

Vorverarbeitungsverfahren zur morphometrischen Hirnanalyse und  
Qualitätssicherung von strukturellen Magnetresonanzbildern

---

Preprocessing Methods for Morphometric Brain Analysis and  
Quality Assurance of Structural Magnetic Resonance Images

von  
Dipl. Inf. Robert Dahnke

Dissertation zur Erlangung des  
akademischen Grades Doktor-Ingenieur (Dr.-Ing.)

Eingereicht am 1. Juni 2018  
Verteidigt am 18. Dezember 2018 an der  
Fakultät für Informatik und Automatisierung  
der Technische Universität Ilmenau

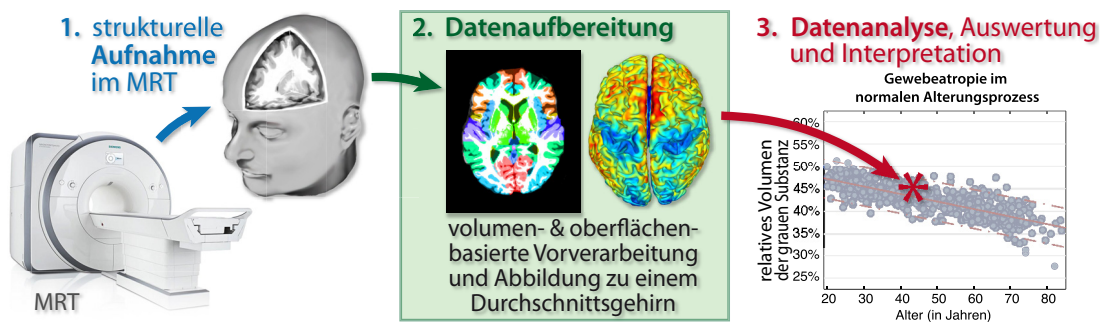
Diese Arbeit wurde betreut durch  
Prof. Dr. Jens Haueisen  
TU Ilmenau  
Prof. Dr. Christian Gaser  
Universitätsklinikum Jena

Externer Gutachter  
Prof. Dr. Martin Reuter  
DZNE Bonn



# Kurzbeschreibung

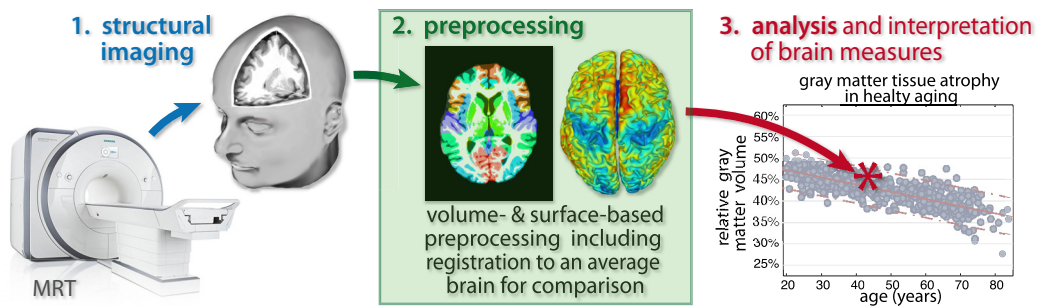
Gegenstand der Dissertation ist die Neuentwicklung und Validierung von Verfahren zur Aufbereitung von anatomischen Daten, die mittels Magnetresonanztomographie gewonnen wurden. Ziel ist dabei die Erfassung von morphometrischen Kennwerten zur Beschreibung der Struktur und Form des Gehirns, wie beispielsweise Volumen, Fläche, Dicke oder Faltung der Großhirnrinde. Die Kennwerte erlauben sowohl die Erforschung individueller gesunder und pathologischer Entwicklung als auch der evolutionären Anpassung des Gehirns. Die zur Datenanalyse notwendige Vorverarbeitung beinhaltet dabei die Angleichung von Bildeigenschaften und individueller Anatomie (Abbildung 1). Die fortlaufende Weiterentwicklung der Scanner- und Rechentechnik ermöglicht eine zunehmend genauere Bildgebung, erfordert aber die kontinuierliche Anpassung existierender Verfahren. Die Schwerpunkte dieser Dissertation lagen in der Entwicklung neuer Verfahren zur (i) Klassifikation der Hirngewebe (Segmentierung), (ii) räumlichen Abbildung des individuellen Gehirns auf ein Durchschnittsgehirn (Registrierung), (iii) Bestimmung der Dicke der Großhirnrinde und Rekonstruktion einer repräsentativen Oberfläche und (iv) Qualitätssicherung der Eingangsdaten. Die Segmentierung gleicht die Bildeigenschaften unterschiedlicher Protokolle an, während die Registrierung anatomische Merkmale normalisiert und so den Vergleich verschiedener Gehirne ermöglicht. Die Rekonstruktion von Oberflächen erlaubt wiederum die Gewinnung einer Vielzahl weiterer morphometrischer Maße zur spezifischen Charakterisierung des Gehirns und seiner Entwicklung. Anhand von simulierten und realen Daten wird die Validität der neuen Methoden belegt und mit anderen Ansätzen verglichen. Die Verfahren sind Bestandteil der *Computational Anatomy Toolbox* (CAT; <http://dbm.neuro.uni-jena.de/cat>), deren Schwerpunkt die Vorverarbeitung von strukturellen Daten ist und die Teil des *statistical parametric mapping* (SPM) Softwarepaketes in MATLAB ist.



*Abbildung 1:* Die vorliegende Dissertation beschreibt die Entwicklung und Validierung neuer Verfahren zur Datenaufbereitung und Qualitätssicherung struktureller MRT-Daten. Die Datenaufbereitung normalisiert die Eigenschaften der akquirierten Bilder als auch der individuellen Anatomie, damit die hierbei gewonnenen morphometrischen Kennwerte, wie die Dicke oder Faltung der Hirnrinde, analysiert und interpretiert werden können.

# Abstract

This Ph.D. thesis focuses on the development, optimization and validation of preprocessing methods of structural magnetic resonance images of the brain. The preprocessing describes the creation of morphometric data that support a statistical analysis of brain anatomy (Figure 2). Image interferences have to be removed to allow a tissue classification (segmentation). In order to compare different subjects a spatial normalization to an average-shaped brain (template) is required, where atlas maps allow identification of specific brain structures and regions of interest. Beside the analysis in a voxel-grid, the cortex can be represented by surfaces that allow further measures such as the cortical thickness or folding. The derived brain features (such as volume, area, and thickness) permit the individual study of normal and pathological development during the lifespan but also of the evolutionary adaption of the brain. The ongoing progress of imaging and computing technology demands continuous enhancement of preprocessing tools but also facilitates the exploration of novel approaches and models. The basis of this thesis is the development of a method that uses a tissue segmentation to estimate the cortical thickness and the central surface in one integrated step. Further essential improvements of surface reconstruction algorithms were achieved by specific refinement of processing steps such as (i) the classification of brain tissue (segmentation), (ii) the spatial mapping of the individual brain to an average brain (registration), (iii) determining the thickness of the cerebral cortex and reconstructing a representative surface and (iv) the quality assurance of input data. The validity of the new methods is proven and compared with other approaches by simulated and real data. The procedures are part of the *Computational Anatomy Toolbox* (CAT; <http://dbm.neuro.uni-jena.de/cat>), which focuses on the preprocessing of structural data and is part of the *statistical parametric mapping* (SPM) software package in MATLAB.



*Figure 2:* This dissertation describes the development and validation of new methods for data preprocessing and quality assurance of structural MRI data. The preprocessing normalizes the properties of the acquired images as well as the individual anatomy, so that the resulting morphometric parameters, such as the thickness or folding of the cerebral cortex, can be analyzed and interpreted.

# Vorwort

Nach langjährigem Doktorat im Bereich *Neuroimaging* kommen die verschiedenen Teilprojekte, die im Laufe der Zeit entstanden sind, langsam zu einem gemeinsamen Abschluss und vereinen sich in der *Computational Anatomy Toolbox (CAT)*. Ausgangspunkt meiner Arbeit war eine Stelle als wissenschaftliche Hilfskraft in der Arbeitsgruppe von Prof. Ralf Schlosser, wo ich mich mit der Automatisierung der Datenauswertung von *Magnetresonanztomographie (MRT)*-Daten mit Hilfe der *SPM*-Software beschäftigt habe.

Im April 2007 erhielt ich durch Prof. Christian Gaser, der gerade seine Forschungsgruppe aufbaute, mein Diplomarbeitsthema *Anwendung von Segmentierungsverfahren zur Beschreibung der Lamina IV der menschlichen Großhirnrinde*. Die Arbeit zielte auf die Implementierung des *Laplace*-Ansatzes zur Bestimmung der Dicke der Großhirnrinde. Da dessen kritischsten Aspekte in der zu Grunde liegenden Publikation unerwähnt blieben, konnten die theoretischen Vorteile praktisch nur partiell erreicht werden und eine einfache euklidische Abstandsmetrik erwies sich insgesamt als genauer und stabiler. Im Anschluss an die Diplomarbeit wurden verschiedene neue Verfahren entwickelt, die auch in schwierigen Bereichen robust und akkurat arbeiten. Da die Rekonstruktionqualität der Hirnoberfläche unmittelbar auf der Gewebeklassifikation aufbaut, wurden einige Probleme durch vorhergehende Arbeitsschritte verursacht. Zu Gegenständen meiner Forschung ergab sich daraus (i) die Extraktion des Gehirns, (ii) die Korrektur von Inhomogenitäten und (iii) Schichtartefakten, (iv) die Klassifikation von Hirnregionen und (v) Hirngewebe, sowie (vi) die räumliche Registrierung. Zur Beschreibung der Hirnoberfläche wurden eine Reihe weiterer neuer Metriken zur Beschreibung der Dicke anderer Gewebeklassen und der Hirnfaltung entwickelt, deren Validierung und Evaluation in der inzwischen vollständig verfügbaren Oberflächenpipeline von *CAT* möglich ist.

Ein wesentlicher Aspekt der Arbeit der *Structural Brain Imaging Group* von Prof. Christian Gaser liegt in der Entwicklung praxistauglicher Verfahren, die

sowohl bei hoher aber auch geringer Bildqualität zuverlässig und exakt arbeiten. Der Validierungs- und Testaufwand erwies sich dabei als deutlich höher als ursprünglich angenommen und erforderte die Kombination von simulierten und realen Daten. Bei den Studien von Dr. Gabriel Ziegler, zeigte sich die Bedeutung konsistenter Datenbanken und die Schwierigkeit der Beurteilung der Daten- und Verarbeitungsqualität großer Datenmengen durch den Anwender. Die Entwicklung von Qualitätsmaßen wurde deshalb ein weiterer Forschungsschwerpunkt und im Rahmen des NISALS- und SOPHIA-Projektes unter Dr. Julian Großkreutz weiter ausgebaut.

Die MRT erlaubt aber nicht nur die Erforschung des menschlichen Gehirns. Tiere bieten durch einfachere Hirnstrukturen mit geringeren Variationen und oftmals umweltspezifischen Anpassungen einen interessanten Forschungsaspekt. Für die Forschung von Dr. Daniel Mietchen entstanden Anfang 2011 verschiedene Programme zur semi-automatischen Vorverarbeitung verschiedener Primaten. Die anatomischen Besonderheiten und die geringe Datenqualität ließen zu diesem Zeitpunkt allerdings nur unbefriedigende Resultate zu, die erst im Laufe der Entwicklung der CAT Software gelöst werden konnten.

Die vorliegende Dissertation beschäftigt sich mit den drei Hauptaspekten meiner Forschung: der Dicke- und Oberflächenbestimmung, der Gewebeklassifikation und der Erfassung der Bildqualität. Die hier beschriebenen Verfahren sind vollständig in CAT integriert und öffentlich verfügbar. Das eigenständig entwickelte Rekonstruktionsverfahren wurde 2012 publiziert, die Qualitätsmaße befinden sich im Review und die Publikation der neuen Segmentierung ist in Arbeit.

Für die Zukunft ist die Integration und Evaluation weiterer in der Promotion neu entwickelter Oberflächenmetriken, die Layer-spezifische Verfeinerung der Oberflächenrekonstruktion für hochaufgeloste MRT-Daten und die Erweiterung der Oberflächenrekonstruktion für das Kleinhirn geplant. Ferner steht der Ausbau von CAT für andere Spezies in Zusammenarbeit mit Prof. Simon Eickhoff und Prof. Peter Nathanielsz im Blickpunkt. Bei der Methodenvalidierung wäre die Überarbeitung und Erweiterung des *Brain-Web-Phantom* (BWP) wünschenswert, bei dem der Grad der anatomischen Details des Goldstandards und die Integration dynamischer Dicke- und Alterungsmodelle wichtig für eine klinische Nutzung waren.



# Danksagung

Für meine Doktorarbeit möchte ich mich bei vielen Menschen herzlich bedanken. Ein besonderer Dank geht an meinen Doktorvater Prof. Christian Gaser, der mir die Freiheit ließ, neue Dinge zu entdecken und dabei darauf achtete, die anderen Ziele nicht aus den Augen zu verlieren. Dank geht auch an Prof. Jens Haueisen, der mich an seinem Lehrstuhl aufgenommen hat und Verschiebungen der Promotion durch die aufwendigen Arbeiten an der CAT Software geduldig hinnahm. Gedankt sei auch Prof. Otto Witte und Dr. Julian Großkreutz, die bei der Sicherung der Promotionsstelle mitwirkten.

Weiterhin möchte ich meinen Kollegen danken, angefangen bei Dr. Gerd Wagner und Dr. Katrin Koch mit denen meine wissenschaftliche Laufbahn begann. Die Zusammenarbeit mit Dr. Gianluca Mingoia, Dr. Raka Maitra, Dr. Daniel Mietchen, Dr. Rachel Yotter und Dr. Katja Franke bildete eine wichtige Bereicherung für die Arbeit und nette Gesprächsrunden bei den Koch-, Grill- und Margaritaabenden. Für seinen fachlichen Rat bei Bildgebung und Rechner-technik möchte ich mich herzlich bei Dr. Daniel Gullmar bedanken. Ganz besonders sei Dr. Gabriel Ziegler für die spannenden Projekte und neuen Sichtweisen gedankt, die besonders bei Dienstreisen neue Welten eröffneten.

Spezieller Dank geht an meine Freunde, im besonderen an Jana Leitel, Karoline Henkel, Dr. Johannes Hartung, Dr. Holger Babovsky und Dr. Alexander Thekale für das Lektorat und die vielen aufmunternden Worte, ein großes Maß an Geduld und Toleranz, absurde Diskussionsbeiträge um den Warp-Antrieb und nicht zuletzt die schönen Stunden abseits der Wissenschaft.

Natürlich wäre das alles nicht ohne die langjährige Unterstützung meiner Familie, insbesondere meiner Mom und meinen Großeltern, möglich gewesen, die mich durch Abitur, Studium und das Doktorat begleitet haben. Auch meinem Vater, seiner Frau Steffi, meinen Geschwistern und meinen Schweriner Großcousinen sei gedankt, die frischen Wind und etwas Ostseesand zu dieser Arbeit beisteuerten.



# Erklärung

Ich versichere, dass ich die vorliegende Arbeit ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Die aus anderen Quellen direkt oder indirekt übernommenen Daten und Konzepte sind unter Angabe der Quellen gekennzeichnet. Weitere Personen waren an der inhaltlich-materiellen Erstellung der vorliegenden Arbeit nicht beteiligt. Insbesondere habe ich hierfür nicht die entgeltliche Hilfe von Vermittlungs- bzw. Beratungsdiensten (Promotionsberater oder anderen Personen) in Anspruch genommen. Niemand hat von mir unmittelbar oder mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit den Inhalten der vorliegenden Dissertation stehen. Die Arbeit wurde bisher weder im Inland, noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer Prüfungsbehörde vorgelegt. Ich bin darauf hingewiesen worden, dass die Unrichtigkeit der vorstehenden Erklärung als Täuschungsversuch angesehen wird und den erfolglosen Abbruch des Promotionsverfahrens zur Folge hat.

Robert Dahnke  
Jena, den



# Anmerkungen

Die hier vorgestellten Verfahren wurden von 2008 bis 2018 in MATLAB, C und C++ entwickelt und stehen im Rahmen der GPL<sup>1</sup> in der Computational Anatomy Toolbox (CAT)<sup>2</sup> zur freien Verfügung. CAT ist Bestandteil der SPM-Software<sup>3</sup> mit dem Fokus der strukturellen Analyse des Gehirns und wird von der *Structural Brain Mapping Group* unter Leitung von Prof. Christian Gaser am Universitätsklinikum Jena entwickelt<sup>4</sup>. SPM ist eine MATLAB-Toolbox zur statistischen Analyse von MRT-, EEG- und MEG-Daten des Gehirns.

Die Promotion wurde über das BMBF-Projekt<sup>5</sup> 01EV0709, das SOPHIA-Projekt und Haushaltsmittel der Neurologie und Psychiatrie des Universitätsklinikum Jena finanziert. Für die Entwicklung und Tests wurde eine Reihe öffentlich verfügbarer Datenbanken, wie AIBLE, ADNI, ADHD200, INDI, IXI, NIHNBD, NKI, NISALS, OASIS und PPMI genutzt und durch eigene Datensätze ergänzt.

Diese Arbeit wurde mit L<sup>A</sup>T<sub>E</sub>X erstellt und enthält am Ende ein mehrseitiges Glossar mit kurzen Erklärungen wichtiger Abkürzungen und Begriffe, die im Text blau unterlegt und verlinkt sind. Die bei der Erstellung des Glossars genutzten deutsch- und englischsprachigen Artikel der Wikipedia aus dem Frühjahr 2018 sind jeweils durch Links referenziert. Darüber hinaus sind die Erstautorpublikation im Anhang zu finden.

---

<sup>1</sup> GPL (*General Public License*) Webseite: <http://www.gnu.org/licenses/gpl.html>

<sup>2</sup> CAT Webseite: <http://dbm.neuro.uni-jena.de/cat>

<sup>3</sup> SPM (*statistical parametric mapping*) Webseite: <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm>

<sup>4</sup> *Structural Brain Mapping Group* Webseite: <http://dbm.neuro.uni-jena.de>

<sup>5</sup> BMBF (Bundesministerium für Bildung und Forschung) Webseite: <http://www.bmbf.de>



# Inhaltsverzeichnis

<b>Kurzbeschreibung</b>	<b>i</b>
<b>Abstract</b>	<b>iii</b>
<b>Vorwort</b>	<b>v</b>
<b>Danksagung</b>	<b>vii</b>
<b>Erklärung</b>	<b>ix</b>
<b>Anmerkungen</b>	<b>xi</b>
Abkürzungsverzeichnis . . . . .	xvii
<b>1 Einleitung</b>	<b>1</b>
1.1 Historischer Abriss . . . . .	1
1.2 Anatomie des Gehirns . . . . .	3
1.3 Bildgebungstechniken und Datenverarbeitung . . . . .	7
1.4 Morphometrie . . . . .	9
1.5 Validierung und Evaluierung . . . . .	9
1.6 Aufbau der Arbeit . . . . .	10
<b>2 Grundlagen und Stand der Technik</b>	<b>11</b>
2.1 Allgemeine Bildverarbeitungsverfahren . . . . .	12
2.1.1 Histogramm, Schwellwerte und Masken . . . . .	12
2.1.2 Weichzeichnen . . . . .	13
2.1.3 Kantenerkennung . . . . .	13
2.1.4 Morphologische Operationen . . . . .	14
2.1.5 Regionswachstum . . . . .	14
2.1.6 <i>Graph-Cut</i> . . . . .	15
2.1.7 Abstandsoperationen . . . . .	16
2.1.8 Markieren von Strukturen . . . . .	17
2.1.9 Wasserscheidentransformation . . . . .	17
2.1.10 <i>Marching-Cubes</i> und Isooberflächen . . . . .	18

2.1.11	Deformationsalgorithmen . . . . .	18
2.1.12	Markow-Netzwerke . . . . .	19
2.1.13	Nichtlokale Mittelung . . . . .	19
2.1.14	Bibliotheksverfahren . . . . .	20
2.1.15	Skelettieren, Ausdünnen, Median- und Zentrallinienverfahren . . . . .	21
2.2	Spezialverfahren der Datenvorverarbeitung . . . . .	22
2.2.1	Überblick . . . . .	22
2.2.2	Affine Registrierung . . . . .	23
2.2.3	Korrektur von hochfrequenten Bildstörungen . . . . .	24
2.2.4	Korrektur von tieffrequenten Bildstörungen . . . . .	26
2.2.5	Extraktion des Gehirns . . . . .	27
2.2.6	Klassifikation der Hirngewebe . . . . .	29
2.2.7	Registrierung - räumliche Normalisierung . . . . .	31
2.2.8	Klassifikation von Hirnregionen . . . . .	33
2.2.9	Oberflächenrekonstruktion, Topologiekorrektur und sphärische Projektion . . . . .	34
2.2.10	Bestimmung der kortikalen Dicke . . . . .	36
2.2.11	Beschreibung der kortikalen Faltung . . . . .	38
2.3	Validierungsverfahren . . . . .	40
2.3.1	Validierung durch digitaler Phantome . . . . .	41
2.3.2	Validierung durch physische Phantome . . . . .	41
2.3.3	Evaluation durch reale Daten . . . . .	42
2.4	Zusammenfassung . . . . .	44
<b>3</b>	<b>Validierung von Oberflächen und Dicke</b>	<b>45</b>
3.1	Einleitung . . . . .	46
3.2	Kugelphantom . . . . .	47
3.3	Gehirnphantom . . . . .	49
3.4	Resultate . . . . .	51
3.5	Diskussion . . . . .	52
3.6	Ausblick . . . . .	54
3.7	Zusammenfassung . . . . .	54
<b>4</b>	<b>Oberflächen- und Dickebestimmung</b>	<b>55</b>
4.1	Einleitung . . . . .	56
4.2	Methoden . . . . .	56
4.2.1	Segmentierung . . . . .	58
4.2.2	Abstandsbestimmung . . . . .	59
4.2.3	Projektionsbasierter Ansatz . . . . .	60
4.2.4	Optimierter Laplace-Ansatz . . . . .	65



4.2.5	Oberflächenerzeugung . . . . .	68
4.2.6	Testdaten . . . . .	69
4.3	Resultate . . . . .	71
4.3.1	Kugelphantom . . . . .	71
4.3.2	Gehirnphantom . . . . .	73
4.3.3	Brain-Web-Phantom . . . . .	74
4.3.4	Test-Retest . . . . .	76
4.3.5	Rechenaufwand . . . . .	77
4.4	Diskussion . . . . .	77
4.5	Ausblick . . . . .	79
4.6	Zusammenfassung . . . . .	80
<b>5</b>	<b>Voxelbasierte Vorverarbeitung in CAT</b>	<b>81</b>
5.1	Einleitung . . . . .	82
5.2	Methoden . . . . .	85
5.2.1	Konzept . . . . .	85
5.2.2	Gesamtverfahren . . . . .	86
5.2.3	Verfahren im Detail . . . . .	90
5.2.4	CAT-Verarbeitung von SPM-Segmentierungen . . . . .	103
5.2.5	Validierung . . . . .	104
5.3	Resultate . . . . .	106
5.3.1	Verfahrens- und Versionsvergleich . . . . .	107
5.3.2	Parametervergleich . . . . .	111
5.3.3	Registrierung . . . . .	114
5.3.4	Laufzeit . . . . .	115
5.4	Diskussion . . . . .	116
5.4.1	Methoden- und Versionsvergleich . . . . .	117
5.4.2	Parametervergleich . . . . .	117
5.4.3	Auswertung der Teilverfahren . . . . .	117
5.4.4	Weiterentwicklung der Segmentierung . . . . .	120
5.4.5	Verarbeitungskontrollparameter und Verarbeitungsqualitätsmaße . . . . .	121
5.4.6	Verbesserung des Validerungskonzepts . . . . .	121
5.5	Zusammenfassung . . . . .	122
<b>6</b>	<b>Qualitätssicherung</b>	<b>123</b>
6.1	Einleitung . . . . .	123
6.2	Vorverarbeitungsbasierte Qualitätsmaße . . . . .	127
6.2.1	Hintergrund . . . . .	127
6.2.2	Definition von Qualitätsmaßen . . . . .	128
6.2.3	Verknüpfen von Qualitätsmaßen . . . . .	135

6.2.4	Ausreißererkenung . . . . .	137
6.2.5	Validierung und Evaluation . . . . .	137
6.3	Resultate . . . . .	142
6.3.1	Validierung anhand des BWP . . . . .	142
6.3.2	Evaluation anhand echter MRT-Datensätze . . . . .	143
6.3.3	Validierung anhand der Expertenbewertung . . . . .	144
6.3.4	Datenqualität großer MRT-Projekte . . . . .	144
6.3.5	Einfluss der Bildqualität auf die Datenanalyse . . . . .	147
6.3.6	Test-Retest . . . . .	147
6.4	Diskussion . . . . .	148
6.4.1	Segmentierungsbasierte Qualitätssicherung . . . . .	149
6.4.2	Validierung der Qualitätsratings . . . . .	151
6.4.3	Retrospektive Qualitätssicherung . . . . .	152
6.4.4	Kosten-Nutzen-Verhältnis . . . . .	152
6.4.5	Ausblick . . . . .	153
6.5	Zusammenfassung . . . . .	153
<b>7</b>	<b>Zusammenfassende Diskussion und Ausblick</b>	<b>155</b>
7.1	Vorverarbeitungsverfahren . . . . .	157
7.2	Verfahrensvalidierung . . . . .	158
7.3	Bild- und Verarbeitungsqualität . . . . .	161
7.4	Analyse nicht-humaner MRT-Daten . . . . .	162
7.5	Weiterentwicklungen der CAT-Software . . . . .	163
7.6	Gesellschaftliche und wirtschaftliche Anwendbarkeit und Nutzen . . . . .	164
<b>8</b>	<b>Zusammenfassung</b>	<b>167</b>
<b>9</b>	<b>Glossar und Verzeichnisse</b>	<b>169</b>
	Glossar . . . . .	169
	Abbildungsverzeichnis . . . . .	197
	Tabellenverzeichnis . . . . .	200
	Literaturverzeichnis . . . . .	232
<b>A</b>	<b>Zusatzabbildungen</b>	<b>233</b>
<b>B</b>	<b>Fachzeitschriften und Buchpublikationen</b>	<b>241</b>
<b>C</b>	<b>Posterbeiträge</b>	<b>277</b>

## Abkürzungsverzeichnis

$T_1$	Langsrelaxation
$T_2$	Querrelaxation
<b>ABIDE</b>	<i>Autism Brain Imaging Data Exchange</i>
<b>AC</b>	<i>Anteriore Commissura</i>
<b>ADHD200</b>	<i>Attention Deficit Hyperactivity Disorder 200</i>
<b>ADHS</b>	AufmerksamkeitsDefizit-/Hyperaktivitätsstörung
<b>ADNI</b>	<i>Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative</i>
<b>AD</b>	Alzheimer Demenz
<b>ALS</b>	Amyotrophe Lateralsklerose
<b>ALVIN</b>	<i>Automatic Lateral Ventricle Delineation</i>
<b>AMAP</b>	<i>Adaptive Maximum A posteriori Probability</i>
<b>ANOVA</b>	<i>ANalysis Of VAriance</i>
<b>APP</b>	<i>Affine PreProcessing</i>
<b>ASD</b>	<i>Autism Spectrum Disorders</i>
<b>ASP</b>	<i>Anatomic Segmentation using Proximity</i>
<b>AUC</b>	<i>Area Under Curve</i>
<b>BOLD</b>	<i>Blood Oxygenation Level Dependency</i>
<b>BWP</b>	<i>Brain-Web-Phantom</i>
<b>CARET</b>	<i>Computerized Anatomical Reconstruction and Editing Toolkit</i>
<b>CAT</b>	<i>Computational Anatomy Toolbox</i>
<b>CBS</b>	<i>Cognitive and Brain Sciences</i>
<b>CJV</b>	<i>Coefficient of Joint Variation</i>
<b>CLASP</b>	<i>Constrained Laplacian Anatomic Segmentation using Proximity</i>
<b>CRUISE</b>	<i>cortical reconstruction using implicit surface evolution</i>
<b>CSF</b>	CerebroSpinale Flüssigkeit
<b>CS</b>	<i>Central Surface</i>
<b>CT</b>	Computertomographie
<b>DBM</b>	DeformationsBasierte Morphometrie
<b>DICOM</b>	<i>Digital Imaging and Communications in Medicine</i>
<b>Dartel</b>	<i>Diffeomorphic Anatomical Registration Through Exponentiated Lie Algebra</i>
<b>EEG</b>	Elektroenzephalografie
<b>EM</b>	<i>Expectation Maximization</i>
<b>FCP</b>	<i>1000 Functional Connectomes Project</i>
<b>FLASH</b>	<i>Fast Low-Angle SHot</i>
<b>FSL</b>	<i>FMRTB Software Library</i>
<b>GCUT</b>	<i>Graph-CUT</i>
<b>GE</b>	<i>General Electric</i>
<b>GIFTI</b>	<i>Geometry Format under the neuroimaging InFormatics Technology initiative</i>

GI	GyrifizierungsIndex
GMM	<i>Gaussian Mixture Model</i>
GRAPPA	<i>GeneRALized Autocalibrating Partially Parallel Acquisitions</i>
GS	Graue Substanz
GUI	<i>Graphical User Interface</i>
HC	<i>Healthy Control</i>
IBSR	<i>Internet Brain Segmentation Repository</i>
ICR	<i>Inhomogeneity-to-Contrast Ratio</i>
INDI	<i>International Neuroimaging Data-Sharing Initiative</i>
IQR	<i>Image Quality Rating</i>
IS	<i>Inner Surface</i>
IXI	<i>Information eXtraction from Images</i>
LAS	<i>Local Adaptive Segmentation</i>
MAP	<i>Maximum A posteriori Probability</i>
MATLAB	<i>MATrix LABoratory</i>
MCI	<i>Mild Cognitive Impairment</i>
MEG	MagnetoEnzephalografie
MIPAV	<i>Medical Image Processing Analysis and Visualization</i>
ML	<i>Maximum Likelihood</i>
MPRAGE	<i>Magnetization-Prepared 180 degrees RADio-frequency pulses and rapid Gradient-Echo</i>
MRF	<i>Markov Random Field</i>
MRS	MagnetResonanzSpektroskopie
MRT	Magnetresonanztomographie
MS	Multiple Sklerose
MT	<i>Magnetization Transfer</i>
NCR	<i>Noise-to-Contrast Ratio</i>
NIFTI	<i>Neuroimaging InFormatics Technology Initiative</i>
NIHNBD	<i>National Institutes of Health - Normal Brain Development</i>
NISALS	<i>NeuroImaging Society Amyotrophic Lateral Sclerosis</i>
NKI	<i>Nathan Kline Institute</i>
NLM	<i>Non-Local Means</i>
OASIS	<i>Open Access Series of Imaging Studies</i>
ORNLM	<i>Optimized Rician Non-Local Means</i>
OS	<i>Outer Surface</i>
PBT	<i>Projection-Based Thickness</i>
PCC	<i>Pearson Correlation Coefficients</i>
PDE	<i>Partial Differential Equation</i>
PD	ProtonenDichte
PD	<i>Statistical Parametric Mapping</i>
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PH	<i>PHilips</i>

PK	Parkinson Krankheit
PPMI	<i>Parkinson's Progression Markers Initiative</i>
PQR	<i>Preprocessing Quality Rating</i>
PVE	PartialVolumenEffekt
QM	QualitätsMaß
QR	QualitätsRating
QS	QualitätsSicherung
RBM	RegionsBasierte Morphometrie
RESM	<i>mean resolution</i>
RESV	<i>volumetric resolution</i>
RES	<i>root-mean-square resolution</i>
RMSE	<i>Root-Mean-Square Error</i>
RMS	<i>Root-Mean-Square</i>
ROC	<i>Receiver Operating Characteristic</i>
SANLM	<i>Spatial Adaptive non-Local Means</i>
SBM	<i>Surface-Based morphometry</i>
SCC	<i>Spearman Correlation Coefficient</i>
SENSE	<i>SENSitivity Encoding</i>
SI	<i>SIEMENS</i>
SMASH	<i>siMultaneous Acquisition of Spatial Harmonics</i>
SNR	<i>Signal-to-Noise Ratio</i>
SOPHIA	<i>Sampling and biomarker OPTimization and Harmonization in ALS and other motor neuron diseases</i>
STAPLE	<i>Simultaneous Truth and Performance Level Estimation</i>
SVE	<i>Segmentation Validation Engine</i>
TOADS	<i>Topology-preserving, Anatomy-driven Segmentation</i>
TPM	<i>Tissue Probability Map</i>
VBM	VoxelBasierte Morphometrie
VBQ	VoxelBasierte Quantifizierung
WMH	<i>White Matter Hyperintensity</i>
WS	Weißer Substanz
XML	<i>Extensible Markup Language</i>
bspw.	beispielsweise
bzw.	beziehungsweise
dMRT	diffusionsgewichtete MagnetResonanzTomographie
fMRT	funktionelle MagnetResonanzTomographie
ggf.	gegebenenfalls
pp(s)	<i>percentage point(s)</i>
rGMV	<i>relative Gray Matter Volume</i>
rp(s)	<i>rating point(s)</i>
sMRT	strukturelle MagnetResonanzTomographie
usw.	und so weiter
z. B.	zum Beispiel



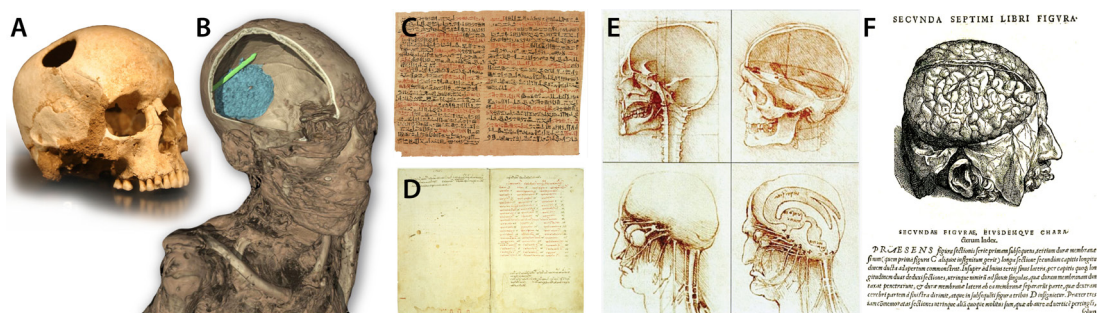
# Kapitel 1

## Einleitung

### 1.1 Historischer Abriss

Seit Anbeginn der Zeit beschäftigt den Mensch die Frage ob sein Geist bzw. Bewusstsein seine körperliche Existenz überdauern kann. Die Umstände frühzeitlicher Operationen am Schadel<sup>1</sup> sind bis heute nicht vollständig aufgeklärt. Auch Bestattungsbräuche, wie das Einbalsamieren/Mumifizieren der Toten im alten Ägypten, belegen erste Kenntnisse über die anatomische Struktur, nicht aber der Funktion des Gehirns. So waren viele innere Organe für das jenseitige Leben bedeutsam und wurden in sogenannten *Kanopen* bestattet. Das über die Nase entfernte Gehirn zahlte aber nicht dazu (Abbildung 1.1 B; Volke, 1993). In der Antike hingegen wurde

<sup>1</sup> Kopfoperationen in der Steinzeit, Bild der Wissenschaft vom 1.9.1997: <https://www.wissenschaft.de/allgemein/kopfooperationen-in-der-steinzeit>

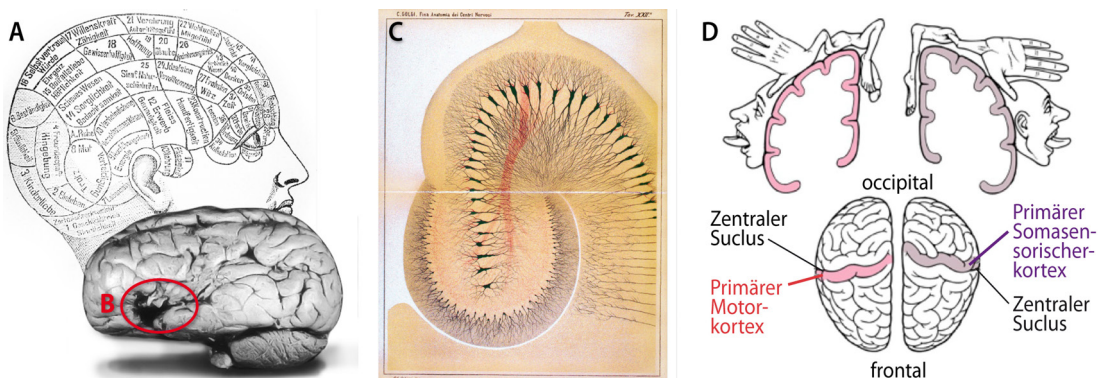


A - Rama, CC BY-SA 3.0 fr, <https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=1209684> ; B - The trustees of the British museum  
C - Edwin Smith Papyrus, Recto Column 7 (left) and Column 6 (right), containing Cases 12-20; D - Hippokrates von Kos (ca. 460-370 v.Chr.),  
Corpus Hippocraticum: De morbo sacro; E - Leonardo da Vinci (1452-1519); F - Andreas Vesalius (1514-1564)

*Abbildung 1.1:* Die erstmalige Erfassung der makroskopischen Hirnstruktur ist durch verschiedene historische Belege dokumentiert, wie etwa die frühzeitliche Operationen am Schadel (A), die Extraktion des Gehirns bei der Mumifizierung im alten Ägypten (B & C), textliche Überlieferungen der Antike (C) und detaillierte Darstellungen der Renaissance (D & E).

die Rolle des Gehirns, als zentrales Organ für Denken und Fühlen, bereits teilweise erkannt<sup>2</sup>. Während die Lehren im byzantinischen/arabischen Kulturraum weiter gepflegt und weiterentwickelt wurden (Haddad, 1986), gingen die Erkenntnisse in Europa über die Jahrhunderte verloren und ruckten erst mit der Renaissance zurück ins Bewusstsein. Anatomische Zeichnungen von Leonardo da Vinci und Andreas Vesalius im 15. Jh. dokumentieren erstmals auch die visuelle Erfassung des Gehirns (Abbildung 1.1 E & F). Mit wachsendem Fortschritt in der Medizin und dem aufkeimenden Interesse an Heilung und der Therapie psychischer Störungen begann die systematische Erforschung des Gehirns im 19. Jh. (Breidbach, 1997). Die Erforschung von schweren Funktionsstörungen durch Autopsie erlaubte eine erste regionale Zuordnung von Hirnfunktionen, wie Sprachproduktion (Broca-Areal in Abbildung 1.2 B; Broca, 1861) und Sprachverständnis (Wernicke-Areal; Wernicke, 1874). Die Erstellung von mikroskopischen Präparaten durch Golgi- und Nissle-Färbung (Abbildung 1.2 C; Golgi, 1873; Nissle, 1894) ermöglichte die Entdeckung von *Neuronen* (Waldeger, 1891) und *Synapsen* (Sherrington, 1897) und die Unterscheidung von Regionen anhand ihrer mikroskopischen Struktur (Brodmann, 1909). Schrittweise konnten somit die Funktion, wie etwa die Zuordnung des primären motorischen und somasensorischen Kortex (Homunkulus in Abbildung 1.2 D; Penfield u. Rasmussen, 1950), aber auch die anatomische Entwicklung systematisch erfasst werden (Chi u. a., 1977).

<sup>2</sup> Hippokrates von Kos (ca. 460–370 v. Chr.), *Corpus Hippocraticum: De morbo sacro*



A - Schädelkunde nach (Gall, 1894); B - Proca, 1965 „Monsieur Tan“; C - Golgi, 1873; D - Homunkulus (Penfield & Rasmussen, 1950) in Purves u.a.

**Abbildung 1.2:** Die systematische makro- (A & B) und mikroskopische Erfassung (C) erlaubte eine zunehmend genauere funktionelle Zuordnung bestimmter Hirnareale bei systematischen Störungen, wie bspw. der Sprachproduktion des Monsieur Tan (B) oder dem somasensorischen und motorischen Kortex (D; Homunkulus).



Die Entwicklung nicht-invasiver Methoden, wie die CT/PET<sup>3</sup> und der Magnetresonanztomographie (MRT) eröffnete der Hirnforschung in den 70iger und 80iger Jahren des letzten Jahrhunderts neue Welten, indem sie *in vivo*<sup>4</sup> Untersuchung erlaubte. Besonders die strahlungsfreie MRT ermöglicht mit ihrer vielfältigen und differenzierten Gewebeabbildung einen breiten und flexiblen Einsatz. Die dabei gewonnenen Aufnahmen unterstützten die Erforschung der gesunden und pathologischen<sup>5</sup> Entwicklung von anatomischen und funktionellen Aspekten am lebenden Organismus (Fjell u. a., 2006; Jack Jr. u. a., 2008; Ziegler u. a., 2012a). Heutige MRT-Studien laufen meist über mehrere Jahre und umfassen oft mehrere klinische Zentren, um detailliertere und robustere Erkenntnisse durch größere Stichproben oder umfassendere Untersuchungen zu erhalten (Poldrack u. Gorgolewski, 2014; Poline u. a., 2012; Van Horn u. Toga, 2009).

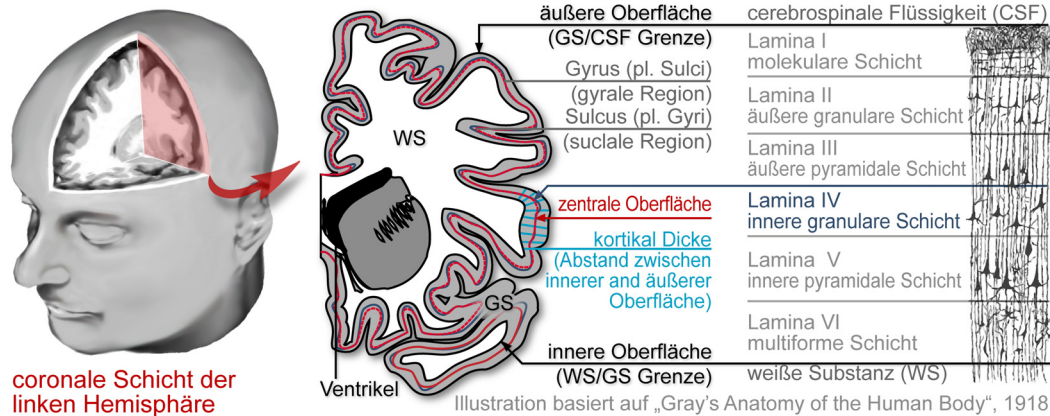
## 1.2 Anatomie des Gehirns

Das Säugetiergehirn lässt sich makroskopisch in Großhirn, Hirnstamm und Kleinhirn unterteilen (Schulte u. a., 2009). Sein symmetrischer Aufbau wird besonders anhand der rechten und linken Großhirnhälfte deutlich, die über verhältnismäßig kleine, zentrale Bereiche wie dem Hirnbalken (lat. *Corpus Callosum*) und der *Anteriore Commissura* (AC) miteinander verbunden sind. Das Großhirn weist eine starke Faltung auf, bei der die nach innen gefalteten Bereiche als Sulcus (Plural: Sulci) und die nach außen gefalteten Abschnitte als Gyrus (Plural: Gyri) bezeichnet werden (Abbildung 1.3). Gehirne großer Säugetiere weisen im Allgemeinen zunehmend mehr und individuellere Falten als Gehirne kleinerer Säugetiere auf, sodass die genaue Zuordnung einzelner Strukturen zunehmend schwieriger wird (Hofman, 1989; Klein u. a., 2009). Das Gehirn besteht primär aus zwei Gewebeklassen, der weißen Substanz (WS) und der grauen Substanz (GS), die von Gehirn-rückenmarksflüssigkeit (CSF: cerebrospinale Flüssigkeit) umgeben sind (Schulte u. a., 2009). In der GS erfolgt die Datenverarbeitung, während die WS den schnellen Datenaustausch zwischen den Regionen erlaubt. Die CSF dient wiederum als Puffer, transportiert chemische Botenstoffe und enthält größere Blutgefäße zur Energieversorgung. Die GS des Großhirns bildet ein 2-4 mm dickes, stark gefaltetes Band, das als Neokortex (lat. *cortex cerebri*, Großhirnrinde) bezeichnet wird

<sup>3</sup> Bei der Computertomographie (CT) und Positronen-Emissions-Tomographie (PET) wird ein Objekt mit einer Röntgenquelle pro Ebene von allen Seiten durchstrahlt und dreidimensional rekonstruiert. Siehe: <https://de.wikipedia.org/wiki/Computertomographie>  
Siehe: <https://de.wikipedia.org/wiki/Positronen-Emissions-Tomographie>

<sup>4</sup> am lebendem Organismus

<sup>5</sup> krankhaft



coronale Schnitt der linken Hemisphäre

Abbildung 1.3: Der Neocortex (Großhirnrinde) ist ein stark gefaltetes Band grauer Substanz (GS), der einen Kern aus weißer Substanz (WS) umgibt und in bis zu sechs Schichten unterteilt ist. Der Schichtaufbau variiert je nach Region und Funktion und erlaubt eine weitere Gliederung des Gehirns.

und sich um einen Kern aus WS legt. Der Neocortex ist im Allgemeinen in sechs Unterschichten, sogenannte Lamina, unterteilt. Die Zusammensetzung der Schichten variiert lokal und erlaubt eine regionale Gliederung, wie bspw. die Brodmann Areale (Brodmann, 1909), die in den letzten Jahren durch neuere histologische und funktionelle Atlanten ersetzt wurden (Amunts u. a., 2007; Glasser u. a., 2016a; Shattuck u. a., 2008). Neben dem Großhirn stehen auch andere GS-Strukturen, wie die Basalganglien, der Thalamus und der Hippocampus aufgrund ihres Vernetzungscharakters im Fokus der Forschung (Fischl u. a., 2004).

