Methodik und Applikation der deformationsbasierten Morphometrie

Christian Gaser, Hans-Peter Volz, Stefan Kiebel* und Heinrich Sauer

Klinikum der FSU Jena
Klinik für Psychiatrie
*Klinik für Neurologie
Philosophenweg 3, 07740 Jena
Email: gaser@caesar.med.uni-jena.de

Zusammenfassung. Wir stellen eine neue Methode vor, mit welcher strukturelle Veränderungen im gesamten Gehirn detektiert werden können. Dazu werden Deformationsfelder mittels nichtlinearer Normalisierungsalgorithmen für jedes zu untersuchende Bild ermittelt. Für die Analyse dieser Deformationsfelder stellen wir ein multivariates allgemeines lineares Modell vor, welches eine Vielzahl von Fragstellungen modellieren kann. Wir haben unsere Methode angewendet, um Fragestellungen im Bereich der Schizophrenieforschung zu beantworten. Die Magnetresonanz-Bilder von 85 Schizophrenen und 75 gesunden Kontrollpersonen wurden analysiert, um zu untersuchen, ob die Sensitivität der vorgestellten deformationsbasierten Methode für die Detektion struktureller Unterschiede zwischen diesen beiden Gruppen ausreicht.

Schlüsselwörter: nichtlineare Registrierung, Gehirn, Magnetresonanztomographie, Schizophrenie, Morphometrie

1 Einleitung

Der Großteil der Studien zur Untersuchung struktureller Unterschiede im Gehirn benutzt manuelle oder semiautomatische Segmentierungsmethoden, um *a priori* definierte Regionen abzugrenzen. Die Volumina dieser segmentierten Regionen können dann verglichen werden, um Unterschiede z.B. zwischen einer Patienten- und einer gesunden Kontrollgruppe festzustellen. Dieser interaktive Vorgang ist jedoch nicht nur sehr zeitaufwendig und benutzerabhängig, sondern auch auf eine limitierte Anzahl von Regionen begrenzt.

Wir stellen eine neue Methode vor, welche mittels nichtlinearer Registrierungsalgorithmen strukturelle Veränderungen im gesamten Gehirn detektieren kann. Dazu werden Deformationsfelder für jedes zu untersuchende Gehirn ermittelt und anschließend analysiert.

2 Statistische Analyse von Deformationsfeldern

2.1 Allgemeines lineares Modell

Für die statistische Analyse von Deformationsfeldern stellen wir für jedes Voxel ein multivariates allgemeines lineares Modell auf [1]

$$\underset{(n\,\times\,d)}{Y} = \underset{(n\,\times\,p)}{X}\ \underset{(p\,\times\,d)}{B} + \underset{(n\,\times\,d)}{U}. \tag{1}$$

Dabei stellt Y die Matrix der n unabhängigen Beobachtungen von d Antwortvariablen dar, X enthält $n \times p$ Erklärungsvariablen (die sogenannte "Design-Matrix") und B ist die Matrix der $p \times d$ unbekannten Parameter. Die Fehler U sind unabhängige und normalverteilte (independent and identically distributed – i.i.d.) d-dimensionale Zufallsvariablen mit Mittelwert 0 und der Dispersions-Matrix $\sum$, i.a. $U \overset{i.i.d.}{\sim} N_d(0, \sum)$.

Mit der entsprechenden Spezifizierung der Design-Matrix X können verschiedenste Fragestellungen implementiert werden. Wenn die Spalten von X Indikatorvariablen (Dummy-Variablen) enthalten, sind kategorische (Modellierung von Gruppendifferenzen) oder faktorielle Fragestellungen möglich. Parametrische Fragestellungen können modelliert werden, wenn die Design-Matrix Kovariate enthält, welche die beobachtete Varianz in Y erklären.

Weiterhin ist eine Unterteilung der Design-Matrix in interessierende Effekte und nicht-interessierende Effekte (Confounds) möglich. Um zwischen diesen Effekten zu unterscheiden, teilen wir die Matrizen $X = (X_1, X_2)$ und $B = (B_1, B_2)$. Wir erhalten damit

$$\underset{(n\,\times\,d)}{Y} = \underset{(n\,\times\,p_1)}{X_1}\ \underset{(p_1\,\times\,d)}{B_1} + \underset{(n\,\times\,p_2)}{X_2}\ \underset{(p_2\,\times\,d)}{B_2} + \underset{(n\,\times\,d)}{U}, \tag{2}$$

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 kategorische 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 (Eqn. 1, 2) ist gegeben durch

$$\hat{B} = (X'X)^{-1}X'Y \quad \text{and} \quad \hat{B}_2 = (X_2'X_2)^{-1}X_2'Y. \tag{3}$$

