die Bereitstellung der Daten zur Validierungsstudie danken. Ohne seine beharrlich vorgetragenen Bedenken gegenüber meiner Methode wäre diese Studie nicht möglich gewesen. Ein Teil der Daten wurde mir dankenswerterweise von Dr. Erin Hazlett überlassen. Bradley Buchsbaum gilt mein Dank für die Segmentierung dieser Daten.

Ein großes Dankeschön geht an Igor Nenadic. Seiner Hartnäckigkeit und unermüdlichen Art ist es zu verdanken, daß viele wertvolle Hinweise aus lebhaften Diskussionen nicht nur in diese Arbeit eingeflossen sind.

Die Tätigkeit meiner Ehefrau Elke während des vergangenen Jahres hat zu einem Rollentausch in unserer Familie geführt. In den dabei zwangsläufig auftretenden kritischen Zeiten haben meine Mutter und Schwiegermutter die Betreuung meiner Tochter Paula oft und gerne übernommen und mir in vielen Belangen hilfreich zur Seite gestanden. Dafür möchte ich beiden ganz herzlich danken.

Heinz Rudolf Kunze hat mir durch seine unverwechselbare Art und mit aufmunternden Worten über Tiefpunkte in meiner Arbeit hinweggeholfen.

Der Verbund Klinischer Forschung der Friedrich-Schiller-Universität Jena hat die Studie zu hirnstrukturellen Veränderungen und akustischen Halluzinationen bei schizophrenen Patienten finanziell unterstützt.