Die individuelle Entwicklung des Gehirns kann in Kurzzeit- (Plastizität) und Langzeitentwicklung (Reifung/Alterung) unterschieden werden (Abbildung 1.4 und 1.5). In der Reifung erfolgt der Gewebeaufbau, die Differenzierung und Vernetzung

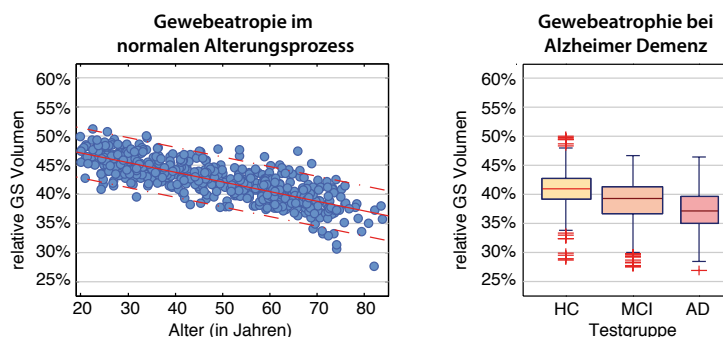


Abbildung 1.4: Links ist der gesunde Alterungsprozess anhand des globalen Gewebeverlusts der GS anhand der IXI-Datenbank gezeigt. Rechts ist der Unterschied des globalen Anteiles an grauer Substanz zwischen gesunden (HC), Alzheimer-Patienten (AD) und einer Gruppe mit ersten kognitiven Einschränkungen (MCI) der ADNI-Datenbank dargestellt.

verschiedener Zellen und die damit verbundene Ausprägung kognitiver Fähigkeiten (Budday u. a., 2015; Dahnke u. Gaser, 2018), während bei der Alterung der Gewebeverlust durch das Absterben von Zellen und der entsprechende Verlust an Fähigkeiten im Vordergrund steht. Bei einem durchschnittlichen Alterungsprozess, ohne deutliche kognitive oder soziale Einbußen, wird von einer gesunden bzw. normalen Entwicklung gesprochen, während starke Abweichungen oft mit entsprechenden Krankheitsbildern einher gehen, wie Alzheimer oder Parkinson (Franke u. a., 2010; Ziegler u. a., 2014). Bei der Plastizitätsforschung stehen kurzzeitige Änderungen der Hirnstruktur unter speziellen Gegebenheiten, wie zum Beispiel dem Lernen von Musikinstrumenten (Gaser u. Schlaug, 2003; Wan u. Schlaug, 2010), dem Tanzen (Hüfner u. a., 2010) oder der räumlichen Orientierung (Gousias u. a., 2008; Maguire u. a., 2000) im Vordergrund. Die Untersuchung erfolgt im Längsschnittmodell (engl. *longitudinal*), bei dem eine Versuchsgruppe mit und eine Kontrollgruppe ohne Lernparadigma über einen Zeitraum von mehreren Wochen bzw. Monaten mehrfach gescannt werden. Die individuellen Änderungen werden

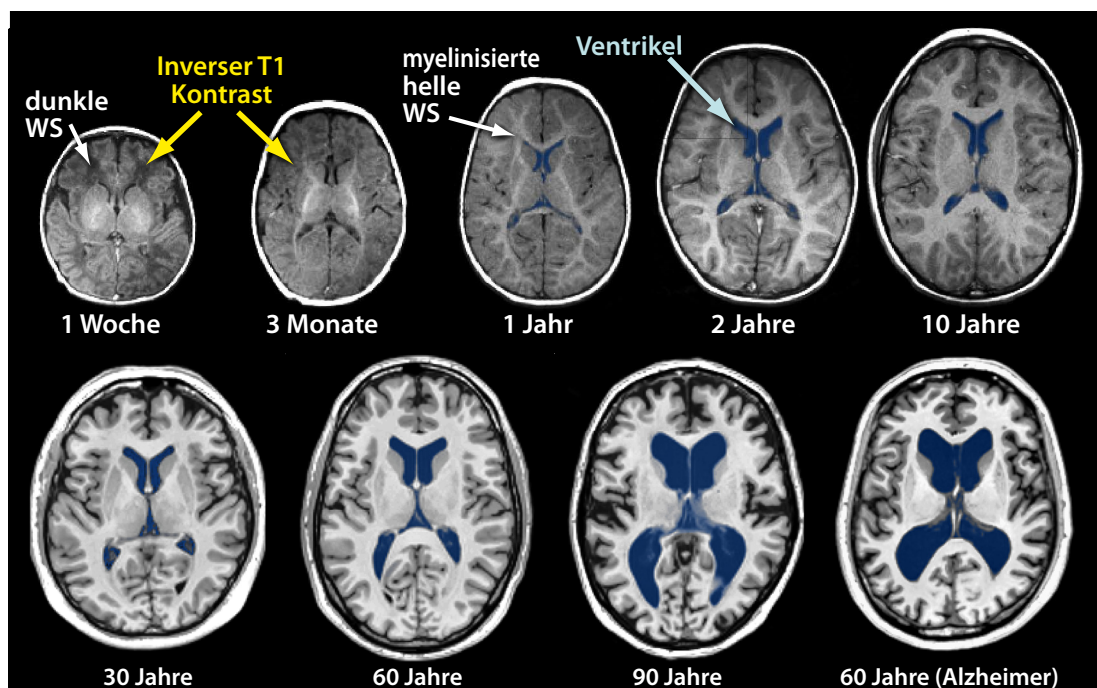


Abbildung 1.5: Individuelle Entwicklung des gesunden Gehirns anhand verschiedener Datensätze des NIH/NBD (A), IXI (B) und ADNI Projekts (C). Bei einem Alter von unter 6 Monaten ist der typische  $T_1$ -Gewebekontrast mit CSF-GS-WS Intensitätsfolge noch nicht ausgeprägt und die Auswertung erschwert (gelber Pfeil). Gut zu sehen ist der Zuwachs des Schädelumfangs und des Hirnvolumens. Im Alterungsprozess ist der Gewebeverlust deutlich anhand der Ventrikelvergrößerung erkennbar (blaue Bereiche). Dieser schreitet bei Alzheimer wesentlich schneller voranschreitet, sodass die Hirnstruktur des 60jährigen Patienten der eines 90-jährigen Gesunden entspricht (C).

für jedes Gehirn gemessen und anschließend auf ein Durchschnittsgehirn abgebildet und ausgewertet. Der Reifungs- und Alterungsprozess wurde hingegen bisher meist im Querschnittmodell betrachtet (engl. cross-sectional; Li u. a., 2014b,c; Nam u. a., 2015). Bei Querschnittstudien werden Daten verschiedener Altersgruppen akquiriert und jeweils auf ein Durchschnittsgehirn abgebildet, wo die Unterschiede erfasst und analysiert werden. Aufgrund der individuellen Unterschiede fällt die Genauigkeit von Querschnittanalysen geringer als bei Längsschnittanalysen aus.

Besonders in der evolutionären Entwicklung sind deutliche systematische Veränderungen der Gehirne verschiedener Spezies offensichtlich (Hofman, 1989; Karlen u. Krubitzer, 2007). Die Gehirne von Tieren besitzen im Vergleich zum Menschen im Allgemeinen eine geringere Komplexität (Abbildung 1.6) und die kürzeren Lebensspannen erlauben eine vollständige, längsschnittliche Erfassung der individuellen Entwicklungen.

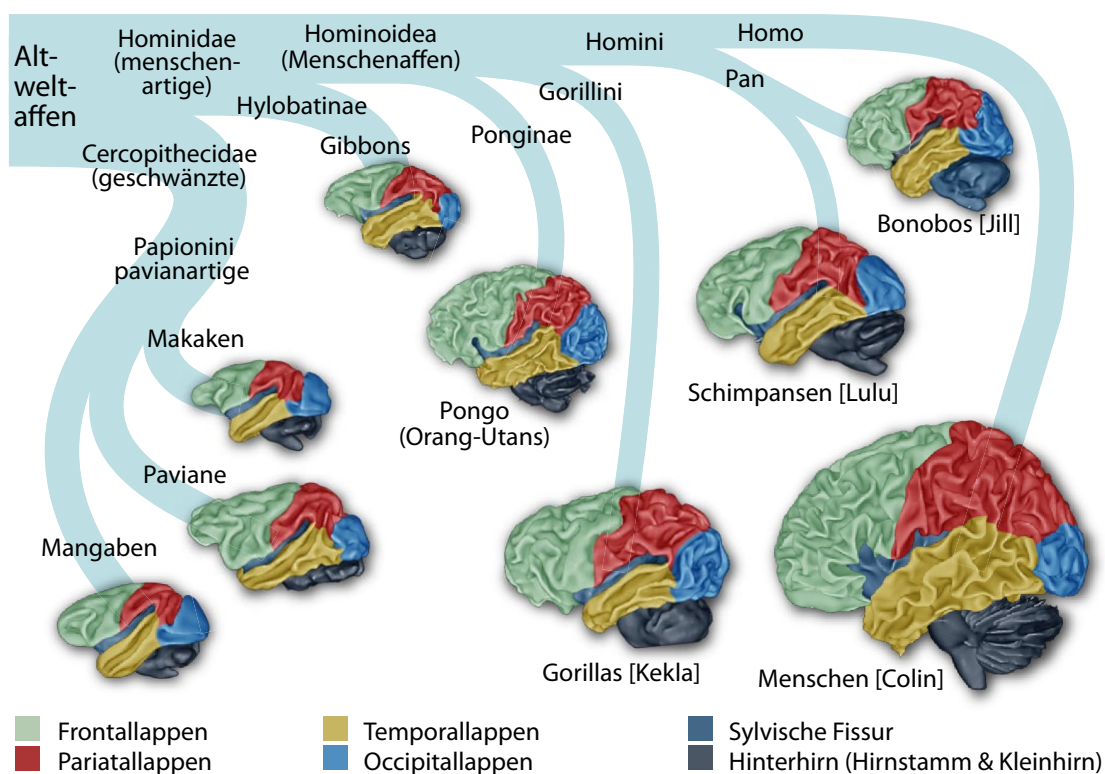
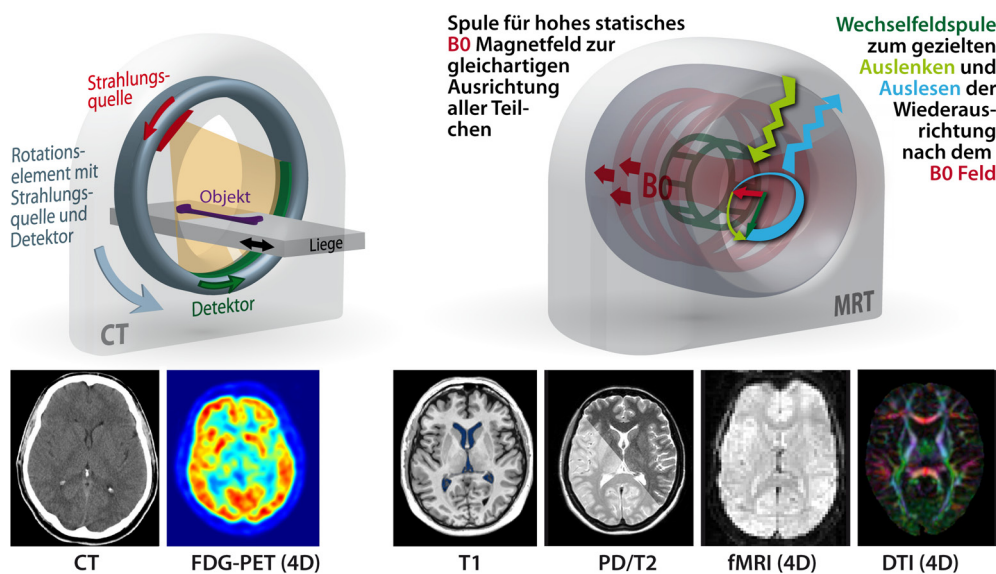


Abbildung 1.6: Evolutionäre Entwicklung des Gehirns verschiedener Primaten mit eingefärbten Hirnregionen. Das durchschnittliche Hirnvolumen vergrößert sich von 45 ml bei Makaken, auf 400 ml bei Menschenaffen und auf 1.400 ml bei Menschen. Die Anzahl und Individualität der Hirnfalten nimmt dabei überproportional zu, während die Kortexdicke nur geringfügig von ca. 1 auf 3 mm wächst.

## 1.3 Bildgebungstechniken und Datenverarbeitung

Bei der CT/PET wird das zu untersuchende Objekt mit einer Röntgenquelle schichtweise von allen Seiten durchstrahlt und zu einem 3D-Bild zusammengesetzt. Bei der MRT hingegen wird ein starkes, statisches Magnetfeld von 0,5 bis 7 Tesla beim Menschen zur Ausrichtung aller Atomkerne genutzt. Durch einen hochfrequenten Impuls werden die Teilchen kurzzeitig abgelenkt und die bei der Wiederausrichtung in Richtung des Hauptfeldes (Relaxation) abgestrahlte Energie gemessen. Die Relaxation wird in Langstrelaxation entlang der z-Achse und Querrelaxation innerhalb der xy-Ebene unterteilt. Die gewebeabhängige Relaxationsgeschwindigkeit, die Dauer des Impulses und der Auslesezeitpunkt erlauben eine variable Gewichtung verschiedener Stoffe, sodass Bilder mit unterschiedlichen Gewebekontrasten erzeugt werden können. Anhand der primär vorherrschenden Bildgewichtung werden strukturelle MRT-Bilder als  $T_1$ -,  $T_2$ - und PD-gewichtet bezeichnet (Abbildung 1.7). MRT-Daten lassen sich grob in funktionelle und



**Abbildung 1.7:** Gegenüber der Computertomographie (CT; links) erlaubt die Magnetresonanztomographie (MRT; rechts) vielfältigere und klarere Gewebekontraste (rechts), die zur funktionellen (fMRT) und strukturellen (sMRT) Erforschung genutzt werden können. So wird der  $T_1$ -Kontrast häufig zur Klassifikation der Hirngewebe genutzt, während dMRT-Kontraste die Ausrichtung der Nervenbündel in der weißen Substanz erlauben.

anatomische Aufnahmen unterteilen. Die funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT) untersucht die paradigmengabhängige Funktionsweise des Gehirns (*task-based* fMRT; Cortese u. a., 2012; Poldrack u. a., 2013) oder den Ruhezustand (*resting-state* fMRT; van den Heuvel u. Pol, 2010; Lee u. a., 2013; Rosazza u. Minati, 2011), um Aktivierungsmuster, wie das sogenannte Ruhezustandsnetzwerk

(engl. *default mode network*), zu bestimmen und auf die funktionelle Konnektivität zu schließen (Friston, 2011). Dabei wird eine Zeitreihe von Einzelvolumen aufgenommen und anhand der Kontraständerung bei Durchblutungsänderungen auf die lokale Aktivierung von Hirnarealen geschlossen (BOLD-Effekt<sup>6</sup>). Die strukturelle Magnetresonanztomographie (sMRT) befasst sich hingegen mit dem anatomischen Aufbau des Gehirns und erlaubt durch verschiedene Kontraste das Hervorheben bestimmter Gewebestrukturen (Weiskopf u. a., 2013). Immer leistungsfähigere Hard- und Software ermöglicht die Auswertung großer Datenmengen durch aufwendige Verfahren zur Korrektur, Vermessung und Analyse der MRT-Daten (Pine u. a., 2017). Der Prozess, um die Daten für die nachfolgende statistische Auswertung vorzubereiten, wird als *Vorverarbeitung* bezeichnet. Zur strukturellen Bildanalyse werden primär  $T_1$ -gewichtete Bilder genutzt, da sie einen guten Kontrast zwischen GS, WS und CSF aufweisen. Die Daten werden meist als 3D-Volumendatensätze erfasst und enthalten bei 1 mm Auflösung etwa 16,7 Millionen Messpunkte ( $256^3$ ). Die Messpunkte werden als *Voxel* bezeichnet, einem Kunstwort aus *volumetric* und dem 2D-Bildpunkt *Pixel*. Die Aufnahmedauer liegt dabei, je nach Scanner und MRT-Aufnahmeprotokoll, im Bereich von 3 bis 10 Minuten, kann aber zur Reduktion des Rauschens oder Verbesserung der Auflösung auch deutlich länger ausfallen (Pine u. a., 2017; Weiskopf u. a., 2013). Mit weiteren Aufnahmeverfahren, wie der Magnetresonanzspektroskopie (MRS) und der *diffusionsgewichtete MRT* (dMRT), können zusätzliche Informationen über das Gehirn erlangt werden. MRS-Daten weisen zwar meist nur eine geringe räumliche Auflösung im Zentimeterbereich auf, beschreiben aber die chemische Struktur des Gewebes und ermöglichen so die Untersuchung des Zellstoffwechsels (Riehemann u. a., 2000; Ross u. Bluml, 2001). Bei dMRT-Aufnahmen wird eine Vielzahl von Bildern aufgenommen, um die Wasserdiffusion in verschiedene Richtungen zu beschreiben (Mori, 2002). Da die Wasserbewegung durch die Zellmembran beschränkt ist, erfolgt sie gleichgerichtet zu den Nervenbündeln und erlaubt so Rückschlüsse auf die Stärke und Ausrichtung der Nervenbahnen. Anhand der so entstandenen Richtungsbilder können Bilder der Dichte und Ausrichtung der Faser erstellt oder Faserbahnen zwischen verschiedenen Hirnregionen rekonstruiert werden (engl. *fiber tracking*). Zur exakten Beschreibung der Faserrichtung werden möglichst viele Richtungen benötigt, was für adäquate Scanzeiten eine Reduktion der räumlichen Auflösungsreduktion auf etwa die Hälfte der typischen sMRT-Auflösung erfordert.

---

<sup>6</sup> Der BOLD (engl. *blood oxygenation level dependency*) Effekt beschreibt die Abhängigkeit des Bildsignals vom Sauerstoffgehalt der roten Blutkörperchen (Ogawa u. a., 1990), der Rückschlüsse auf die Hirnaktivität erlaubt und die Basis der fMRT-Forschung darstellt. Siehe: <https://de.wikipedia.org/wiki/BOLD-Kontrast>

## 1.4 Morphometrie

Die strukturelle Bildgebung wird oftmals auch als Morphometrie bezeichnet, was vom griechischen *morphé* für Gestalt/Form und *metron* für Metrik/Messung abgeleitet wurde. Die Hirnmorphometrie beschäftigt sich mit der Charakterisierung der Form von Hirnstrukturen durch quantifizierbare Maßzahlen und wird in die deformationsbasierte Morphometrie (DBM), voxelbasierte Morphometrie (VBM), oberflächenbasierte Morphometrie (SBM) und regionsbasierte Morphometrie (RBM) unterteilt. Die DBM untersucht die räumlichen Anpassungen der individuellen Anatomie an einen Durchschnittsdatensatz. Die VBM hingegen analysiert die Volumenunterschiede der Volumenpunkte, während die SBM 3D-Objekte erzeugt und verschiedene Metriken pro Oberflächenpunkt erfasst. Bei der RBM werden verschiedene Maße von manuell oder automatisch bestimmten Regionen im Volumen oder auf der Oberfläche ausgewertet. Die sogenannte Vorverarbeitung umfasst die Korrektur von Bildstörungen, die Klassifikation verschiedener Gewebe (Segmentierung) und die Abbildung (Registrierung) auf ein Durchschnittsgehirn (Template), um die Gehirne systematisch vergleichen zu können. Neben der Volumenanalyse wurde in den letzten Jahren eine Reihe von Verfahren zur Bestimmung der Hirnoberfläche entwickelt, die zusätzliche morphometrische Maße und eine anatomisch zuverlässigere Registrierung und Filterung erlauben. Anhand der Oberflächen selbst, aber auch der Volumina können verschiedene morphometrische Maße bestimmt werden, um bspw. die kortikale Dicke oder Faltung der Oberflächen zu messen.

## 1.5 Validierung und Evaluierung

Ein großes Problem im Bereich der MRT-Forschung besteht in der Validierung<sup>7</sup> und Evaluation<sup>8</sup> der entwickelten Verfahren. Künstlich simulierte Daten und reale MRT-Phantome sind häufig stark vereinfacht und nur bedingt zum Test verschiedener Verfahren geeignet (Collins u. a., 1998). Bei realen Bildern hingegen sind die anatomischen und technischen Eigenschaften nur ungenügend bekannt. Häufig ist daher eine manuelle Auswertung durch Experten erforderlich, um einen sogenannten

---

<sup>7</sup> Nachweis über die Einsetzeignung einer analytischen Methode.

Siehe: <https://de.wikipedia.org/wiki/Methodenvalidierung>

<sup>8</sup> Unter Evaluation wird meist die Bewertung bzw. Begutachtung von Projekten, Prozessen und Funktions- und Organisationseinheiten verstanden.

Siehe: <https://de.wikipedia.org/wiki/Evaluation>

Goldstandard zu erhalten, gegen den die Verfahren getestet werden können. Diese manuelle Auswertung ist sehr zeitaufwendig und von der individuellen Interpretation des Experten abhängig. Das manuelle Segmentieren verschiedener Hirnstrukturen dauert pro Datensatz mehrere Stunden bzw. Tage und wird bspw. von der Firma *Neuromorphometrics* als Dienstleistung mit Kosten von 2 449 US\$ angegeben<sup>9</sup>.

## 1.6 Aufbau der Arbeit

Der Kern der Arbeit enthält mehrere neue Verfahren zur optimierten Vorverarbeitung von strukturellen Daten. Zum besseren Verständnis werden in Kapitel 2 die grundlegenden Bildverarbeitungsverfahren (Abschnitt 2.1) und die speziellen neuroanatomischen Methoden (Abschnitt 2.2) vorgestellt. Kapitel 3 widmet sich der Erstellung eines Dickephantoms zur Validierung der in Kapitel 4 vorgestellten Dickebestimmung und Oberflächenrekonstruktion. In Kapitel 5 wird ein neues Verfahren zur Gewebeklassifikation beschrieben, worauf die Qualitätssicherung von MRT-Bildern als Schwerpunkt des 6. Kapitels folgt. Die Resultate werden anschließend in Kapitel 7 diskutiert und in Kapitel 8 zusammengefasst.

---

<sup>9</sup> Kosten manueller Segmentierung: [http://www.neuromorphometrics.com/?page\\_id=23](http://www.neuromorphometrics.com/?page_id=23)



# Kapitel 2

## Grundlagen und Stand der Technik

Die statistische Analyse der Gehirnmorphometrie erfordert die Extraktion von Informationen aus den MRT-Daten, die zwar manuell von Experten vorgenommen werden kann, allerdings extrem zeitaufwendig und schlecht reproduzierbar ist (Eskildsen u. a., 2012; Gronenschild u. a., 2010; Khayati u. a., 2008; Tustison u. a., 2014). Die Entwicklung von automatisierten Verfahren ist daher essenziell, um große Datenmengen und eine Vielzahl an morphometrischen Maßen nutzen zu können (Ashburner u. Friston, 2000; Dale u. a., 1999; Glasser u. a., 2014; Klein u. a., 2017). Zur Bestimmung morphometrischer Größen ist eine Standardisierung, Optimierung und Normalisierung der Inputdaten notwendig, bei der Gewebe und Regionen klassifiziert werden. Die zur MRT-Vorverarbeitung nötigen Spezialverfahren werden in Abschnitt 2.2 vorgestellt, nachdem die allgemein genutzten Bildverarbeitungsverfahren in Abschnitt 2.1 eingeführt wurden. Die Vernetzung der Teilprobleme, ihre vielfältigen Kombinationsmöglichkeiten und eine Reihe praktischer Aspekte lässt der Validierung von Teilschritten und der Gesamtverarbeitung eine wichtige Rolle zukommen und macht einen Großteil des Entwicklungsaufwands aus (Abschnitt 2.3).

## 2.1 Allgemeine Bildverarbeitungsverfahren

Die meisten Vorverarbeitungsschritte greifen auf klassische Bildverarbeitungsansätze und Kombinationen dieser zurück. Ein Großteil arbeitet im Voxelgitter, das aufgrund seiner diskreten Eigenschaften einfacher in der Handhabung ist, als die Verarbeitung von 3D-Objekten mit variablen Punkten und Nachbarschaften<sup>1</sup>. Im folgenden werden die wesentlichen für diese Arbeit relevanten Ansätze kurz vorgestellt.

### 2.1.1 Histogramm, Schwellwerte und Masken

Das Binarbild stellt die einfachste Bildform dar und wird oft als *Maske* genutzt, um Bildinformationen eines Teilbereichs zu extrahieren oder regionale Operationen anzuwenden. Binarbilder werden oftmals anhand eines *Schwellwerts*  $t \in C$  erzeugt, der bspw. anhand des Histogramms<sup>2</sup> ermittelt werden kann. Um störende Bereiche bei der Schwellwertbestimmung ausschließen zu können, ist häufig eine *Maskierung* sinnvoll (siehe Abbildung 2.1 A). Bei feinen Abstufungen sind *Schwellwerte* allerdings empfindlich gegenüber Bildstörungen, während grobe Unterscheidungen, wie zwischen Objekt und Bildhintergrund, eher unproblematisch sind (siehe Abbildung 2.1 B).

<sup>1</sup> Beschreibt die Umgebung eines Voxels im Volumengitter, oder die eines Oberflächenpunktes.  
<sup>2</sup> Werteverteilung einer Funktion (Siehe: <https://de.wikipedia.org/wiki/Histogramm>).

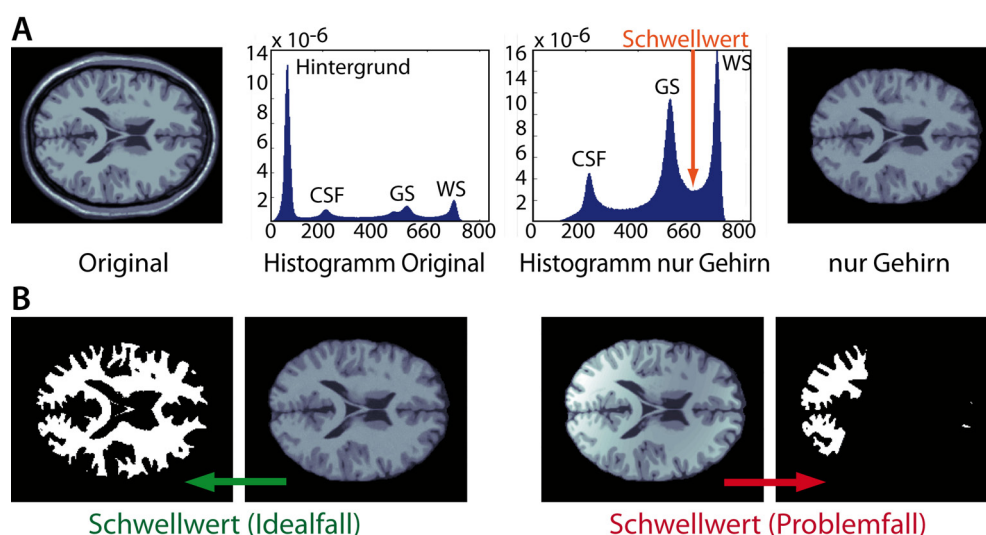


Abbildung 2.1: Das Histogramm zeigt die Verteilung der Helligkeitswerte im Bild (A). Das Maskieren kann dabei helfen Schwellwerte durch genauere Lokalisierung exakter und stabiler zu bestimmen. Dabei muss berücksichtigt werden, dass Schwellwerte zwischen Kontraststufen, wie hier bei der GS-WS-Grenze, im Allgemeinen anfällig gegenüber Schwankungen der durchschnittlichen Signalintensität sind (B).

Schwellwerte stellen daher eine gute Startmöglichkeit der Datenverarbeitung dar, um bspw. anhand einer Maske die Gewebeintensitäten des Gehirns ohne storende Einflüsse des Schadels oder Hintergrunds erfassen zu können.

### 2.1.2 Weichzeichnen

Unter Weichzeichnen versteht man das lokale Mitteln von Bildwerten. Meist wird ein Gaußfilter genutzt um das Bild zu glätten, Ausreißer zu reduzieren und gleichzeitig die Intensitätsverteilung im Histogramm zu optimieren. Weichzeichnen wird häufig zur Reduktion von Rauschen und individuellen Merkmalen genutzt und spielt bei statistischen Auswertungen eine wichtige Rolle, bei der Daten eine Gaußverteilung aufweisen müssen (Abbildung 2.2; Ashburner u. Friston, 2000; Dale, 1999).

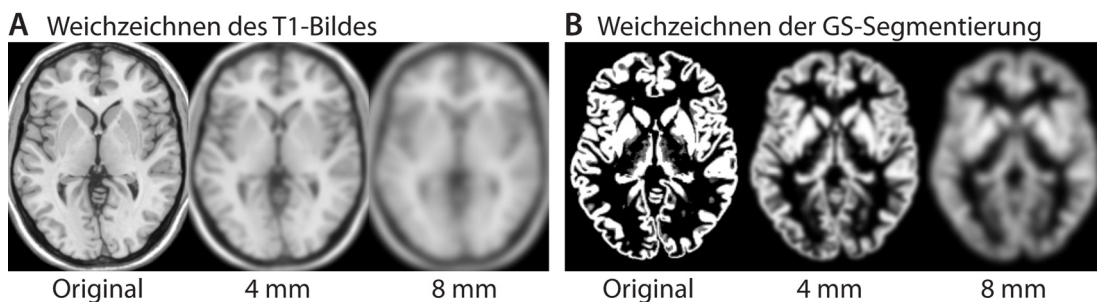


Abbildung 2.2: Weichzeichnen wird zur Reduktion von Rauschen, hochindividuellen Merkmalen (A) und zur Gewährleistung der Gaußverteilung bei der statistischen Analyse benötigt (B).

### 2.1.3 Kantenerkennung

Die Kantenerkennung ist eine Grundoperation zur Unterscheidung hoch- und tieffrequenter Bildbereiche und lässt sich bspw. als absolute Summe der lokalen Gradienten beschreiben (Abbildung 2.3). In der Bildgebung wird sie unter anderem beim *Skullstripping* (Shattuck u. a., 2001), zur Bestimmung von Blutgefäßen (Dahnke u. a., 2018,



Abbildung 2.3: Die Kantendetektion erfasst hochfrequente räumliche Strukturen.

2011) oder zur Erfassung großflächiger Gewebebereiche bei der Inhomogenitätskorrektur eingesetzt (Dahnke u. Gaser, 2013).

### 2.1.4 Morphologische Operationen

Morphologische Operationen erlauben die Modifikation von binären Bildern und werden häufig zur Erstellung von Masken genutzt. Sie umfassen Operationen, wie Dilatation (Erweiterung), Erosion (Verkleinerung), Schließen (Entfernen von Lücken) und Öffnen (Entfernen von Objekten), die in Abbildung 2.4 anhand des MATLAB-Beispiels illustriert sind. Beim Dilatieren wird ein Objekt gleichmäßig um  $k \in \mathbb{N}$  Voxel erweitert, beim Erodieren verkleinert. Das Öffnen beschreibt die Kombination von  $k$  Erosionen, gefolgt von  $k$  Dilatationen, während beim Schließen erst dilatiert und anschließend erodiert wird. Dabei können verschiedene Nachbarschaften und Abstandsoperationen genutzt werden (Kapitel 2.1.7). Aufgrund ihrer einfachen Struktur und Implementierung sind morphologische Operationen eines der häufigsten genutzten Werkzeuge und in fast allen Verarbeitungsfeldern zu finden, besonders beim *Skull-stripping* (Kapitel 2.2.5), der Segmentierung (Kapitel 2.2.6) und der Partitionierung (Kapitel 2.2.8).

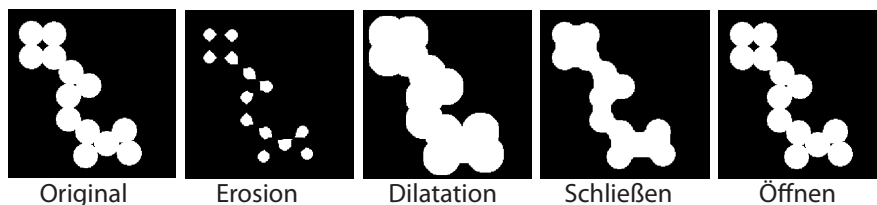


Abbildung 2.4: Morphologische Operationen zur Modifikation eines Binärbildes.

### 2.1.5 Regionswachstum

Das Regionswachstum (engl. *region-growing*) dient zur Ausweitung von Objekten basierend auf Wachstumskriterien und Bildmerkmalen, wie ähnlichen, kleineren oder größeren Helligkeitswerten. Der Initialbereich wird dabei iterativ vergrößert bis eine Abbruchbedingung erfüllt ist, das heißt nur noch geringe Veränderung auftreten oder eine maximale Anzahl an Iterationen erreicht wurde. Durch den Intensitätsbezug können anatomische Gewebegrenzen berücksichtigt werden, wie in Abbildung 2.5 anhand der anatomisch korrekten Ausweitung von Gyri illustriert ist. Regionswachstum lässt sich im Rahmen der Segmentierung (Kapitel 2.2.6; Kriegeskorte u. Goebel, 2001; Park u. Lee, 2009; Rifa u. a., 2000; Stokking u. a., 2000),

Partitionierung (Kapitel 2.2.8; Bijari u. a., 2010) und Oberflächenrekonstruktion finden (Kapitel 2.2.9; Xi u. Duan, 2008).

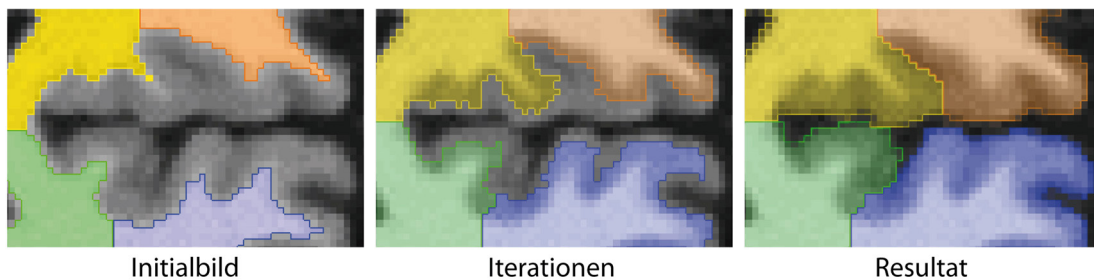


Abbildung 2.5: Die Erweiterung gyraler Regionen durch Regionswachstum erlaubt eine anatomisch exaktere Zuweisung entlang der GS-CSF-Grenze, als es bei einer rein abstands-basierten Zuordnung vom Initialbereich möglich wäre.

### 2.1.6 *Graph-Cut*

Beim *Graph-cut* werden undefinierte Bildpunkte den nachstliegenden Bereichen zugewiesen (Abbildung 2.6; Liang u. a., 2007; Wolz u. a., 2010). Die Entfernung wird durch einen Graph im regulären Voxelgitter anhand von Abstands- und Intensitätskriterien definiert. Regionswachstum und *Graph-cut* überschneiden sich dabei je nach Definition und Implementierung. Beim *Graph-cut* liegt der Fokus dabei auf der vollständigen, regionalen Aufteilung von Regionen (inklusive Bildhintergrund) mit verschiedenen Eigenschaften entlang von Bildkanten, während das Regionswachstum eine begrenzte Erweiterung (ähnlicher) Strukturen anstrebt ohne näher auf den Bildhintergrund einzugehen. *Graph-cut*-Verfahren finden sich daher häufig beim *Skull-stripping* (Kapitel 2.2.5; Sadananthan u. a., 2010), der Segmentierung (Kapitel 2.2.6; van der Lijn u. a., 2008), Partitionierung (Kapitel 2.2.8; Liang u. a., 2007; Wolz u. a., 2010) und Registrierung (Kapitel 2.2.7; Chung u. S., 2007).

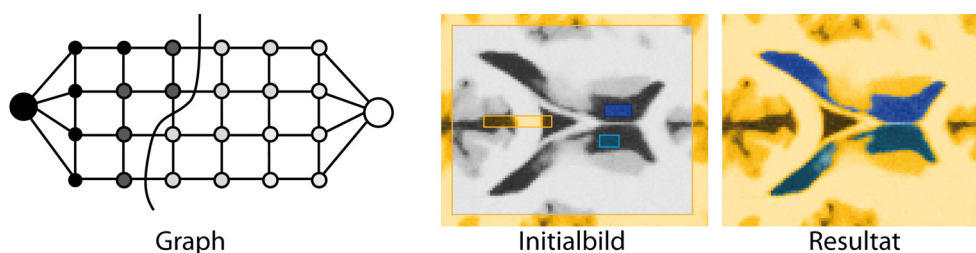


Abbildung 2.6: Vervollständigen eines farbigen Labelbildes anhand der Helligkeitsinformation des grauen  $T_1$ -Bildes.

### 2.1.7 Abstandsoperationen

Die Vermessung und Beschreibung des Abstands von Strukturen kann durch eine Reihe verschiedener Metriken im Volumen (Jones u. a., 2000; Rosenfeld u. Pfaltz, 1966) als auch auf Oberflächen erfolgen (Abbildung 2.7; Im u. a., 2010; MacDonald u. a., 2000). Im Bereich der sMRT werden Abstandsoperationen primär zur Ermittlung der Dicke des Neokortex und der Zuordnung von Information und Strukturen genutzt. Die Bestimmung der kortikalen Dicke stellt dabei eine der häufigsten Anwendungen dar und wird in Abschnitt 2.2.10 und Kapitel 4 ausführlich beleuchtet. Die Tiefe von Sulci und Gyri wird hingegen zur Beschreibung der Oberflächenkomplexität (Kapitel 2.2.11; Jones u. a., 2000; Schaer u. a., 2008), als Kriterium zur Oberflächenregistrierung (Kapitel 2.2.7; Boucher u. a., 2008; Lyttelton u. a., 2007) und zur regionalen Gliederung genutzt (Kapitel 2.2.8; Im u. a., 2010; Li u. a., 2009; Seong u. a., 2010). Die Breite von Sulci und Gyri erlaubt die Beschreibung der lokalen Gewebeatrophie der WS (Dahnke u. Gaser, 2018; Dahnke u. a., 2010c; Kochunov u. a., 2009).

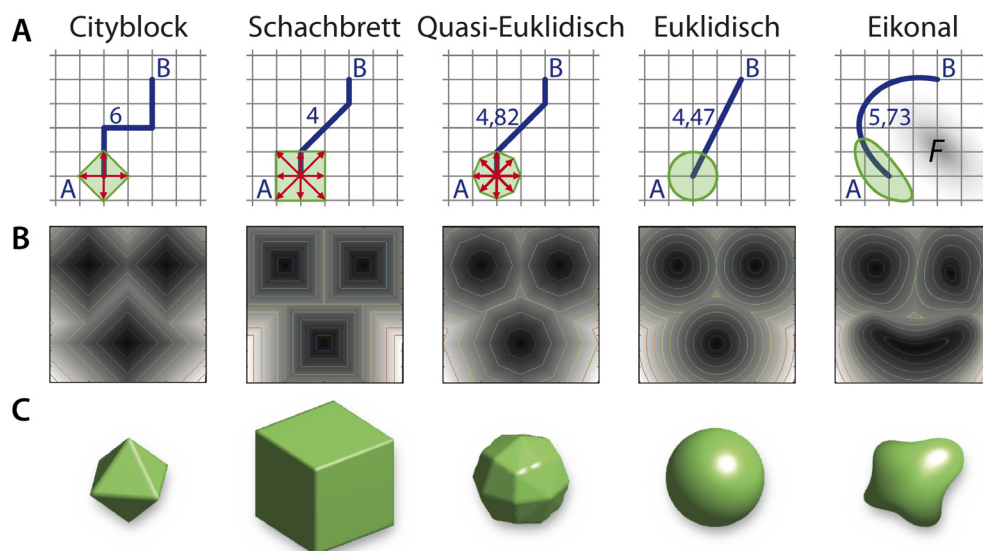


Abbildung 2.7: Im Voxelgitter gibt es verschiedene Metriken zur Bestimmung der Entfernung zu einem Bildbereich. Cityblock und Schachbrett entsprechen der direkten und vollen Nachbarschaft, wie sie bspw. bei morphologischen Operationen genutzt werden. Die Eikonaldistanz erlaubt die Nutzung eines Ausbreitungsfeldes  $F$ , die nichtlineare Distanzmessungen ermöglicht. Die obere Reihe illustriert die Abstandsmessung zwischen zwei Punkten, während die mittlere Reihe Abstandskarten ausgehend von drei Punkten (schwarz) darstellt. Die Oberflächen in der untersten Reihe wiederum beschreiben das Volumen mit dem Abstand eins.

### 2.1.8 Markieren von Strukturen

Das Markieren (engl. *labeling*) unterscheidet räumlich getrennte Strukturen eines Volumens durch natürliche Zahlen, die auch als Labelbild bezeichnet werden (Rosenfeld u. Pfaltz, 1966). Kleine Verbindungen zwischen Bereichen können mittels *Offnen* entfernt oder durch *Schließen* geschaffen werden. Das *Labeling* erlaubt die Unterteilung verschiedener Objekte, wie bspw. von Gehirn und Schadel (Kapitel 2.2.5) oder der linken und rechten Gehirnhälfte (Kapitel 2.2.8; Abbildung 2.8). Die identifizierten Teilobjekte können durch weitere morphologische Operation, Regionswachstum und *Graph-cut* wiederum an die jeweilige Anatomie angepasst werden. Neben Volumenobjekten können auch Oberflächen markiert und in einzelne, unverbundene Strukturen unterschieden werden.

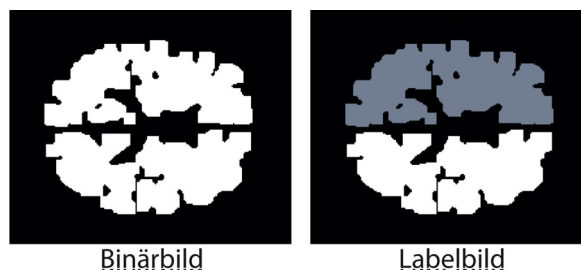


Abbildung 2.8: Das *Labeling* eines Binärbildes erlaubt das Unterteilen von Objekten in einem sogenannten Labelbild.

### 2.1.9 Wasserscheidentransformation

Die Wasserscheidentransformation (engl. *watershedding*) nutzt ein Intensitätsbild als Oberflächenrelief und untergliedert es anhand der Abflussgebiete in Teilkomponenten (Abbildung 2.9). In der strukturellen Neurowissenschaft wird es zur Trennung zwischen Gehirn und Schadel eingesetzt und um Sulci/Gyri zu unterteilen (Kapitel 2.2.5; Hahn u. Peitgen, 2000; Rettmann u. a., 2002).

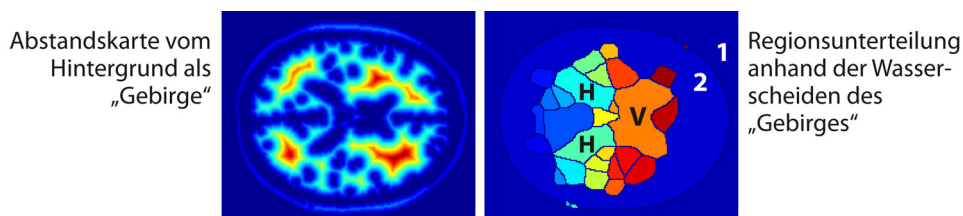
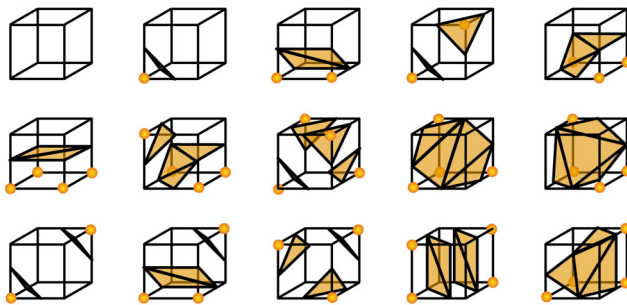


Abbildung 2.9: Unterteilung von Strukturen durch das Wasserscheidenverfahren anhand einer Abstandskarte zum Bildhintergrund (blauer Bereich links). Die größten Bereiche sind dabei durch den Bildhintergrund (dunkelblauer Bereich 1 rechts), den Schädelinnenraum (blauer Bereich 2) und den vorderen (orange; V) und hinteren Ventrikelbereich (hellblau; H) gegeben.

### 2.1.10 *Marching-Cubes* und Isooberflächen

Der *Marching-cubes*-Algorithmus generiert aus Volumendatensätzen 3D-Oberflächen (Lorenson u. Cline, 1987). Die erzeugten Oberflächen bestehen aus einer Menge von Punkten, die durch eine Menge von Dreiecken verbunden sind und die Außengrenze der Objekte für einen gegebenen Schwellwert beschreiben. Die Erzeugung wird daher auch als Triangulation bezeichnet und erfolgt für jeweils 8 Voxel, deren 256 möglichen Kombinationen durch 15 symmetriefreie Fälle beschrieben sind (Abbildung 2.10).

**A** Marching-Cubes-Fälle (Quelle: Wikipedia - Jmtrivial)



**B** WS-Oberfläche

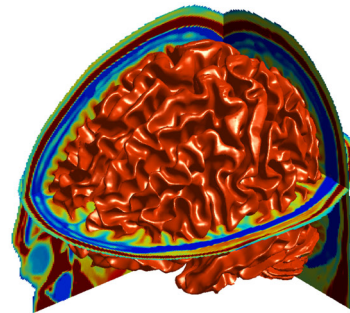


Abbildung 2.10: Marching-Cubes erlauben die Erzeugung von Oberflächen anhand von Volumendaten, wie bspw. der WS-Oberfläche.

### 2.1.11 Deformationsalgorithmen

Die Deformation von Bildern und Oberflächen wird genutzt, um die Übereinstimmung innerhalb und zwischen Datensätzen zu optimieren. Dazu wird ein Flussfeld definiert, das Bildpunkten neue Positionen zuweist und eine eindeutige Abbildung herstellt (Abbildung 2.11 A; Ashburner, 2007; Ashburner u. Friston, 2011; Klein u. a., 2009; Yotter u. a., 2011c). Deformationen werden vor allem zur Projektion individueller Daten auf einen Durchschnittsdatsatz genutzt. Bei vielen Methoden zur Generierung der Hirnoberfläche werden Deformationen verwendet, um eine Initialoberfläche unter Berücksichtigung von Glätte- und Kontinuitätskriterien (innere und äußere Kräfte) an die jeweiligen Gewebe(grenzen) schrittweise anzupassen (Dale u. a., 1999; Eskildsen u. Ostergaard, 2006; Kim u. a., 2005; MacDonald u. a., 2000; Zeng u. a., 1999). Die Schwierigkeit liegt dabei in der Vermeidung von Selbstüberschneidungen (Abbildung 2.11 B; Dale u. a., 1999).