2.2 Inferenz

Um Aussagen über die statistische Inferenz der interessierenden Effekte zu erhalten, testen wir die Null-Hypothese H_0: B_1=0 wie folgt: die Fehlerquadratsumme (SSE) ist gegeben durch die gefitteten Werte von Y

$$SSE = (Y - X\hat{B})'(Y - X\hat{B}), \tag{4}$$

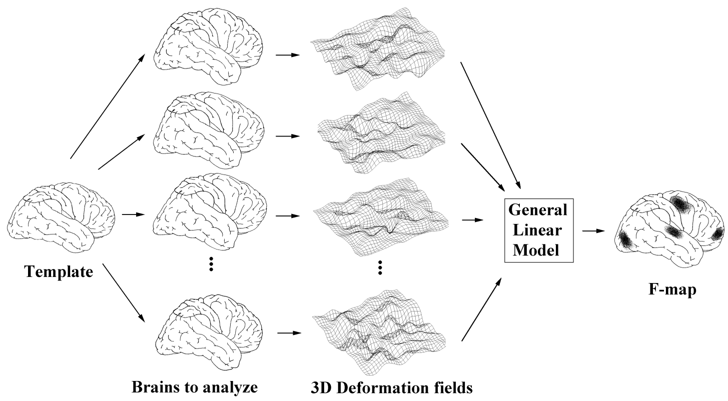

Abb. 1. Dieses Schema beschreibt die Detektion struktureller Veränderungen im Gehirn. Ein Referenzgehirn (Template) wird mittels nichtlinearer Registrierungsalgorithmen auf jedes zu untersuchende Gehirn normalisiert. Das dabei resultierende Deformationsfeld kann mit dem allgemeinen linearen Modell strukturelle Unterschiede im Gehirn charakterisieren.

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

$$SSH = (Y - X_2\hat{B}_2)'(Y - X_2\hat{B}_2). \tag{5}$$

Die Freiheitsgrade für SSH und SSE sind

$$m_H = p_1 \quad \text{und} \quad m_E = n - p_1 - p_2 \tag{6}$$

und die Likelihood-Statistik ergibt Wilks' Λ

$$\Lambda = \frac{|SSE|}{|SSH|}. \tag{7}$$

Da $\mathrm{m}_H = 1$ (einfaktorielle Manova mit zwei Gruppen), können wir Λ in eine T^2-Statistik transformieren

$$T^2 = m_E \frac{1 - \Lambda}{\Lambda}. \tag{8}$$

2.3 Korrektur für multiple Vergleiche

Für hohe Schwellenwerte von T^2/m_E nahe dem globalen Maximum approximiert die erwartete Eulercharakteristik den P-Wert von T^2_{max}/m_E [2]

$$P\left\{\frac{T^2_{max}}{m_E} \geq y\right\} \approx E\{\chi(A_y)\}, \tag{9}$$

wobei $E\{\chi(A_y)\}$ die erwartete Eulercharakteristik der Exkursionsmenge A_y über dem Schwellenwert y darstellt. Sie berechnet sich aus

$$E\{\chi(A_y)\} = \lambda(S)\det(\Lambda^*)^{\frac{1}{2}} p_d(y), \tag{10}$$

dabei ist $\lambda(S)$ die Lebesgue Messung der Suchregion S und

$$\det(\Lambda^*)^{\frac{1}{2}} = (4\log_e 2)^{\frac{d}{2}} \prod_{i=1}^{d} FWHM_i^{-1}. \tag{11}$$

Für den dreidimensionalen Fall d=3 ergibt sich die Dichte der Eulercharakteristik aus

$$p_3(y) = \frac{\pi^{-\frac{3}{2}}\Gamma(\frac{m_E+3}{2})}{\Gamma(\frac{3}{2})\Gamma(\frac{m_E-1}{2})}(1+y)^{-\frac{m_E+3}{2}}\left(y^2 - \frac{5}{m_E-1}y + \frac{2}{(m_E+1)(m_E-1)}\right).$$

2.4 Schätzung der Glätte

Die Glätte (angegeben in FWHM – full width at half maximum) des T^2-Feldes wird unter der Null-Hypothese bestimmt, daß keine nicht-interessierenden Effekte auftreten. Sie wird geschätzt durch die Varianz der diskreten partiellen Ableitungen der normalisierten Residuen-Felder [3]. Unter der Annahme, daß die Glätte der Residuen in jeder Dimension unter der Null-Hypothese gleich ist, kann die Glätteschätzung über alle Dimensionen gemittelt werden.