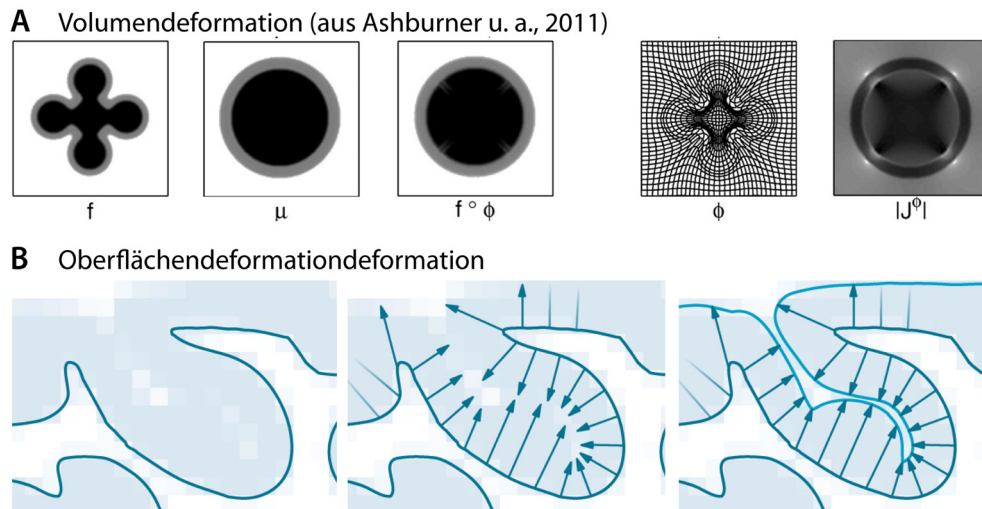


Abbildung 2.11: Deformationsalgorithmen können Volumen (A) oder Oberflächen (B) anhand von Volumen- und Oberflächenparametern modifizieren. In (A) wird ein Bild  $f$  durch eine Deformation  $\phi$  in ein Bild  $\mu$  mit dem Resultat  $f \circ \phi$  abgebildet. Die Jacobische Determinante  $|J^0|$  beschreibt dabei die Volumenveränderung im Bildraum von  $\mu$  mit höheren Werten für Volumenkompression und geringeren Werten für Volumendekompression.

### 2.1.12 Markow-Netzwerke

Markow-Netzwerke (MRF: engl. *markov random field*) dienen der Rauschreduktion von Bildklassen unter der Annahme, dass die Klassen zusammenhängende Bereiche und losgelöste Einzelpunkte Rauschen repräsentieren (Abbildung 2.12; Zhang u. a., 2001). MRF-Filter werden daher häufig bei der Gewebe- und Regionsklassifikation eingesetzt (Khayati u. a., 2008; Rajapakse u. a., 1997; Scherrer u. a., 2009; Schwarz u. a., 2011; Yousefi u. a., 2012; Zhang u. a., 2007, 2008, 2001).



Abbildung 2.12: MRF-Filter erlauben die Optimierung der Klassifikation anhand ihrer Nachbarschaft im Filterkern (hellgrüner Bereich um dunkelgrünen Bildpunkt).

### 2.1.13 Nichtlokale Mittelung

Bei der nichtlokalen Mittelung (NLM: engl. *Non-Local-Means*) werden alle Voxel anhand ihrer Nachbarschaft in abstrakte Klassen von Bildblöcken (engl. *Patches*)

unterteilt und zur Übertragung lokaler Eigenschaften genutzt. Nichtlokaler Mittelwert (NLM: engl. *non-local means*)-Filter werden bspw. zur Rauschkorrektur (Manjón u. a., 2008), Segmentierung und Partitionierung (Coupé u. a., 2011; Eskildsen u. a., 2012; Romero u. a., 2017) und Interpolation (Manjón u. a., 2010) eingesetzt.



Abbildung 2.13: Rauschkorrektur durch einen NLM-Filter, bei dem die Mittelung von Bildblöcken innerhalb verschiedener Klassen erfolgt, die anhand der Intensität ihrer Umgebung definiert sind.

### 2.1.14 Bibliotheksverfahren

Für eine Reihe von Beispieldatensätzen wird eine optimale Lösung (Goldstandard) erstellt und in einer Bibliothek hinterlegt. Bei der regulären Datenverarbeitung wird der ähnlichste Fall aus der Bibliothek ermittelt und die vordefinierte Lösung auf den neuen Fall übertragen und angepasst (engl. *label-fusion*, Abbildung 2.14). Fälle mit problematischer Verarbeitung können manuell korrigiert und zur Erweiterung der Bibliothek genutzt werden, wodurch sich die Stabilität des Verfahrens bei ähnlichen Fällen verbessert. Ein Nachteil dieses Konzepts liegt in der Größe der Bibliothek und dem damit verbundenen Aufwand bei der Bestimmung ähnlicher

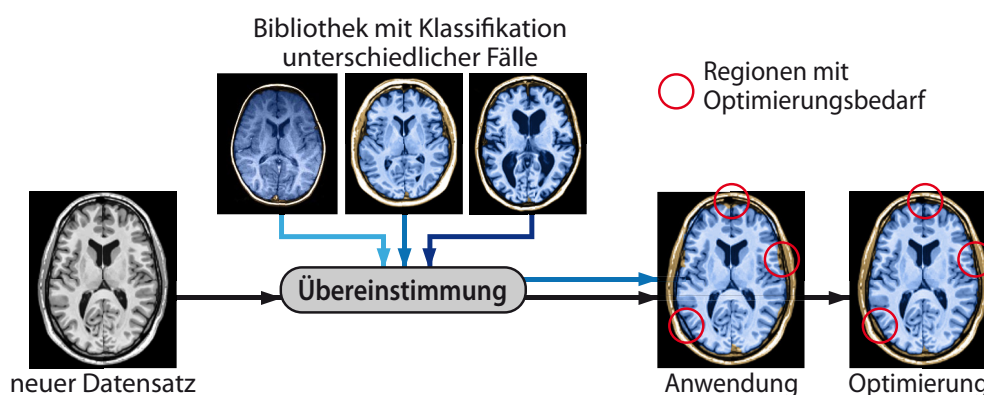


Abbildung 2.14: Bibliotheksansätze nutzen vordefinierte Lösungen ähnlicher Daten der Bibliothek und passen diese an den neuen Fall an, wie hier anhand der Klassifikation des Gehirns illustriert.

Falle. Bibliotheksansätze liefern vor allem bei der Klassifikation gute Resultate (Chakravarty u. a., 2013; Collins u. Pruessner, 2010; Eskildsen u. a., 2012; Heckemann u. a., 2006; Leung u. a., 2010; Romero u. a., 2017).

### 2.1.15 Skelettieren, Ausdünnen, Median- und Zentrallinienverfahren

Skelettierungsansätze reduzieren Volumenobjekte zu Flächen, Kanten oder Punkten (Abbildung 2.15). Die Reduktion kann voxelbasiert (Bouix u. a., 2005; Bouix u. Siddiqi, 2000; Couprie u. a., 2007; Lohou u. Bertrand, 2007) oder oberflächenbasiert erfolgen (Attali u. Lachaud, 2001; Bonneau u. a., 2003; Levet u. Granier, 2007; Pudney, 1998). Je nach Einsatz wird auch von Ausdünnen (engl. *Thinning*), Median- oder Zentrallinienverfahren gesprochen. Das Ziel liegt in einer bestmöglichen Repräsentation des Ausgangsobjekts, das heißt dass der bei der Skelettierung gemessene Grenzabstand eine (vollständige) Rekonstruktion ausgehend vom Skelett erlaubt. Weitere Randbedingungen können durch die Glatte des Skeletts und den Erhalt der Objekttopologie bestehen. Skelettierungsansätze werden zum Teil bei der Rekonstruktion von unterabgetasteten Strukturen genutzt, die kleiner als die räumliche Auflösung sind (siehe Abtasttheorem). So ist die Grenze zwischen GS und CSF gerade bei jungen Personen oftmals nur schwach ausgeprägt und muss bei der Oberflächenrekonstruktion und Dickemessung besonders berücksichtigt werden (Abbildung 2.15; siehe auch Abschnitt 2.2.9 und Kapitel 4). Weiterhin erlauben sie die Abstraktion von voxel-, kontur- und oberflächenbasierten Objekten, um bspw. die Morphologie von Sulci und Gyri (Kao u. a., 2007; Lohmann u. a., 2008; Seong u. a., 2010; Shi u. a., 2008; Smith u. a., 2006) oder dem Hirnbalken zu beschreiben (Luders u. a., 2018).

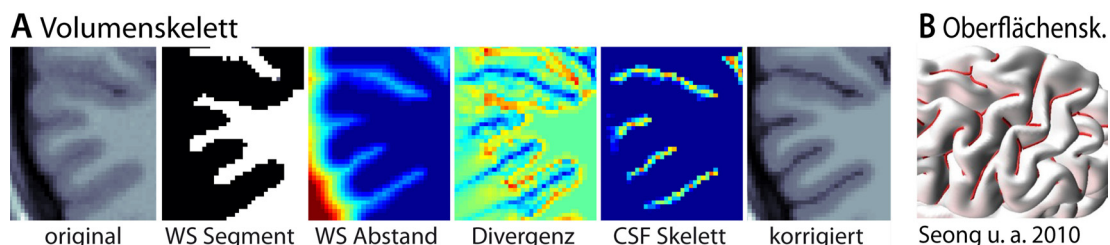


Abbildung 2.15: Ausdünnen und Skelettierung werden häufig für die Rekonstruktion unterabgetasteter Bereich genutzt (A; ganz links vs. ganz rechts). Dazu wird der Abstand zur WS und anschließend die Divergenz bestimmt (Bouix u. Siddiqi, 2000). Eine gefilterte Version dieser Karte kann zur Korrektur des Ausgangsbildes genutzt werden (rechts). Die Skelettierung kann auch auf Oberflächenmerkmalen erfolgen, um bspw. den Boden der Sulci zu erfassen (B; Seong u. a., 2010).

## 2.2 Spezialverfahren der Datenvorverarbeitung

### 2.2.1 Überblick

Die *Vorverarbeitung* in der neurowissenschaftlichen Bildgebung umfasst alle Verarbeitungsschritte die notwendig sind, um aus den Rohdaten vom Scanner statistisch auswertbare Informationen zu gewinnen (Abbildung 2.16). Um Daten vergleichen zu können, müssen die Bildeigenschaften und die individuelle Anatomie räumlich angeglichen (*normalisiert*) werden. Die Vorverarbeitung umfasst eine Reihe meist abhängiger Probleme, die iterative Lösungen erfordern. Die Vernetzung der Teilprobleme und ihre Abhängigkeiten erlauben eine Vielzahl unterschiedlicher Herangehensweisen und Lösungen. So ist bspw. für die Korrektur der Helligkeitsverteilung (Inhomogenitätskorrektur) eine *Gewebeklassifikation* sinnvoll, die wiederum bereits relativ homogene (inhomogenitätskorrigierte) Ausgangsdaten erfordert (Vovk u. a., 2007).

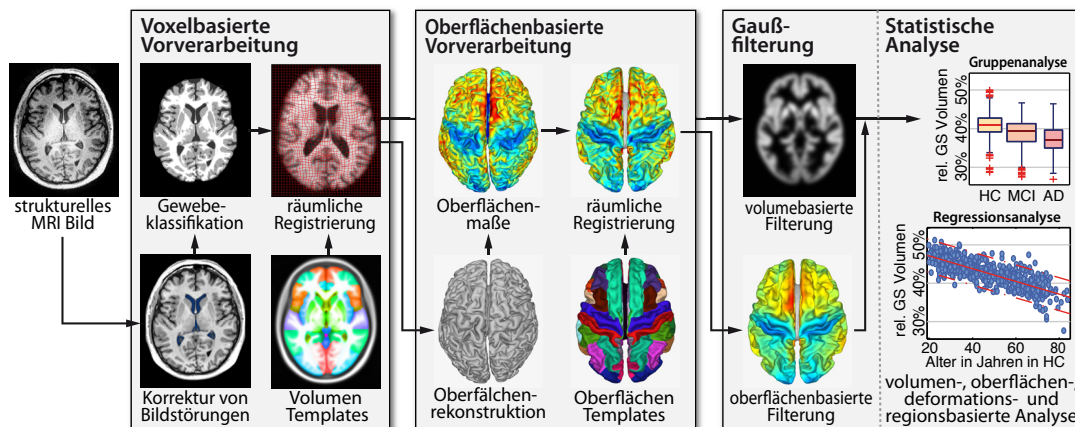


Abbildung 2.16: Allgemeiner Ablauf der Datenvorverarbeitung von sMRT-Daten. Nach der Korrektur von Bildstörungen erfolgt die Klassifikation des Gehirns und seiner Gewebe (Segmentierung). Anschließend wird das individuelle Gehirn auf ein Durchschnittsgehirn abgebildet (Registrierung), um Vergleiche zwischen Personen, bspw. mit Hilfe von Atlanten, zu ermöglichen. Bei der oberflächenbasierten Verarbeitung werden die Resultate der voxelbasierten Vorverarbeitung genutzt, um Hirnoberflächen und weitere morphometrische Maße zu bestimmen. Auch hier ist eine räumliche Normalisierung auf eine Durchschnittsoberfläche nötig. Sowohl die volumen- als auch oberflächenbasierten Daten erfordern im Allgemeinen eine Gaußfilterung, um verbleibende Störungen und hochindividuelle Unterschiede zu reduzieren und eine Normverteilung zu garantieren, die für viele statistische Methoden erforderlich ist.

Am Anfang steht oftmals die Korrektur von hoch- und tieffrequenten Bildstörungen, das heißt von Rauschen (Abschnitt 2.2.3) und Inhomogenitäten (Abschnitt 2.2.4). Anschließend muss das Gehirn extrahiert werden (*Skull-stripping*; Abschnitt 2.2.5), damit eine Gewebeklassifikation in WS, GS und CSF erfolgen

kann (Segmentierung; Abschnitt 2.2.6). Für eine systematische Analyse müssen Größen- und Formunterschiede des individuellen Gehirns durch lineare und nicht-lineare räumliche Registrierungen auf ein Durchschnittsgehirn abgebildet werden. Da die lineare (affine) Registrierung (Abschnitt 2.2.2) einen verhältnismäßig einfachen Zugang zu Templateinformationen erlaubt, wird sie häufig bereits sehr früh eingesetzt, um die Lage des Gehirns und seiner Strukturen bestimmen zu können. Die nichtlineare Registrierung ist hingegen deutlich aufwendiger (Abschnitt 2.2.7). Für eine oberflächenbasierte Analyse werden anhand der Segmentierung oder korrigierten  $T_1$ -Daten Oberflächen des Neokortex oder anderer Strukturen erzeugt (Abschnitt 2.2.9). Um Teilobjekte des Gehirns, wie Ventrikel oder subkortikale Strukturen, zu erstellen sind außerdem räumliche Informationen erforderlich, die von einem Atlas auf das Individuum abgebildet werden können (Partitionierung; Abschnitt 2.2.8). Oberflächen erlauben dabei zusätzliche Maße, wie die kortikale Fläche, Dicke und Faltung (siehe Abschnitt 2.2.10 und 2.2.11).

## 2.2.2 Affine Registrierung

Die lineare Registrierung ermöglicht die räumliche Anpassung eines Datensatzes an einen weiteren und stellt eine einfache Möglichkeit dar, erste Informationen eines Templates oder Atlas-Datensatzes auf das individuelle Gehirn zu übertragen. Die Orientierung im Gehirn erfolgt anhand eines standardisierten Koordinatensystems, dem MNI-Raum<sup>3</sup>, dessen Ursprung die AC ist. Die AC und die Ausrichtung des Gehirns im MNI-Raum müssen annähernd korrekt gegeben sein und werden häufig bereits durch den Scanner zur Verfügung gestellt (Abbildung 2.17). Dabei wird eine affine Transformation zur Ausrichtung der Bilder (zu einem Template) bestimmt, ohne die Bilder selbst neu zu schreiben (Neuausrichtung, engl. *realignment*). Die Transformation umfasst eine Translation (Verschiebung), Rotation, Skalierung und Scherung anhand einer  $4 \times 4$ -Transformationsmatrix. Werden die Bilder hingegen neu geschrieben (interpoliert), wird von einer Neuschichtung gesprochen (engl. *reslicing*). Zur Ausrichtung verschiedener Datensätze der gleichen Person wird eine rigide Transformation genutzt, die nur eine Translation und Rotation umfasst. In diesem Kontext wird die Ausrichtung von Daten verschiedener Bildkontraste als Koregistrierung bezeichnet. Eine Evaluation verschiedener Verfahren ist in Avants u. a. (2011) und Ou u. a. (2014) zu finden.

---

<sup>3</sup> MNI-Raum (engl. *Montreal neurological institute space*)

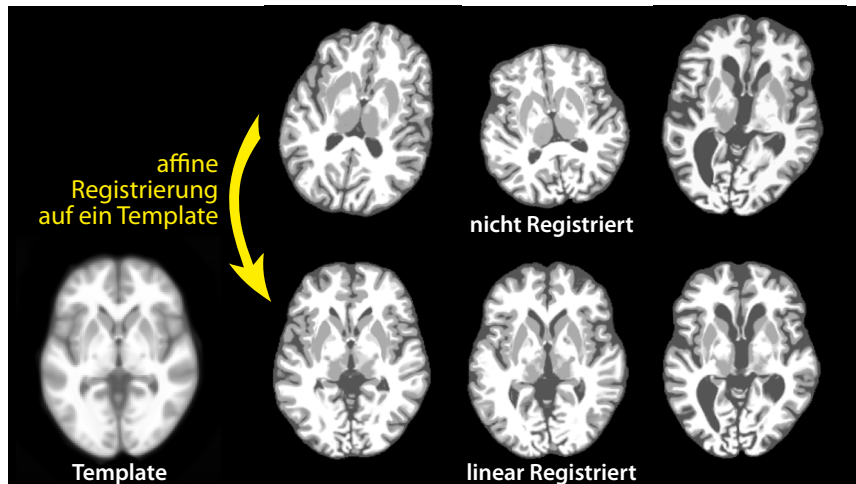


Abbildung 2.17: Die affine Registrierung ist oftmals einer der ersten Verarbeitungsschritte und bestimmt die räumliche Ausrichtung der Daten zu einem weiteren Datensatz, meist einem Template.

### 2.2.3 Korrektur von hochfrequenten Bildstörungen

Ein weiterer früher Schritt in der Datenvorverarbeitung stellt die Korrektur von Rauschen und anderen hochfrequenten Bildstörungen dar. Dabei wird allgemein davon ausgegangen, dass die Aufnahme  $o(x)$  eines Objektes  $u(x)$  durch  $o(x) = u(x) * b(x) + n(x)$  beschrieben werden kann, wobei  $b(x)$  die Inhomogenität des  $B_0$ -Magnetfeldes und  $n(x)$  das Rauschen an einem Punkt  $x$  beschreibt (Vovk u. a., 2006). Die Schwierigkeit bei der Rauschkorrektur besteht darin, zwischen Störungen und wichtigen anatomischen Merkmalen zu unterscheiden und bei einer gezielten Korrektur Artefakte zu vermeiden. Neben Gauß- und Medianfiltern wurden anisotrope Diffusionsfilter (Gerig u. a., 1992; Krissian u. Aja-Fernández, 2009; Ling u. Bovik, 2002; Samsonov u. Johnson, 2004; Smith, 2002), *Wavelet*-Verfahren<sup>4</sup> (Pizurica u. a., 2003), bi- und trilaterale Filter (Wong u. Chung, 2004) und PDE-basierte<sup>5</sup> Techniken (Xing u. a., 2011) vorgestellt. Allerdings erlaubte erst die Entwicklung der NLM-Filter eine nahezu artefaktfreie Korrektur mit einem hohen Grad an anatomischen Details (Abbildung 2.18; siehe auch Abschnitt 2.1.13; Aja-Fernández u. a., 2013a,b; Buades u. a., 2005; Coupé u. a., 2006; Manjón u. a., 2008, 2012).

Die Rauschkorrektur stellt dabei eine wesentliche Grundlage für eine exakte und robuste Vorverarbeitung dar. Trotz der immensen Fortschritte ist die Korrektur von hochfrequenten Störungen ein verlustbehafteter Prozess, bei dem das

<sup>4</sup> *Wavelets* erlauben die Beschreibung eines Signals durch verschiedene Frequenzen einer speziellen Funktion (siehe: <https://de.wikipedia.org/wiki/Wavelet>).

<sup>5</sup> PDE: engl. *partial differential equation*

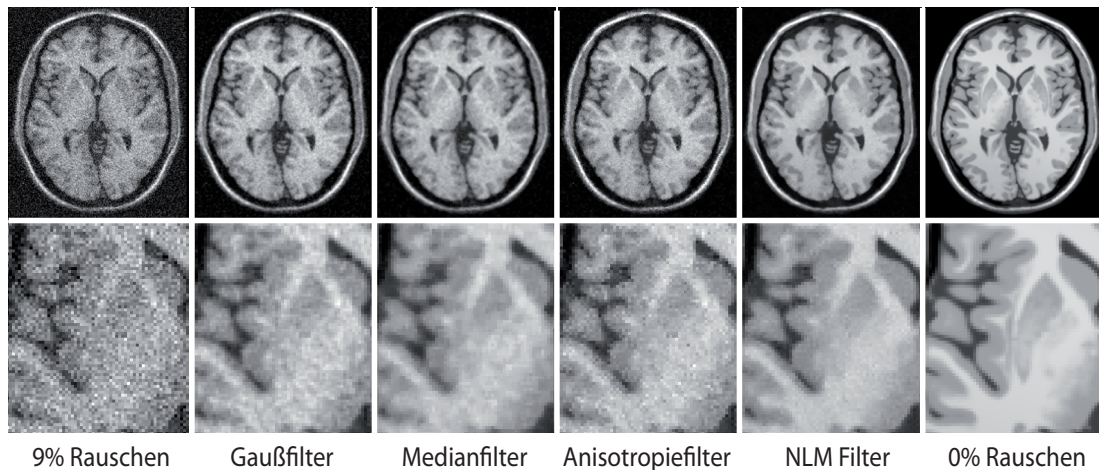


Abbildung 2.18: Verschiedene Rauschkorrekturansätze, die auf ein simuliertes Bild mit 9% Rauschen (links) angewandt wurden. Rechts ist ein Vergleichsbild mit 0% Rauschen.

Rauschen zwar reduziert werden kann, aber anatomische Details bei wachsender Störung zunehmend verloren gehen. Auch muss berücksichtigt werden, dass die obige Annahme einer homogenen Rauschverteilung bei paralleler Bildgebung und protokollinternen Inhomogenitätskorrekturen nicht mehr gewährleistet ist (Griswold u. a., 2002; Pruessmann u. Weiger, 1999; Sodickson u. Manning, 1997) und die Nutzung lokal adaptiver Verfahren erforderlich ist (Manjón u. a., 2012). Zusätzlich zur Rauschkorrektur im Originalbild erfolgt häufig auch eine Korrektur anhand der Gewebeklassen durch MRF-Filter (Abschnitt 2.1.12; Schwarz u. a., 2011; Zhang u. a., 2001) und die Gaußfilterung vor der statistischen Analyse (siehe Abschnitt 2.1.2; Ashburner u. Friston, 2000). Abgesehen vom klassischen Rauschen können bei bestimmten Protokollen auch hochfrequente Störungen zwischen den Schichten beobachtet werden (Abbildung 2.19 A; Dahnke u. Gasser, 2016; Van Leemput u. a., 1999). Aufgrund der Seltenheit und möglicher Korrekturfehler sind Schichtkorrekturen meist kein regulärer Bestandteil der Vorverarbeitung. Neben diesen protokollabhängigen Bildstörungen stellen vor allem individuelle Bewegungsartefakte eine häufige<sup>6</sup>, kaum losbare Herausforderung dar (Abbildung 2.19 B; Reuter u. a., 2015). Echte Korrekturen sind nur vor der Rekonstruktion des Bildes aus Frequenz- und Phasenbild möglich (Anderson u. a., 2012; Holmes u. a., 2012; Igata u. a., 2017; Lavdas u. a., 2013). Da Bewegungsartefakte zu systematischen Störungen der Verarbeitung führen (Reuter u. a., 2015), müssen sie im Allgemeinen im Rahmen der QS aussortiert werden (siehe Kapitel 6).

<sup>6</sup> Bei Kindern kann jedes zweite Bild betroffen sein (Kapitel 6).

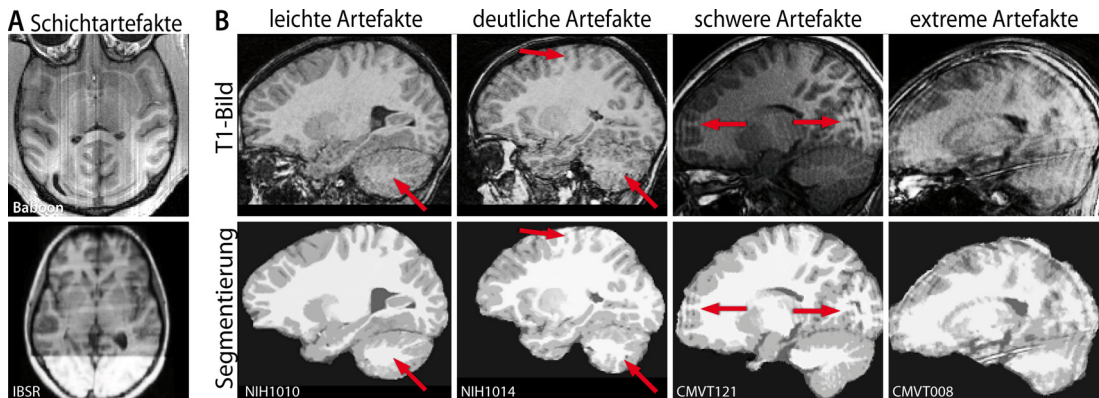


Abbildung 2.19: Schicht- (A) und Bewegungsartefakte (B) sind oftmals nur bedingt korrigierbar.

## 2.2.4 Korrektur von tieffrequenten Bildstörungen

Der Einsatz von Hochfeldscannern ( $\geq 3$  Tesla; Abbildung 2.20) erlaubt neben höheren Auflösungen und kürzeren Scanzeiten auch ein besseres Signal-Rausch-Verhältnis (SNR, engl. *signal-to-noise ratio*). Diese Vorteile werden allerdings zum Teil mit höheren Inhomogenitäten erkauft, die auch als *Bias* bezeichnet werden (Belaroussi u. a., 2006; Vovk u. a., 2007) und aufgrund individueller Einflüsse eine retrospektive Korrektur erfordern (Manjón u. a., 2007). In den letzten Jahren wurde eine Vielzahl von Ansätzen zur Korrektur tieffrequenter Intensitätsschwankungen vorgestellt (Ashburner u. Friston, 2005; Chen u. a., 2009; Cohen u. a., 2000; Gispert u. a., 2004; Ji u. a., 2011; Lewis u. Fox, 2004; Liao u. a., 2008; Likar u. a., 2001; Mangin, 2000; Milles u. a., 2007; Sled u. a., 1998; Szilágyi u. a., 2008; Van Leemput u. a., 1999; Vokurka u. a., 2012; Zhou u. a., 2001). Die meisten entfernen den Bildhintergrund, extrahieren das Gehirn, normalisieren die durchschnittliche Bildintensität mit Hilfe des Histogramms und erfordern *a posteriori* Wissen über die Anzahl der Gewebeklassen, deren Verteilung oder Gewebewahrscheinlichkeitskarten. Eine detaillierte Einführung und Charakterisierung der verschiedenen Verfahren und ihrer Anwendungen ist in Belaroussi u. a. (2006) und Vovk u. a. (2006) zu finden. Unter realen Bedingungen erlauben vor allem der N3-Algorithmus (Boyes u. a., 2008; Sled u. a., 1998; Tustison u. a., 2010) und das in SPM integrierte Verfahren (Ashburner u. Friston, 2005) eine akkurate und stabile Korrektur. Die größte Stärke des N3-Verfahrens liegt in seiner relativen Unabhängigkeit von Bildinhalt und Kontrast, die eine deutliche Reduktion der Inhomogenität ohne weitere Voraussetzung ermöglicht. Gleichzeitig liegt in dieser Allgemeingültigkeit auch die größte Schwäche. So erfordert die Korrektur starkerer Inhomogenitäten geringe Filterbreiten, bei denen sich die Gewebeintensität der GS zunehmend ungünstig auf die Schätzung des Biasfeldes



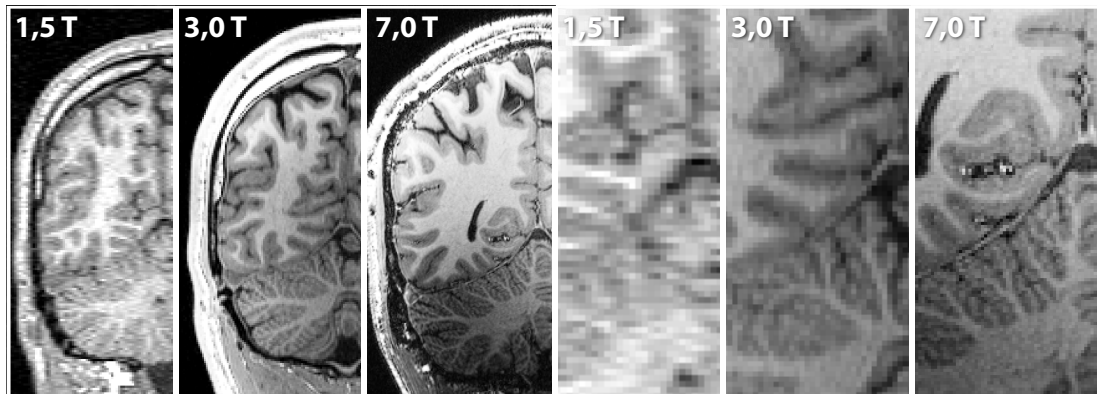


Abbildung 2.20:  $B_0$ -Inhomogenitäten: Hochfeld MRTs besitzen ein besseres SNR und erlauben damit höhere räumliche Auflösungen (rechts). Im Gegenzug weisen sie allerdings stärkere Inhomogenitäten auf, die zu Abschattungen bzw. Aufhellungen in bestimmten Regionen führen. Diese können bereits durch spezielle MRT-Protokolle reduziert allerdings nicht unbedingt vollständig entfernt werden, sodass die Inhomogenitäten Inhomogenitätskorrektur einen wichtigen Vorverarbeitungsschritt darstellt.

auswirkt (Boyes u. a., 2008). SPM kann hier deutlich bessere Resultate erzielen, da die integrierte Segmentierung eine Unterscheidung der Gewebeklassen und damit eine genauere Schätzung der Inhomogenität erlaubt, ist aber auch von den Gewebetemplates und der affinen Registrierung abhängig (Belaroussi u. a., 2006; Vovk u. a., 2006). Insgesamt können Inhomogenitäten unter theoretischen und simulierten Bedingungen nahezu perfekt korrigiert werden und spielen scheinbar bei der Vorverarbeitung keine Rolle. Bei realen Daten erweist sich die Korrektur im Allgemeinen als deutlich anspruchsvoller, besonders bei deutlichen lokalen Störungen und stark myelinisierten Kortexregionen (Lüsebrink u. a., 2017, 2013; Pine u. a., 2017; Trampel u. a., 2017).

### 2.2.5 Extraktion des Gehirns

Die Extraktion des Gehirns, die häufig auch als *Skull-stripping* bezeichnet wird, ist ein wichtiger Schritt für die Segmentierung und nichtlineare Registrierung, da sich die stark protokollabhängigen, individuellen Eigenschaften des Schädelgewebes ungünstig bei der Gewebeklassifikation auswirken können (Ashburner u. Friston, 2005; Smith, 2002). Bei der Hirnextraktion müssen zwei Aufgaben bewältigt werden - das Finden des Gehirns und die korrekte Differenzierung zum Schädelgewebe. Meist wird eine affine Registrierung zu einem Template vorgenommen, dessen Informationen in den Individualraum abgebildet und dort weiter angepasst werden (Ashburner u. Friston, 2005; Bazin u. Pham, 2007b). Alternativ kann die AC oder

der Schwerpunkt<sup>7</sup> zur Initialisierung genutzt werden (Jiang u. a., 2013; Smith, 2002). Bei der Anpassung wird von einem kleiner Spalt zwischen Gehirn und Schädel und einer kontinuierlichen Außengrenze ausgegangen. Dieser Spalt kann jedoch bei geringer Auflösung, schlechtem Gewebekontrast, Artefakten, Blutgefäßen und Hirnhäuten gestört sein (Abbildung 2.21).

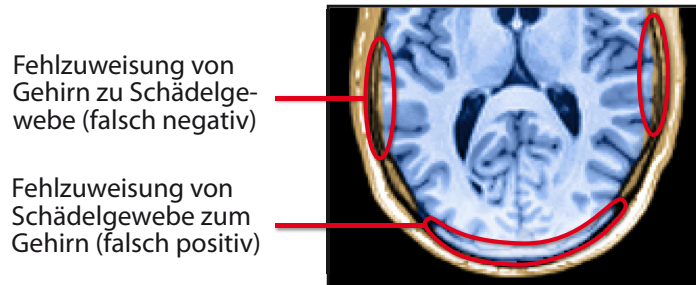


Abbildung 2.21: Die Extraktion des Gehirns wird häufig auch als „Skull-Stripping“ bezeichnet und umfasst die Trennung des Gehirns von anderen Bildbereichen.

Um individuellen und protokollspezifischen Schwankungen besser begegnen zu können, wurden in den letzten Jahren vermehrt Bibliotheksverfahren vorgeschlagen, die eine passendere Initialisierung erlauben (Abschnitt 2.1.14; Eskildsen u. a., 2012; Leung u. a., 2010). Die Erweiterung kann voxel- oder oberflächenbasiert erfolgen und eine Reihe von Reviewartikeln beschäftigt sich mit den verschiedenen Ansätzen (Boesen u. a., 2004; Fennema-Notestine u. a., 2006; Hartley u. a., 2006; Lee u. a., 2003; Shattuck u. a., 2009). Im Voxelraum kommen Regionswachstum (Park u. Lee, 2009), *Graph-cut* (Sadanathan u. a., 2010), *Level-sets*<sup>8</sup> (Chen u. a., 2011; Zhuang u. a., 2006), Wasserscheidentransformation (Hahn u. Peitgen, 2000) und vor allem morphologische Operation zum Einsatz (Hu u. a., 2008; Shattuck u. a., 2001). Oberflächenbasiert erfolgt die Deformation eines oder mehrerer Initialobjekte anhand von Intensitäts- und Oberflächenkriterien (Ségonne u. a., 2004; Smith, 2002). Der Vergleich der Verfahren und deren Evaluierungsdaten ist allerdings durch unterschiedliche Maskendefinitionen erschwert, die vor allem die Interpretation der CSF betrifft (Eskildsen u. a., 2012). Die meisten Verfahren bevorzugen Daten, die bereits für hoch- und tieffrequente Bildstörungen korrigiert wurden. Vor allem stärkere Inhomogenitäten (BWP Inhomogenitätslevel  $\geq |40\%$ ) führen oft zu Problemen, da sie selten getestet werden. Auch die Nutzung von bereits extrahierten Daten als Input kann zu schweren Fehlern führen.

<sup>7</sup> Massezentrum (COM: engl. *Center Of Mass*)

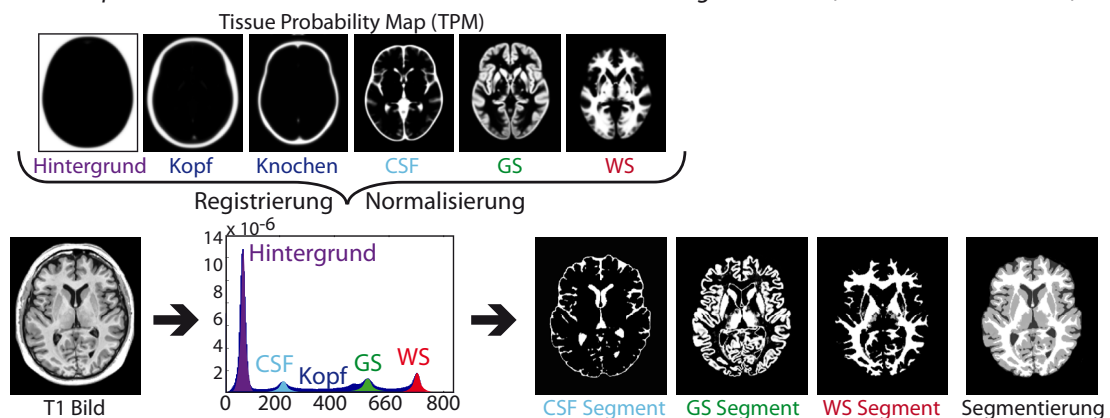
<sup>8</sup> *Level-sets* sind ein numerisches Verfahren zur Approximation von geometrischen Objekten und deren Bewegung.

Siehe (engl.): [https://en.wikipedia.org/wiki/Level-set\\_method](https://en.wikipedia.org/wiki/Level-set_method)

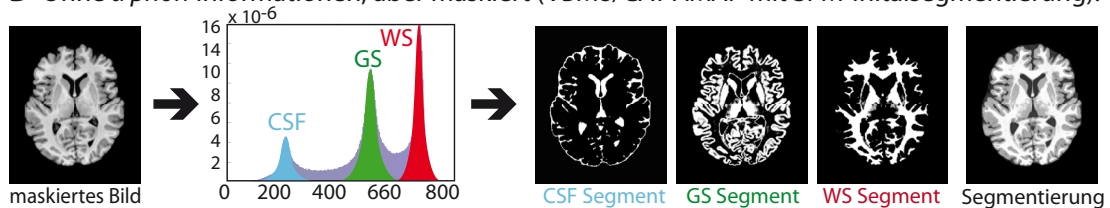
### 2.2.6 Klassifikation der Hirngewebe

Bei der Gewebeklassifikation wird häufig davon ausgegangen, dass der Bereich des Gehirns bereits extrahiert wurde bzw. maskiert vorliegt (Abbildung 2.22). Bildstörungen, wie Rauschen und Inhomogenität, werden hingegen oftmals modelliert, wobei Vorkorrekturen vorteilhaft sind. Die Unterteilung erfolgt anhand von Helligkeitsunterschieden und einer Gewebewahrscheinlichkeitskarte (TPM, engl. *tissue-probability-map*) (Ashburner u. Friston, 2000, 2005). Zur Korrektur von Rauschen werden oftmals MRF-Filter auf die Klassifikation angewendet. Die Gewebeklassifikation erlaubt dabei die Korrektur von Inhomogenitäten und Helligkeitsunterschieden im anatomischen Bild (Guimond u. a., 2001; Madabhushi u. Udupa, 2005; Nyúl u. Udupa, 2000; Shah u. a., 2011). Zur Bestimmung der Intensitätsstufen einer Gewebeklasse werden *k-means* und *fuzzy c-means* Klassifizierungen (Ji u. a., 2012) genutzt und mit statistischen Modellen, wie dem Mischverteilungsmodell (GMM: engl. *gaussian mixture model*), dem Maximalem-Wahrscheinlichkeits-Modell (ML: engl. *maximum likelihood*), der Maximum-*a posteriori*-Wahrscheinlichkeitsmethode (MAP: engl. *maximum a posteriori probability*) (Rajapakse u. a., 1997) und dem Expectation-Maximization-Algorithmus

**A** Mit *a priori* Informationen durch das SPM TPM der *Unified Segmentation* (Ashburner et al. 2010):



**B** Ohne *a priori* Informationen, aber maskiert (VBM8/CAT AMAP mit SPM-Initialsegmentierung):



**Abbildung 2.22:** Die Klassifikation des Hirngewebes erfolgt anhand der Helligkeitsverteilung von CSF, GS und WS und nutzt entweder *a priori*-Informationen von Gewebewahrscheinlichkeiten (A) oder zumindest ein *Skull-stripping* (B).

(EM: engl. *expectation maximization*) kombiniert (Huang u. a., 2009; Lee u. a., 2009; Scherrer u. a., 2009; Zhang u. a., 2001). Aktuelle Verfahren erlauben dabei die Modellierung des Partialvolumeneffekts (PVE), bei denen ein Voxel mehreren Gewebeklassen angehören darf (Tohka u. a., 2004). Kontinuierliche Strukturen können somit im Rahmen des Abtasttheorems räumlich genauer beschrieben werden, als es die eigentliche Voxelauflosung zulässt (Dahnke u. a., 2013a; Dale u. a., 1999). Populäre Verfahren sind die *Unified segmentation* von SPM (Ashburner u. Friston, 2000, 2005), das FSL Vorverarbeitungsskript mit *Skull-stripping* (BET; Smith, 2002) und Gewebeklassifikation (FAST; Zhang u. a., 2001), die FANTASM/TOADs-Segmentierung (Bazin u. Pham, 2007b, 2008; Pham u. a., 2002), und die BrainSuite-Segmentierung (Shattuck u. a., 2001). Zur Erhöhung von Genauigkeit und Stabilität wurden eine Reihe verschiedener Ansätze vorgeschlagen. Die Nutzung multimodaler Inputbilder, wie  $T_2$  oder PD, zielt vor allem darauf die Verbesserung der Gewebeklassifikation in subkortikalen Bereichen und der CSF (Ashburner u. Friston, 2005; Liu u. a., 2007a). Eine starke Limitierung ist allerdings durch die Verfügbarkeit und Bildqualität dieser Daten gegeben, sodass multimodale Segmentierungen nicht zwangsläufig besser sind als unimodale (Mendrik u. a., 2015). Ein weiterer Ansatz besteht in der Nutzung weiterer subkortikaler Gewebeklassen und Atlaswissen, um anhand topologischer Eigenschaft des Kortex den Erhalt sulcaler CSF-Bereiche zu optimieren (Bazin u. Pham, 2005, 2007b; Bischoff u. Kobbelt, 2003; Bricq u. a., 2008; Cardoso u. a., 2011; Dahnke u. a., 2012; Zeng u. a., 1998). Liegen mehrere Scans einer Person vor, so können longitudinale Modelle genutzt werden, um einen optimalen mittleren Datensatz zu bestimmen und die Resultate als Vorwissen bei der Verarbeitung der einzelnen Zeitpunkte zu nutzen (Ashburner u. Ridgway, 2012; Dwyer u. a., 2014; Li u. a., 2014a; Wang u. a., 2013). Weiterhin spielt auch die Anpassung an spezielle Fragestellungen (wie der Erfassung von Hyperintensitäten der WS (WMHs, engl. *white matter hyperintensities*) eine wichtige Rolle (Prastawa u. a., 2005; Shi u. a., 2011; Wang u. a., 2013). Die Fortschritte neuer Maschinenlernverfahren wurden in Mendrik u. a. (2015) gegen die etablierten Techniken verglichen, wobei die Erfolge der neuen Verfahren aufgrund der kleinen homogenen Testmenge durchaus kritisch gesehen werden müssen. Die Segmentierung ist eines der Kernverfahren in der Vorverarbeitung von sMRT-Daten und unmittelbar durch die Weiterentwicklung von MRT-Aufnahmetechniken (Lusebrink u. a., 2017; Pine u. a., 2017; Weiskopf u. a., 2013) und die zunehmende Verfügbarkeit von Daten und Wahrscheinlichkeitsinformationen betroffen. Sie wird daher auch in Zukunft ein zentraler Forschungsaspekt bleiben.

### 2.2.7 Registrierung - raumliche Normalisierung

In der neurologischen Bildverarbeitung versteht man unter **Registrierung** die raumliche Anpassung individueller Strukturen an ein **Template** durch lineare Transformationen und nichtlineare raumliche **Deformationen** (Abbildung 2.23). Die Registrierung bietet somit die Möglichkeit Informationen von einem auf einen anderen Datensatz zu übertragen und stellt die wesentliche Grundlage für Vergleiche verschiedener Individuen dar. Ein Vergleich verschiedener Verfahren findet sich in Klein u. a. (2009) und Ou u. a. (2014). Die Anpassung kann anhand anatomischer Bilder (Avants u. a., 2011) oder basierend auf der Segmentierung erfolgen (Ashburner, 2007; Ashburner u. Friston, 2011). Die meisten Methoden bestimmen eine eindeutige Projektion, die eine Abbildung in beide Richtungen erlaubt. Die Registrierung ermöglicht somit die Projektion von *a priori*-Informationen in den Individualraum.

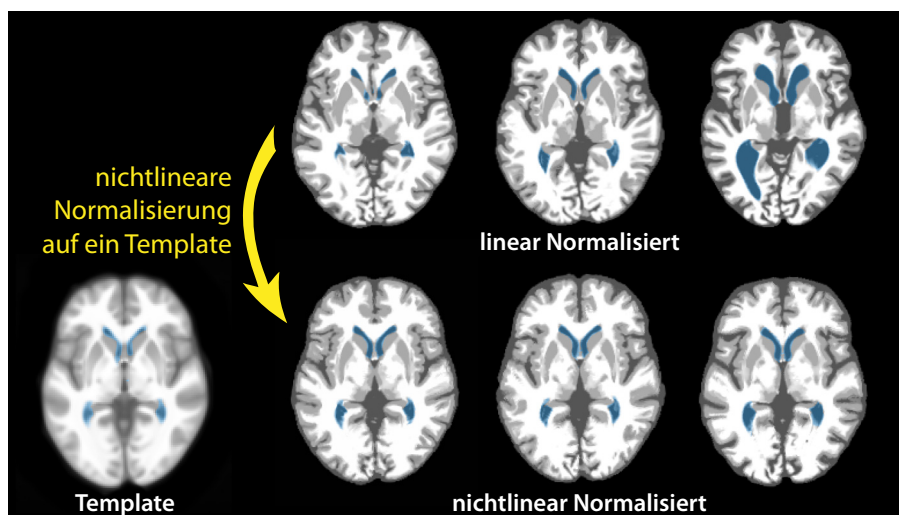


Abbildung 2.23: Raumlische Anpassung der individuellen Struktur an eine Template, die sich besonders gut an den Ventrikeln zeigt (blau eingefarbt).

Die Schwierigkeit der volumenbasierten **Registrierung** besteht darin, dass nicht nur die Form, sondern auch die Anordnung von **Sulci** und **Gyri** beim Menschen stark variieren. Rein volumenbasierte Verfahren können ohne Wissen über die zusammenhängende Oberflächenstruktur des **Neokortex** zu lokalen Fehlern führen. Dabei werden ggf. individuelle Strukturen zerteilt oder zusammengefügt, um eine gute Anpassung an das **Template** zu erreichen. Um solche Fehler zu vermeiden, ist die Nutzung tieffrequenter (weicher, großflächiger) Deformationen erforderlich, die das jeweilige Gehirn möglichst gering verzerren, aber dennoch stark genug sind, um die individuelle Anatomie optimal an das **Template** anzupassen (Ashburner u. Friston, 2011). Die Struktur des **Atlanten** bzw. **Templates** spielt somit eine essentielle

Rolle und Gruppen mit deutlich abweichender Anatomie, wie Kinder oder Greise, erfordern ggf. eigene Templates (Tustison u. a., 2014; Wilke, 2018; Wilke u. a., 2008). Die Generierung eines Templates beginnt mit der Erstellung eines rigiden oder affinen Mittelbildes. Anschließend werden die Daten in einem iterativen nichtlinearen Prozess mit zunehmend stärkeren und feineren (hochfrequenten) Deformationen an das Mittelbild des vorhergehenden Schrittes angepasst (Ashburner, 2007; Ashburner u. Friston, 2005, 2011; Wilke u. a., 2008). Unter SPM bietet sich die Nutzung des Dartel- und Shooting (engl. *geodesic shooting*)-Verfahrens an (Ashburner, 2007; Ashburner u. Friston, 2011). Dartel sowie dessen Nachfolger Shooting nutzen die (rigiden/affinen) Segmentierungsergebnisse, um diese iterativ anzugleichen und ein Template mit sechs Dartel- bzw. fünf Shooting-Stufen zu erstellen. Die in CAT bereitgestellten Dartel und Shooting Templates basieren auf  $T_1$ -Bildern des IXI-Datensatzes von 555 gesunden Personen zwischen 20 und 80 Jahren, die mit CAT vorverarbeitet wurden (Abbildung 2.24).

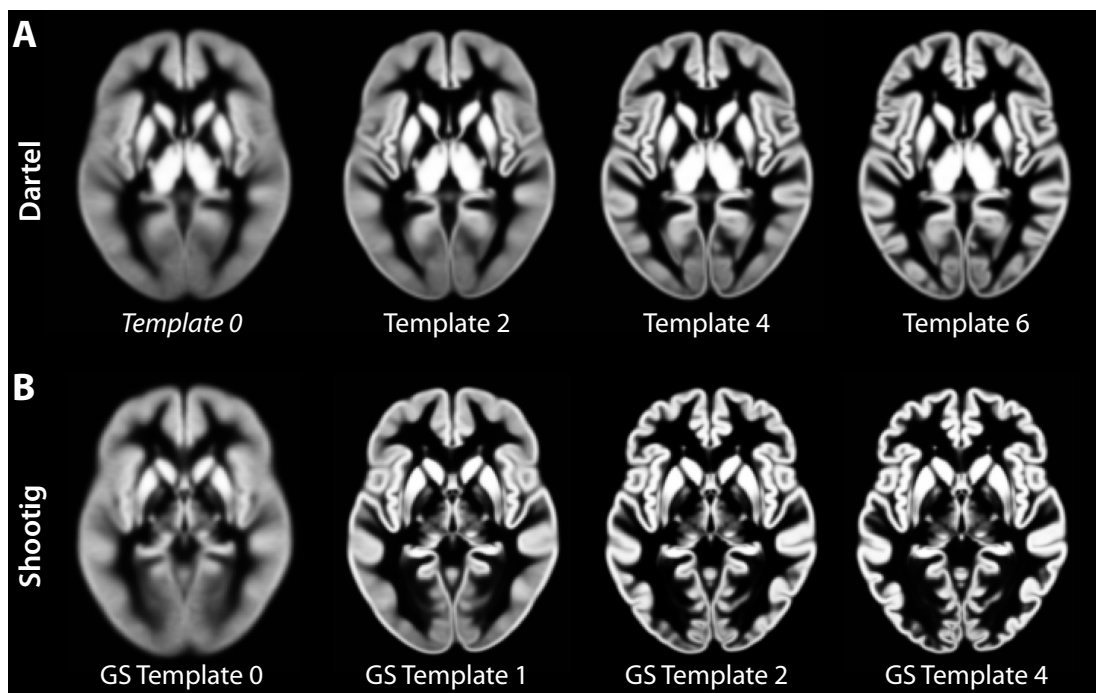
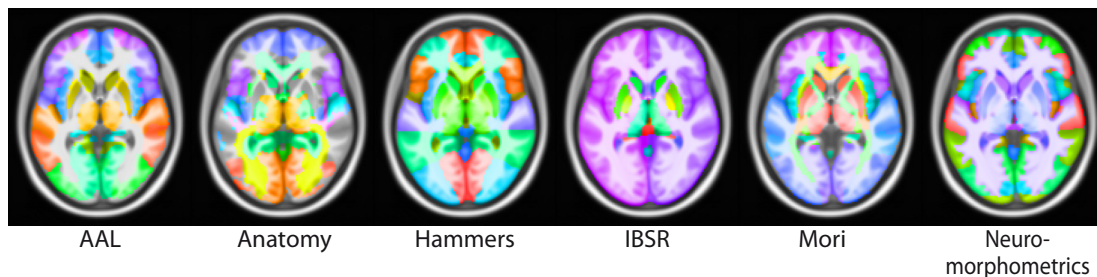


Abbildung 2.24: Die Templateerstellung bei Dartel und Shooting erfolgt iterativ (Ashburner, 2007; Ashburner u. Friston, 2011). Das Template 0 zeigt dabei das Mittelbild der affinen Registrierung. Anschließend werden erst tieffrequente, spätere hochfrequentere räumliche Anpassungen vorgenommen, um die individuellen Datensätze aneinander anzugleichen.

### 2.2.8 Klassifikation von Hirnregionen

Die Oberflächenrekonstruktion und regionsbasierte Analyse erfordert eine Unterteilung in Hirnstrukturen und Regionen. Diese erfolgt meist durch die Registrierung zu einem Template und Nutzung der dort definierten Atlanten (Abbildung 2.25; Destrieux u. a., 2010; Fischl u. a., 2004; Klein u. a., 2007). Bei der Oberflächenrekonstruktion wird meist ein Atlas in den individuellen Raum abgebildet und dort weiter optimiert. Bei der Rekonstruktion des Neocortex werden andere Strukturen wie Kleinhirn und Hirnstamm „entfernt“ und als Bildhintergrund behandelt, während andere wie die Hirnventrikel und subkortikale Bereiche „aufgefüllt“ und als WS gewertet werden (Dahnke u. a., 2013a; Dale u. a., 1999). Viele Atlanten liegen voxelbasiert vor (Hammers u. a., 2003; Shattuck u. a., 2008) und bilden damit im Allgemeinen die Grundlage der Oberflächenerzeugung. Die Unterteilung des Neokortex kann oberflächenbasiert allerdings mit höherer Genauigkeit erfolgen (Desikan u. a., 2006; Destrieux u. a., 2010; Fischl u. a., 2004; Glasser u. a., 2016a; Li u. a., 2009), da der Neokortex als organisierte Oberfläche beschrieben werden kann (Toro u. Burnod, 2003; Van Essen u. Drury, 1997) und eine präzisere Zuordnung anhand weiterer Merkmale ermöglicht (Desikan u. a., 2006; Destrieux u. a., 2010; Fischl u. a., 2004; Glasser u. a., 2016a; Li u. a., 2009). Meistens werden hochaufgelöste  $T_1$ -Daten und manuell erstellte Atlanten, aber auch fMRT- (Achard u. a.,

#### A Volumenatlanten



#### B Oberflächenatlanten (Desikan) und Projektion von Volumenatlanten

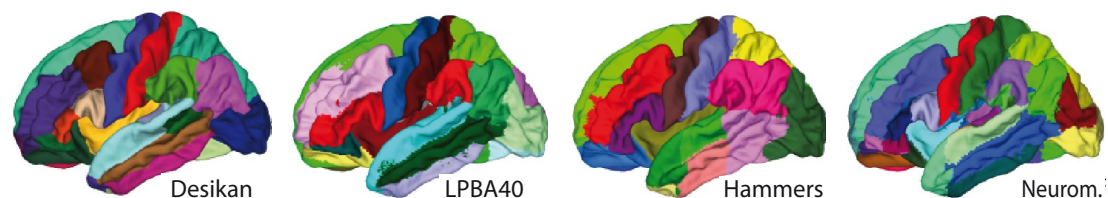


Abbildung 2.25: Die Partitionierung des Gehirns in unterschiedliche Subregionen ist eine wichtige Voraussetzung für die Oberflächenrekonstruktion des Neokortex oder anderer Bereiche. Sie basiert im Allgemeinen auf der Projektion von Atlanten, die von Experten erstellt wurden. Die Abbildung zeigt eine Auswahl von Schichtbildern (A) und 3D-Oberflächen verschiedener neuro-anatomischer Atlanten.

2006; Hagmann u. a., 2008, 2003; Klein u. a., 2007; Schubotz u. a., 2010) oder dMRT-Daten genutzt (Anwander u. a., 2007; Perrin u. a., 2008), um eine möglichst genaue Registrierung zwischen Template bzw. Atlas und dem individuellen Datensatz zu erreichen (siehe Abschnitt 2.2.7). Die Atlanten werden anhand von Expertensegmentierungen erstellt (Hammers u. a., 2003; Shattuck u. a., 2008), können aber auch durch andere Daten wie funktionelle Aktivierungsmuster (Amunts u. a., 2007; Eickhoff u. a., 2005; Glasser u. a., 2016a) gewonnen werden. Atlanten spielen ebenso bei der Rekonstruktion von Faserbahnen (engl. *fiber tracking*) anhand von dMRT-Daten eine wesentliche Rolle (Mori u. a., 2002; Zhang u. a., 2008, 2010), wo sie für regionale Analysen oder als Hilfsbereiche genutzt werden (Mori, 2002).

### 2.2.9 Oberflächenrekonstruktion, Topologiekorrektur und sphärische Projektion

Die Rekonstruktion von Oberflächen erlaubt die Repräsentation und Analyse des Neokortex oder anderer Strukturen wie Ventrikel oder subkortikaler Strukturen (Abbildung 2.26; Bijari u. a., 2010; Farzinfar u. a., 2010; Schonmeyer u. a., 2006; Yushkevich u. a., 2006).

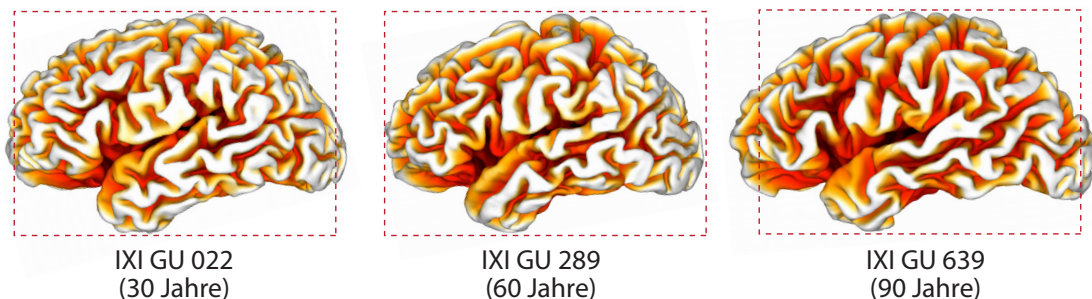


Abbildung 2.26: Die Rekonstruktion des Neokortex erlaubt zusätzliche morphologische Maße, um etwa die Faltungsstruktur anhand der hier abgebildeten Sulcustiefe zu untersuchen.

Es gibt zwei Varianten, um individuelle Oberflächen zu erzeugen. Durch die (i) räumliche Deformation eines initialen Objektes ähnlich einer Kugel (*top-down*), oder (ii) durch Erzeugen der individuellen Struktur und Anpassung dieser an eine Kugel (*bottom-up*). *Top-down*-Verfahren wie BET (Smith, 2002) und ASP (MacDonald u. a., 2000) besitzen den Vorteil, dass sie bereits die richtige Topologie mit der gleichen Anzahl an Messpunkten mitbringen. Die Schwierigkeit besteht allerdings in der Anpassung der Templateoberfläche an die individuell gefaltete Oberfläche des Gehirns. Gerade feine Strukturen können so oftmals nur schwierig



erfasst werden und die in diesem Anpassungsprozess beinhaltete Registrierung ist schwer kontrollierbar, sodass vermehrt *bottom-up*-Verfahren genutzt werden. *Bottom-up*-Verfahren wie BrainSuite (Shattuck u. Leahy, 2002), BrainVoyager (Kriegeskorte u. Goebel, 2001), BrainVisa (Rivière u. a., 2002), CARET (Van Essen u. a., 2001), CBS/CIVET/TOADS/CRUISE (Han u. a., 2004; Xu u. a., 1999), CLASP (Kim u. a., 2005), FACE (Eskildsen u. Ostergaard, 2006), FreeSurfer (Dale u. a., 1999; Fischl, 2012) und CAT/PBT (Dahnke u. a., 2013a) erzeugen hingegen mittels *Marching-cubes* eine individuelle Oberfläche (pro Hemisphere).

Um einen Abgleich zwischen unterschiedlichen Individuen zu erreichen (oberflächenbasierte Registrierung, siehe auch 2.2.7), wird häufig eine Kugel als Referenzgeometrie genutzt (Fischl u. a., 1999a; Tardif u. a., 2015; Yotter u. a., 2011c). Dabei ist es wichtig, dass die individuellen Oberflächen die gleiche Oberflächentopologie wie eine Referenzgeometrie besitzen und keine Topologiedefekte, wie Locher oder Henkel, aufweisen. Durch Bildstörungen und anatomische Strukturen, wie Blutgefäße und Hirnhäute, sind Topologiedefekte praktisch kaum vermeidbar und müssen durch eine Topologiekorrektur entfernt werden. Diese kann voxelbasiert (Bazin u. Pham, 2007a; Chen u. Wagenknecht, 2007; Han u. a., 2004, 2002; Kriegeskorte u. Goebel, 2001; Shattuck u. Leahy, 2001) oder oberflächenbasiert (Fischl u. a., 2001; Jaume, 2004; Jaume u. a., 2005; Ségonne u. a., 2007; Yotter u. a., 2011a) erfolgen und muss entscheiden, ob der Defekt ein Loch ist und gefüllt werden muss, oder ob es sich um einen Henkel handelt, der entfernt werden muss. Auch die Nutzung topologisch korrekter Initialobjekte und topologie-erhaltendes Regionswachstum wurden vorgestellt (Bazin u. Pham, 2005, 2007b; Bischoff u. Kobbelt, 2003; Rueda u. a., 2010).

Ist die Oberflächentopologie korrekt, so kann die individuelle Struktur zu einer Kugel entfaltet werden (Fischl u. a., 2001; Van Essen u. a., 1998; Yotter u. a., 2011c). Um einen einfachen Vergleich zwischen den geometrisch unterschiedlichen individuellen Kugeln zu erlauben, wird eine Abbildung zu einer Einheitskugel hergestellt. Dabei muss, wie bei der volumenbasierten Registrierung auch eine bestmögliche Überlappung der Hirnstrukturen bei gleichzeitig möglichst geringen Verzerrungen erreicht werden (Fischl u. a., 1999b; Yotter u. a., 2011c). Nach einer erfolgreichen Registrierung können die Oberflächenkoordinaten von der individuellen auf die Einheitsoberfläche übertragen werden, wodurch die Einheitsoberfläche eine ähnliche Geometrie aufweist wie die Originaloberfläche (Yotter u. a., 2011c). Bei den Polen kann es zu deutlichen Artefakten kommen, die allerdings in den meisten Fällen nur ein optisches Problem darstellen, solange die Oberflächenmaße mit der Originaloberfläche bestimmt werden.

Bei der strukturellen Bildgebung spielt besonders der Neokortex eine herausragende Rolle, da er höhere kognitive Funktionen ermöglicht und ausreichend gut durch die heutigen MRT-Auflösungen erfasst werden kann. Bei der Rekonstruktion werden rechte und linke Gehirnhälfte meistens getrennt gehandhabt, da die zentrale Fissure zwischen den beiden Hirnhälften unnötig starke Verzerrungen bedingen würde (Fischl u. a., 1999a). Die Rekonstruktion erfolgt anhand der optimierten  $T_1$ -Daten (Dale u. a., 1999) oder der Gewebeklassifikation (Kim u. a., 2005; Tosun u. a., 2004). Dabei müssen Hirnstamm und Kleinhirn entfernt, die Ventrikel und subkortikalen Strukturen gefüllt und ggf. die jeweilige Seite maskiert werden. Bei der Rekonstruktion können verschiedene kortikale Oberflächen erzeugt werden. Die wichtigsten sind die Grenzflächen zwischen den Gewebeklassen, die zentral/mediale Oberfläche in der Mitte der GS und die Lamina 4-Oberfläche, die zwischen der dritten und vierten Lamina der GS verläuft (Abbildung 1.3; Van Essen u. a., 2001). Die GS-WS-Oberfläche wird meist als WS oder innere Oberfläche bezeichnet, während die CSF-GS-Oberfläche häufig auch piale oder äußere Oberfläche genannt wird.

Viele Verfahren nutzen einen deformationsbasierten Ansatz bei dem zuerst die innere Oberfläche generiert und anschließend in einem Potenzialfeld, basierend auf der Gewebeklassifikation oder  $T_1$ -Intensität, zur äußeren Oberfläche deformiert wird. Die Schwierigkeit besteht darin, die richtige Position zu finden, da aufgrund der verhältnismäßig groben Auflösung die GS-CSF-Grenze oft nicht vollständig erkennbar ist. Die Rekonstruktion der Sulci durch Skelettierungsansätze oder andere Parameter ist daher wesentlich (siehe 2.1.15; Jones u. a., 2000; Kim u. a., 2005; Régis u. a., 2005) und steht bei bestimmten Softwarepaketen, wie BrainVisa (Kao u. a., 2007; Rivière u. a., 2002), sogar im Vordergrund.

### 2.2.10 Bestimmung der kortikalen Dicke

In den letzten Jahren hat sich die kortikale Dicke zu einem wichtigen Maß zur Beschreibung der normalen und krankhaften Entwicklung und Alterung entwickelt (Li u. a., 2014b; Nam u. a., 2015; Ziegler u. a., 2014). Die Bestimmung der Dicke des Neokortex basiert auf der Abstandsbestimmung zwischen der GS-WS- und der CSF-GS-Grenze (Abbildung 2.27). Zur voxelbasierten Dickenmessung kommen drei Abstandsmetriken in Frage: die euklidische  $T_{near}$ , die Eikonaldistanz  $T_{Eikonal}$  und der  $T_{Laplace}$  Ansatz (Abbildung 2.28). Alle drei sind auf eine genaue Beschreibung der CSF-GS-Grenze angewiesen, die im Allgemeinen mittels Skelettierungsverfahren, ausgehend von der GS-WS-Grenze, rekonstruiert werden

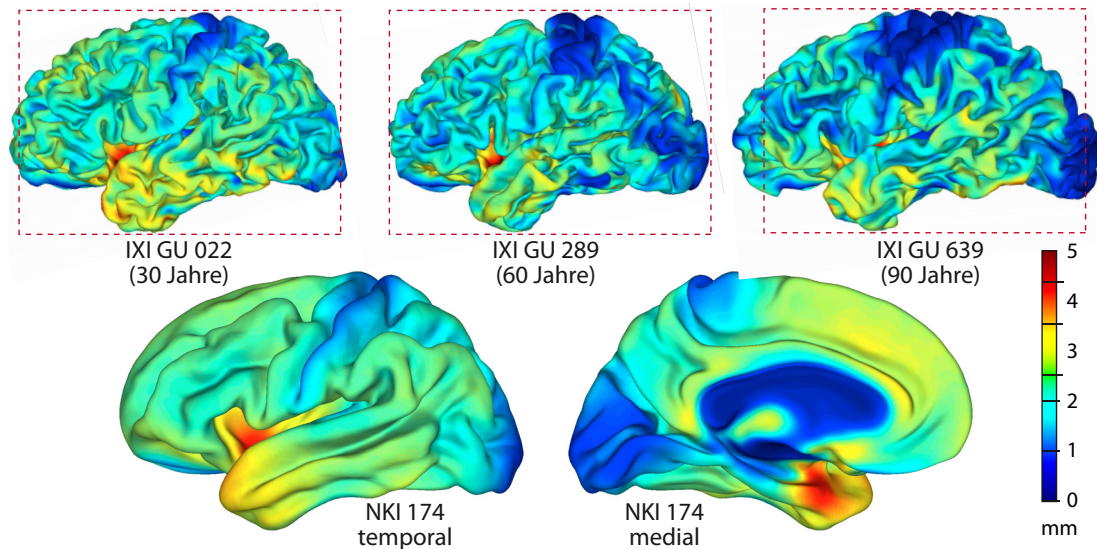


Abbildung 2.27: Die obere Reihe zeigt die Dicke des Neokortex für drei Individuen mit zunehmendem Alter und dem damit verbundenen Gewebeverlust. In der unteren Reihe ist die durchschnittliche Dicke von 174 gesunden Personen des NKI-Datensatzes im Alter von 4 bis 80 Jahren gezeigt.

muss (siehe Abschnitt 2.2.5 und 2.2.9). Bei der statistischen Auswertung von Volumenkarten mit Dickewerten muss berücksichtigt werden, dass dickere Bereiche mehr Voxel besitzen als dünnere Abschnitte, sodass eine Skelettierung erforderlich ist (Acosta u. a., 2008, 2009). Oberflächenbasierte Ansätze benötigen als Input die WS-GS- und GS-CSF-Oberfläche. Es existieren nun verschiedene Abstandsmetriken (Abbildung 2.28), die vor allem von der Güte der Oberflächen abhängig sind. Bei gekoppelten Oberflächen, wo jeder Punkt einen korrespondierenden Punkt auf der anderen Oberfläche besitzt, kann man den Abstand zwischen jedem Punkt-paar bestimmen ( $T_{link}$  in Abbildung 2.28). Auch können die Oberflächennormalen  $T_{normal}$  genutzt werden, die aber vor allem bei starken Krümmungen impraktikabel sind, da sie ggf. schief durch die GS verlaufen und sich kreuzen. Weiterhin können

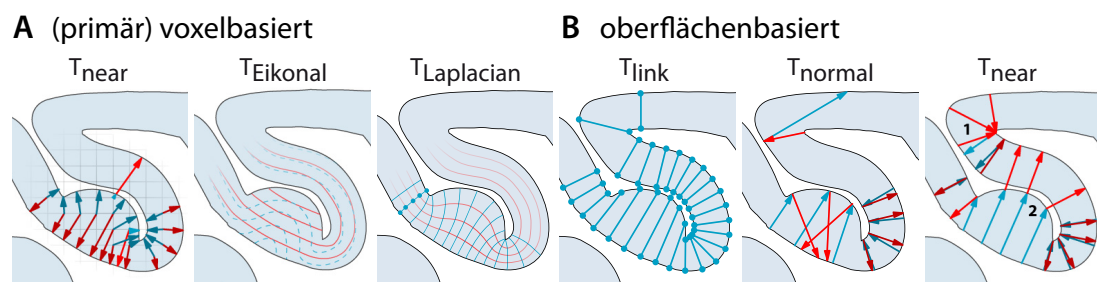


Abbildung 2.28: Es gibt verschiedene Metriken zur Beschreibung der Dicke des Neokortex, deren Werte sich vor allem in stark gefalteten und asymmetrischen Regionen erheblich unterscheiden können.

die nächsten Nachbarn der zweiten Oberfläche bestimmt werden ( $T_{near} (surf)$ ), allerdings kann es in asymmetrischen Regionen zu Falschzuweisungen kommen (Region 2 in Abbildung 2.28; Lerch u. Evans, 2005).

### 2.2.11 Beschreibung der kortikalen Faltung

Neben der kortikalen Dicke steht vor allem die Faltungsstruktur der Hirnoberfläche im Blickpunkt der Forschung (Barron, 1950; Batchelor u. a., 2002; Bayly u. a., 2013; Budday u. a., 2014b; Richman u. a., 1975; Tallinen u. Biggins, 2015; Van Essen, 1997; Van Essen u. Drury, 1997). Die Faltung bewirkt eine überproportionale Kortexoberfläche im Verhältnis zum Hirnvolumen. Der höhere Anteil an GS erlaubt dabei, mehr Informationen zu speichern und zu verarbeiten (Hofman, 1989; Welker, 1990). Die Faltung wirkt sich dabei unmittelbar auf die Mikroarchitektur des Neokortex (Bok, 1929; Van Essen u. Maunsell, 1980) und die Vernetzungseigenschaften der Regionen aus (Hilgetag u. Barbas, 2006; Hofman, 1989). Die Entwicklung von Struktur- und Faltungsmodellen ist daher ein wichtiger Aspekt (Hofman, 1989; Nie u. a., 2010; Régis u. a., 2005; Tallinen u. Biggins, 2015; Tallinen u. a., 2016; Toro u. Burnod, 2005). Die Faltung kann sowohl durch (i) die lokale Oberflächenkrümmung, (ii) die Oberflächenparametrisierung und (iii) das Verhältnis zwischen verschiedenen Oberflächen beschrieben werden.

Die Oberflächenkrümmung (Curvature) kann im 2D-Fall durch das Anlegen von Kreisradien beschrieben werden (Abbildung 2.29). Bei einer dreidimensio-

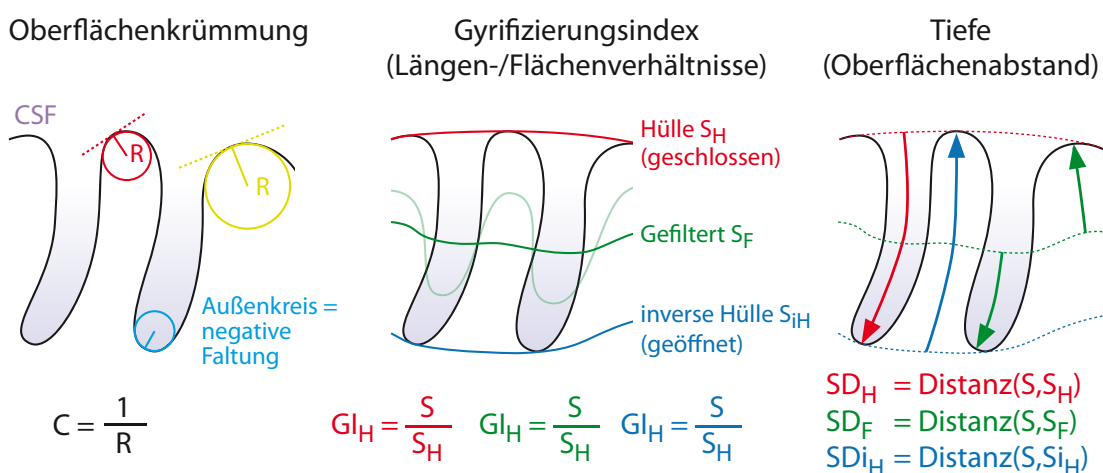


Abbildung 2.29: Die Beschreibung der Oberflächenfaltung stellt einen wesentlichen, wenn auch schwierigen Aspekt in der Erforschung des Gehirns dar. Die Hirnfaltung kann dabei als lokale Krümmung (links), als Verhältnis (Mitte) oder Abstand (rechts) zwischen gefalteter und entfalteter Oberfläche beschrieben werden.

nenen Oberfläche werden zwei Hauptkrümmungen  $k_{min}$  und  $k_{max}$  bestimmt und zu verschiedenen Krümmungsmaßen verknüpft. Die bekanntesten sind (i) die Gaußkrümmung<sup>9</sup> (Koenderink u. van Doorn, 1992; Pienaar u. a., 2008), (ii) die (absolute) mittlere Krümmung<sup>10</sup> (Gaser u. a., 2006; Luders u. a., 2006; Pienaar u. a., 2008; Rodriguez-Carranza u. a., 2008), (iii) der Shape-Index<sup>11</sup> (Awate u. a., 2010; Koenderink u. van Doorn, 1992; Lefèvre u. a., 2015; Pienaar u. a., 2008) und (iv) die *Curvedness*<sup>12</sup> (Awate u. a., 2010; Koenderink u. van Doorn, 1992; Lefèvre u. a., 2015; Pienaar u. a., 2008). Zur allgemeinen Beschreibung wird häufig die absolute mittlere Krümmung genutzt.

Verhältnismaße nutzen hingegen die Relation zwischen der gefalteten zu einer entfalteten (umhüllenden) Linie (2D) bzw. Oberfläche (3D). Diese oft als Gyrfizierungsindex oder Fraktale Dimension bezeichneten Maße beschreiben den Flächenzuwachs durch die Faltung (Casanova u. a., 2004; Ge u. a., 2016; Im u. a., 2006; Jiang u. a., 2008; Mandelbrot, 1967, 1990; Pillay u. Manger, 2007; Rodriguez-Carranza u. a., 2008, 2006; Schaer u. a., 2008; Stanfield u. a., 2008; Toro u. a., 2008; Yotter u. a., 2011b; Zilles u. a., 1988). Die Schwierigkeit liegt hier vor allem in der lokalen Abbildung zwischen der gefalteten und der entfalteten Struktur. Die entfaltete Struktur kann durch einfachere Objekte oder starkes Weichzeichnen erlangt werden (Mietchen u. Gaser, 2009; Schaer u. a., 2008; Toro u. a., 2008). Häufig wird auch der Schadelinnenraum des Gehirns bzw. einer Hemisphäre als entfaltete Referenz genutzt (Casanova u. a., 2004; Dahnke u. a., 2010a; Moorhead u. a., 2006; Zilles u. a., 1988).

Eine weitere Möglichkeit besteht in der Oberflächenparametrisierung, bei der die Hirnoberfläche durch Funktionen, wie Laplace-Beltrami und Kugelflächenfunktionen beschrieben wird (Ge u. a., 2016; Jiang u. a., 2008; Reuter u. a., 2006; Yotter u. a., 2011b). Das Entfernen hoher Frequenzen erlaubt eine schrittweise Vereinfachung der Faltungsstruktur (Abbildung 2.30). Dabei können sowohl die Frequenzanteile als auch die Flächenverhältnisse analysiert werden.

Weitere Möglichkeiten bestehen in der Bestimmung der Sulcustiefe bzw. Gyruchohe (Boucher u. a., 2008; Im u. a., 2010; Jones u. a., 2000; Kao u. a., 2007; Toro u. Burnod, 2003; Van Essen u. a., 2006), der Breite der Sulci und Gyri (Dahnke u. a., 2010c; Kochunov u. a., 2005, 2008), oder der Variation der Sulci (Rivière u. a., 2002; Thompson u. a., 1996).

<sup>9</sup> engl. *gaussian curvature*:  $C_{gaussian} = K = k_{min} * k_{max}$

<sup>10</sup> engl. *(absolute) mean curvature*:  $C_{mean} = H = (k_{min} + k_{max}) / 2$

<sup>11</sup> engl. *shape index*:  $C_{shapeindex} = 2 * \pi * \arctan(k_{max} / k_{min}) * (k_{max} - k_{min})$

<sup>12</sup> engl. *curvedness*:  $C_{curvedness} = \sqrt{(k_{min}^2 + k_{max}^2)} / 2$

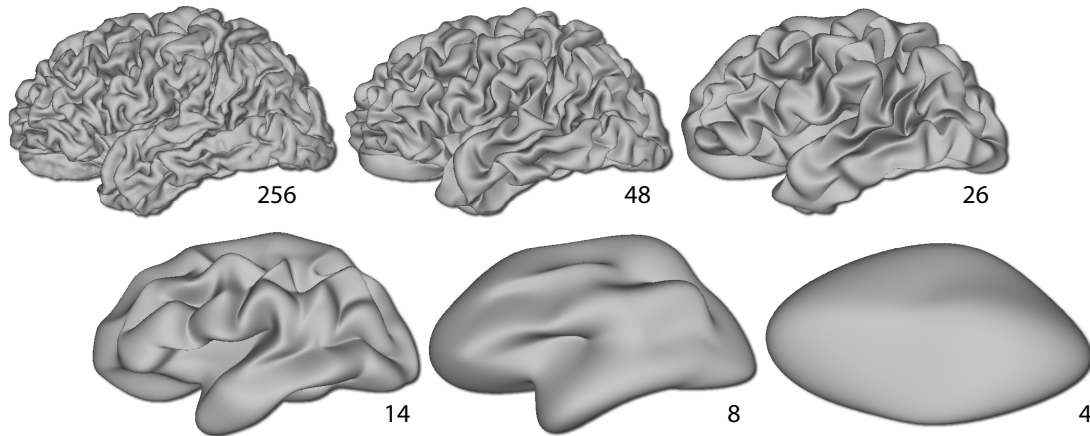


Abbildung 2.30: Dekomposition der zentralen Oberfläche mit sphärischen Harmonischen mit 256, 48, 26, 14, 8 und 4 Graden.

## 2.3 Valdierungsverfahren

Bei der Entwicklung von Algorithmen spielt die Validierung und Evaluierung eine wesentliche Rolle. Sie verfolgen das Ziel, die korrekte Funktionsweise der Verfahren unter allgemein erwarteten und extremen Bedingungen zu gewährleisten. Gerade im Bereich der Medizin ist ein hoher Grad an Genauigkeit und Stabilität gefragt, was eine aufwendige und umfassende Validierung voraussetzt und ein wesentlicher Bestandteil bei der Vorstellung neuer Verfahren ist. Üblicherweise wird dabei die neu vorgestellte Methode mit Vorgängern und ähnlichen Verfahren verglichen (Belaroussi u. a., 2006; Klein u. a., 2009, 2010; Vovk u. a., 2007). Eines der Hauptprobleme bei der Validierung von sMRT-Daten liegt in den Beschränkungen der Testmodelle. Künstliche Daten spiegeln die Anatomie und Bildeigenschaften oft nur bedingt wieder, während bei realen Daten die anatomischen Eigenschaften unbekannt sind und durch Experten erfasst werden bzw. bestätigt werden müssen. Wesentliche Testparameter bei der Vorverarbeitung sind bspw. (i) der Hersteller des MRTs (GE, PHILIPS, SIEMENS), (ii) die Feldstärke (1,5; 3,0 und 7,0 Tesla) und (iii) das MRT-Protokoll (z. B. MPRAGE, FLASH) und die damit verbundenen Bildparameter, wie Kontrast, Auflösung, Rauschen, Inhomogenität, Kantenschärfe, parallele Bildgebung usw. Dazu kommen individuelle, alters- und geschlechtsspezifische Eigenschaften, wie Hirnvolumen, Gewebeanteile und Form des Schädels. Die Kombination dieser Parameter führt schnell zu einer Vielzahl an Testmöglichkeiten, sodass praktisch nur die wichtigsten Kombinationen und lineare Parameter evaluiert werden können.

### 2.3.1 Validierung durch digitaler Phantome

Bei der Nutzung simulierter Phantome kommen abstrakte Objekte oder möglichst realitätsnahe Modelle in Frage. Abstrakte Objekte wie Kugeln (Acosta u. a., 2009; Dahnke u. a., 2013a; Das u. a., 2009), Würfel (Yotter u. a., 2011a,b) oder andere geometrische Körper (Ashburner u. Friston, 2011; Gaser u. a., 2006) besitzen den Vorteil, dass ihre Eigenschaften gut kontrollierbar sind. Da sie oft nur einen Ausschnitt des Gehirns repräsentieren, sind sie deutlich kleiner und erlauben den Test einer Vielzahl von Parametern (Dahnke u. a., 2013a). Die fehlende Komplexität erlaubt andererseits oft nur den Test grundlegender Funktionen und nicht die Analyse des Zusammenspiels der gesamten Verarbeitung. Realitätsnahe Phantome basieren meist auf realen Datensätzen (Alfano u. a., 2011; Aubert-Broche u. a., 2006a,b; Collins u. a., 1998), sind aber in ihrer Struktur vom Erstellungsprozess geprägt, sodass bspw. die genutzte Vorverarbeitung erkennbar ist. Beim BWP, dem wichtigsten aller sMRT-Phantomen, ist das Kleinhirn zu stark vereinfacht, es finden sich Klassifikationsfehler, die Gewebeklassen sind zu gleichmäßig, es fehlt anatomische Varianz (Kindermodell, Atrophiemodell) und die MRT-Parameter sind nicht mehr zeitgemäß (siehe Abbildung 2.31). Dennoch erlaubt es den Test vieler Eigenschaften und bildet mit seiner kontinuierlichen Verfügbarkeit das Rückgrat der sMRT-Validierung.

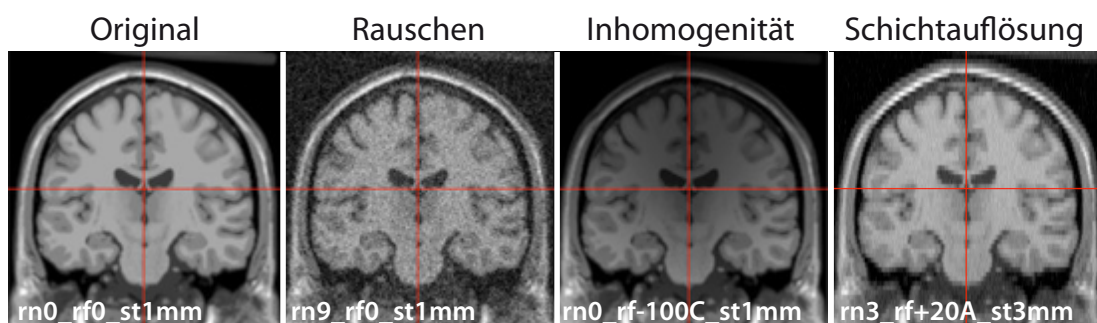
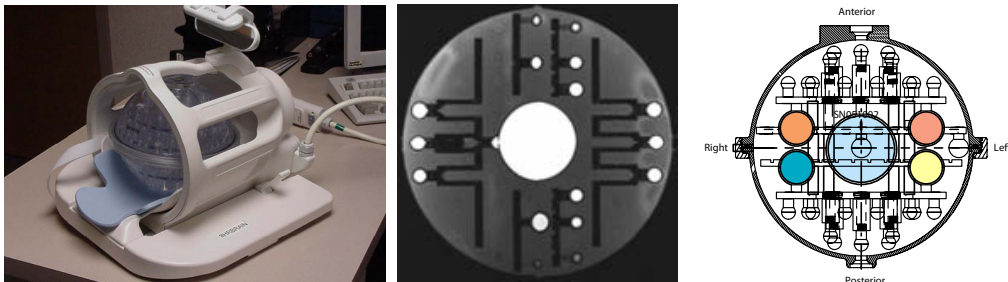


Abbildung 2.31: Das BWP erlaubt die Simulation verschiedener Bildparameter (Aubert-Broche u. a., 2006a,b; Collins u. a., 1998).

### 2.3.2 Validierung durch physische Phantome

Reale MRT-Phantome werden primär zur allgemeinen Evaluation des MRT genutzt (Davids u. a., 2014; Gunter u. a., 2009; Ihalainen u. a., 2011, 2004; Jack Jr. u. a., 2008; Kruger, 2000; Lerski u. De Certaines, 1993; Ollivro u. a., 2011). Sie sind aufgrund ihrer abstrakten Struktur häufig nicht oder nur bedingt zur Evaluation von Vorverarbeitungsverfahren geeignet (Abbildung 2.32). 3D-Drucktechniken konnten

hier in den nächsten Jahren ggf. Abhilfe schaffen, um hirnhähnliche Testobjekte zu erstellen (Tallinen u. a., 2016).



Quelle: ADNI MRI Manual, MAGPHAN Broschüre

Abbildung 2.32: ADNI-Phantom zur Evaluation von Scannereigenschaften.

### 2.3.3 Evaluation durch reale Daten

Die Evaluation anhand realer Daten ist durch die Beschränkungen der künstlichen Modelle essentiell. Es empfiehlt sich die Nutzung einer möglichst großen Testbibliothek mit verschiedenen Anatomien und Protokollen mit unterschiedlichen Bildeigenschaften. Dabei sind sowohl durchschnittliche als auch außergewöhnliche Datensätze wichtig. Zwar ist es nicht das Ziel eine hundertprozentig korrekte Verarbeitung von extremen Daten zu gewährleisten (vor allem nicht auf Kosten normaler Daten), allerdings helfen Extremdaten bei der Identifikation von Problemen, die in normalen Daten kaum wahrnehmbar aber dennoch vorhanden sind (Dahnke u. Gaser, 2018; Reuter u. a., 2015). Visuelle Kontrollen und allgemeine Eigenschaften sind zwar möglich, aber vor allem bei mehrfacher Anwendung sehr zeitaufwendig und subjektiv. Als Testbibliotheken bieten sich Daten von großen MRT-Projekten wie AIBLE, ADHD200, ADNI, INDI, IXI, NIHBD, NKI, NISALS, oder OASIS an. Vor allem IXI, INDI, NKI und OASIS sind ohne Zugangsdaten verfügbar und erlauben den Test verschiedener Parameter über den gesamten Altersbereich.

Das Hauptproblem bei Realdaten besteht im fehlenden Wissen über die wahren Eigenschaften der abgebildeten Objekte. Die erforderliche manuelle Erfassung ist allerdings extrem aufwendig und vom jeweiligen Experten abhängig (Abbildung 2.33; Warfield u. a., 2004). Zur Reduktion von individuellen Schwankungen ist eine semi-automatische Nachbearbeitung (Eskildsen u. a., 2012) oder das Mitteln mehrerer manueller Klassifikationen durch statistische Verfahren empfehlenswert. Um vor allem den zeitlichen Aufwand zu reduzieren, kann die Evaluation auf punktuelle oder schichtbasierte Tests reduziert werden (Warfield u. a., 2004; Xu



u. a., 1999). Einen wichtigen Schritt stellte die Bereitstellung der SVE (*Segmentation Validation Engine*) (Shattuck u. a., 2009) dar, die allerdings bisher nur den Vergleich der Segmentierung des Gehirns und nicht einzelner Gewebeklassen erlaubte und aktuell nicht mehr online ist.

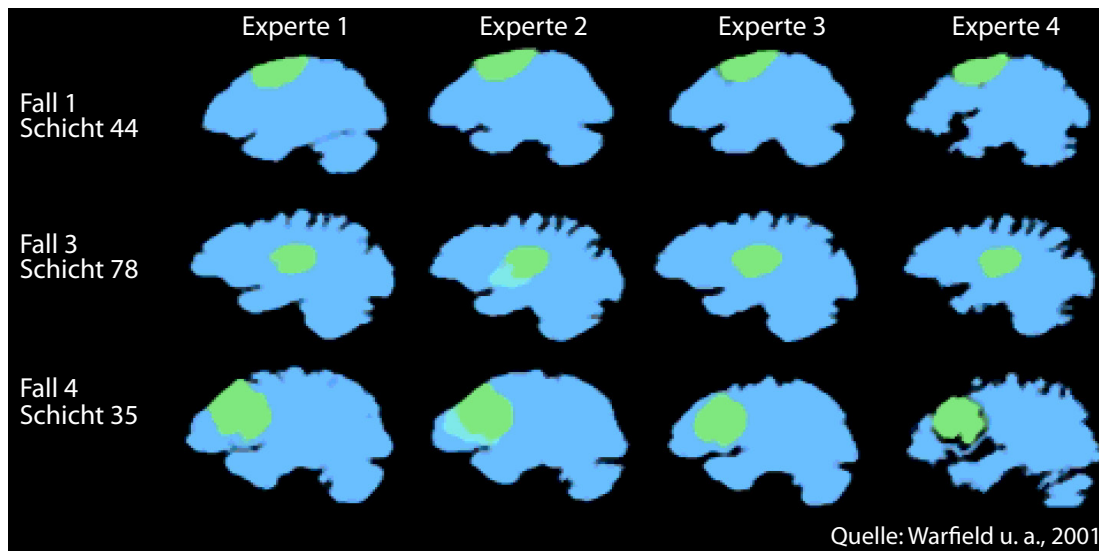


Abbildung 2.33: Manuelle Segmentierung von Gehirne und Tumor zeigt die deutlichen Differenzen zwischen den jeweiligen Experten (Warfield u. a., 2004).

Einen Zwischenschritt aus realen Daten und Phantom stellt die gezielte Modifikation von realen Daten und Teilresultaten dar, die in Lerch u. Evans (2005) anhand der kortikalen Dicke beschrieben wurde. Dabei wurden die Labelbilder der Testgruppe durch eine räumlich beschränkte Erosion des WS-Segments modifiziert und so die Dicke um einen Voxel vergrößert.

Eine weitere Evaluationsmöglichkeit besteht in der Aufnahme einer Reihe von Scans einer Person mit unterschiedlichen Protokollen und Systemen (Test-Retest; Collins u. a., 1998; Evans u. Group, 2006; Kempton u. a., 2011; Schnack u. a., 2004). Die Mittelung erlaubt dabei die Reduktion von Bildstörungen, sowohl der Rohdaten selbst, als auch der verarbeiteten Daten. Dabei kann nun die Varianz des Verfahrens auf die unterschiedlichen Daten getestet werden. Allerdings beschränkt sich die Analyse auf die Stabilität eines Verfahrens und kann keine Aussagen über die Genauigkeit liefern. Auch ist der Vergleich verschiedener Verfahren kaum möglich, da der Vergleich zu einem mittleren Resultat Verfahren mit durchschnittlichen Ergebnissen bevorzugt, das heißt Feinheiten die von einem fortschrittlicherem Verfahren erfasst werden aber nicht im Durchschnitt enthalten sind, wurden als Fehler behandelt werden. Dennoch erlaubt der Scan-Rescan-Test eine vielfältige Auswertung und Vergleiche anhand konkreter Resultate.

## 2.4 Zusammenfassung

In diesem Kapitel wurden die wichtigsten Bildverarbeitungstechniken und sMRT-Vorverarbeitungsverfahren vorgestellt. Neben den Methoden selbst wurde auch auf Validierungs- und Evaluationskonzepte eingegangen, da diese einen Großteil des Entwicklungsaufwands ausmachen. Dabei bilden künstliche simulierte Datensätze mit ihren einfachen wohldefinierten Eigenschaften die Grundlage von weitreichenden Tests. Neben simulierten Daten ist allerdings auch die Evaluation anhand von realen Daten extrem wichtig, da erst hier der praktische Nutzen erfasst werden kann. Nachdem die Handwerkstechniken, Werkzeuge, Validierungs- und Evaluationsansätze der sMRT-Bildverarbeitung vorgestellt wurden, werden nun die in dieser Arbeit neu entwickelten Methoden vorgestellt.

# Kapitel 3

## Verfahren zur Validierung von kortikalen Oberflächen und Dickemetriken

Die Validierung anhand simulierter Daten ist ein wichtiger Aspekt bei der Entwicklung neuer Verfahren (Abschnitt 2.3). Um die Korrektheit der im folgenden Kapitel 4 vorgestellten Verfahren zur Beschreibung des Kortex analysieren zu können, sind ausgefeilte [Phantome](#) des Kortex erforderlich. Da die in der Literatur aufgeführten Testverfahren sich entweder auf einfache Konfigurationen beschränken oder fehlerhaft arbeiteten, wurden zwei neue Ansätze entwickelt. Der erste beschreibt eine verallgemeinerte Version des klassischen [Kugelphantoms](#), das eine exakte und umfassende Simulation verschiedener Konfigurationen bei einer einfachen Geometrie gewährleistet. Ergänzend dazu fokussiert sich der zweite Ansatz auf die nötigen Modifikationen eines realen menschlichen Gehirns, um die Dickemetriken auch anhand der komplexen Geometrie eines konstant-dickem Kortex untersuchen zu können. Die Validierung der beiden neuen Ansätze belegt, dass eine akkurate Simulation erfolgt und stellt eine entscheidende Erweiterung bisheriger Testmodelle dar. Die wesentlichen Inhalte dieses Kapitels wurden in [Dahnke u. a. \(2010b, 2013a\)](#) publiziert.