2.5 Volumenänderung

Mit dem vorgestellten allgemeinen linearen Modell können zwar Aussagen über die Inferenz regionaler Unterschiede getroffen werden, es ist aber nicht möglich zu unterscheiden, ob diese Unterschiede durch eine Volumenvergrößerung oder -verkleinerung hervorgerufen werden. Dafür kann die Divergenz des Verschiebungsvektors u genutzt werden [4]

$$\nabla u = \frac{\delta u_x}{\delta x}(x,y,z) + \frac{\delta u_y}{\delta y}(x,y,z) + \frac{\delta u_z}{\delta z}(x,y,z). \tag{12}$$

Positive Werte von ∇u lassen auf eine Volumenvergrößerung schließen, während negative Werte eine Volumenverkleinerung indizieren.

3 Applikation

Das vorgestellte Modell stellt eine generalisierte Methode dar, mit welcher Deformationsfelder analysiert werden können, die mit Hilfe nichtlinearer Registrierungsmethoden bestimmt werden.

Wir haben die T_1-gewichteten Magnetresonanz-Bilder von 85 Schizophrenen und 75 gesunden Kontrollpersonen analysiert, um zu untersuchen, ob die Sensitivität von niederfrequenten Registrierungsverfahren für die Detektion struktureller Unterschiede zwischen diesen beiden Gruppen ausreicht [5]. Für die

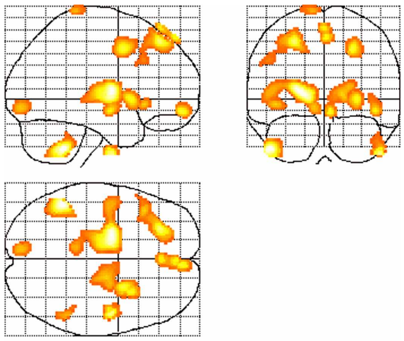

Abb. 2.
Vergleich zwischen 85 Schizophrenen und 75 Kontrollen. Die T^2-Karte ist dargestellt als "maximum intensity projection" in sagittalen, koronaren und transversalen Schichten (p=0.001, k=72 Voxel). Signifikante Unterschiede wurden bilateral gefunden im Thalamus und im Frontal- bzw. Temporalbereich, linkslateral im Gyrus precentralis bzw. lingualis und in beiden Hemisphären des Cerebellums.

Berechnung der Deformationsfelder wurden die Normalisierungsroutinen des Auswerteprogramms SPM98d verwendet [6]. Zuerst wurde eine affine Transformation mit 12 Parametern eingesetzt, um alle Bilder in den Talairach-Raum zu normalisieren. Die nachfolgende nichtlineare Normalisierung basiert auf dem regularisierten Minimierungsprozeß der Abstandsquadrate zwischen den einzelnen Bildern und einem Referenzbild (Template) gleicher Modalität. Dafür wurde eine Linearkombination von $11\times13\times10$ dreidimensionalen Basisfunktionen einer diskreten Kosinustransformation ermittelt. Als Resultat erhält man ein Deformationsfeld für jedes Gehirn mit einem dreidimensionalen Verschiebungsvektor in jedem einzelnen Voxel. Dieser Vektor beschreibt die notwendige Verschiebung dieses Voxels im Referenzgehirn zur entsprechenden Position des zu untersuchenden Gehirns.

Literatur

1. G. A. F. Seber. *Multivariate observations.* John Wiley & Sons, New York, 1984.
2. A. M. Hasofer. Upcrossing of random fields. *Supplement to Advances in Applied Probability*, 10:14–21, 1978.
3. S. Kiebel, J.-B. Poline, A. P. Holmes, K. J. Worsley, R. S. J. Frackowiak, and K. J. Friston. Robust Smoothness Estimation in Statistical Parametric Maps using Residuals from the General Linear Model. In *Proccedings of Second International Conference on Functional Mapping of the Human Brain*, page 69, Boston, 1996.
4. J.-P. Thirion and G. Calmon. Deformation Analysis to Detect and Quantify Active Lesions in 3D Medical Image Sequences. Technical Report 3101, Inria, February 1997.
5. C. Gaser, H.-P. Volz, S. Kiebel, S. Riehemann, and H. Sauer. Detecting Structural Changes in Whole Brain Based on Nonlinear Deformations – Application to Schizophrenia Research. *J Neurosci*, submitted, 1998.
6. J. Ashburner and K.J. Friston. Nonlinear Spatial Normalization using Basis Functions. *Hum Brain Mapp*, submitted, 1998.