### 3.1 Einleitung

Wie bereits in Kapitel 2.3 geschildert, ist die Validierung einer Methode im Bereich der medizinischen Bildgebung von herausragender Bedeutung, um die korrekte Funktionsweise unter allgemeinen und extremen Bedingungen abzusichern. Da bei realen Messungen die wahren Größen im Allgemeinen unbekannt sind, ist die Evaluation durch künstliche Phantome mit exakt definierten Mess- und Störgroßen notwendig (Aubert-Broche u. a., 2006a; Collins u. a., 1998). Die Oberflächen- und Dickebestimmung erfolgt auf stark vorverarbeiteten Bildern, bei denen Rauschen und Inhomogenitäten entfernt wurden und eine Klassifikation von Geweben und Regionen vorliegt (Kapitel 2.2.9 und 2.2.10). Da jeder dieser Schritte bereits Fehler beinhalten kann, war der Einsatz von bereits verarbeiteten Inputdaten für ein gezieltes Testen der Grundfunktionalität naheliegend (Liu u. a., 2008).

Die Validierung von Verfahren zur Bestimmung der kortikalen Dicke erfolgte meist an einfachen Kugelphantomen mit durchschnittlich erwarteten Parametern (Acosta u. a., 2009; Das u. a., 2009), während schwierige Bedingungen bisher vernachlässigt wurden. Besonders gravierend ist die fehlende Berücksichtigung sulcaler Abschnitte, die ca. die Hälfte des Neokortex ausmachen und eine aufwendige und fehleranfällige Rekonstruktion der GS-CSF Grenze erfordern (Abbildung 3.1; Abschnitt 2.1.15). Probleme sind auch bei geringer Dicke und starker Faltung aufgrund des Abtasttheorems zu erwarten, bei denen die Position der jeweiligen Gewebegrenze nicht mehr eindeutig durch den PVE beschrieben werden kann. Auch muss damit gerechnet werden, dass die zu testenden Verfahren unterschiedlich auf bestimmte Phantomeigenschaften reagieren und bspw. bestimmte Dickewerte, die der Voxelauflosung entsprechend, besser erfasst werden konnten. Die Berücksichtigung feinstufiger Modifikationen ist daher essentiell.

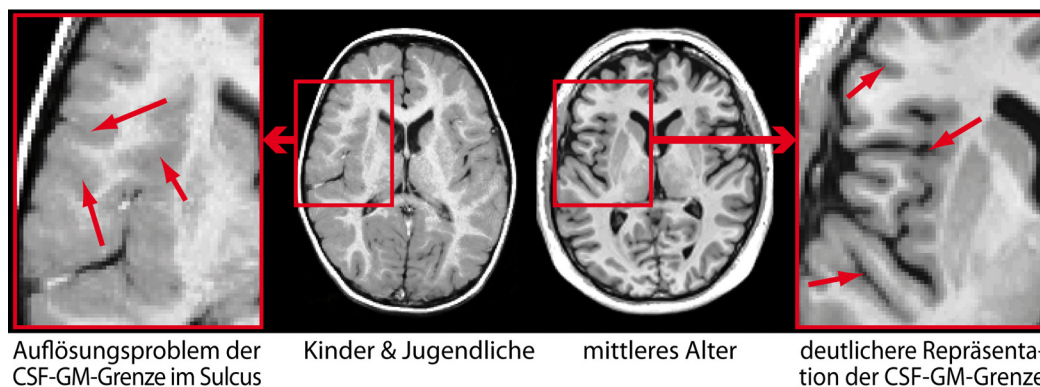


Abbildung 3.1: Auflösungsproblem der äußeren GS-Grenze in sulcalen Bereichen bei jüngeren Personen (rote Pfeile) und Daten mit geringer Bildqualität.

Weiterhin liegt ein grundsatzliches Problem in der einfachen Geometrie des Kugelphantoms, die kaum mit der stark gefalteten Struktur des Neokortex vergleichbar ist. Da bei konventionellen Gehirnphantomen (wie dem BWP) die Dicke unbekannt ist, wurde die Erzeugung eines simulierten gleichdicken Bandes aus GS als Erweiterung der WS vorgeschlagen (Liu u. a., 2008). Dabei zeigten sich allerdings deutliche Probleme in schmalen sulcalen Bereichen, deren Abstand zum gegenüberliegenden Gyrus kleiner als die doppelte zu simulierende Dicke war. Die auftretenden (korrekten) Unterbestimmungen der lokalen Dickemessungen limitieren dabei die Validierung erheblich, da in diesen Bereichen die wahre Dicke erneut unbekannt ist.

Im folgenden Abschnitt 3.2 wird daher eine Erweiterung des Kugelphantoms um den sulcalen Spezialfall mit umfassender Parametrisierung beschrieben. Weiterhin wird ein Verfahren zur Erzeugung eines Gehirnphantoms mit gleichdickem Neokortex vorgestellt (Abschnitt 3.3). Anschließend wird die Genauigkeit der Phantomerzeugung anhand des mittleren quadratischen Fehlers (RMSE, engl. *root-mean-square error*):

$$\text{RMSE} = \frac{1}{n} \sqrt{\sum_{i=1}^n (r - s)_i^2} \quad (3.1)$$

zwischen Messwert  $r$  und Simulationswert  $s$  der RMSEs der Einzelfälle erfasst (Abschnitt 3.4) und mögliche Beschränkungen diskutiert (Abschnitt 3.5).

## 3.2 Kugelphantom

Das einfachste Phantom des Kortex wird durch zwei Kugeln beschrieben, die jeweils die innere und äußere Grenzoberfläche der GS simulieren (Abbildung 3.2). Die Generierung eines Testvolumens einer Gewebeschicht  $T_{\text{PVE}}$  wurde hier durch eine Abstandskarte SPD (engl. *spherical phantom distance*) erzeugt:

$$T_{\text{PVE}}(v, r) = \begin{cases} 1 & \text{wenn } \text{SPD}(v) \leq (r - 0.5) \\ r + 0.5 - \text{SPD}(v) & \text{wenn } \text{SPD}(v) > (r - 0.5) \ \& \ \text{SPD}(v) < (r + 0.5) \\ 0 & \text{wenn } \text{SPD}(v) \geq (r + 0.5) \end{cases} \quad (3.2)$$

wobei  $r$  den Kugelradius und  $v = T_{\text{PVE}}$  einen beliebigen Voxel mit PVE beschreibt. Die Beschreibung eines Kugelphantoms kann damit durch eine Segmentkarte mit CSF, GS und WS erfolgen:

$$\begin{aligned} T_{\text{SPVE}}(v, r, t) &= \text{innere WM Kugel} + \text{innere GM Kugel} + \text{CSF Bereich} \\ &= T_{\text{PVE}}(v, r) + T_{\text{PVE}}(v, r + t) + 1 \end{aligned} \quad (3.3)$$

für einen Voxel  $v$ , dem inneren WS-Radius  $r$  und der Dicke  $t$  des GS-Bandes. Der Radius  $r$  beschreibt dabei das Reziproke der lokalen Krümmung, wobei kleine Radii eine starke Krümmung definieren, wie sie an der Spitze von Gyri auftreten, während große Radii schwächere Krümmungen beschreiben. Die deutlich gezeichnete Außengrenze zur CSF definiert die klassische gyrale Konfiguration (CGW-Phantom), die sehr akkurate Resultate erlaubt. Um nun auch die schwierige sulcale Konfiguration zu erhalten, muss ein weiteres kortikales Band hinzugefügt werden, das von dem ersten Band durch einen sulcalen Spalt mit CSF abgegrenzt wird und an das sich ein unendlicher WS-Bereich anschließt (WGW-Phantom):

$$\begin{aligned}
 T_{SPVE}(v \ r \ t \ sw \ rsp) &= \text{innere WM Kugel} + \text{innere GM Kugel} + \text{CSF Kugel} + \\
 &\quad \text{äußere GM Kugel} + \text{äußerer WM Bereich} \\
 &= T_{PVE}(v \ r) + T_{PVE}(v \ r + t) + 1 + \\
 &\quad (1 - T_{PVE}(v \ r + t + sw)) + \\
 &\quad (1 - T_{PVE}(v \ r + t + sw + ((t \ rsp) * (1 - rsp))))
 \end{aligned} \tag{3.4}$$

für einen Voxel  $v$ , dem inneren WS-Radius  $r$ , der Dicke  $t$  des inneren GS-Bandes, der Sulcusweite  $sw$  und einem Verhältnismaßstab  $rsp$ , der die Dicke des zweiten GS-Bandes in Relation zum Ersten definiert (Abbildung 3.2). Das innere Band bleibt dabei konstant, um eine vergleichbare Krümmung wie im gyralen Fall zu gewährleisten. Für die Untersuchung selbst werden nur die Ergebnisse des inneren Bandes herangezogen, während das äußere Band nur zur Beschreibung der Kortexkonfiguration dient. Der Wertebereich der Variablen wurde anhand der erwarteten kortikalen Konfiguration gewählt und wird im Folgekapitel vollständig aufgelistet.

Die Parameter zur Evaluation des Kugelphantoms entsprechen dem späteren Dicketest und sind in Tabelle 3.1 aufgelistet. Als erster Test wurden die innere und äußere Oberfläche des inneren GS-Segments anhand der Distanzkarte bestimmt, um damit die Korrektheit der PVE-Codierung der Segmentkarte zu prüfen. Ein zweiter Test bestand darin, die Oberflächen anhand der Segmentkarte zu bestimmen und mit den Werten der Distanzkarte abzugleichen.

**Tabelle 3.1:** Der Testbereich der Parameter zur Validierung des Kugelphantoms orientierte sich an den erwarteten Werten eines gesunden, erwachsenen Menschen.

Parameter	Beschreibung	Testbereich
Krümmung	Radius innere GS-WS Grenze	1,00 : 0,2 : 5,00 mm
Dicke	Abstand zwischen innerer und äußerer Kugel	0,00 : 0,2 : 5,00 mm
Phantomtyp	ohne, bzw. mit Sulcus	CGW, WGW
Sulcusweite	Weite des CSF-Bereichs im Sulcus (nur WGW)	0,00 : 0,2 : 2,00 mm
rel. Sulcusposition	Dickemodifikation der äußeren Kugel (nur WGW)	0,20 : 0,2 : 0,80 mm

**andere Parameter (Dimensionen):**

- Phantomtyp (CGW, WGW)
- PVE-Typ (mit / ohne)
- Sulcusweite (sw; nur WGW)
- Sulcusposition (nur WGW)
- Methode (PBT, Laplace)
- Statistische Werte (RMS, Mittelwert, Standardabweichung, ...)

**CGW-Sphäre (Gyrus Fall):**

WS-Sphäre ( $r=3.6$ ) mit GS-Mantel ( $t=2.2$ ), im CSF

**WGW-Sphäre (Sulcus Fall)\*:**

WS-Sphäre ( $r=3.6$ ) mit GS-Mantel ( $t=2.2$ ), CSF-Sulcus und weiterem (asymmetrischen) GS-Band und abschließende WS

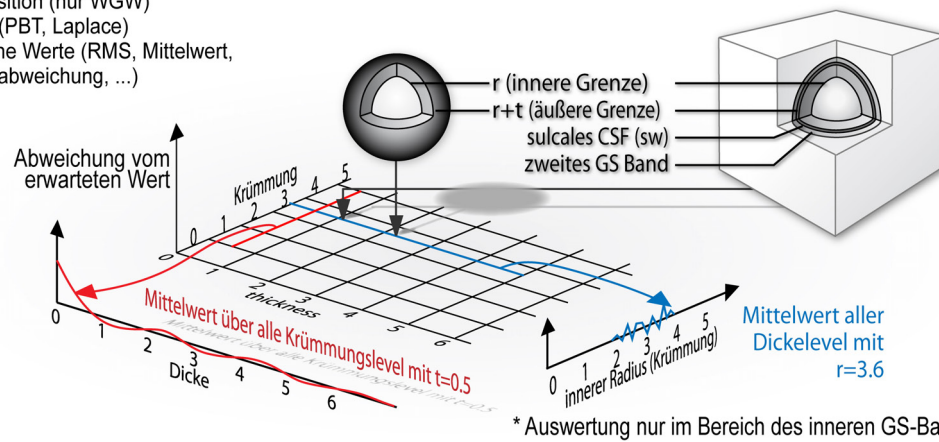


Abbildung 3.2: Visualisierung der Testparameter (Tabelle 3.1) zur Konfiguration des gyralen (CGW-Kugel) und sulcalen Kugelphantoms (WGW-Kugel).

### 3.3 Gehirnphantom

Das Kugelphantom ermöglicht zwar die unabhängige Simulation spezifischer Parametern, dennoch erlaubt es nur beschränkte Rückschlüsse auf das Verhalten beim mannigfaltigen menschlichen Gehirn. Zur genaueren Erforschung wurde daher ein reales Gehirn so modifiziert, dass es einen gleichdicken Neokortex besitzt. Schmale Sulci, die bei Liu u. a. (2008) für lokale Unterbestimmungen verantwortlich waren, mussten vorsichtig erweitert oder entfernt werden, ohne dabei das Faltungsmuster zu stark zu beeinträchtigen.

Um das zu erreichen, wurde eine zentrale Oberfläche eines gesunden Erwachsenen durch CARET erzeugt und geometrische und topologische Fehler manuell korrigiert. Zur Reduktion hochfrequenter Strukturen und Störungen wurde ein abstandsgewichteter Nachbarschaftsfilter mit 20 Iterationen angewandt (Abbildung 3.3 A). Eine graphbasierte Abstandsfunktion  $D_{gb}$ , wurde nun genutzt, um eine volumenbasierte Abstandskarte zu erzeugen, die für jeden maskierten Volumenpunkt den kürzesten Abstand zu einer gegebenen Oberfläche bestimmt.  $D_{gb}$  wurde dabei von keiner der zu evaluierenden Methoden genutzt, sodass Wechselwirkungen ausgeschlossen werden können. Die nach innen gerichtete Abstandskarte von der initialen, zentralen Oberfläche erlaubt nun die Berechnung einer neuen inneren Grenzoberfläche IS (engl. *inner surface*; Abbildung 3.3 B). Diese wird bei einem Abstand von  $t$  2 durch die Matlab *Isosurface*-Funktion erzeugt, wobei  $t$  die zu simulierende Dicke darstellt. Ausgehend von dieser Ober-

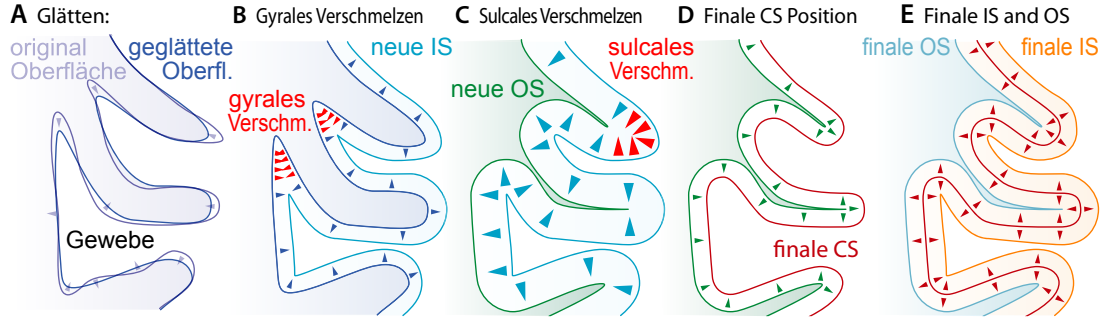


Abbildung 3.3: Illustration des Generierungsprozesses des Gehirnphantoms: Eine zentrale Oberfläche eines gesunden Erwachsenen (A) wird durch Abstandsoperationen so modifiziert (A-D), dass schmale Sulci und Gyri entfernt werden und ein gleichdicker Kortex garantiert ist (E). Ziel ist dabei die Erzeugung einer gleichdicken GS, bei der dickere gyrale Spitzen (rote Pfeile in B) und schmalere sulcale Spitzen (rote Pfeile in C) entfernt werden.

fläche wird eine weitere nach außen gerichtete *Abstandskarte* ermittelt, die bei einem Abstand von  $t$  die neue äußere Grenze OS beschreibt (engl. *outer surface*; Abbildung 3.3 C). Dieses Vorgehen erweitert schmale Sulci, entfernt aber auch schmale Gyri. Ausgehend von der neuen Außengrenze wird nun die finale zentrale Oberfläche CS erzeugt (Abbildung 3.3 D). Es kann nun eine PVE-Segmentierung  $TB_{PVE}$  erzeugt werden, die basierend auf einer *Abstandskarte* BPD (engl. *brain phantom distance*) ausgehend von der zentralen Oberfläche, jedem Voxel  $v$  eine Hirngewebeklasse für eine zu simulierende Dicke  $t$  zuweist (Abbildung 3.3 E):

$$TB_{PVE}(v, t) = \begin{cases} 3 & , \text{wenn } BPD(v) \geq (-t/2 - 0,25) \\ -t/2 - 0,25 + BPD(v) & , \text{wenn } BPD(v) < (-t/2 - 0,25) \ \& \\ & BPD(v) > (-t/2) + 0,25 \\ 2 & , \text{wenn } BPD(v) \leq (-t/2 + 0,25) \ \& \\ & BPD(v) \geq (t/2) - 0,25 \\ t/2 + 0,25 - BPD(v) & , \text{wenn } BPD(v) < (t/2 - 0,25) \ \& \\ & BPD(v) > (t/2) + 0,25 \\ 1 & , \text{wenn } BPD(v) \leq (t/2 + 0,25) \end{cases} \quad (3.5)$$

Die Validierung des Hirnphantoms erfolgte anhand der rauschfreien Bilder. Bei diesen wurde die Dicke ohne Rekonstruktion der Sulci bestimmt. Da bei der Originalauflösung ausreichend breite Sulci und Gyri garantiert sind, dürften nur geringe Abweichungen auftreten.



### 3.4 Resultate

Als erstes wurde eine Oberfläche anhand der Distanzkarte bestimmt, um die PVE-Codierung der Segmentkarte zu prüfen, die einen Intensitätsunterschied von ein zwischen zwei Klassen besaß. Der RMSE zwischen simulierten und gemessenen PVE-Werten lag dabei bei 0,0194 für die innere Oberfläche und bei 0,1049 für die äußere Oberfläche, die in vielen Fällen durch die Unterabtastung im Sulcus betroffen war. Der zweite Test bestand darin, die Oberflächen anhand der Segmentkarte zu bestimmen und die Werte der Distanzkarte zu verifizieren. Der RMSE zwischen erwartetem und gemessenem Abstandswert lag bei 0,0253 mm für die innere Oberfläche und 0,0620 mm für die äußere Oberfläche.

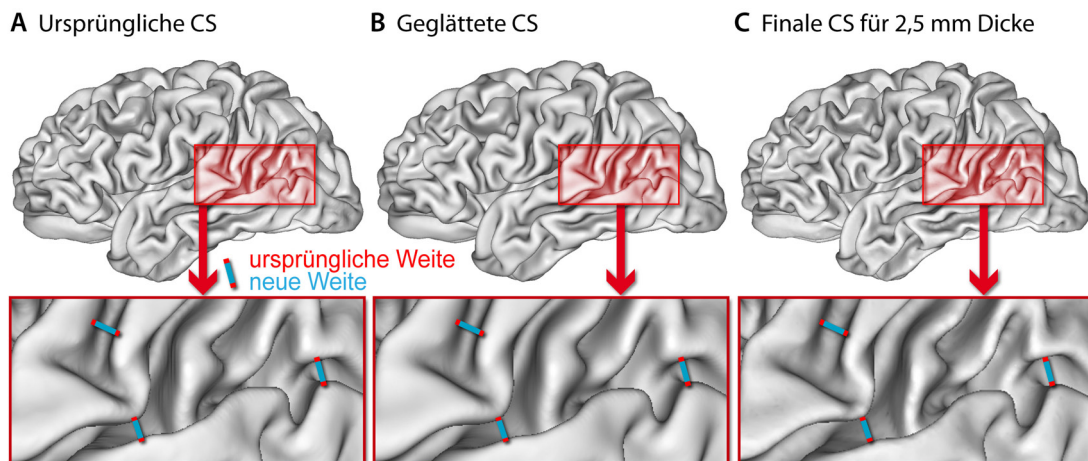


Abbildung 3.4: Dickeoptimierung des Gehirnphantoms: Die ursprüngliche (A), die geglättete (B) und die finale zentrale Oberfläche (C) weisen nur minimale Unterschiede auf und die Erweiterung des sulcalen Bereichs ist erst in der Ausschnittsvergrößerung erkennbar (rote Bereiche).

Abbildung 3.4 und 3.5 zeigen die Resultate der originalen und der modifizierten zentralen Oberfläche für eine simulierte Dicke von 2,5 mm. Dabei wurden dünne Sulci zum Teil erweitert (Abbildung 3.4), aber auch verschlossen (Abbildung 3.5). Dennoch konnte die individuelle Faltungsstruktur der Oberfläche weitgehend erhalten werden. Bei der Generierung des Phantoms wurde die Weite der CSF im sulcalen Spalt so gewählt, dass für eine Dickebestimmung bei voller Auflösung (0,5 mm) keine zusätzliche Rekonstruktion nötig war. Dadurch konnte mit  $D_{gb}$  geprüft werden, ob die gewünschte Dicke erreicht wird und ob die Grenzen korrekt liegen. Der RMSE zwischen simulierter und gemessener Dicke lag dabei bei allen simulierten Dickestufen bei unter 0,02 mm.

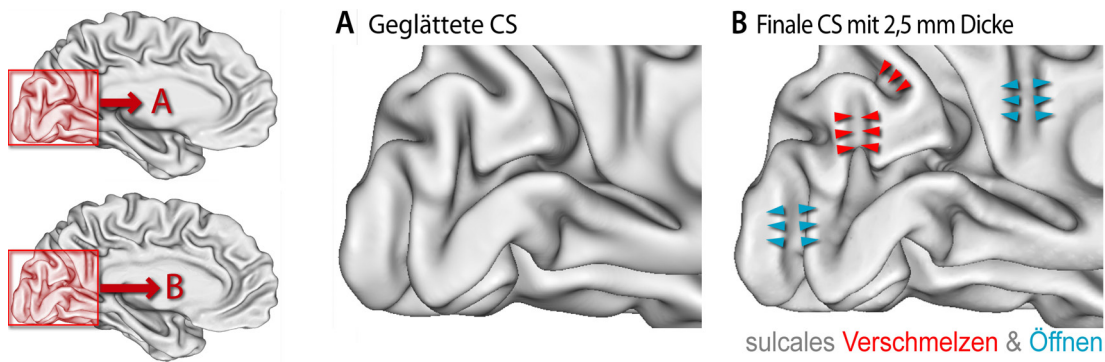


Abbildung 3.5: Die Veränderung wirkt sich besonders deutlich bei dünnen Strukturen im occipitalen Bereich aus, die bei einer Dicke von 2,5 mm partiell erweitert, bzw. verschlossen werden (rote Pfeile).

### 3.5 Diskussion

Im Gegensatz zu den in der Literatur beschriebenen sphärischen Phantomern erfolgt hier auch die Simulation des bedeutsamen sulcalen Falls. Da Sulci über 50% der Hirnoberfläche ausmachen und häufig eine Rekonstruktion der äußeren Grenze erfordern, ist diese Erweiterung essentiell, um die Qualität der Dicke- bzw. Oberflächenbestimmung für das gesamte Gehirn korrekt einschätzen zu können. Das neue Kugelphantom erlaubt dabei feine Einzelschritte (z. B. 0,0001 mm). Die Approximation des PVE mittels der Abstandskarten beinhaltet geringfügige Ungenauigkeiten, die auflösungs-, intensitäts- und winkelabhängig sind. Schlechtere Werte wurden bei starken Krümmungen gemessen (kleine Radii) und sind auf eine geringe Anzahl an Voxel zurückzuführen. Diese bedingen eine ungenaue Beschreibung und steuern gleichzeitig weniger Werte zur statistischen Auswertung bei. Auch traten Probleme bei der Kodierung mehrerer Grenzen innerhalb eines Voxel auf, was wiederum durch das Abtasttheorem gegeben ist. In Acosta u. a. (2009) wird die Kugel bei einer Auflösung von  $0,1 \times 0,1 \times 0,1 \text{ mm}^3$  erstellt und anschließend auf  $1 \times 1 \times 1 \text{ mm}^3$  reduziert, um so den PVE zu simulieren. Der maximale Fehler durch die Binarisierung liegt bei der Hälfte der Voxelauflösung und somit bei 0,05 mm. Der gemessene Positions- und Segmentierungsfehler für die abstands-basierte PVE-Bestimmung liegt somit in einem ähnlichen Bereich. Der Vorteil der Abstandskarten liegt in einer größeren Flexibilität bei der Zielauflösung, da nicht nur ganze Vielfache der Simulationsauflösung genutzt werden können. Weiterhin ist der Speicheraufwand deutlich geringer, da bereits die finale Auflösung genutzt werden kann und keine höhere Auflösung benötigt wird, was für die Simulation größerer Objekte, wie dem Gehirnphantom wichtig ist.

Bei der Bestimmung des Kugelphantoms muss nur der Abstand zum Zentrum der Kugel gemessen werden, wodurch der Fehler im Bereich der Maschinengenauigkeit

liegt. Beim Gehirnphantom wurde die Abstandsfunktion  $D_{gb}$  eingesetzt, die den Abstand zu einer an der Grenze erstellten Oberfläche misst und so im Gegensatz zur voxelbasierten MATLAB-Abstandsfunktion *bwdist* die Berücksichtigung des PVE erlaubt. Da  $D_{gb}$  keine asymmetrische Seitenzuordnung erlaubt und somit für reale Daten nur bedingt geeignet ist (Das u. a., 2009), konnte es hier als unabhängiges Messverfahren genutzt werden.

Aufgrund des PVE sind starke Faltungen problematischer, da die Grenzen zunehmend ungenauer beschrieben werden. Als Startwert wurde daher ein Innenradius von 2 mm gewählt. Ein weiteres Problem besteht darin, dass mit abnehmender Dicke und größerer Krümmung (kleinere Phantome) das Volumen der GS deutlich abnimmt. Für kleine Radii ist daher mit einer größeren Varianz der Dickewerte zu rechnen, während größere Radii und größere Dickewerte geringere Abweichungen aufweisen, da die Messung einfacher ist und gleichzeitig die Anzahl der Voxel deutlich höher ausfällt (Gesetz der großen Zahlen). Da der Fokus auf dem prinzipiellen Funktionsnachweis und dem Vergleich verschiedener Dickebestimmungsverfahren lag, wurde dieser Effekt nicht weiter berücksichtigt.

Die Faltung des Gehirnphantoms wird bei der Generierung minimal reduziert und feine hochfrequente Strukturen verschwinden (Abbildung 3.6 A). Die Dicksimulation ist weiterhin durch die Faltung des realen Ausgangsgehirns begrenzt. Ab ca. 4 mm Dicke bietet die WS eines menschlichen Gehirns nicht mehr genug Spielraum für die Erweiterung der Sulci. Der Prozess sorgt dann zwar für eine korrekte Breite des Neokortex, allerdings geht das typische Faltungsmuster verloren und schmale Gyri zerbrechen in Teilabschnitte (Abbildung 3.6 B).

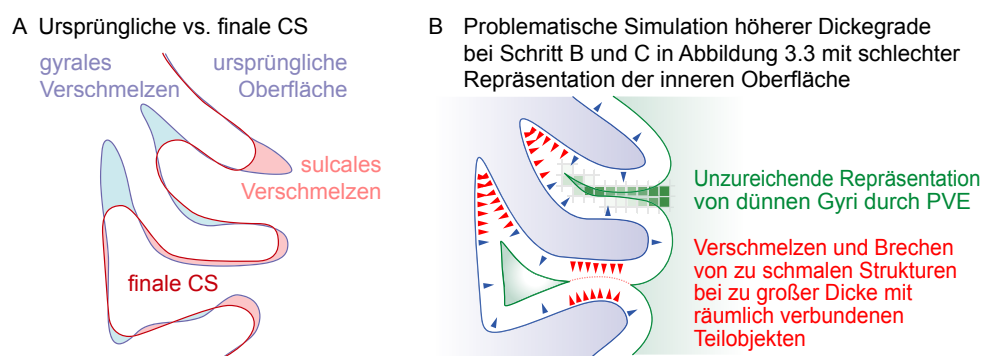


Abbildung 3.6: Beschränkungen des Gehirnphantoms: Natürlich kann ein reales Gehirn nicht an eine beliebige Dicke angepasst werden. Ab ca. 4 mm Dicke steht nicht mehr genug Erweiterungsspielraum zur Verfügung und die typische Faltungsstruktur geht verloren.

Ein wesentlicher Vorzug gleichdicker Phantome liegt darin, dass unterschiedliche Dickemetriken unter guten Bedingungen ähnliche Resultate erzielen. Bei der

$T_{near}$ -Metrik ist es offensichtlich, dass der nächste Punkt der anderen Oberfläche, bei ausreichender Abtastung, genau der definierten Dicke  $t$  entspricht. Durch die wohldefinierte und gleichmäßige Form des simulierten Neokortex folgen auch die Oberflächennormalen exakt dem kürzesten Weg zur anderen Seite. Daher sind sowohl die  $T_{normal}$ , als auch die  $T_{Laplace}$ -Metrik unter idealen Bedingungen identisch und entsprechen somit  $T_{near}$ . Die  $T_{link}$ -Metrik hängt von der Oberflächen-deformation ab (Kim u. a., 2005), die unter diesen künstlichen Bedingungen im Allgemeinen einen ähnlichen Verlauf wie die Oberflächennormalen aufweist.

## 3.6 Ausblick

Es liegt daher nahe, das Gehirndickephantom entsprechend weiterzuentwickeln und anatomisch korrekt umzusetzen. Neben dem Alterungsprozess kann eine weitere Erweiterung in einer genaueren Simulation des Entwicklungsprozesses bestehen (Budday u. a., 2014a; Tallinen u. a., 2014). Neben der Atrophie der GS sollte auch die Atrophie der WS im Blickpunkt stehen um den Alterungsprozess besser darstellen zu können. Der Einsatz eines MRT-Simulators (Aubert-Broche u. a., 2006a,b; Collins u. a., 1998) wurde hier nicht nur den Test der Gesamtpipeline ermöglichen, sondern auch den Zugang anderer Softwarepakete wie FreeSurfer erleichtern. Eine weitere Möglichkeit liegt in der Entwicklung physischer MRT-Phantome basierend auf den 3D-Daten, die im 3D-Druck erstellt werden konnten und für den MRT-Simulator genutzt werden (Tallinen u. a., 2016), um reale Störgroßen bestimmter Protokolle und die Eigenschaften des MRT-Simulators besser abschätzen zu können.

## 3.7 Zusammenfassung

Es konnte eine Erweiterung des in der Literatur gebräuchlichen Kugelphantoms um den bedeutsamen *sulcalen* Fall vorgenommen werden. Darüber hinaus wurde ein neues, deutlich realistischeres Gehirnphantom mit konstanter globaler Dicke vorgestellt und evaluiert. Die Fehler bei der Phantomgenerierung sind vergleichbar mit denen der Literatur und die zur Erstellung und Evaluation des Phantoms genutzte Abstandsfunktion ist unabhängig von den Abstandsmetriken der später zu evaluierenden Verfahren. Es wurden Ansätze aufgezeigt wie eine Weiterentwicklung kortikaler Phantome aussehen kann.

# Kapitel 4

## Oberflächen- und Dickebestimmung

Nachdem das Evaluationskonzept in Kapitel 3 beschrieben wurde, sollen in diesem Kapitel zwei neue Verfahren zur simultanen Bestimmung der kortikalen Dicke und der zentralen Oberfläche vorgestellt werden. Zum einen wird eine Optimierung des aus der Literatur bekannten  $T_{Laplace}$ -Ansatzes präsentiert, bei dem vor allem die Rekonstruktionsgenauigkeit in sulcalen Abschnitten deutlich verbessert wurde. Außerdem wird das im Verlauf der Promotion entwickelte projektionsbasierte Dickeverfahren (PBT: engl. *projection-based thickness*) beschrieben, mit dem eine weitere Qualitätsverbesserung in sulcalen Abschnitten bei gleichzeitig geringerem Rechenaufwand erzielt werden konnte. Beide Verfahren wurden anhand der Phantome aus Kapitel 3, dem BWP und anhand eines Test-Retest-Datensatzes getestet und zu FreeSurfer verglichen. Sowohl die Oberflächenrekonstruktion als auch die Dickebestimmung erwies sich dabei als extrem akkurat und robust.

## 4.1 Einleitung

In den letzten Jahren wurde eine Vielzahl verschiedener Verfahren entwickelt, die basierend auf einer Segmentierung oder anhand eines  $T_1$ -Bildes die beiden Grenzoberflächen des Neokortex erzeugen und die kortikale Dicke bestimmen. Hierbei spielt besonders die Rekonstruktion der äußeren Grenze eine entscheidende Rolle, da diese aufgrund von Störungen und der zu geringen räumlichen Auflösung oft in sulcalen Bereichen unzureichend beschrieben ist. Eine skelettbasierte Rekonstruktion der äußeren Grenze wird bei vielen Verfahren genutzt (Abschnitt 2.1.15), wie bspw. dem  $T_{Laplace}$ -Ansatz (Jones u. a., 2000), CLASP (Kim u. a., 2005), CRUISE (Xu u. a., 1999) oder CARET (Van Essen u. a., 2001). Methoden ohne explizite Rekonstruktion müssen mit Überbestimmungen in sulcalen Bereichen rechnen (Jones u. a., 2000; Lohmann u. a., 2003) oder sich auf gyrale Bereiche beschränken (Sowell u. a., 2004; Thompson u. a., 2004, 2005a,b). Alternativ kann die Deformation der inneren zur äußeren Oberfläche durch zusätzliche Bedingungen so angepasst werden, dass die Deformation in den Sulci zum Erliegen kommt und bei FreeSurfer (Dale u. a., 1999; Fischl u. Dale, 2000), DiReCT (Das u. a., 2009), BrainVoyager (Kriegeskorte u. Goebel, 2001), BrainSuite (Shattuck u. Leahy, 2002; Zeng u. a., 1999), oder ASP (Kabani u. a., 2001; MacDonald u. a., 2000) genutzt wird.

## 4.2 Methoden

Im Folgenden werden zwei Rekonstruktionsalgorithmen vorgestellt: der neu entwickelte PBT-Ansatz und eine weiterentwickelte Version der Laplace-basierten Dickebestimmung (Jones u. a., 2000), die zum Vergleich genutzt wird. Vor der detaillierten Beschreibung der Verfahren werden die vorhergehenden Verarbeitungsschritte dargelegt und die konzeptionellen Ideen hinter den Ansätzen erläutert.

Zur Vorverarbeitung wurde VBM8 genutzt, um in den  $T_1$ -gewichteten Inputbildern CSF, GS und WS zu klassifizieren und als PVE-Labelbild zusammenzufassen (Abbildung 4.1; Segmentierung; siehe Kapitel 2.2.6). Anschließend wurde das Gehirn in die beiden Großhirnhälften, Kleinhirn, Hirnstamm, Mittelhirn, Hirnventrikel und subkortikale Strukturen unterteilt (Partitionierung; siehe Kapitel 2.2.8). Das dabei generierte Volumenbild SEP wurde genutzt, um die Segmentierung SEG für die Rekonstruktion jeweils einer Hirnhälfte vorzubereiten. Dazu wurde das Kleinhirn, der Hirnstamm und das Mittelhirn entfernt und die subkortikalen Strukturen und Ventrikel als WS gesetzt und eine modifizierte Version  $SEG_{PF}$  von SEG erzeugt.

Um schmale Sulci mit einer Dicke zwischen 1 und 2 mm korrekt rekonstruieren zu können, wurde eine lineare Interpolation von  $SEG_{PF}$  auf  $0,5 \times 0,5 \times 0,5 \text{ mm}^3$  durchgeführt (Hutton u. a., 2008; Jones u. a., 2000), um eine ausreichende Auflösung für die *Marching-cubes* Oberflächenerzeugung zu gewährleisten.

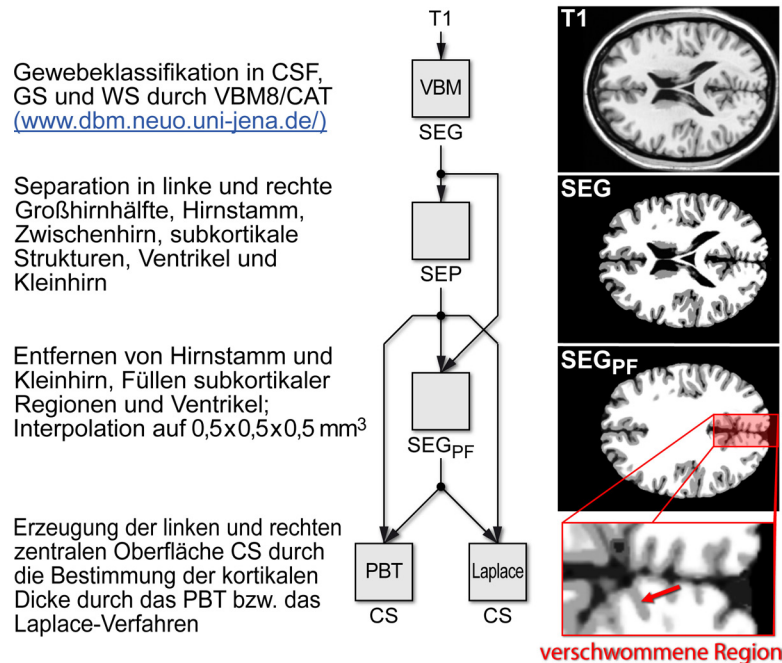


Abbildung 4.1: Allgemeine Vorverarbeitung des  $T_1$ -Bildes für die Oberflächen- und Dickenbestimmung des PBT und Laplace-Verfahrens.

Beim neuen PBT-Ansatz wird für jeden GS-Voxel der Abstand zur inneren Grenze bestimmt. Als Resultat erhält man eine Abstandskarte WMD (engl. *white matter distance*), deren Werte bei der äußeren Grenze bereits die kortikale Dicke beschreiben (Lohmann u. a., 2003; Sowell u. a., 2004). Diese Werte werden nun durch eine Nachfolgerrelation, die durch die WMD-Karte definiert ist, zur inneren Grenze zurückprojiziert, sodass man eine Dickenkarte GMT (engl. *gray matter thickness*) erhält, die für jeden GS-Voxel die lokale Dicke kodiert. Die Relation zwischen WMD- und GMT-Karte erlaubt die Beschreibung einer prozentualen Positionskarte PP (engl. *percentage position*), die genutzt wird, um die zentrale Oberfläche CS bei der 50% Position zu erzeugen. Anschließend wird eine Topologiekorrektur (Yotter u. a., 2011a) angewandt, um Oberflächendefekte zu entfernen.

Zum Vergleich wurde die Laplace-Methode implementiert (Jones u. a., 2000) und zur Bestimmung der Dickenkarte GMT und Positionskarte PP genutzt. Die PP-Karte und die Topologiekorrektur wird analog zum PBT-Ansatz genutzt, um auch hier eine topologisch korrekte, zentrale Oberfläche zu generieren. Der La-

place-Ansatz erfordert im Gegensatz zu PBT eine explizite Rekonstruktion der äußeren Grenze (Bouix u. Siddiqi, 2000; Jones u. a., 2000). Dabei wird ein dünner CSF-Bereich im Sulcus vor der Dickebestimmung eingebracht, damit die äußere Grenze vollständig beschrieben ist. Bei dieser Modifikation von GS zu CSF kommt es zu einer erheblichen Reduktion der lokalen Dicke. Aufgrund der fehlenden systematischen Validierung wurde dieses Problem in der Literatur bisher kaum beachtet. Erst die im vorhergehenden Kapitel beschriebenen *Phantome* zeigten die Notwendigkeit der Dickerkorrektur in rekonstruierten Bereichen und führten zu der hier beschriebenen Erweiterung des Laplace-Ansatzes. Dabei erfolgt eine Kompensation der bei der Rekonstruktion der äußeren Grenze entstandenen Fehler.

Die Validierung wurde durch die in Kapitel 3 vorgestellten *Phantome* durchgeführt. Zusätzlich wurde das BWP (Collins u. a., 1998) mit 5 unterschiedlichen Rauschstufen und ein Datensatz eines gesunden Erwachsenen mit 12 Scans genutzt, um einen Vergleich zu FreeSurfer (Dale u. a., 1999; Fischl u. Dale, 2000) zu ermöglichen. Die zentrale FreeSurfer Oberfläche wurde als Mittel der Position der korrespondierenden Punkte der inneren und äußeren FreeSurfer Oberflächen bestimmt. Als Dicke wurden die durch FreeSurfer ermittelten Werte genutzt, die eine Mittelung des nächsten Oberflächenpunktes zweier korrespondierender Punkte darstellt und auf den Bereich von 1 bis 5 mm beschränkt ist (Fischl u. Dale, 2000). Da die Dicke des BWP unbekannt ist, wurden die Resultate des störungsfreien BWP-Datensatzes als Goldstandard genutzt. Beim Test-Retest wurde der Vergleich zum Ergebnis der Verarbeitung des gemittelten Bildes vorgenommen. Der RMSE wurde als Fehlermaß für alle Oberflächenpunkte ermittelt, inklusive der angeschnittenen Regionen des Hirnbalkens und des Hirnstamms. Weiterhin wurden die Anzahl der Topologiedefekte der jeweiligen Initialoberflächen gemessen.

### 4.2.1 Segmentierung

Für eine exakte und stabile Dickemessung spielt die Inputdatenqualität und die bisherige Vorverarbeitung eine wesentliche Rolle. Für eine genaue Beschreibung der Gewebegrenzen sind dabei Partialvolumenkarten erforderlich (Hutton u. a., 2008; Tohka u. a., 2004), die hier mit Hilfe von VBM8 erstellt wurden. VBM8 nutzt SPM zur Korrektur von Inhomogenitäten, eine ORNLM-Rauschreduktion (Coupé u. a., 2006) und eine AMAP-Segmentierung mit MRF-Filter, sodass eine robuste Vorverarbeitung unterstützt wird. GS-Gewebe, das nicht zum Kortex gehört, wurde entfernt bzw. aufgefüllt. Dazu wurde eine Atlaskarte anhand der SPM-Registrierung in den individuellen Raum projiziert und die jeweiligen Regionen



entsprechend modifiziert. Die dazu erforderlichen Anpassung und Erweiterung der voxelbasierten VBM8-Vorverarbeitung, durch neue, automatische und optimierte Verfahren, ist in Kapitel 5 detailliert dokumentiert.

Die VBM8-Partialvolumenkarten von CSF, GS und WS wurden in einer Labelbild SEG wie folgt kombiniert (Tohka u. a., 2004): Voxel mit nur einer Gewebeklasse sind dabei als Ganzzahl kodiert (Bildhintergrund = 0, CSF = 1, GS = 2, WS = 3), wohingegen Voxel mit Partialvolumen den prozentualen Gewebeanteil der Grenzgewebe beschreiben. Ein Voxel mit dem Wert 2,56 enthält somit 44% GS und 56% WS, während ein Voxel mit dem Wert 1,92 92% GS und 8% CSF enthält. Die GS-CSF-Gewebegrenze liegt somit bei einer Intensität von 1,5 und die GS-WS-Gewebegrenze bei 2,5.

### 4.2.2 Abstandsbestimmung

Um asymmetrische Strukturen berücksichtigen zu können, wurde die Eikonalgleichung mit einer modifizierbaren Geschwindigkeitsfunktion  $F(x)$  verwendet. Sie erlaubt es, den zeitlich nachstliegenden Grenzpunkt  $B(x)$  eines GS-Voxels  $x$  zu finden, ohne dabei andere Gewebe zu kreuzen (Tosun u. a., 2004). Um die Grenze möglichst exakt bestimmen zu können, wurde der normalisierte Vektor zwischen  $B(x)$  und  $x$  genutzt, um den Punkt  $B(x)$  zwischen  $x$  und  $B(x)$  zu bestimmen. Der Intensitätsgradient zwischen  $B(x)$  und  $B(x)$  erlaubt die genaue Bestimmung des Grenzpunktes  $G(x)$ , der nun die korrekte euklidische Abstandsbestimmung zwischen  $x$  und  $G(x)$  ermöglicht.

Formal musste die folgende Eikonalgleichung gelöst werden:

$$\begin{aligned} F(x) D_{\text{Ei}}(x) &= 1, \text{ für } x \in \Omega \\ D_{\text{Ei}}(x) &= 0, \text{ für } x \in \Gamma \end{aligned} \quad (4.1)$$

Dabei ist  $x$  ein Voxel des Bildes,  $\Omega$  entspricht der GS,  $\Gamma$  beschreibt das Objekt von dem der Abstand bestimmt wird,  $D_{\text{Ei}}$  ist die Eikonalabstandskarte und  $F$  die Geschwindigkeitskarte, die hier durch die Intensität von  $\text{SEG}_{\text{PF}}$  gegeben ist. Zur Bestimmung des Abstandes zur inneren und äußeren Grenze wurden die Geschwindigkeitskarten  $F_{\text{WM}}$  und  $F_{\text{CSF}}$  folgendermaßen definiert:

$$\begin{aligned} F_{\text{WM}}(x) &= \min(1, \max(0, \text{SEG}_{\text{PF}}(x) - 1)) \\ F_{\text{CSF}}(x) &= \min(1, \max(0, 3 - \text{SEG}_{\text{PF}}(x))) \end{aligned} \quad (4.2)$$

In Gebieten ohne CSF erlaubt  $F_{\text{WM}}(x)$  die volle Geschwindigkeit, während bei

zunehmendem CSF-Anteil die Ausbreitung reduziert wird.  $F_{\text{CSF}}(x)$  hingegen erlaubt die volle Geschwindigkeit in Gebieten ohne WS und verlangsamt die Ausbreitung bei zunehmendem WS-Anteil. In reinen CSF- oder WS-Gebieten erfolgt keine Ausbreitung. Da  $D_{\text{Ei}}$  nur einen zeitlichen Abstand beschreibt, wird die Funktion nur zur Bestimmung des nächsten Grenzpunktes eines jeden GS-Voxels  $x \in \Omega$  genutzt:

$$B_{\text{Ei}}(x \in \Omega \in \Gamma \in F) \quad (4.3)$$

Dies ermöglicht nun die Definition einer euklidischen Abstandsmetrik  $D_{\text{Eu}}$  zwischen einem GS-Voxel  $x$  und seinem nächsten Grenzpunkt:

$$D_{\text{Eu}}(x \in \Omega \in \Gamma \in F) = \sqrt{\|B_{\text{Ei}}(x \in \Omega \in \Gamma \in F) - x\|^2} \quad (4.4)$$

Bei der Implementierung wurde beim iterativen Lösen der Eikonalgleichung innerhalb von  $\Omega$  immer der kostenärmste Wert und dessen Ausgangspunkt zugewiesen. Da der Neokortex im Schnitt nur 2 bis 4 mm breit ist, werden nur wenige Iterationen benötigt. Weiterhin bietet sich die Nutzung eines storungs- und intensitätsnormalisierten Bildes anstelle der Segmentierung  $\text{SEG}_{\text{PF}}$  an, da die Intensitätswerte feinere Abstufungen der Gewebegrenzen zulassen als die Segmentierung  $\text{SEG}$  (Cardoso u. a., 2011; Madabhushi u. Udupa, 2005; Shah u. a., 2011). Zur Bestimmung des euklidischen Abstandes wurden der normalisierte Vektor genutzt, um einen Punkt  $B_{\text{ei}}(x \in \Omega \in \Gamma \in F)$  ein Voxel vor dem Grenzpunkt  $B(x)$  zu bestimmen. Der Intensitätsgradient zwischen  $B_{\text{ei}}(x \in \Omega \in \Gamma \in F)$  und  $B(B_{\text{ei}}(x \in \Omega \in \Gamma \in F))$  gestattet die exakte Bestimmung der Grenze  $\Gamma$  und damit des genauen Abstands. Um die Beschreibung einfach zu halten, werden die Bezeichnungen von GS, WS und CSF zur Beschreibung der Gewebekarten bei den folgenden Operationen verwendet, auch wenn diese vollständig auf  $\text{SEG}_{\text{PF}}$  basieren.

### 4.2.3 Projektionsbasierter Ansatz

In diesem Abschnitt soll nun der neue PBT-Algorithmus vorgestellt werden, der als Flussdiagramm in Abbildung 4.2 dargestellt ist und dessen Zwischenresultate in Abbildung 4.3 illustriert sind. Prinzipiell ist die kortikale Dicke als Summe der Abstände zur inneren (WMD) und äußeren Grenze (CSFD) definiert. In Bereichen mit undeutlich ausgeprägter äußerer Grenze kommt es ohne Korrekturen zur Überbestimmung der Dicke (Abbildung 4.3 B6). Um eine explizite Rekonstruktion der äußeren Grenze zu vermeiden, sollen im Folgenden zwei Eigenschaften der WS-Abstandskarte WMD genutzt werden. Die erste besteht darin, dass bei einer anatomisch korrekten Position

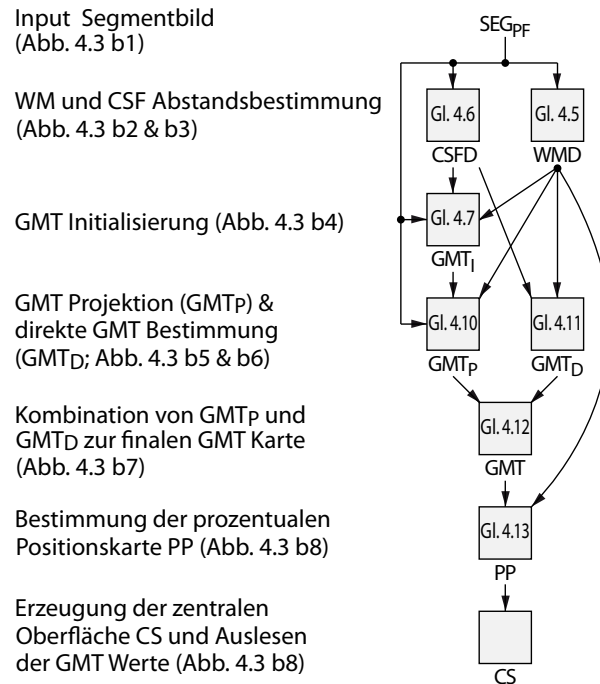


Abbildung 4.2: Das PBT-Flussdiagramm zeigt die wesentlichen Verarbeitungsschritte zur Bestimmung der finalen kortikalen Dicke GMT und der proportionalen Positionskarte PP. Ein Teil der Zwischenschritte ist in der folgenden Abbildung 4.3 anhand eines Beispiels illustriert.

der äußeren Grenze die kortikale Dicke bereits vollständig durch den Abstand zur WS beschrieben ist. Dies gilt sowohl für den Fall mit als auch ohne CSF (Lohmann u. a., 2003; Sowell u. a., 2004). Damit beschreibt der höchste lokale Wert der WMD-Karte innerhalb der GS die lokale Dicke und muss im Grunde nur auf die Nachbarvoxel des GS-Abschnitts übertragen werden. Dazu kann eine Nachfolgerbeziehung *succ* auf der WMD-Karte definiert werden, die die zweite wichtige Eigenschaft der WMD darstellt. Ein Nachbarvoxel  $v_2$  eines Voxels  $v_1$  ist ein Nachfolger von  $v_1$ , wenn die WMD von  $v_2$  ca. 1 Voxel größer als die WMD von  $v_1$  ist. Gleichzeitig gilt, dass  $v_1$  als Vorgängervoxel definiert ist, wenn die WMD von  $v_2$  etwa ein Voxel größer als  $v_1$  ist. Nachbarvoxel, die eine ähnliche WMD wie  $v_1$  aufweisen, werden als Geschwister betrachtet und haben keine Auswirkung auf den Projektionsprozess. Besitzt  $v_1$  keinen Nachfolger, so stellt er das lokale Maximum dar und befindet sich damit an der CSF-Grenze, sodass seine Dicke vollständig durch den WMD beschrieben ist. Besitzt  $v_1$  Nachfolger, so wird deren mittlere Dicke genutzt. Abbildung 4.4 illustriert die wesentlichen Fälle der Projektion.

Dieser Prozess soll nun etwas formeller beschrieben werden:

$$\text{WMD}(v) = \begin{cases} D_{\text{Eu}}(v \text{ GS} > 0 \text{ WS } F_{\text{WS}}) & , \text{ wenn } \text{GS}(v) > 0 \\ 0 & , \text{ sonst} \end{cases} \quad (4.5)$$

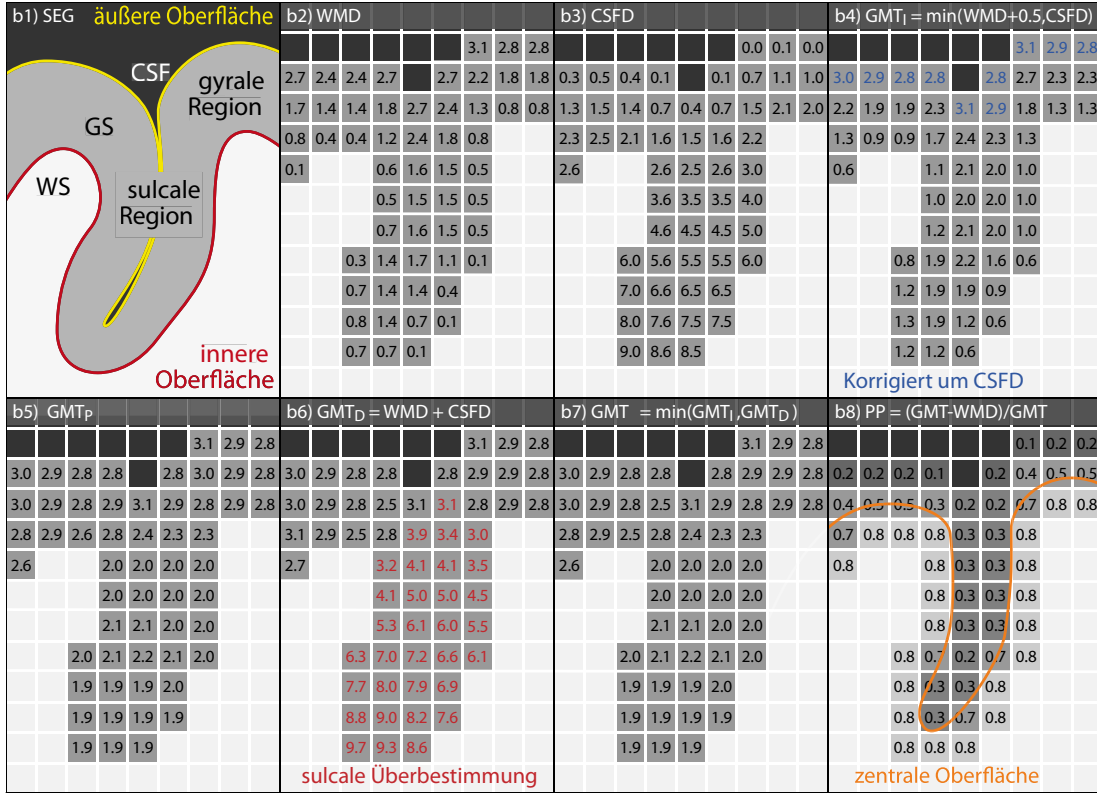


Abbildung 4.3: Beispielillustration des PBT-Projektionsschematas aus Abbildung 4.2.

wobei  $D_{Eu}$  den euklidischen Abstand eines Voxels  $v$  zur anseitigen Grenze der WS beschreibt, die durch Lösen der Eikonalgleichung bestimmt ist. Der Abstand zur CSF-Grenze ist ähnlich definiert:

$$CSFD(v) = \begin{cases} -D_{Eu}(v, GS > 0 \ \& \ CSF > 0, CSF \cdot HG, 1) & \text{, wenn } GS(v) > 0 \ \& \ CSF(v) > 0 \\ D_{Eu}(v, GS > 0 \ \& \ CSF = 0, CSF \cdot HG, 1) & \text{, wenn } GS(v) > 0 \ \& \ CSF(v) = 0 \\ 0 & \text{, sonst} \end{cases} \quad (4.6)$$

wobei HG alle Voxel beschreibt, die keiner Gewebeklasse sondern dem Bildhintergrund zugeordnet sind. Die kortikale Dickenkarte  $GMT_I$  wird als modifizierte Version der WMD-Karte definiert, da die WMD-Karte nur den Abstand zu dem zentralen Punkt des Voxels beschreibt. GS-Voxel mit mehr als 50% CSF müssen daher um den Abstand zum CSF ergänzt werden, wobei die Mindestkorrektur die halbe Länge der Voxelauflösung  $res$  darstellt:

$$GMT_I(v) = WMD(v) + \min(CSFD(v), res/2). \quad (4.7)$$

Sei  $N_{26}$  die 26iger Nachbarschaft eines Voxels  $v$  und  $D_{26}$  der Abstand von  $v$  zu seinen Nachbarn. Ein Voxel  $n \in N_{26}(v)$  ist ein Nachfolger des Voxels  $v$ , wenn der

Abstand von  $s$  zur WS die folgende Bedingung erfüllt:

$$succ(v) = \begin{cases} 1, & \text{wenn } (WMD(v) + a_1 \cdot D_{26}(n)) < WMD(n) \& \\ & (WMD(v) + a_2 \cdot D_{26}(n)) > WMD(n) \\ 0, & \text{sonst} \end{cases} \quad (4.8)$$

wobei  $0 < a_1 \leq 1 \leq a_2 < 2$  definiert, welche Nachbarn gültige Nachfolger sind, deren Dickewert genutzt werden muss. Die Belegung von  $a_1$  und  $a_2$  steuert somit die Glätte der Projektion, wobei mehr Werte zu glatteren und weniger zu lokaleren Resultaten führen. Gute Ergebnisse konnten mit der Belegung  $a_1 = 0.5$  und  $a_2 = 1.25$  erzielt werden, die ausreichend Nachfolger für eine stabile Projektion zulässt und gleichzeitig noch nicht zu viele Geschwister einbezieht. Der  $a_1$ -Parameter definiert den Unterschied zwischen Geschwister- und Nachfolgervoxeln, während  $a_2$  die Zuweisung auf unmittelbare Nachfolger beschränkt. Ein niedrigerer  $a_1$ -Parameter erhöht die Anzahl an Voxeln von denen die Dicke genutzt wird und erlaubt damit glattere Ergebnisse, während ein höherer  $a_1$ -Parameter zu lokaleren Resultaten führt, da weniger Nachbarn ihren Dickewert einfließen lassen. Beim  $a_2$ -Parameter führt ein niedriger Wert zu einem stärkeren Ausschluss von Nachfolgern während ein hoher  $a_2$ -Parameter hingegen eine stärkere Einbeziehung von Nachbarn bedingt, was am Boden von Sulci zur Dickeüberbestimmungen führen kann. Zu hohe  $a_1$  und zu niedrige  $a_2$ -Parameter können zu einem ungewollten Abbruch der Projektion führen, falls zu viele Voxel als Nachfolger ausgeschlossen werden und hat eine Unterbestimmung der Dicke zur Folge. Erfüllt kein Nachbar das obige Kriterium, so ist kein Nachfolger verfügbar und  $v$  ist ein Grenzvoxel, dessen Dicke durch seinen WS-Abstand  $WMD_I$  gesetzt wird (Initialisierungsschritt Abbildung 4.4). Andernfalls wird seine Dicke als Mittel der Dicke seiner Nachfolger bestimmt:

$$pt(v) = \frac{\sum_{n \in N_{26}(v)} succ(v, n) \cdot GMT_I(n)}{\sum_{n \in N_{26}(v)} succ(v, n)} \quad (4.9)$$

Die initiale Dickekarte  $GMT_I$  kann nun genutzt werden, um die projektionsbasierte Dickekarte  $GMT_P$  zu bestimmen:

$$GMT_P(v) = \max(GMT_I(v), pt(v)) \quad (4.10)$$

Die Karte kann mit dem in Rosenfeld u. Pfaltz (1966) vorgestellten Berechnungsschema in  $O(n)$  bestimmt werden. Um Überbestimmungen durch GS-Fragmente wie Blutgefäße oder Hirnhäute in  $GMT_P$  zu reduzieren, wurde auch eine direkte

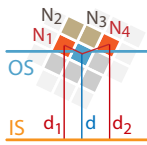
**1) Initialisierungsfall:**

Besitzt ein Voxel  $v$  keinen Nachbarn  $s$ , der Nachfolger von ihm ist ( $\text{succ}(v)=\text{false}$ ), so ist die Dicke gleich dem Abstand.

**2) Projektionsfall:**

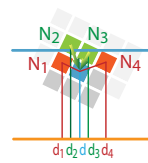
Besitzt ein Voxel  $v$  Nachbarn  $s$ , die Nachfolger von ihm sind ( $\text{succ}(v)=\text{true}$ ), so ist seine Dicke durch die mittlere Dicke seiner Nachbarn bestimmt.

$$\text{succ}(v) = \begin{cases} 1, & \text{wenn } D(v) + a_1 * D_{26}(s) < D(s) < D(v) + a_2 * D_{26}(s) \\ 0, & \text{sonst} \end{cases}$$

**Gyraler Fall:**

$$\begin{aligned} N_1) & d + 0,70 < d + 0,36 = d_1 < d + 1,75 \\ N_4) & d + 0,50 < d + 0,32 = d_2 < d + 1,25 \end{aligned}$$

$N_1$  und  $N_4$  sind Geschwister, aber keine Nachfolger von  $v$ , weil ihr WS Abstand dem von  $v$  zu ähnlich ist.  $N_2$  und  $N_3$  gehören nicht zur GS und besitzen daher keinen Wert. Die Dicke von  $v$  ist somit durch seinen Abstand zur WS gegeben.



$$\begin{aligned} N_1) & d + 0,50 < d + 0,32 = d_1 < d + 1,25 \\ N_2) & d + 0,70 < d + 1,33 = d_2 < d + 1,75 \\ N_3) & d + 0,70 < d + 0,90 = d_3 < d + 1,75 \\ N_4) & d + 0,50 < d + 0,36 = d_4 < d + 1,25 \end{aligned}$$

Die Dicke von  $v$  ist durch die mittlere Dicke von  $N_2$  und  $N_3$  gegeben, da nur  $N_2$  und  $N_3$  weit genug entfernt sind, um Nachfolger von  $v$  zu sein.  $N_1$  und  $N_4$  sind nur Geschwister von  $v$ .

**Sulcaler Fall:**

$$N_1) d + 0,70 < d + 0,16 = d_1 < d + 1,75$$

Da der WS Abstand von  $N_1$  dem von  $v$  zu ähnlich ist, gilt  $N_1$  als Geschwistervoxel und nicht als Nachfolger, so dass die Dicke von  $v$  durch seinen Abstand zur WS definiert ist.



$$\begin{aligned} N_1) & d + 0,50 < d + 0,90 = d_1 < d + 1,25 \\ N_2) & d + 0,70 < d + 1,33 = d_2 < d + 1,75 \\ N_3) & d + 0,70 < d + 0,71 = d_3 < d + 1,75 \\ N_4) & d + 0,50 < d + 0,32 = d_4 < d + 1,25 \end{aligned}$$

Nur der Abstand von  $N_3$  ist deutlich größer als der von  $v$ , sodass dieser als Nachbar gilt und  $v$  dessen Dickenwert erhält. Da der Abstand von  $N_1$ ,  $N_2$  und  $N_4$  dem von  $v$  zu ähnlich ist, gelten sie nur als Geschwister.

<span style="color: blue;">■</span> Voxel $v$	<span style="color: brown;">■</span> Nachbar von $v$ der nicht zur GS zählt
<span style="color: red;">■</span> Nachbar von $v$	<span style="color: gray;">■</span> Nachbar von $v$ , mit kleinerem Abstand als $v$
<span style="color: green;">■</span> Nachfolger von $v$	<span style="color: lightgray;">■</span> andere Voxel

Abbildung 4.4: Vier Fälle sind beim PBT-Algorithmus besonders interessant. Sie ergeben sich aus den zwei Zuständen (Initialisierung und Iteration/Projektion) und den anatomischen Fällen (gyraler Fall mit CSF und sulcaler Fall ohne CSF). Im Initialfall stellt  $v$  das lokale Maximum der WMD-Karte dar und beschreibt daher die Dicke vollständig. Im Projektionsfall gibt es Nachbarvoxel, die die Anforderung von  $\text{succ}$  erfüllen, sodass ihre Dicke für  $v$  zu mitteln ist.

Dickekarte  $\text{GMT}_D(v)$  bestimmt:

$$\text{GMT}_D(v) = \text{CSFD}(v) + \text{WMD}(v), \quad (4.11)$$

um damit die finale Dickekarte zu erzeugen:

$$\text{GMT}(v) = \min(\text{GMT}_P(v), \text{GMT}_D(v)) / \text{res}, \quad (4.12)$$

die noch um die Voxelaufösung  $\text{res}$  korrigiert wird. Die prozentuale Positionskarte PP kann nun wie folgt generiert werden:

$$\text{PP}(v) = (\text{GMT}(v) - \text{WMD}(v) / \text{res}) / \text{GMT}(v) + (\text{SEG}_{\text{PF}}(v) \geq 2,5), \quad (4.13)$$

wobei die WS ( $\text{SEG}_{\text{PF}}(v) \geq 2,5$ ) mit 1 belegt wird.

Die Anwendung von PBT auf ein invertiertes Bild erlaubt die Rekonstruktion dünner, vom PVE betroffener WS-Strukturen und ermöglicht es Dickeüberbestimmungen feiner Gyri, wie dem superioren temporalen Gyrus, dem cingularen Gyrus und der Insula zu reduzieren und ahnelt dem Korrekturkonzept von Cardoso u. a. (2011). Dabei gilt die prinzipielle Annahme, dass jeder Gyrus im Inneren einen Kern von WS besitzt und somit die Dicke des Kortex höchstens der halben Weite des gesamten Gyri entspricht (Bok, 1929; Hofman, 1989). In Regionen mit einer Dicke größer als 2 mm und  $SEG > 20$  wird daher der geringere Dickewert genutzt, was wiederum der FreeSurfer Dickemetrik ahnelt.

#### 4.2.4 Optimierter Laplace-Ansatz

Zum Vergleich des PBT-Verfahrens wurde eine modifizierte Version des Laplace-Ansatzes (Jones u. a., 2000) genutzt, dessen Flussdiagramm in Abbildung 4.5 und dessen wichtigsten Zwischenresultate in Abbildung 4.6 dargestellt sind. Im Gegensatz zu PBT benötigt der Laplace-Ansatz eine explizite Rekonstruktion

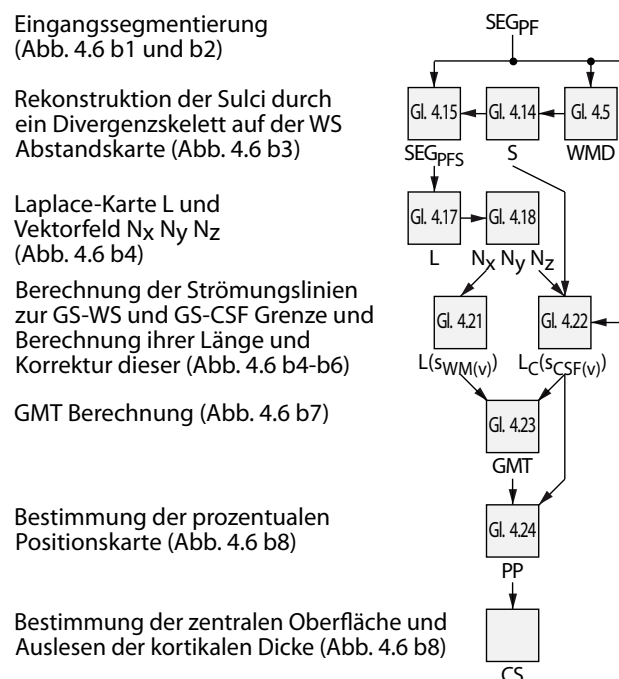


Abbildung 4.5: Das Flussdiagramm des Laplace-Ansatzes weist als erstes die Rekonstruktion der äußeren Grenze im Sulcus auf. Anschließend kann ein Gradientenfeld zwischen den beiden Grenzen erzeugt werden, das die Bestimmung von Stromungslinien erlaubt, die jeweils zu einer Grenze verlaufen. Die Summe der Längen der zurückgelegten Wege ergibt die Dicke und erlaubt die Bestimmung der prozentualen Position des Voxels zwischen den Grenzen. Die folgende Abbildung 4.6 illustriert die wesentlichen Teilschritte.

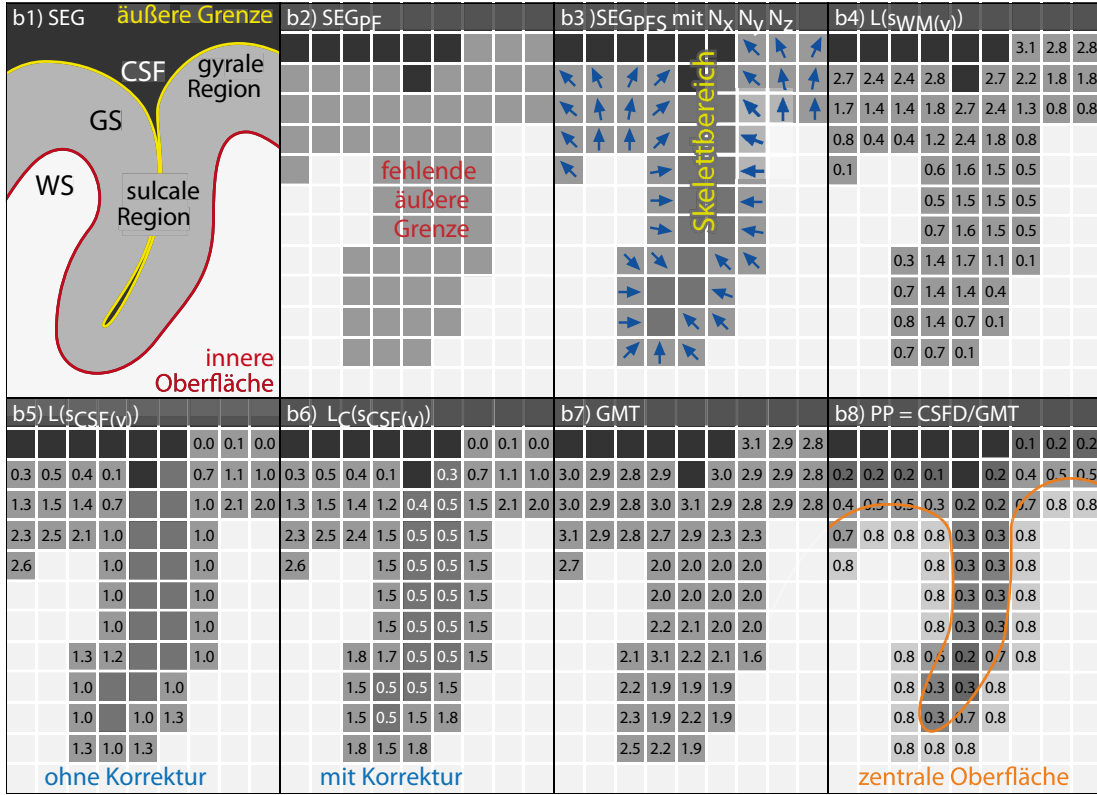


Abbildung 4.6: Beispielillustration wesentlicher Verarbeitungsschritte aus Abbildung 4.5.

der Sulci (Jones u. a., 2000; Tosun u. a., 2004), bei dem die äußere Grenze durch eine Skelettierung wiederhergestellt werden muss (Abbildung 4.5 b3). Dabei wird die Gewebezugehörigkeit von betroffenen Voxeln in  $SEG_{PF}$  von GS zu CSF modifiziert, sodass man ein Volumen  $SEG_{PFS}$  erhält. Für die Skelettierung  $S$  wurde ein Divergenzskelett genutzt (Bouix u. Siddiqi, 2000, siehe auch Kapitel 2.1.15). Die Bestimmung der WS-Abstandskarte WMD erlaubt die Berechnung der Divergenz des Gradientenfeldes, die sulcale Bereiche zwischen Gyri beschreibt und damit die Rekonstruktion der äußeren Grenze auch bei weniger CSF erlaubt. Dabei erhält man eine Karte  $S_R$ , die durch eine Intensitätsnormalisierung die finale Skelettierung  $S$  beschreibt:

$$\begin{aligned}
 S_R &= \Delta WMD \\
 S &= (S_R \cdot ((S_R > s_{low}) \& (S_R < s_{high})) - s_{low}) \cdot \\
 &\quad (s_{high} - s_{low}) + (S_R \geq s_{high})
 \end{aligned} \tag{4.14}$$

Der untere und obere Grenzwert  $s_{low}$  und  $s_{high}$  wurden empirisch mit den Werten 0,5 und 1,0 belegt. Die Skelettierung beschreibt einen minimalen Spalt zwischen gegenüberliegenden Gyri und erlaubt die Korrektur undeutlicher Sulci:

$$SEG_{PFS} = SEG_{PF} - \max(1, 2 - S) \cdot (SEG_{PF} \geq 1). \tag{4.15}$$



Dabei werden alle **Voxel** von  $\text{SEG}_{\text{PF}} \geq 1$  korrigiert, was allerdings zu einer Unterbestimmung der lokalen Dicke führt, die später korrigiert werden muss. Durch die vollständige Definition der äußeren Grenze kann nun in  $\text{SEG}_{\text{PFS}}$  die Laplace-Gleichung:

$$\Delta^2 = \frac{\partial^2}{\partial x^2} + \frac{\partial^2}{\partial y^2} + \frac{\partial^2}{\partial z^2} = 0 \quad (4.16)$$

in der **GS** iterativ mit einer Dirichlet Randbedingung gelöst werden. Die **WS** ( $\text{SEG}_{\text{PFS}} \geq 2.5$ ) beschreibt dabei das höhere Potenzial mit dem Wert 1, wohingegen die **CSF** ( $\text{SEG}_{\text{PFS}} \leq 1.5$ ) das niedrigere Potenzial mit dem Wert 0 darstellt. Um die Konvergenz zu beschleunigen, wird der **GS**-Bereich ( $\text{SEG}_{\text{PFS}} > 1.5$  &  $\text{SEG}_{\text{PFS}} < 2.5$ ) mit dem Wert 0,5 initialisiert und anschließend durch die folgende Gleichung gefiltert:

$$i_{+1}(x \ y \ z) = \frac{1}{6} \cdot \begin{matrix} i(x + \Delta x \ y \ z) + i(x - \Delta x \ y \ z) + \\ i(x \ y + \Delta y \ z) + i(x \ y - \Delta y \ z) + \\ i(x \ y \ z + \Delta z) + i(x \ y \ z - \Delta z) \end{matrix} \quad (4.17)$$

Der neue Wert eines **Voxels** wird damit durch den Mittelwert seiner Nachbarn definiert. Die Filterung erfolgt solange bis der lokale Fehler  $\epsilon = (i_{+1} - i) / i_{+1} \leq 10^{-3}$  ist. Als Resultat erhält man einen weichen Verlauf zwischen den beiden Grenzen, der genutzt wird, um ein Gradientenfeld  $N$  als normalisierte Differenz zweier Punkte zu bestimmen. Diese ist entlang der x-Dimension für  $N_x$  wie folgt definiert:

$$\Delta(x \ y \ z) \Delta(x) = [i(x + \Delta x \ y \ z) - i(x - \Delta x \ y \ z)] / 2 \quad (4.18)$$

$$N_x = (\Delta \ \Delta x) / \sqrt{(\Delta \ \Delta x)^2 + (\Delta \ \Delta y)^2 + (\Delta \ \Delta z)^2} \quad (4.19)$$

Die analoge Bestimmung von  $N_y$  und  $N_z$  erlaubt die Berechnung von Feldlinien, die jeden **GS**-Punkt eindeutig mit den beiden Grenzen verbindet. Eine Feldlinie  $s$  ist dabei als ein Vektor von Punkten  $s_1 \dots s_n$  definiert, die einen Pfad vom Startpunkt  $s_1 = v$  zur Grenze beschreiben. Der Folgepunkt  $s_{n+1}$  von  $s_i$  wird mittels Eulers Methode durch Addition des gewichteten Normalgradienten  $N(s_i)$  zu  $s_i$  gewonnen:

$$s_{i+1} = s_i + hN_x(s_i) + hN_y(s_i) + hN_z(s_i) \quad (4.20)$$

Das Gewicht  $h$  beschreibt die Schrittgröße der **MATLAB** *streamline* -Funktion zur Bestimmung der Feldlinie, die auf 0,1 mm als Kompromiss zwischen Geschwindigkeit und Qualität gesetzt wurde. Für jeden **GS**-Voxel  $v$  wird eine

Feldlinie  $s_{WM}(v)$  zur inneren Grenze und eine Feldlinie  $s_{CSF}(v)$  zur äußeren Grenze berechnet. Die Länge der Feldlinie  $L(s)$  kann nun als Summe des euklidischen Abstandes zwischen einem Punkt  $s_i$  und seinem Nachfolger  $s_{i+1}$  definiert werden:

$$L(s) = \sum_{i=1}^{n-1} \sqrt{(s_{i+1,x} - s_{i,x})^2 + (s_{i+1,y} - s_{i,y})^2 + (s_{i+1,z} - s_{i,z})^2} \quad (4.21)$$

Um den bisher in der Literatur vernachlässigten Fehlers der Sulcusrekonstruktion durch das Skelett  $S$  zu berücksichtigen, wird die Volumendifferenz zwischen  $SEG_{PF}$  und  $SEG_{PFS}$  genutzt (SREC: *suclur reconstruction error correction*, siehe Abbildung 4.9):

$$L_C(s) = L(s) + SEG_{PF}(s_{n,x} \ s_{n,y} \ s_{n,z}) - SEG_{PFS}(s_{n,x} \ s_{n,y} \ s_{n,z}) \quad (4.22)$$

Die Summe der Länge der beiden Feldlinien  $s_{WM}(v)$  und  $s_{CSF}(v)$  beschreibt die kortikale Dicke die bei dem **Voxel**  $v$  vorliegt. Die relative Positionskarte PP wird im Bereich der **WS** durch 1 definiert und im Bereich der **GS** als das Verhältnis von CSF-Abstand  $s_{CSF}(v)$  und Dicke GMT bestimmt:

$$GMT(v) = L(s_{WM}(v)) + L_C(s_{CSF}(v)) \quad (4.23)$$

$$PP(v) = L_C(s_{CSF}(v)) / GMT(v) + (SEG_{PFS}(v) > 2.5) \quad (4.24)$$

## 4.2.5 Oberflächenerzeugung

Die zentrale Oberfläche CS wird mittels der **MATLAB-Isosurface**-Funktion<sup>1</sup> erzeugt und mittels der **MATLAB**-Funktion `reducepatch` auf 300.000 Punkte und damit auf ca. 150.000 Dreiecke pro Hemisphere reduziert. Anschließend erfolgt eine Topologiekorrektur (Yotter u. a., 2011a), um Locher innerhalb von Gyri zu schließen und Brücken zwischen Gyri zu entfernen. Jedem Oberflächenpunkt wird abschließend die lokale Dicke durch lineare Interpolation der Dickenkarte zugewiesen. Ein weiterer Vorteil dieser Korrektur besteht darin, dass hochfrequente Artefakte entfernt werden die nicht zum Neokortex gehören.

<sup>1</sup> Die **MATLAB-Isosurface**-Funktion ist eine *Marching-cubes*-Variante mit Subvoxelgenauigkeit.

### 4.2.6 Testdaten

#### Kugelphantom

Das im Kapitel 3.2 beschriebene Kugelphantom wurde mit den in Tabelle 4.1 beschriebenen Parameterkonfigurationen genutzt. Um den Testaufwand überschaubar zu halten, wurden beim Test eines Parameters alle weiteren Parameter mit einer reduzierten Menge von Standardwerten belegt. So wurden bspw. der Test der Sulcusweite nur für eine Dicke von 2,5 mm durchgeführt, während der Dicketest mit drei verschiedenen Sulcusweiten erfolgte. Die Wertebereiche der Tests wurden anhand von anatomischen und technischen Gegebenheiten definiert und orientierten sich weiterhin an Problembereichen vorhergehender Tests, bei denen das WGW-Phantom Schwierigkeiten der Verfahren offenbarte.

*Tabelle 4.1:* Testbereich der Kugelphantomparameter mit der Anzahl an Testfällen in Klammern. Um die Gesamtanzahl der Tests überschaubar zu halten, wurde neben dem Haupttestbereich ein Standardwertebereich definiert, mit dem ein Parameter beim Test anderer Parameter belegt wurde.

Parameter	Bereich	Standardwerte
Krümmung	1,00 : 0,01 : 5,00 mm (401)	2,50 mm (1)
Dicke	0,00 : 0,01 : 5,00 mm (501)	2,50 mm (1)
PVE vs. kein PVE	0, 1 (2)	1 (1)
Volumen vs. Oberfläche	V, S (2)	S (1)
Phantomtyp	CGW, WGW (2)	CGW, WGW (2)
Sulcusweite	0,00 : 0,01 : 2,00 mm (200)	0,00 : 0,50 : 1,00 mm (3)
rel. Sulcusposition	0,20 : 0,001 : 0,80 mm (601)	0,30 : 0,20 : 0,70 mm (3)

#### Gehirnphantom

Analog zum Kugelphantom wurden auch beim Gehirnphantom beim Test eines Parameters die restlichen auf einen Standardwert fixiert (2,5 mm;  $1 \times 1 \times 1 \text{ mm}^3$  Auflösung; 0 % Rauschen; siehe Tabelle 4.2). Beim Auflösungstest wurde die isotrope Auflösung von 0,50 mm in 0,25 mm Schritten auf 2,00 mm reduziert. Weiterhin wurden zwei nicht isotrope Auflösungen mit  $1 \text{ mm}^3$  Volumen hinzugefügt, um zu testen, ob eine erhöhte Schichtauflösung und Schichtdicke eher Vor- oder Nachteile bringt. Darüber hinaus wurden vier nicht isotrope Bilder mit höherer Schrittdicke

*Tabelle 4.2:* Testbereiche und Standardwerte der Hirnphantomparameter analog zu denen des Kugelphantoms von Tabelle 4.1. Die Klammerwerte geben die Anzahl der Parameter an.

Parameter	Bereich	Standardwerte
Auflösung	0,50 : 0,25 : 2,00 mm 0,88 × 0,88 × 1,31 mm, 0,75 × 0,75 × 1,78 mm, 1,00 × 1,00 × 1,25 mm, 1,00 × 1,00 × 1,50 mm, 1,00 × 1,00 × 1,75 mm, 1,00 × 1,00 × 2,00 mm (13)	1,0 × 1,0 × 1,0 mm (1)
Dicke	0,50 : 0,25 : 4,00 mm (14)	2,5 mm (1)
Rauschen	0 : 1 : 9 % (10)	0 % (1)

## Brain-Web-Phantom

Um den Einfluss von Bildstörungen auf die Dicke- und Oberflächenbestimmung zu testen und einen Vergleich zu *FreeSurfer* zu ermöglichen wurden sechs  $T_1$ -gewichtete BWP-Datensätze genutzt ([Aubert-Broche u. a., 2006a](#); [Collins u. a., 1998](#)). Dazu wurden fünf Rauschstufen mit 1 %, 3 %, 5 %, 7 %, 9 % Rauschen und 20 % Inhomogenität (Feld A) mit dem Datensatz ohne Rauschen und Inhomogenität bei einer isotropen Auflösung von 1 mm verglichen.

## Reale MR-Datensätze

Der Testdatensatz umfasst 12 sMRT-Scans eines gesunden Erwachsenen, die auf zwei verschiedenen 1.5 Tesla SIEMENS Vision Scannern innerhalb eines Jahres aufgenommen wurden ([Yotter u. a., 2011a](#)). Beide Scanner nutzten eine 3D-MPRAGE-Sequenz mit 160 sagittalen Schichten und einer Voxeldimension von  $1 \times 1 \times 1 \text{ mm}^3$ . Die Parameter von Scanner 1 waren TR/TE/FA = 11,4 ms/4,4 ms/15° und von Scanner 2 TR/TE/FA = 15 ms/5 ms/30°. Die rekonstruierten Oberflächen der Einzelbilder wurde jeweils mit der gleichseitigen rekonstruierten Oberfläche des gemittelten Scans verglichen, die als Goldstandard diente.

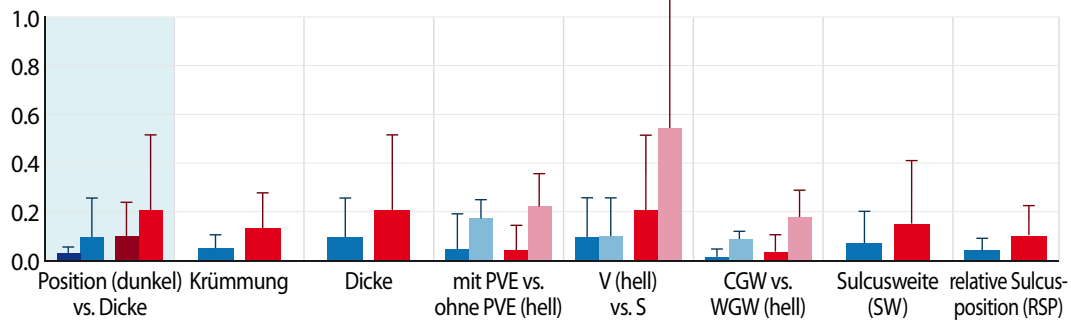
## 4.3 Resultate

Vier unterschiedliche Validierungsansätze wurden genutzt, um PBT zu evaluieren und mit dem Laplace-Ansatz und FreeSurfer zu vergleichen. Der erste Test umfasste die Kugelphantome, die genutzt wurden um die Algorithmen für eine Vielzahl von Parametern unter einfachen aber klar definierten Bedingungen zu testen. Der zweite Test, unter Nutzung des Gehirnphantoms, prüfte die Eigenschaften des PBT und Laplace-Ansatz unter realistischeren Bedingungen stark gefalteter Oberflächen mit konstanter Dicke. Für die dritte Teststufe wurde das BWP mit verschiedenen Rauschstufen genutzt, um den Vergleich zu FreeSurfer unter Laborbedingungen zu ermöglichen. Erst in der finalen Testserie wurde der reale Datensatz eines gesunden Erwachsenen genutzt, um einen Test-Retest aller drei Verfahren durchzuführen.

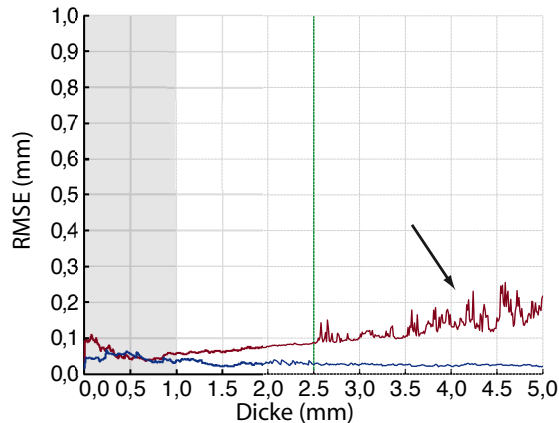
### 4.3.1 Kugelphantom

Sowohl für die Dickebestimmung, als auch für die Oberflächengeneration wies PBT ein deutlich besseres Verhalten als der Laplace-Ansatz auf (Abbildung 4.7). Wie zu erwarten war, hatten beide Methoden einen höheren RMSE für die Dicke- als für die Oberflächenbestimmung. Beide arbeiteten genauer bei Daten mit PVE und beide waren exakter bei einfacheren gyralen als bei sulcalen Phantomen. Weiterhin zeigte die voxelbasierte Auswertung gegenüber der oberflächenbasierten eine größere Varianz. Hierbei wies PBT, aufgrund der internen Filterkriterien, deutlich ähnlichere Resultate als der Laplace-Ansatz auf. Der Genauigkeitsunterschied zwischen gyralen und sulcalen Bereichen hatte außerdem einen starken Bezug zu der Weite des sulcalen CSF-Spalts und zu dessen relativer Position. Wie durch das Abtasttheorem vorhergesagt, zeigten beide Verfahren einen deutlichen Anstieg des RMSE bei Dickebestimmung von Phantomen mit Dickewerten unterhalb der Abtastauflösung (Abbildung 4.7 C). Die Positionsbestimmung war hiervon hingegen nicht betroffen (Abbildung 4.7 B). Bei geringeren Schrittweiten wurden starke Fluktuationen in der Berechnungsgenauigkeit des Laplace-Ansatzes gemessen, bei der bereits geringe Parametervariationen zu erheblichen Abweichungen führten (Abbildung 4.7 B und C). Die erhöhte Varianz konnte erst bei der Reduktion der Schrittweite der Dicksimulation auf 0.01 mm beobachtet werden. Besonders asymmetrische Strukturen (Abbildung 4.7 E) und schmale CSF-Bereiche (Abbildung 4.7 D) sorgten im Laplace-Ansatz für einen starken Anstieg des RMSE. Die in der Literatur angegebenen sehr guten Resultate des Laplace-Verfahrens konnten nur für den gyralen Fall und bei weiten Sulci mit geringer Asymmetrie erreicht werden. Das neu entwickelte PBT-Verfahren produzierte hingegen exakte und stabile Ergebnisse über den gesamten Testbereich.

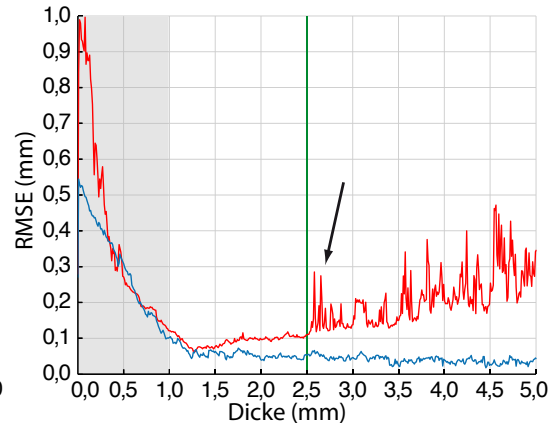
## A Mittlerer RMSE bei speziellen Testbedingungen



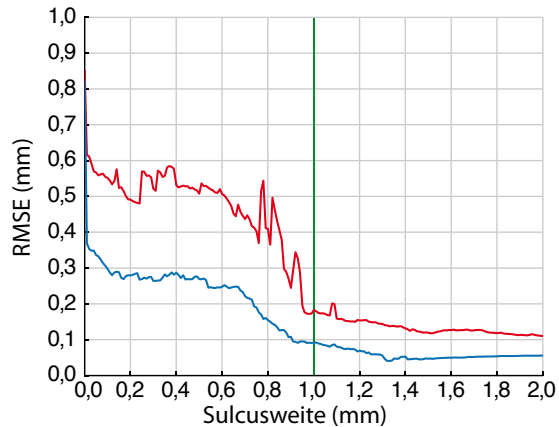
## B Position RMSE des Dicketests



## C Dicke RMSE des Dicketests



## D Dicke RMSE bei variabler Sulcusweite



## E Dicke RMSE bei variabler Sulcusposition

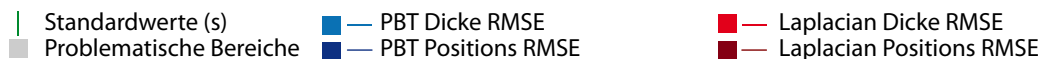
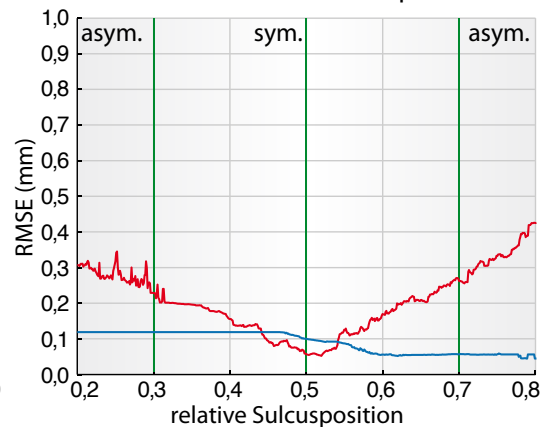


Abbildung 4.7: Kugelphantomresultate: (A) zeigt den mittleren RMSE für verschiedene Testkriterien. PBT weist in allen Testfällen ein deutlich besseres Verhalten als der Laplace-Ansatz auf. Dabei konnte die Position (B) genauer bestimmt werden als die Dicke (C). Die Messgenauigkeit der Dicke war unterhalb der Abtastauflösung zunehmend fehlerbehaftet (Abtasttheorem), wohingegen die Position stabil blieb. Ab 2,5 mm waren starke Fluktuation beim WGW-Phantom in der Genauigkeit des Laplace-Ansatzes zu verzeichnen (schwarze Pfeile in B und C). Besonders geringen Sulcusweiten unter 1 mm (D) und starke Asymmetrien (E) wirkten sich ungünstig auf den Laplace-Ansatz aus und führten maßgeblich zu den Schwankungen in (B) und (C).

### 4.3.2 Gehirnphantom

Auch beim Gehirnphantom zeigte PBT gegenüber dem Laplace-Ansatz deutlich geringere RMSEs bei der Dickebestimmung und ähnliche RMSEs bei der Positionsbestimmung (Abbildung 4.8). Geringere Auflösungen und zunehmend anisotrope Voxelproportionen führten zu einem deutlichen Anstieg des RMSE der Dicke- und Positionsbestimmung (Abbildung 4.8 B). Die simulierten Dickestufen hatten

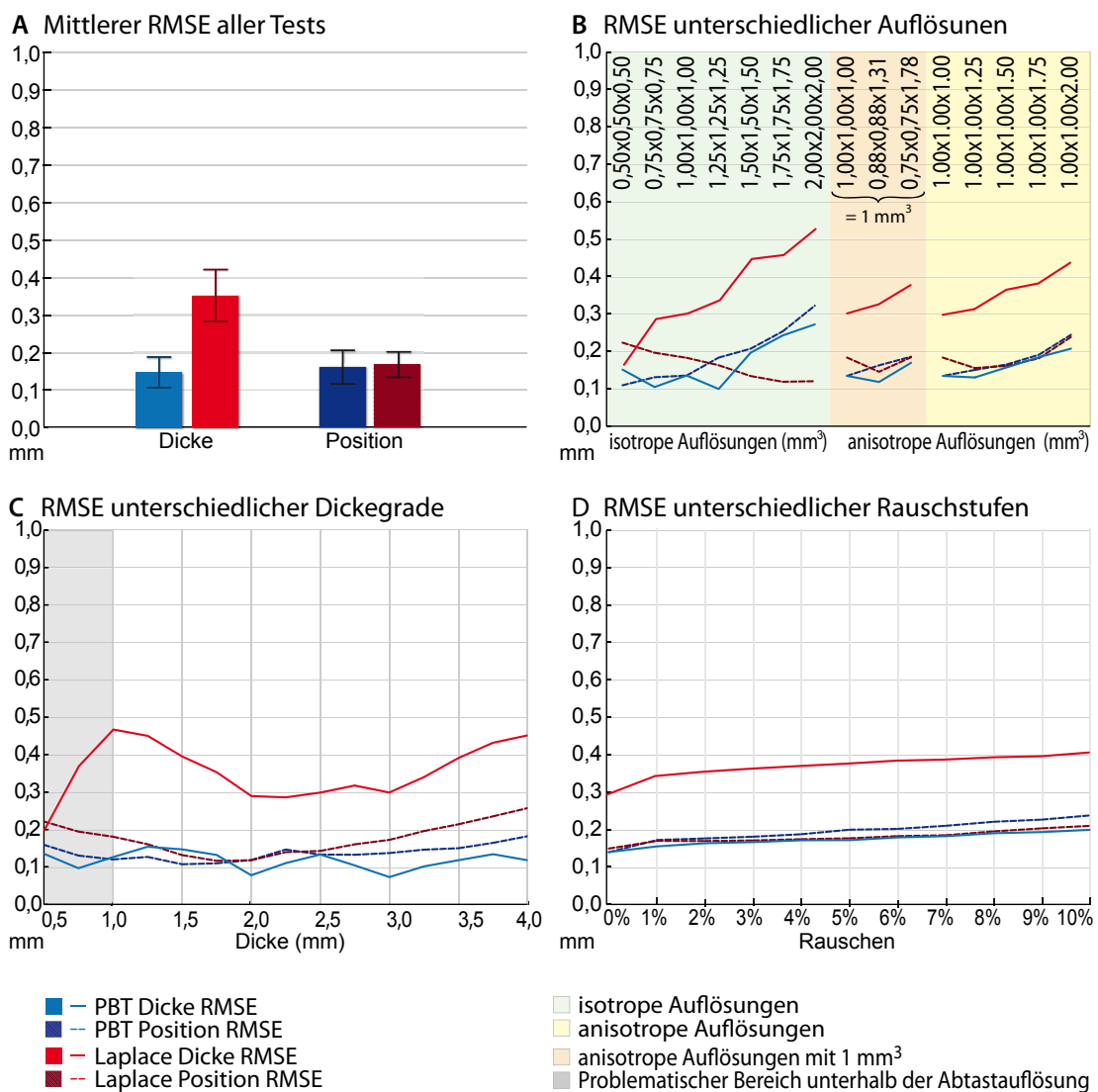


Abbildung 4.8: Beim Gehirnphantom wies PBT deutliche geringere RMSEs bei der Dickebestimmung gegenüber dem Laplace-Verfahren auf, während die Positionsbestimmung ähnlich gut ausfiel (A). Niedrige und zunehmende anisotrope Auflösungen führten zu stärkeren Fehlern, vor allem bei der Laplace-basierten Dickebestimmung (B). Die Tests mit unterschiedlichen Dicke- und Rauschstufen zeigten kaum Einfluss auf PBT, während die Dickebestimmung des Laplace-Verfahrens erheblich variiert (C). Die Störungen sind vor allem in sulcalen Bereichen lokalisiert (siehe Abbildung 4.9).

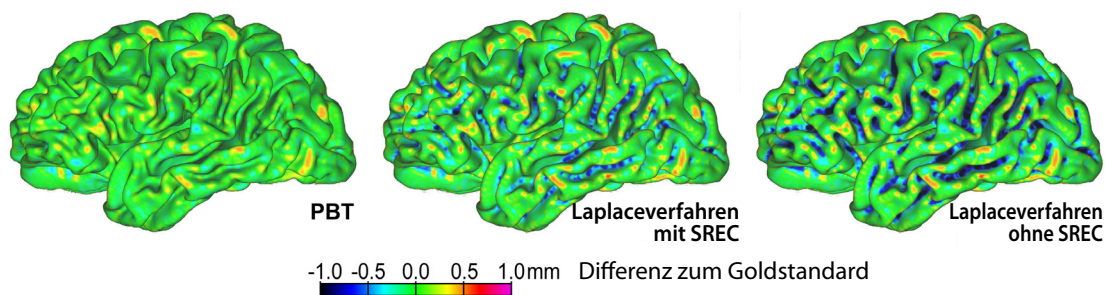


Abbildung 4.9: Gerade in sulcalen Bereichen wies der Laplace-Ansatz deutliche Fehler auf. Die Fehler entstehen durch die Sulcusrekonstruktion und können nur bedingt durch die SREC-Korrektur ausgeglichen werden.

kaum Einfluss auf PBT, während der Laplace-Ansatz bei über- und unterdurchschnittlichen Dickestufen deutlich höhere Fehlerraten aufwies (Abbildung 4.8 C). Zunehmendes Rauschen führte zu einer geringfügigen, kontinuierlichen Erhöhung des RMSE von Dicke und Position (Abbildung 4.8 D). Die meisten Fehler des Laplace-Ansatzes traten als Unterbestimmungen in sulcalen Regionen auf und sind auf eine unzureichende Korrektur der Skelettierung zurückzuführen (Abbildung 4.8). Verzichtet man auf die hier vorgestellte Korrektur SREC, so treten noch deutlichere Einschnitte auf (Abbildung 4.9). Schwächere Skelettierungen, bzw. stärkere Korrekturen führten wiederum zu deutlichen Dickeüberbestimmungen, weiteren topologischen Defekten und insgesamt höheren RMSEs.

### 4.3.3 Brain-Web-Phantom

Ein wesentlicher Vorteil des BWP liegt in der Möglichkeit, die beiden hier vorgestellten Ansätze mit anderen Methoden wie FreeSurfer vergleichen zu können (Abbildung 4.10). Der Vergleich erfolgte anhand der Oberflächen, die durch das jeweilige Verfahren auf dem störungsfreien Bild generiert wurden. Ein two-Sample T-Test zeigte dabei keine signifikanten Unterschiede des Positionsfehlers zwischen PBT und dem Laplace-Verfahren ( $t = -0,048$ ;  $df = 8$ ;  $p = 0,963$ ), sowie zwischen PBT und FreeSurfer ( $t = 1,348$ ;  $df = 8$ ;  $p = 0,215$ ). Für den Dickefehler konnte zwischen PBT und dem Laplace-Ansatz ein signifikanter Unterschied ermittelt werden ( $t = -2,950$ ;  $df = 8$ ;  $p = 0,019$ ), nicht aber für PBT und FreeSurfer ( $t = -0,944$ ;  $df = 8$ ;  $p = 0,374$ ). Ein deutlicher Vorteil von PBT zeigte sich in einer geringeren Anzahl von Topologiedefekten, die im Mittel pro Hemisphäre bei 15,1 Defekten bei PBT, 28,2 Defekten bei Laplace und 18,5 Defekten bei FreeSurfer lag. Die Topologiedefekte von PBT und der Laplace-Methode waren meist Brücken zwischen benachbarten Gyri und wurden von der Topologiekorrektur entfernt.



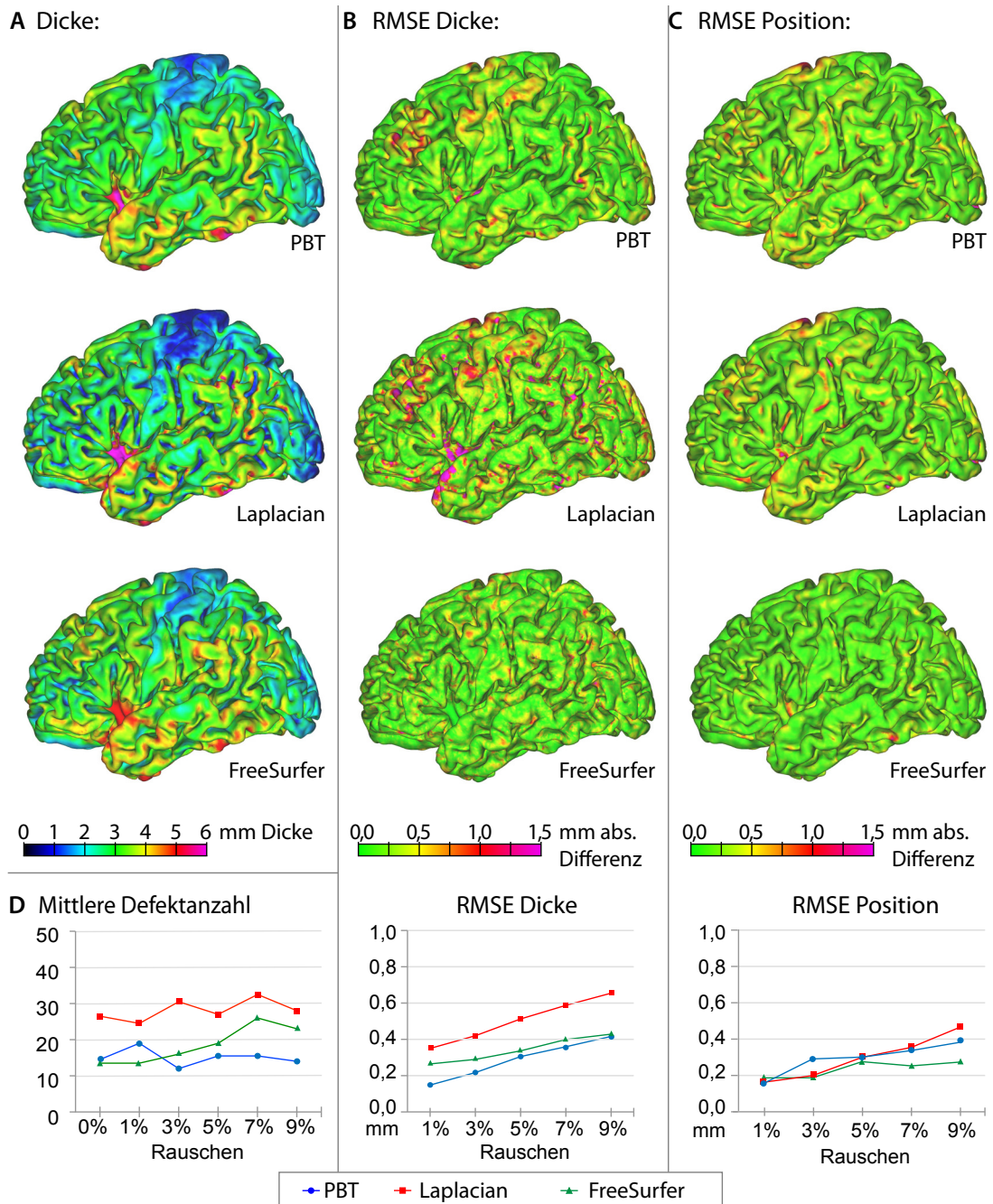


Abbildung 4.10: BWP-Resultate: Abbildung A zeigt die Dickewerte der jeweiligen Verfahren, wo vor allem der Laplace-Ansatz eine geringere Dicke in Sulci und punktuell höhere Dicke bei einigen Gyri aufwies. Auch der mittlere Dickenfehler (B), der zur Oberfläche des jeweiligen Verfahrens beim BWP ohne Rauschen bestimmt wurde, fällt beim Laplace-Ansatz signifikant höher aus ( $p < 0.02$ ). Ähnlich wie schon bei den anderen Phantomen ist der Positionsfehler des Laplace-Verfahrens auf einem ähnlichen Niveau wie bei den anderen Methoden (C). Die höhere Defektanzahl (D; hier pro Hemisphäre) und die punktuellen Anstiege der Dicke und des Dickenfehlers weisen allerdings auf Berechnungsfehler hin.

## 4.3.4 Test-Retest

Als finaler Test wurden die Oberflächen von 12 realen Datensätzen zu den Oberflächen des gemittelten Bildes verglichen. Analog zum BWP erfolgte der Vergleich nur innerhalb einer Methode. Auch hier zeigten sich die Vorzüge von PBT gegenüber den anderen Methoden (Abbildung 4.11). Die Dickewerte der drei Verfahren

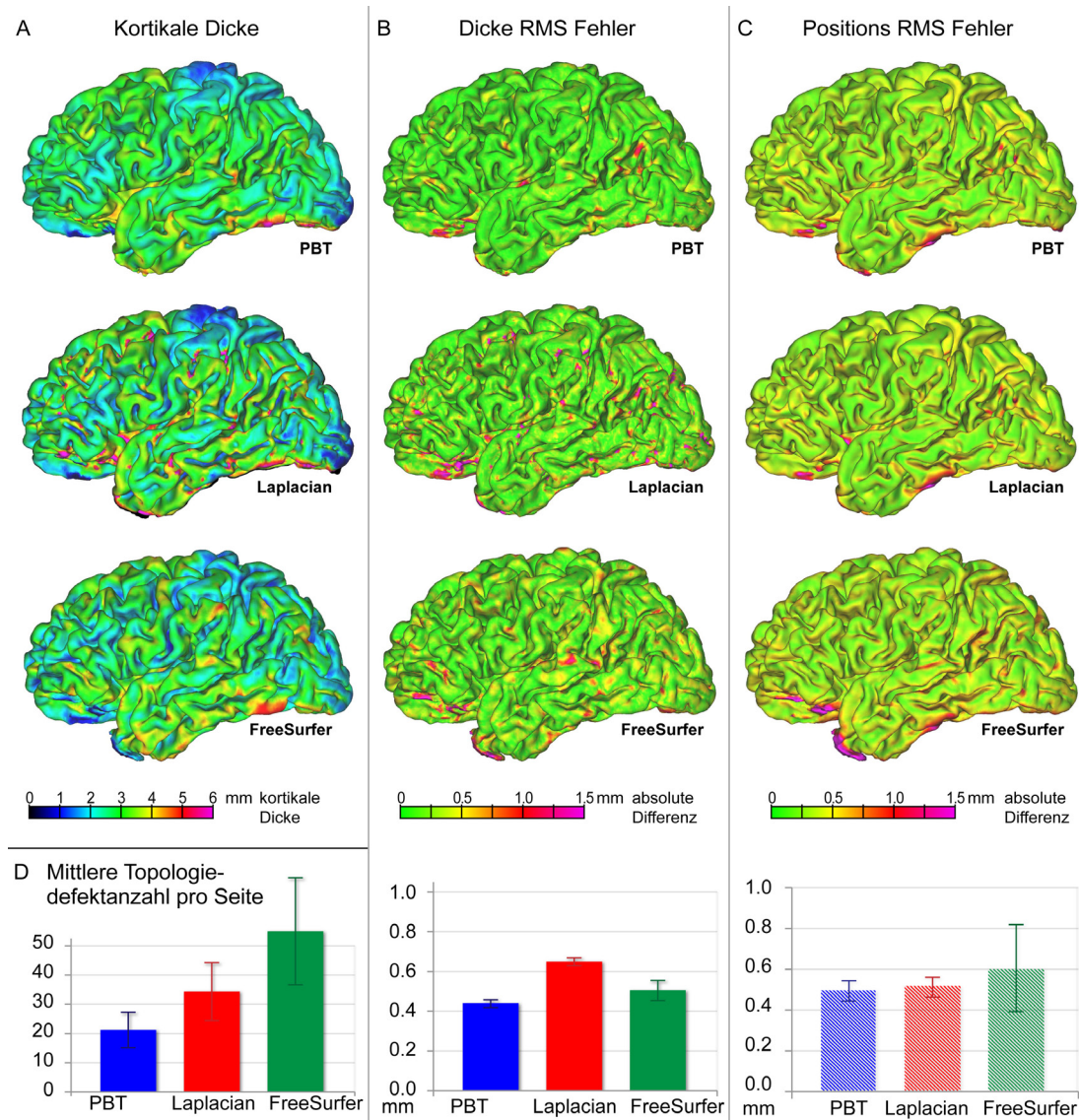


Abbildung 4.11: Gezeigt sind die zentralen Oberflächen von PBT (Oben), Laplace (Mitte) und FreeSurfer (Unten) mit der kortikalen Dicke des gemittelten Datensatzes (A), dem mittleren RMSE der Dicke aller Scans verglichen mit dem gemittelten Datensatz (B) und dem mittleren Positions-RMSE aller Scans verglichen zum gemittelten Datensatz (C). Deutliche Unterschiede der kortikalen Dicke im Bereich des Motorkortex sind primär auf die Segmentierung zurückzuführen, die für PBT und Laplace durch VBM8 und für FreeSurfer durch eigene Verfahren gegeben war. Weiterhin ist die mittlere Anzahl der Topologiedefekte pro Hemisphäre dargestellt, die bei PBT signifikant geringer ausfielen (D).

fielen insgesamt ähnlich aus, wobei der Laplace-Ansatz wie zuvor beim BWP punktuelle Überbestimmungen aufwies. Der RMSE der Dicke fiel bei PBT am geringsten und beim Laplace-Verfahren am stärksten aus (Abbildung 4.11 B; PBT:  $0,39 \pm 0,02$  mm; Laplace:  $0,64 \pm 0,02$  mm; FreeSurfer:  $0,53 \pm 0,05$  mm). Auch bei der Positionsbestimmung lag PBT an erster Stelle, dicht gefolgt vom Laplace-Ansatz (Abbildung 4.11 C; PBT:  $0,50 \pm 0,05$  mm; Laplace:  $0,54 \pm 0,05$  mm; FreeSurfer:  $0,60 \pm 0,23$ ). Dabei zeigte sich für den Positionsfehler kein signifikanter Unterschied zwischen PBT und der Laplace-Methode ( $t = -1,922$ ;  $df = 22$ ;  $p = 0,067$ ), sowie zwischen PBT und FreeSurfer ( $t = -1,409$ ;  $df = 22$ ;  $p = 0,172$ ). Der RMSE der Dicke hingegen wies zwischen PBT und FreeSurfer signifikante Unterschiede auf ( $t = -8,177$ ;  $df = 22$ ;  $p < 0,001$ ). Weiterhin war die kortikale Dicke im motorischen Neokortex von PBT und dem Laplace-Verfahren im Vergleich zu FreeSurfer geringer (Abbildung 4.11A). Insgesamt wies PBT auch hier mit 21,5 Defekten signifikant weniger Topologiefehler pro Hemisphere auf als der Laplace-Ansatz (34,6 Defekte;  $t = -6,036$ ;  $df = 24$ ;  $p < 0,001$ ) und FreeSurfer (54,6 Defekte;  $t = -4,030$ ;  $df = 24$ ;  $p < 0,001$ ; Abbildung 4.11 D).

### 4.3.5 Rechenaufwand

Alle Berechnungen wurden auf einem iMac 3,4 GHz Intel Core i7 mit 8 GB RAM und MATLAB 7.12 durchgeführt. Zur Bestimmung beider Hemisphären benötigte PBT bei einer Auflösung von 0,5 mm ca. 20 Minuten, während der Laplace-Ansatz etwa 2 Stunden erforderte. Da die FreeSurfer-Pipeline deutliche Unterschiede aufweist, ist ein direkter Zeitvergleich nur bedingt aussagekräftig. Der Rechenaufwand der Rekonstruktion liegt aber im Bereich mehrerer Stunden<sup>2</sup>.

## 4.4 Diskussion

In nahezu allen Testszenarien wies PBT deutlich geringere Dicke- und Positionsfehler als der Laplace-Ansatz auf. Dies ist vor allem auf die inhärente Modellierung der Sulcusrekonstruktion zurückzuführen, während die Laplace-Methode eine explizite Rekonstruktion benötigt, deren Fehler durch das neu vorgestellte SREC-Verfahren zwar reduziert, aber nicht vollständig behoben werden konnten. Besonders deutlich zeigte sich dieses Verhalten am Kugelphantom, wo das Laplace-Verfahren im gyralen Fall die in der Literatur geschilderten Eigenschaften aufwies. Beim sulcalen

<sup>2</sup> <https://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/fswiki/ReconAllRunTimes>

Fall traten hingegen deutliche Probleme auf, die sich vor allen bei schmalen und asymmetrischen Sulci zeigten. Zwar konnten diese durch den neu entwickelten Korrekturansatz SREC reduziert werden, die Genauigkeit blieb aber dennoch deutlich hinter der des gyralen Falls oder PBT zurück. Die geringen Schrittweiten des Kugelphantoms offenbarten außerdem erhebliche Schwankungen des Laplace-Ansatzes im sulcalen Fall (Abbildung 4.7), die auf die Sulcusrekonstruktion zurückgeführt werden können. Dabei kam es zum Teil zu Unterbestimmungen der Dicke, bei denen nicht vorhandene Sulci rekonstruiert wurden. Da dieses Verhalten erst bei kleinen Schrittweiten messbar war, zeigt sich hier die Notwendigkeit von nahezu kontinuierlicheren Testparametern gegenüber punktuellen Einzeltests, wie sie in der Literatur üblich sind. Da auch unter realen Bedingungen mit asymmetrischen und unterschiedlich weiten Sulci zu rechnen ist und diese ca. die Hälfte des Kortex ausmachen, ist ein exaktes und stabiles Maß extrem wichtig (Das u. a., 2009; Fischl u. Dale, 2000; Kim u. a., 2005; Tosun u. a., 2004).

Verglichen zu oberflächenbasierten Verfahren benötigt PBT keine aufwendige Oberflächendeformation mit Überschneidungstest und Krümmungskriterien, wie sie bspw. für FreeSurfer oder CIVET nötig sind. Im Gegensatz zu FreeSurfer ermöglicht PBT die Nutzung einer beliebigen Segmentierung, was eine separate Entwicklung und Validierung der Gewebeklassifikation erlaubt und dadurch die Entwicklung der Teilprozesse transparenter macht. Zusätzlich können Segmentierungen für andere Bildmodalitäten, wie  $T_2$ , PD (Ashburner u. Friston, 2005; Weiskopf u. a., 2013; Zhang u. a., 2000) oder DTI (Liu u. a., 2007b) genutzt werden. Die Ergebnisse von PBT und anderen segmentierungsbasierten Methoden, wie CLASP oder CRUISE, hängen daher stark von der Segmentierung ab. Die Tests mit dem Kugel- und Hirnphantom wurden daher unabhängig vom Segmentierungsprozess entwickelt und als Segmentbild implementiert. Der Einfluss der Segmentierung ist deutlich im Bereich des motorischen Neokortex des BWP und des Realdatensatzes sichtbar. Da beim BWP die Gewebe vollständig simuliert wurden, weist die GS einen einheitlichen globalen Intensitätswert auf, während unter realen Bedingungen deutliche Schwankungen der Intensität der GS aufgrund variierender Gewebezusammensetzung vorkommen. Der motorische Neokortex und auch der occipitale Bereich zeigen dabei oft erhöhte Intensitätswerte innerhalb der GS, die bspw. auf einen erhöhten Eisengehalt und stärkere Myelinisierung zurückzuführen sind (Weiskopf u. a., 2013).

Ein wesentlicher Vorteil in der voxelbasierten Dickebestimmung liegt in der Möglichkeit die zentrale Oberfläche direkt zu erzeugen und damit die aufwendige und schwierige Bestimmung der äußeren Oberfläche in sulcalen Bereichen zu vermeiden (Van Essen u. a., 2001). Unabhängig von der genutzten Rekonstruktionsmethode besitzt die

zentrale Oberfläche wesentliche Vorzüge. Als Mittelung der Grenzoberflächen weist sie eine geringere Faltung auf. Dadurch besitzt sie deutlich weniger Topologiedefekte und verliert weniger Details beim Glätten zur Reduktion von Treppenartefakten und Rauschen. Ein weiterer Vorteil der direkten Rekonstruktion liegt in der gleichmäßigeren Punktverteilung über den gesamten Kortex. Bei einer *Deformation* der inneren zur äußeren Oberfläche weisen hingegen die nach innen gefalteten Regionen der äußeren Oberfläche mehr Punkte auf, während die nach außen gefalteten Regionen weniger Punkte besitzen und damit unterabgetastet sind.

Da die Korrektur von Topologiedefekten aufwendig ist (Ségonne u. a., 2007; Yotter u. a., 2011a), bietet PBT hier die besten Voraussetzungen. Sowohl bei PBT als auch Laplace wurden die meisten Defekte durch Dickeüberbestimmungen ausgelöst, die durch Brücken zwischen gegenüberliegenden Gyri gekennzeichnet sind. Da bei FreeSurfer die Korrektur anhand der inneren Oberfläche erfolgt, die tendenziell eher Locher aufweist (Ségonne u. a., 2007), ist ein direkter Vergleich nur bedingt möglich.

## 4.5 Ausblick

Weitere Verbesserungen waren (und sind) vor allem durch eine genauere und stabilere Vorverarbeitung möglich, was zu der Weiterentwicklung der Segmentierung geführt hat, die im Kapitel 5 vorgestellt wird. Neben der Vorverarbeitungsqualität spielt auch die Qualität der Inputdaten eine wichtige Rolle, deren Erfassung in Kapitel 6 beschrieben wird. Gerade die Nutzung höherer Datenqualität und Auflösung ermöglicht bzw. erfordert eine weitere Evaluation im Laufe der Zeit. Die Zugewinne durften aber auch hier eher im Rahmen der vorhergehenden Arbeitsschritte, speziell der Segmentierung, liegen. Eine weitere Verbesserung liegt in der Nutzung der Lamina 4 Oberflächen zur Kortexrepräsentation (Pine u. a., 2017; Waehnert u. a., 2014), wie sie bereits 1929 von Bok (1929) aufgezeigt wurde. Hochaufgeloste Daten mit weniger als 0,5 mm isotroper Auflösung erlauben dabei inzwischen auch praktische Tests solcher Ansätze. Die Ergebnisse von PBT können dabei entsprechend modifiziert werden. Weiterhin konnte das bisherige Abstandsmodell in PBT auf ein Volumenmodell umgestellt werden.

## 4.6 Zusammenfassung

In diesem Kapitel wurden zwei neue Ansätze zur Rekonstruktion der zentralen Oberfläche und Bestimmung der kortikalen Dicke vorgestellt, die auf einer Gewebeklassifikation beruhen. Im Fokus stand dabei das neu entwickelte PBT-Verfahren, das anatomische Gegebenheiten des Kortex inhärent modelliert. Zu Vergleichszwecken wurde eine optimierte Variante des in der Literatur weit verbreiteten Laplace-Ansatzes und FreeSurfer genutzt. Die Untersuchungen anhand von simulierten und realen Daten haben gezeigt, dass die PBT-Methode deutliche Vorteile vorweist und eine direkte, exakte und stabile Bestimmung der Dicke und der zentralen Oberfläche mit signifikant weniger Defekten und geringerem Rechenaufwand erlaubt. Die in Kapitel 3 vorgestellten Phantome konnten dabei die Leistungsfähigkeit des PBT-Ansatzes gegenüber dem Laplace-Verfahren belegen. Beim Test durch das BWP und den realen Datensatz konnte PBT auch seine Vorzüge gegenüber FreeSurfer unter Beweis stellen.

# Kapitel 5

## Voxelbasierte Vorverarbeitung in CAT

Die voxelbasierte, statistische Analyse von strukturellen MRT-Daten erfordert zwei wesentliche Vorverarbeitungsschritte: die Klassifikation der Hirngewebe (Segmentierung) und die räumliche Registrierung der individuellen Anatomie auf ein Template (Ashburner u. Friston, 2000; Dale, 1999). In diesem Kapitel wird die neue voxelbasierte Vorverarbeitungspipeline von CAT vorgestellt, die eine umfangreiche Erweiterung der VBM8-Segmentierung darstellt. Um eine noch stabilere und exaktere Verarbeitung zu ermöglichen, wurden eine Reihe neuer Verfahren eingeführt, von denen fünf hervorzuheben sind: (i) die affine Vorverarbeitung (APP) zur Optimierung der initialen SPM-Segmentierung, (ii) die LAS-Segmentierung die eine verallgemeinerte lokale Inhomogenitätskorrektur durchführt, (iii) das optimierte *Skull-stripping* GCUT und überarbeitete *Cleanup*, (iv) die optimierte Regionsklassifikation (Partitionierung) die vor allem für die Oberflächenverarbeitung wichtig ist und (v) die optimierte Shooting-Registrierung. Anhand von simulierten und realen Datensätzen wird belegt, dass die neue CAT-Segmentierung eine deutlich genauere und robustere Verarbeitung als vergleichbare Verfahren erlaubt und damit die Grundlage für eine korrekte regions- und oberflächenbasierte Verarbeitung bildet.

## 5.1 Einleitung

In den letzten Jahrzehnten konnte mit Hilfe der MRT die strukturelle Änderung der Gehirnanatomie bei gesunder Entwicklung (Evans u. Group, 2006), Lernprozessen (Gaser u. Schlaug, 2003; Maguire u. a., 2000), Alterung (Fjell u. a., 2009a; Ziegler u. a., 2012b) und Erkrankungen beim Menschen und andern Spezies detaillierter erforscht werden (Kapitel 1.2; Franke u. a., 2017; Mietchen u. a., 2010; Mietchen u. Gaser, 2009). Die Bestimmung solcher Veränderungen erfordert eine hochsensitive und dennoch robuste Vorverarbeitung, bei der die MRT-Daten optimiert und normalisiert werden (Kapitel 2.2; Ashburner u. Friston, 2000; Bazin u. Pham, 2008; Dale u. a., 1999; Han u. a., 2004; Kim u. a., 2005; Tosun u. a., 2004; Van Essen u. a., 2001). Die Anforderungen reichen dabei von hochqualitativen Scans, mit vielen anatomischen Details (Lüsebrink u. a., 2017; Pine u. a., 2017; Winterburn u. a., 2013), hin zu problematischen Bildern aus dem klinischen Alltag oder besonderen Forschungsgebieten mit geringem Kontrast, starken Bildstörungen oder niedriger Auflösung. Die voxelbasierte Vorverarbeitung spielt dabei eine zentrale Rolle, da sie ideal zur Korrektur von Bildstörungen und der Bestimmung grundlegender Bildinformationen ist, die auch für oberflächenbasierte Verfahren erforderlich sind. Je nach Softwarepaket umfasst sie verschiedene Verfahren zur Korrektur von Rauschen und Inhomogenitäten (Kapitel 2.2.3 und 2.2.4), der Segmentierung des Gehirns (Kapitel 2.2.5) und seiner Gewebe (Kapitel 2.2.6), der räumlichen Registrierung zu einem Template und der damit verbundenen Zuordnung von Hirnregionen (Kapitel 2.2.7 und 2.2.8). Die

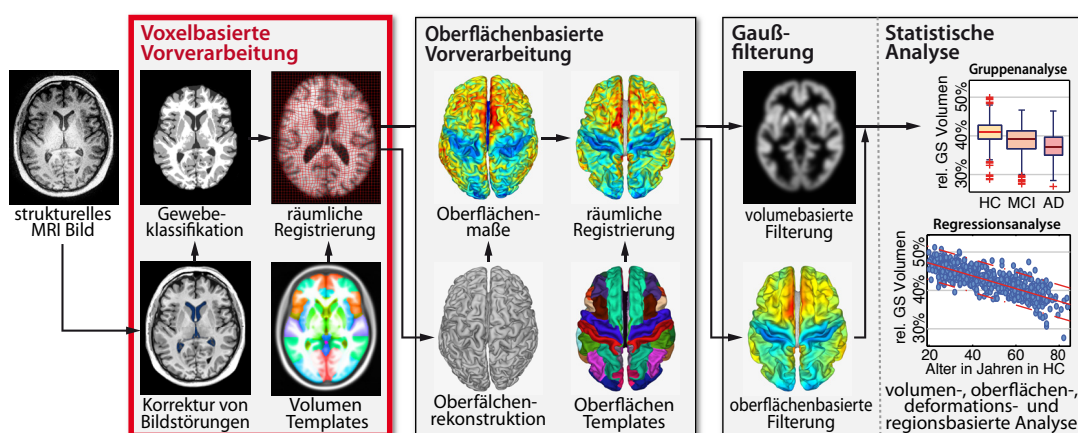


Abbildung 5.1: Die voxelbasierte Datenverarbeitung stellt den Ausgangspunkt der morphometrischen Analyse von sMRT-Daten dar. Sie standardisiert, normalisiert und optimiert die Inputdaten indem sie Bildstörungen korrigiert, um damit eine zuverlässige Segmentierung und eine räumliche Registrierung auf ein Durchschnittsgehirn zu ermitteln, die auch für die oberflächenbasierte Verarbeitung erforderlich sind.



starke Verknüpfung dieser Teilprobleme erfordert oftmals ein iteratives Vorgehen und erlaubt eine Vielzahl von Kombinationen (Ashburner u. Friston, 2000, 2005; Sled u. a., 1998; Vovk u. a., 2007).

Die ursprüngliche VBM8-Vorverarbeitung nutzt SPM zur Inhomogenitätskorrektur und Bestimmung einer initialen Segmentierung und Registrierung. Zusätzlich wird Rauschen durch einen ORNLM/SANLM-Filter reduziert und eine AMAP-Segmentierung angewandt (Rajapakse u. a., 1997; Tohka u. a., 2004), die einen MRF-Rauschfilter und die initiale SPM-Segmentierung als Prior nutzt und Partialvolumen unterstützt. Die räumliche Registrierung erfolgte anfangs durch die klassische SPM-Registrierung zur TPM und wurde später durch die Dartel-Registrierung (Ashburner, 2007) mit vordefiniertem Dartel-Template ersetzt, um eine vollautomatische Nutzung zu ermöglichen. Das Dartel-Template wurde mit Hilfe der Dartel-Templateerzeugung erstellt und basierte auf den affin normalisierten VBM8-Segmentierungen von 550 gesunden Personen im Alter von 20 bis 86 Jahren des IXI Datensatzes. Die Rauschkorrekturen, die AMAP-Segmentierung und die Dartel-Registrierung erlaubten bereits eine deutlich stabilere, genauere und einfachere Vorverarbeitung als durch die SPM-Segmentierung. In SPM12 wurde die Segmentierung gegenüber SPM8 unter anderem durch eine genauere TPM, einen MRF-Filter und ein optimiertes *Skull-stripping* verbessert, wovon auch VBM/CAT profitiert. Neben Dartel wurde die Shooting-Registrierung (Ashburner u. Friston, 2011) eingeführt, das mit weicheren Deformationen akkuratere Registrierungen als Dartel erreicht.

Die Entwicklung der Oberflächenerzeugung bildete den historischen Ausgangspunkt der Erweiterungen der voxelbasierten Vorverarbeitung. Sie erforderte die Unterscheidung der Großhirnhemisphären und das Füllen von subkortikalen Strukturen und Ventrikeln (Partitionierung; Dahnke u. a., 2011). Weitere Schwerpunkte lagen in der Verbesserung und Stabilisierung der Segmentierungsergebnisse von VBM8, bei der das bewährte Konzept, der Nutzung initialer SPM-Routinen, beibehalten und um weitere Hilfsroutinen ergänzt wurde. Probleme in der VBM8-Segmentierung äußerten sich bspw. bei stark atrophierten Gehirnen, großflächigen WMHs, starken Inhomogenitäten (Lusebrink u. a., 2013) und speziellen Protokollen mit atypischen oder synthetischen Kontrasten, wie MT-, R1- oder MP2Rage-Sequenzen (Marques u. a., 2010; Weiskopf u. a., 2013), die zu lokalen bis globalen Klassifikations- und Normalisierungsfehlern führten (Abbildung 5.2). Einer der ersten Schritte stellte daher die Entwicklung des GCUT *Skull-stripping*-Verfahren dar (Dahnke u. a., 2011), das bereits Bestandteil von VBM8 wurde und später durch ein verbessertes *Cleanup* ergänzt wurde. Die bei der SPM-Verarbeitung verbliebenen Inhomogenitäten führten zu der Entwicklung einer maximumbasierten Biaskorrektur (Dahnke u. Gaser, 2013),

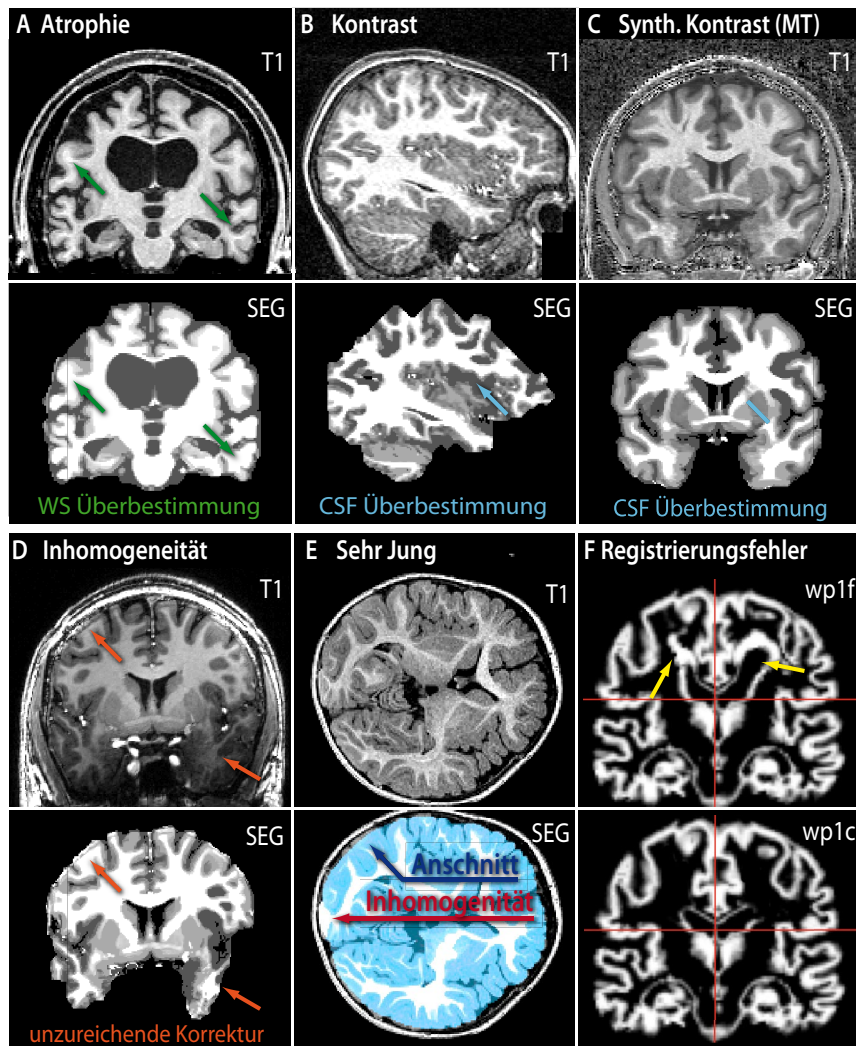


Abbildung 5.2: Im Laufe der Zeit zeigten sich verschiedene Probleme in der VBM8-Verarbeitung. So traten bei stark atrophierten Gehirnen systematische Überbestimmungen der WS auf (A), während bei besonders kontrastreichen  $T_1$ -Protokollen (B) und synthetischen Kontrasten (C; Weiskopf u. a., 2013) gehäuft CSF-Überbestimmung zu beobachten waren. Die unzureichende Korrektur starker Inhomogenitäten von Hochfeldscans führte häufig zu ähnlichen Fehlsegmentierungen, die auch für SPM und FSL beschrieben wurden (D; Lüsebrink u. a., 2013). Bei Daten die von durchschnittlichen Erwachsenen abweichen, kam es gehäuft zu Fehlern beim *Skull-stripping* (E). Fehlklassifikationen können dabei schwere Registrierungsfehler auslösen, wie bspw. bei großflächigen altersspezifischen WMHs (F).

die später um weitere Gewebeklassen ergänzt und zur lokal adaptive Segmentierung (LAS) weiterentwickelt wurde (Dahnke u. a., 2012). Eine wesentliche Ursache von *Skull-stripping* und Biaskorrekturproblemen zeigte sich aber erst später und lag in einer schlechten initialen affinen Registrierung, die bei starken Inhomogenitäten Bereiche mit geringem Signalpegel unberücksichtigt blieben und eine fehlerhafte SPM-Vorverarbeitung nach sich zog. Das *Skull-stripping* und die maximumbasierte Biaskorrektur wurde daher zu einer affinen Vorverarbeitung (APP: engl. *affine*

*preprocessing*) weiter entwickelt. Da APP vor der regulären Verarbeitung erfolgt, ist es besonders herausfordernd, da noch wenig über das Bild bekannt ist, und gleichzeitig extrem kritisch, da Fehler weitreichende Konsequenzen haben. Neben Dartel wurde eine optimierte Variante des Shooting-Verfahrens entwickelt und integriert. Darüber hinaus wurde die Verarbeitung anderer Spezies ermöglicht (Franke u. a., 2017), die Verarbeitung auf  $T_2$ /PD Gewichtung erweitert (noch in der Entwicklung und nur partiell validiert) und um eine Vielzahl kleinerer Verwaltungsfunktionen ergänzt (Verarbeitungsreport, XML-Parameterausgabe, Bildqualitätsbestimmung, automatische Interpolation). Weitere Schwerpunkte der Softwareentwicklung bildeten die Integration der oberflächen- und regionsbasierten Vorverarbeitung. Diese umfassenden Erweiterungen spiegelten sich auch in der Umbenennung von VBM12 zur Computational Anatomy Toolbox (CAT) wieder. Im Folgenden werden die Kernroutinen der voxelbasierten Vorverarbeitung von CAT vorgestellt und anhand simulierter und realer Daten zu FreeSurfer, FSL, VBM8 und SPM12 verglichen.

## 5.2 Methoden

Um die Genauigkeit und Stabilität der Verarbeitung verbessern zu können, wurde eine Reihe neuer Hilfsverfahren entwickelt, deren konzeptioneller Ansatz im Abschnitt 5.2.1 vorgestellt wird und deren formale Beschreibung anschließend in Abschnitt 5.2.2 grob und in Abschnitt 5.2.3 detailliert erfolgt. Eine alternative Pipeline, die nur die SPM-Vorverarbeitung nutzt, wird in Abschnitt 5.2.4 beschrieben und illustriert die Bedeutung der Segmentierungsqualität für die anschließende oberflächenbasierte Vorverarbeitung. Am Ende wird das Validierungs- und Evaluationskonzept vorgestellt (Abschnitt 5.2.5).

### 5.2.1 Konzept

Bei den meisten Verfahren stehen ausgewählte Kontrollparameter dem (erfahrenen) Nutzer via GUI zur Verfügung, um Feinanpassungen bei speziellen Protokollen zu ermöglichen. Viele CAT-Parameter wurden daher anfangs als kontinuierliche Größe definiert. Im späteren Verlauf zeigte sich allerdings, dass eine geringere Anzahl von drei bis fünf Stufen sowohl für Anwender, als auch Entwickler sinnvoller ist, da Änderungen oftmals nur schwer abgeschätzt und getestet werden können und somit praktisch kaum nutzbar sind. Die Parameter sind daher zwar kontinuierlich von 0 (keine Modifikation) bis 1 (starke Modifikation) definiert, werden aber über die

GUI diskret belegt und steuern weitere Teilparameter. Zur Wahrung der Übersicht wurden die drei Nutzerstufen *Default*, *Expert* und *Developer* eingeführt, bei denen zunehmend mehr Parameter und Funktionen zugänglich sind (Abbildung 5.3). Dadurch konnten Parameter, die selten erforderlich oder noch in der Entwicklung sind, für Standardnutzer ausgeblendet werden, während sie weiterhin für Experten und Entwickler verfügbar sind. Die Parameterdatei *cat\_defaults.m* beinhaltet dabei die Standardwerte aller Parameter mit denen die GUI initialisiert wird.

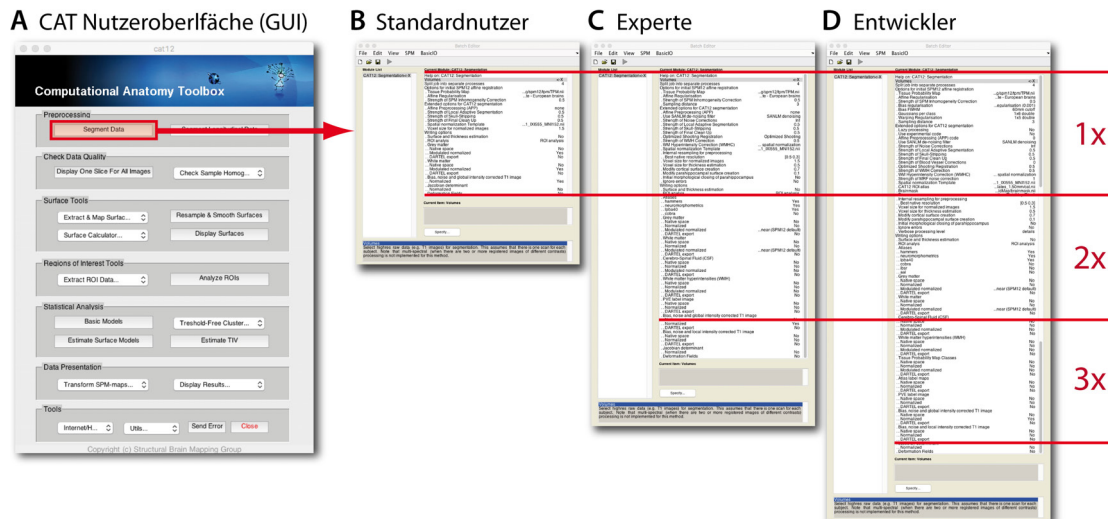


Abbildung 5.3: Übersicht über die CAT-GUI (A) mit den jeweiligen Ansichten des Segmentierungsbatches in dem verschiedenen Nutzermodi mit zunehmender Anzahl an Kontrollparametern (B bis D).

## 5.2.2 Gesamtverfahren

Bei der voxelbasierten Vorverarbeitung in CAT werden schrittweise Störungen entfernt, Gewebereiche und Registrierungsparameter bestimmt und als Volumenbilder in verschiedenen Räumen ausgegeben. Die wesentlichen Arbeitsschritte, Datenströme und Parameter sind im Flussdiagramm 5.4 abgebildet und werden im Folgenden grob und im Abschnitt 5.2.3 detailliert vorgestellt.

Der erste Arbeitsschritt besteht in der SANLM-Rauschkorrektur, die weitgehend unabhängig von anderen Bildstörungen arbeitet. Die Stärke des Filters wird durch den *NCstr* Parameter gesteuert, der per Default auf *-inf* gesetzt ist und damit eine weitere automatische Anpassung der lokalen Filterstärke vornimmt (siehe 5.2.3.A - Rauschkorrektur). Im Anschluss an die Rauschkorrektur erfolgt eine Interpolation bei ungünstigen Auflösungen, die über den *REStype* und *RESval* Parameter kontrolliert wird und ab der Nutzerstufe *Expert* in der GUI sichtbar ist (siehe 5.2.3.B - In-

terpolation). Da die affine Registrierung anfallig gegenüber einem zuvor erfolgtem *Skull-stripping* oder starken Inhomogenitäten ist, nutzt CAT im Falle von Daten ohne Schadel eine angepasste TPM. Zur Reduktion von Inhomogenitäten wurde die affine Vorverarbeitung (APP: engl. *affine preprocessing*) eingeführt, die über den *APP*-Parameter eine Korrektur durch verschiedene eigenständige Verfahren erlaubt (siehe 5.2.3.C - Affine Vorverarbeitung (APP)).

Nach der affinen Registrierung erfolgt der erste SPM-Vorverarbeitungsabschnitt, der Segmentierungsparameter anhand einer TPM bestimmt und diese im zweiten SPM-Vorverarbeitungsabschnitt nutzt, um eine erste Inhomogenitätskorrektur, Gewebeklassifikation und nichtlineare Registrierung durchzuführen (Ashburner u. Friston, 2005). Während bei VBM8 nach der SPM-Vorverarbeitung unmittelbar ein einfaches morphologisches *Skull-stripping* und die AMAP-Segmentierung folgten, wurden in CAT eine Reihe von zusätzlichen Schritten integriert, um die Intensitäten der Inputdaten für den AMAP-Algorithmus zu optimieren. Direkt nach der SPM-Vorverarbeitung wird ein vorläufiges *Skull-stripping* und eine globale und lokale Intensitätsnormalisierung anhand der Gewebeklassifikation durchgeführt (siehe 5.2.3.F - Lokale Intensitätsnormalisierung (LAS)), die eine gleichmäßige Rauschkorrektur bei unterschiedlichen Kontrasten gewährleistet und über den *LASstr* Parameter kontrolliert wird. Auch werden verschiedene Regionen des CAT-Atlanten, WMHs und Blutgefäße klassifiziert (siehe Abschnitt 5.2.3.G - Partitionierung). Die Korrektur von WMHs ist aktuell noch in der Testphase und wird regular nur temporär zur Registrierung genutzt. Sie wird über den *WMHC* (0 = keine Korrektur, 1 = temporäre Korrektur; nur für die Normalisierung; default, und 2 = persistente Korrektur) und den *WMHCstr* Parameter kontrolliert. Anhand der lokal-korrigierten Bilddaten und den zusätzlichen regionalen Informationen erfolgt das finale *GCUT-Skull-stripping* (Abschnitt 5.2.3.H - Skull-Stripping (GCUT)), dessen Stärke durch den *GCUTstr* Parameter reguliert wird. Im Anschluss erfolgt die klassische AMAP-Segmentierung, deren interne Parameter im Vergleich zu VBM8 nur leicht modifiziert wurden (siehe 5.2.3.I - Gewebeklassifikation). Ähnlich wie bei SPM und VBM8 kann die finale Segmentierung durch ein sogenanntes *Cleanup* verbessert werden. Im Gegensatz zum bisherigen *Cleanup*, werden zusätzliche regionale Informationen genutzt, um gezieltere regionale Korrekturen zu ermöglichen, die durch den *cleanupstr* Parameter gesteuert werden (siehe auch 5.2.3.J - Finale Optimierungen (Cleanup)). Die fertige Segmentierung erlaubt nun die Durchführung der nichtlinearen Registrierung, die über den *REGstr* Parameter gesteuert wird (siehe auch 5.2.3). Neben Dartel steht in CAT auch das Nachfolgeverfahren Shooting zur Verfügung, das bessere Registrierung mit ähnlicher Genauigkeit aber geringeren und weicherer Deformation erzielt (Ashburner u. Friston, 2011). CAT liefert sowohl für

## Voxelbasierte Vorverarbeitung in CAT

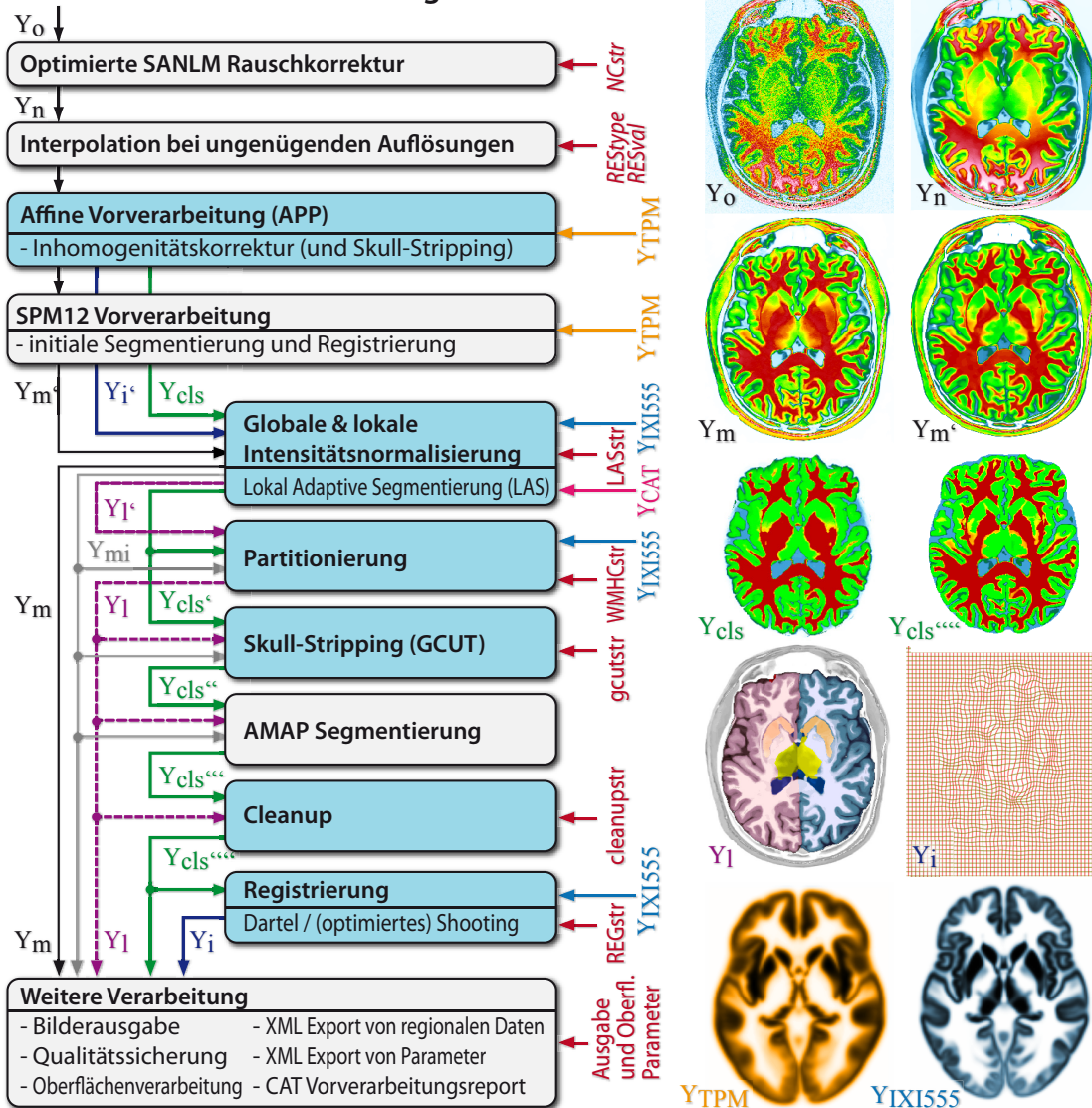


Abbildung 5.4: Flussdiagramm der CAT-Vorverarbeitung: Nach der initialen SANLM-Rauschkorrektur und der Interpolation auf die Mindestauflösung erfolgt die affine Vorverarbeitung (APP: engl. *affine preprocessing*), die besonders bei starken Inhomogenitäten hilfreich ist, um eine stabile Ausgangsbasis für die SPM-Vorverarbeitung zu schaffen. Die initiale Segmentierung, Inhomogenitätskorrektur und Registrierung von SPM wird anschließend genutzt, um eine globale und lokale Intensitätsnormalisierung durchzuführen (LAS). Anschließend werden anhand eines individualisierten Atlas-Datensatzes verschiedene Regionen, Blutgefäße und WMHs bestimmt (Partitionierung) und das *Skull-stripping* verfeinert (GCUT). Die korrigierte Karte wird als Input der AMAP-Gewebeklassifikation genutzt, an die sich das überarbeitete *Cleanup* anschließt. Die finale Segmentierung wird für die Registrierung durch Dartel bzw. (optimiertes) Shooting auf das IXI555-Template genutzt. Die Resultate der Segmentierung können gespeichert werden, zur Bestimmung regionaler Kennzahlen (RBM) oder zur Oberflächenverarbeitung genutzt werden.

Dartel als auch Shooting das IXI555 Template und weitere Atlanten im MNI-Raum mit. Es ist in der Anwendung einfacher und vergleichbarer als spezielle Gruppentemplates, die Deformation kann aber systematische Gruppenunterschiede beinhalten (Wilke, 2018).

Im Anschluss an die Registrierung werden die Volumendatensätze im gewünschten Raum exportiert. Die Ausgabe erfolgt (i) im Individualraum zur individuellen Analyse, (ii) im affin bzw. rigide normalisierten Raum für die Dartel/Shooting Templateerzeugung (Ashburner, 2007; Ashburner u. Friston, 2011) oder spezielle Analysen (Franke u. a., 2010; Vickery u. a., 2018), oder (iii) im (modulierten nichtlinear-normalisierten MNI-Raum, wo ein Großteil der Analysen erfolgt. Anschließend wird die Bildqualität der Ausgangsdaten bestimmt, um problematische Datensätze erkennen zu können (Kapitel 6). Verarbeitungsparameter und globale Resultate und Kennwerte werden im XML-Format gespeichert. Die CAT-Toolbox beinhaltet verschiedene optimierte Volumenatlanten für Standardnutzer (Abbildung 5.5): (i) Neuromorphometrics<sup>1</sup>, (ii) LPBA40 (Shattuck u. a., 2008) und (iii) Hammers (Hammers u. a., 2003); und vier weitere für Experten: (i) Mori (Mori u. a., 2005), (ii) AAL (Tzourio-Mazoyer u. a., 2002), (iii) Cobra (Winterburn u. a., 2013) und (iv)

<sup>1</sup> Neuromorphometrics-Atlas: <http://Neuromorphometrics.com>

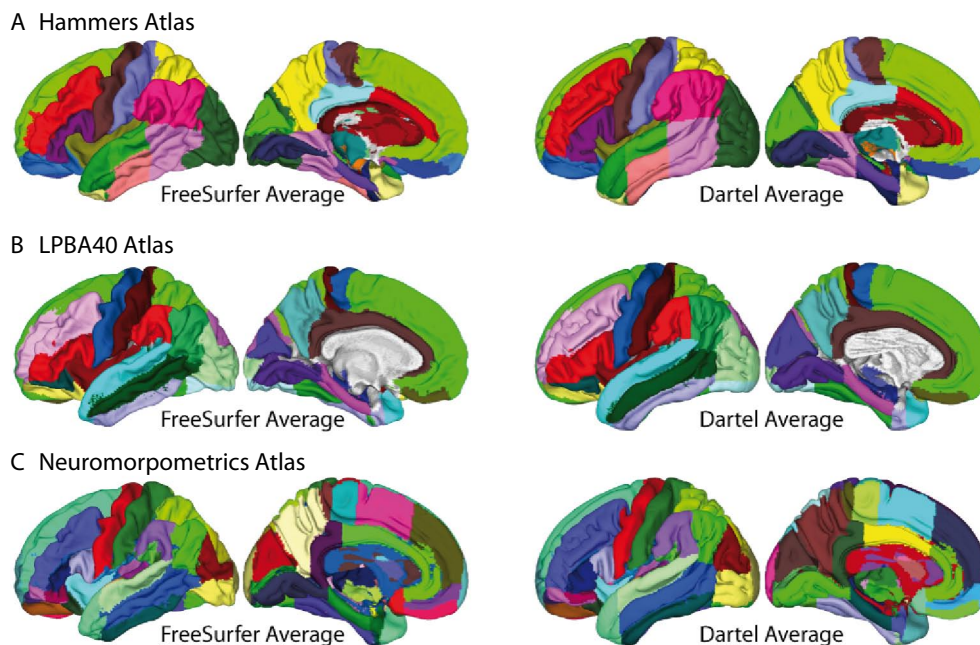


Abbildung 5.5: Gezeigt sind die Oberflächenprojektionen der für das IXI555-Template optimierten Atlanten: (A) Hammers (Hammers u. a., 2003), (B) LPBA40 (Shattuck u. a., 2008) und (C) Neuromorphometrics<sup>1</sup> anhand der Dartel- (rechts) und der FreeSurfer Average-Oberfläche (links).

Anatomy (Eickhoff u. a., 2005), die zur RBM genutzt werden können. Dabei werden die Gewebeklassen durch Registrierung moduliert und in den MNI-Atlasraum gebracht und die extrahierten Volumina als XML-Dateien exportiert. Am Ende werden die Resultate der Verarbeitung in einem einseitigen CAT-Report zusammengefasst, der auch mögliche Oberflächenresultate beinhaltet. Ein ähnlicher Report wird zu Diagnosezwecken bei Verarbeitungsfehlern erstellt (Abbildung 5.6).

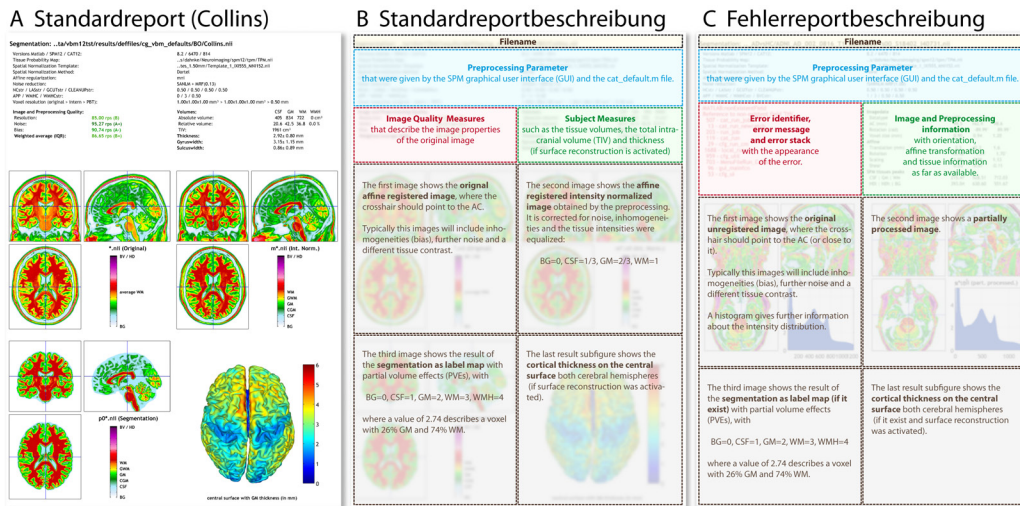


Abbildung 5.6: Zusammenfassung der Verarbeitung durch als PDF-Report mit wesentlichen Parametern und Kennwerten, wie Qualitätsrating, individuelle Volumen und Dicke, dem original Bild (links oben), der inhomogenitätskorrigierten Variante (rechts oben), der Segmentierung (links unten) und ggf. der Oberflächenrekonstruktion mit kortikaler Dicke (rechts unten). Größere Versionen sind im Anhang als Abbildung A.5, A.6 und A.7 zu finden.

## 5.2.3 Verfahren im Detail

Bei neuen Verfahren werden Intensitäts-, Distanz- und *a posteriori*-Informationen genutzt und mit der ersten und zweiten Ableitung des intensitätsnormalisierten Bildes kombiniert, um bspw. Sulci und Gyri auch bei starken Bildstörungen erkennen zu können. Weiterhin werden vor allem morphologische Operationen, Regionswachstum, *Labeling*- und *Graph-cut*-Verfahren genutzt, um Gewebe und Regionen weiter zu optimieren. Aus Laufzeitgründen erfolgt in vielen Schritten eine Beschränkung bzw. Reduktion der Auflösung. Es werden nun die neuen und angepassten Verfahren im Detail vorgestellt.



## A - Rauschkorrektur

Im Laufe der Entwicklung von VBM8 (R354 vom 09.08.2010 bis R442 vom 25.07.2014) wurde der ORNLM-Filter (Manjón u. a., 2008) bereits durch einen SANLM-Filter (Manjón u. a., 2009) ersetzt, der unabhängiger von Inhomogenitäten arbeitet und eine stabilere Schätzung des lokalen Rauschens ermöglicht. Die NLM-Rauschkorrektur trägt dabei wesentlich zur hohen Stabilität von VBM8 bei. Da einige Protokolle keine Riccian-Rauschverteilung aufwiesen, wurde auf das einfachere Standardrauschmodell der Methode umgestellt. Ein weiteres Problem zeigte sich bei hochaufgelosten MRT-Bildern mit weicheren Kantenübergängen durch parallele Bildgebung, interne Interpolation oder Beschränkungen des Frequenzbereichs während der Akquisition, bei denen der NLM-Filter oft nicht seine volle Wirkung entfalten konnte. Da die Filterstärke über die Signalstärke definiert wurde, fielen Korrekturen bei unterdurchschnittlichem Gewebekontrast deutlich schwächer aus, während bei kontrastreichen Daten zu starke Korrekturen erfolgten. Es wurden daher vier Anpassungen vorgenommen, die (i) eine zusätzliche Filterung bei niedrigeren Auflösungen, (ii) eine lokale Filterstärkenadaptation, (iii) eine iterative Anwendung und (iv) eine Intensitätsnormalisierung umfassen.

*(i) Auflösungsadaption:* Die zusätzliche Filterung geringerer Auflösungsstufen wird nur bei Bildern mit Auflösungen unter 0,8 mm angewandt, indem die Auflösung durch Voxelmittelung halbiert wird. Dabei werden zwei reduzierte Bilder mit geradem und ungeradem Startpunkt generiert und regular NLM-gefiltert. Die Korrektur wird als Differenz zwischen ungefiltertem und gefiltertem Bild bestimmt, per Voxelwiederholung interpoliert und auf das Original angewandt.

*(ii) Filterstärkenadaptation:* Um eine bessere lokale Anpassung der Filterstärke zu erreichen, wird ein durchschnittlicher lokaler Korrekturfaktor ermittelt der die Filterstärke lokal moduliert. Die Parameter wurden anhand des BWP mit 0% Rauschen (minimale Filterwirkung) und 9% Rauschen (maximale Filterwirkung) definiert.

*(iii) Iteration:* Die Iteration wird anhand der globalen Korrekturrate bestimmt und nur bei Änderungen von mehr als 5% durchgeführt.

*(iv) Kontrastadaption:* Um eine unverfälschte Korrektur bei unterschiedlichen Gewebekontrasten zu erreichen, wurde eine separate Korrektur anhand eines intensitätsnormalisierten Bildes durchgeführt. Die Intensitätstransformation erfordert inhomogenitätskorrierten Daten und die Informationen einer Segmentierung. Sie wurde daher in CAT nach dem LAS-Verfahren integriert und beinhaltet auch

eine Rücktransformation zur Originalintensität.

Die Korrekturen (i) bis (iv) wurden im ISARNLM (engl. *iterative spatial adaptive multi-resolution NLM filter*) zusammengefasst. Da die auflösungsadaptive Filterung für die meisten Daten zu stark ist und dort auch wichtige anatomische Informationen entfernt, ist der Filter nur für Experten zugänglich. Die lokale Adaption und Nutzung der Intensitätsnormalisierung wurde allerdings auf den regulär genutzten SANLM übertragen. Die iterative Anwendung erfolgt dabei implizit, da der Filter nach der Intensitätsnormierung erneut aufgerufen wird. Die Kontrastadaption ist im Rahmen der CAT-Segmentierung verwirklicht.

## B - Interpolation

Die Interpolation von Bildern mit stark anisotropen<sup>2</sup> oder geringen Auflösungen (>1,5 mm) erlaubt eine Stabilisierung der Verarbeitung, da einige Verfahren stark von der Voxelauflösung abhängen wie *morphologische Operationen*. Die Interpolation erfolgt nach der Rauschkorrektur, da sonst der NLM-Filter beeinträchtigt wird. Über die *REStype*- und *RESval*-Parameter kann definiert werden ob, ab wann und bis zu welcher Auflösung interpoliert wird. Der *REStype* Parameter erlaubt drei Zustände *native*, *fixed* und *best*. Bei *native* erfolgt die Verarbeitung in der Originalauflösung ohne Interpolation, wobei der *RESval* Parameter wirkungslos ist. Bei *fixed* wird die Auflösung auf den ersten *RESval* Parameter interpoliert, sobald Nativ- und Zielauflösung nicht im durch *RESval* spezifizierten Bereich sind, während bei *best* die Interpolationsauflösung zusätzlich durch die minimale Voxelauflösung beschränkt ist. Der *RESval* Parameter besteht aus zwei Werten, von denen der erste die Ziel- oder Grenzauflösung darstellt, während der zweite einen Toleranzbereich zwischen  $RESval(2)(1) - RESval(2)$  und  $RESval(1) + RESval(2)$  definiert, in dem keine Interpolation erfolgt, um geringfügige Interpolationen und damit verbundene Fehler zu vermeiden. Beispiele sind in Tabelle 5.1 aufgelistet. Als Standard ist *best* mit  $RESval = [0\ 5\ 0\ 3]$  definiert, sodass die Auflösung auf die bestmögliche native Auflösung bis 0,5 mm interpoliert wird, sobald die Auflösung mehr als 0,3 mm vom bestmöglichen nativen Wert abweicht.

## C - Affine Vorverarbeitung (APP)

Im Rahmen der Entwicklung hat sich gezeigt, dass viele Verarbeitungsprobleme auf eine fehlerhafte affine Registrierung zurückgeführt werden können. Bei ungünstiger

<sup>2</sup>  $2 \cdot 3 \cdot \text{Schichtdicke} < \text{Schichtauflösung} < 15 \cdot \text{Schichtdicke}$

Tabelle 5.1: Parameter und resultierende Auflösung der Interpolation in CAT.

<i>REStype</i>	<i>RESval</i>		native Auflösung	interne Auflösung
native	-		$0,95 \times 0,95 \times 1,05$	$0,95 \times 0,95 \times 1,05$
native	-		$0,45 \times 0,45 \times 1,70$	$0,45 \times 0,45 \times 1,70$
best	1,00	0,10	$0,95 \times 1,05 \times 1,25$	$0,95 \times 1,00 \times 1,00$
best	1,00	0,10	$0,45 \times 0,45 \times 1,50$	$0,45 \times 0,45 \times 1,00$
best	0,75	0,10	$0,45 \times 0,45 \times 1,50$	$0,45 \times 0,45 \times 0,75$
best	0,75	0,10	$0,45 \times 0,45 \times 0,80$	$0,45 \times 0,45 \times 0,80$
best	0,00	0,10	$0,45 \times 0,45 \times 1,50$	$0,45 \times 0,45 \times 0,45$
fixed	1,00	0,10	$0,45 \times 0,45 \times 1,70$	$1,00 \times 1,00 \times 1,00$
fixed	1,00	0,10	$0,95 \times 1,05 \times 1,25$	$0,95 \times 1,05 \times 1,00$
fixed	1,00	0,02	$0,95 \times 1,05 \times 1,25$	$1,00 \times 1,00 \times 1,00$
fixed	1,00	0,10	$0,95 \times 1,05 \times 1,25$	$0,95 \times 1,05 \times 1,00$
fixed	0,75	0,10	$0,75 \times 0,95 \times 1,25$	$0,75 \times 0,75 \times 0,75$

affiner Initialisierung passt die TPM oft nicht gut zum individuellen Datensatz und es kommt zu systematischen Fehlern. Diese äußerten sich allerdings oft erst später in der Verarbeitung, bspw. als Fehler in der Inhomogenitätskorrektur und Segmentierung. Um eine stabilere Initialisierung zu erreichen, wurde in VBM8 eine mehrstufige affine Registrierung genutzt, die sich als relativ anfallig gegenüber starken Inhomogenitäten und ungünstige Intensitätsverteilungen erwies. Um dieses Problem zu reduzieren, wurde eine zusätzliche rudimentäre Inhomogenitätskorrektur integriert, die ohne zusätzliches Vorwissen auskommt. Im Expertenmodus stehen verschiedene Ansätze von APP zur Auswahl, die in Zukunft zusammengeführt bzw. reduziert werden sollen:

- ***rough (APP 1070)***: Bei der *rough*-Korrektur wird die mittlere Intensität großflächiger Gewebereiche erfasst und zur Bestimmung einer tieffrequenten Korrektur genutzt (Dahnke u. Gaser, 2013). Zur Reduktion des PVE wird ein Maximumfilter im Gewebereich angewandt. Anschließend werden die Werte außerhalb der Maske mit Hilfe von Abstandskarten und einem Laplace-Filter approximiert, was ausführlich unter Abschnitt 5.2.3.F beschrieben wird.
- ***rough (new)***: Da die Nutzung eines Maximumfilters bei PD/ $T_2$  Kontrast eher zu einer Verschlechterung führte, wurde die Intensität und die Inhomogenität im Bereich von WS und Bildhintergrund grob bestimmt. Falls die Intensität der WS dabei deutlich höher aus als die mittlere Gewebeintensität liegt ein  $T_1$ -Kontrast vor, andernfalls ein PD/ $T_2$ -Kontrast. Liegt ein PD/ $T_2$ -Kontrast vor, so wird die gleiche Funktion mit einem invertierten Bild aufgerufen und das korrigierte Bild erneut invertiert. Konnte die Varianz im vermutlichen Bereich der WS und des Bildhintergrundes nicht reduziert werden, erfolgt die Nutzung des ursprünglichen Bildes.
- ***fine (new)***: Die *fine (new)*-Funktion baut auf den Korrekturen von *rough (new)* auf. Sie projiziert eine Hirnmaske in den Individualraum verfeinert diese

mittels Regionswachstum und morphologische Operation, ähnlich wie beim GCUT-Skull-stripping. Anschließend wird eine grobe Segmentierung erstellt, die für die Inhomogenitätskorrektur genutzt wird. Neben CSF, GS und WS werden kantenfreie Bereiche des Schädels mit einer Intensität größer als CSF und kleiner als WS auf die mittlere Intensität in Nähe der Hirnmaske genutzt.

- **light:** Eine alternative Vorverarbeitung kann durch eine iterative SPM-Vorverarbeitung mit Anfangs geringerer Auflösung und höheren Filterstärken (geringer Korrektur) erfolgen, die schrittweise erhöht werden.
- **heavy:** Ausgehend von der iterativen SPM-Korrektur besteht die Möglichkeit ein Verfahren ähnlich dem APPfinal anzuwenden, das eine optimierte SPM-Segmentierung zur Schätzung und Korrektur des Biasfeldes nutzt.

Eine modifizierte Version von APP wird auch in der longitudinalen Vorverarbeitung verwendet.

## D - SPM-Vorverarbeitung

Nach dem APP-Verfahren erfolgt die initiale SPM-Vorverarbeitung mit nichtlinearer Registrierung und Gewebeklassifikation, die durch kleinere Anpassungen der Segmentierung und des *Skull-stripping* ergänzt wurde. Von den ursprünglichen sieben SPM-Parametern (*affreg*, *biasfwhm*, *biasreg*, *ngaus*, *samp*, *TPM*, *warpreg*) sind in CAT nun *affreg* und *TPM* für Standardnutzer direkt verfügbar, während *biasfwhm* und *biasreg* zu Vereinfachung zu einem neuen Parameter *biasstr* verknüpft wurden.

$$biasreg = \min(0.1; \max(0.001 \cdot 10^{-biasstr})) \quad (5.1)$$

$$biasfwhm = \min(90; \max(30 \cdot 30 + 60 \cdot biasstr)) \quad (5.2)$$

Der TPM-Parameter erlaubt die Wahl anderer TPMs z. B. für Kinderdatensätze (Wilke, 2018). Um bei der Vorverarbeitung eine optimale Rechenzeit zu gewährleisten, schätzt SPM die Segmentierungs- und Registrierungsparameter bei einer geringeren Auflösung, die über den *samp*-Parameter kontrolliert wird. Zur Anpassung an spezielle Bildkontraste kann die Anzahl der Gaußkurven pro Bildklasse von 1 bis 7 durch den *ngaus*-Parameter modifiziert werden. SPM nutzt für seine sechs Hauptgewebeklassen (GS, WS, CSF, harte Kopfgewebe, weiche Kopfgewebe, Hintergrund) ein bis vier Kurven ([1 1 2 3 4 2]). Die *Unified segmentation* arbeitet iterativ und nutzt die gewonnenen Verbesserungen, um die Abbildung zwischen Individuum und Template zu optimieren und damit wiederum genauere Informationen für eine weitere

Verbesserung zu erlangen. Der *warpreg*-Parameter kontrolliert dabei die Glätte des Deformationsfeldes. Neben dem Standardwert [0,001 0,1 0,5 0,1 0,2] wurden eine Reihe anderer Kombinationen getestet.

## E - Globale Intensitätsnormalisierung

Die Erstellung einer globalen Intensitätsnormalisierung gewährleistet eine leichtere und stabilere Weiterverarbeitung. Dafür wird, basierend auf der SPM-Segmentierung, die mittlere Gewebeintensität bestimmt und eine lineare Modifikation der Intensitäten des inhomogenitätskorrigierten Bildes vorgenommen (Abbildung 5.7 A; Nyúl u. Udupa, 2000; Shah u. a., 2011). Gerade bei schlechtem Kontrast hebt die Intensitätsstreckung unkorrigiertes Rauschen hervor, das nun reduziert werden kann (Abbildung 5.7 B). Um  $T_2$ - und PD-Daten einfach verarbeiten zu können, besteht an dieser Stelle die Möglichkeit einen künstlichen  $T_1$ -Kontrast zu erzeugen. Bei unzureichenden Gewebekontrasten wird eine Fehlermeldung erzeugt.

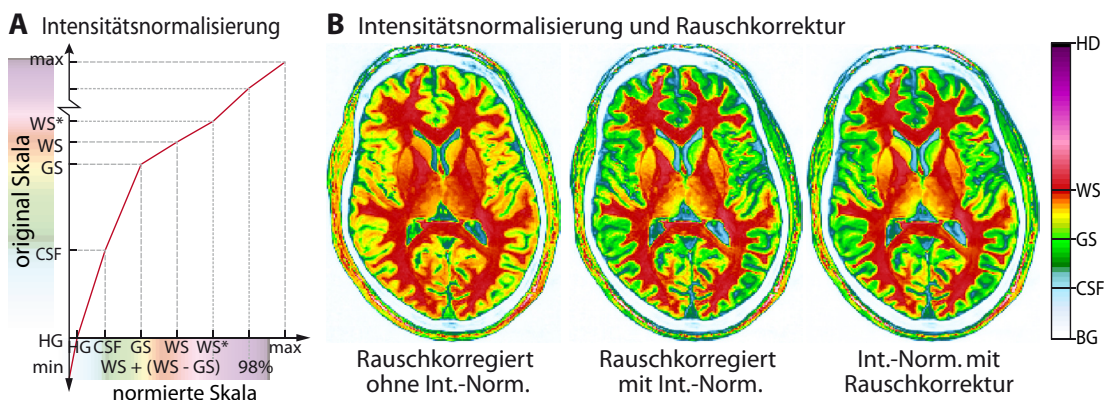


Abbildung 5.7: Adaption der Intensitätstransformation (Nyúl u. Udupa, 2000) für 8 Klassen in CAT (A). Die Intensitätsnormalisierung kontrastarmer Gewebe kann Rauschen hervorheben, sodass eine weitere Rauschkorrektur sinnvoll ist.

## F - Lokale Intensitätsnormalisierung (LAS)

Nach der Kompensation von Bildstörungen, kann die Korrektur von lokalen Intensitätsunterschieden erfolgen. Dazu werden die Gewebeklassen mittels Kantenerkennung (Abschnitt 2.1.3), Abstandskarten und Atlas-Wissen verfeinert (Abbildung 5.8 A1 und A2). Anhand der verfeinerten Segmentierung wird die lokale Gewebeintensität für WS, GS und CSF bestimmt (Abbildung 5.8 A3 und A4) und intensitätstransformiert (Abbildung 5.8 B). Die Bestimmung von lokalen Intensitätsunterschieden erfordert eine Reihe von optimierten Gewebemasken, um vor

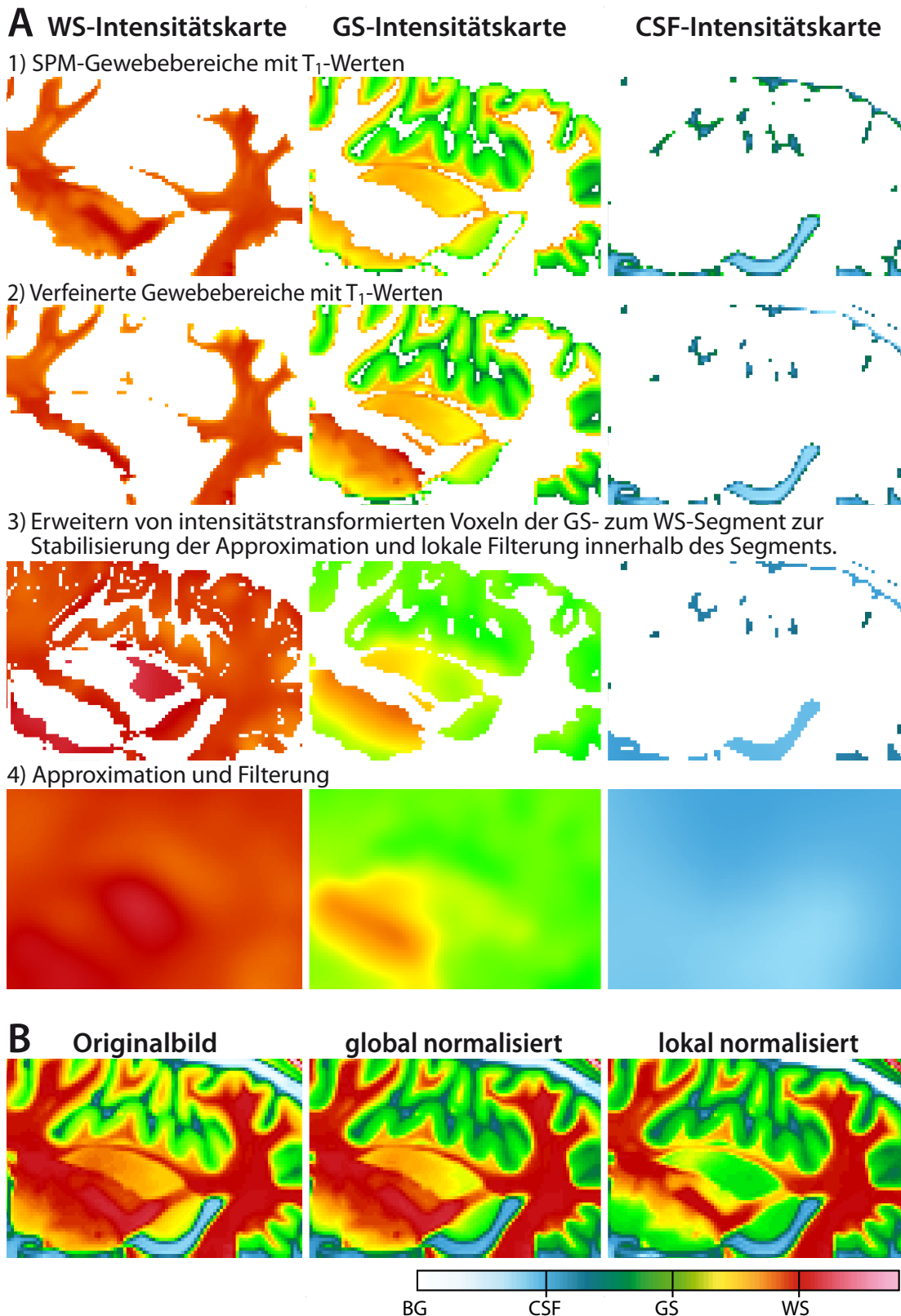


Abbildung 5.8: Beispiel der lokalen Intensitätsnormalisierung mit den Intensitätskarten für CSF, GS und WS wichtiger Etappen (A). Als Grundlage dient eine Gewebeklassifikation (1), die um den PVE Bereich und anderer Regionen korrigiert (2) und ergänzt wird (3). Anschließend werden die Intensitäten in nichtdefinierten Bereichen approximiert und gefiltert (4). Anhand der Intensitätskarten erfolgt anschließend für jeden Voxel des Originalbildes (B links) eine lokale Intensitätstransformation (B rechts), bei der Unterschiede zum global intensitätsnormalisierten Bild besonders in den Basalganglien hervorstechen (B Mitte).

allem PVE-Voxel korrekt behandeln zu können. Dies erfordert auch die Nutzung eines Atlanten und des IXI555-Gewebetemplates, um Bereiche wie das Kleinhirn oder subkortikale Strukturen gezielt behandeln zu können. Kantenerkennung und Skelettierung erlauben die Identifikation von Gyri und Sulci. Die Nutzung eines Maximumfilters ermöglicht dabei eine stabile Handhabung von PVE-Werten im Grenzbereich der WS. Die Intensitätswerte werden mit einem Diffusionsfilter im Maskenbereich geglättet, um anschließend eine Approximation der Nichtmaskenwerte durchzuführen. Dafür wird eine Pixelwiederholung mit anschließender Laplace-Filterung mit Dirichlet-Randbedingung für den Nichtmaskenbereich genutzt. Die Karte wird abschließend mit einem Laplace-Filter iterativ gefiltert bis eine definierte Glätte erreicht wird. Die lokale Intensitätskarte entspricht dabei einer Inhomogenitätskorrektur und gestattet eine finale Verfeinerung der anderen Klassen, bevor deren lokale Intensitätsbestimmung erfolgt. Abschließend werden die lokalen Intensitätskarten genutzt, um eine lokale Intensitätstransformation durchzuführen (Abbildung 5.8 B). Da die Intensitätskarte der WS eine weitere Reduktion der Inhomogenität unterstützt, wird diese auch zur Aktualisierung der globalen Intensitätsnormalisierung genutzt.

## G - Partitionierung

Für die Oberflächenrekonstruktion ist die Nutzung eines Atlanten zur Hemisphärenbestimmung und zum Füllen subkortikaler Strukturen und der Hirnventrikel erforderlich (Dale u. a., 1999; Fischl u. a., 1999a; Tosun u. a., 2004). Für die Verarbeitung in CAT wurde dazu ein Atlas anhand der SPM-Registrierung auf das individuelle Gehirn abgebildet und dort durch morphologische Operationen und Regionswachstum an die individuelle Anatomie angepasst. Eine besondere Herausforderung stellt die Erfassung der Hirnventrikel dar, die bei jungen Personen oft kaum sichtbar sind, während bei stark atrophierten Gehirnen die SPM-Registrierung oft nicht ausreicht und das Regionswachstum bei dünnen Grenzstrukturen fehleranfällig ist (Abbildung 5.9 1). In CAT dient Partitionierung auch der Erfassung irregulärer Gewebetypen, wie WMHs und Blutgefäße, um so Störungen in der regulären Verarbeitung zu reduzieren (Dahnke u. a., 2014, 2011).

*WMHs:* Zur Erkennung von WMHs wurde der CAT-Atlasdatensatz eingesetzt, um GS-Bereiche neben den Ventrikeln zu finden, die weder dem Neokortex noch den subkortikalen Strukturen zugeordnet werden können und zusätzlich in der TPM eine hohe Wahrscheinlichkeit von WS aufweisen (siehe Abbildung 5.9). Die Detektion der WMHs erfolgt durch den *WMHC*- und *WMHSTR*-Parameter.

Die WMH-Bereiche sind vor allem zur (temporären) Korrektur der WS für die Registrierung wichtig (*WMHC*-Parameter), da es sonst zu starken Fehldeformationen kommt, bei dem die vermeintliche GS Richtung Neokortex verschoben wird (Abbildung 5.9).

*Blutgefäße*: Die Intensität von Blutgefäßen hängt stark vom MRT-Protokoll ab und kann bei Werten ähnlich oder höher als der WS, in Verbindung mit dem PVE, zu erheblichen Segmentierungsproblemen führen. Die SPM-Gewebeklassifikation, die lokale Intensität und deren erste und zweite Ableitung wurden genutzt, um

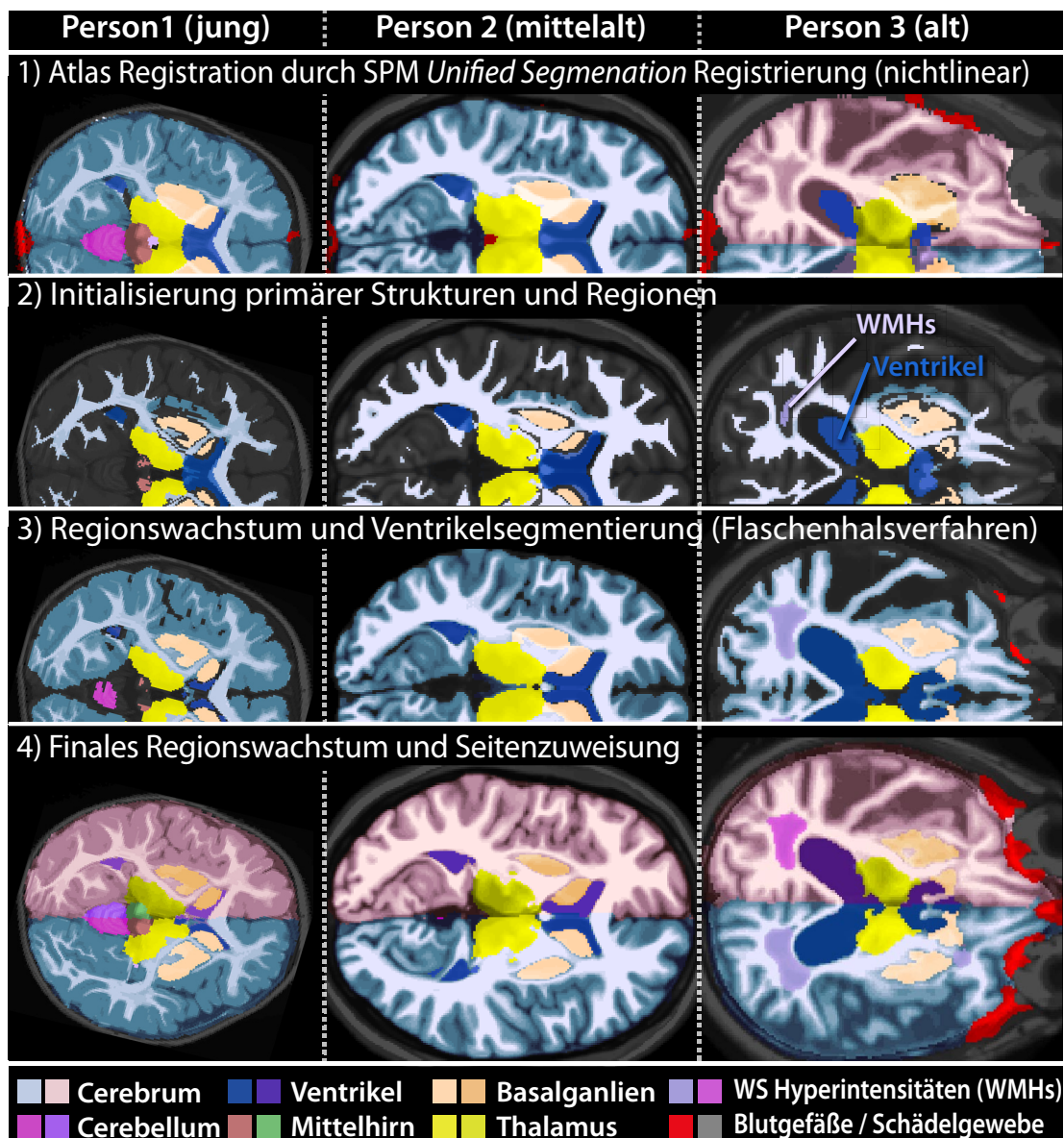


Abbildung 5.9: Die Partitionierung passt den nichtlinear-normalisierten Atlas weiter an das individuelle Gehirn an. Dazu werden verschiedene Bereiche mit unterschiedlichen Intensitätsbereichen initialisiert und anschließend durch Regionwachstum erweitert und abschließend in die Kopfseiten gegliedert.



hochintensive Blutgefäße zu erfassen und später zu korrigieren. Die Stärke der Blutgefäßklassifikation kann durch den *BVCSTR*-Parameter angepasst werden. Die Korrektur von *WMHs* und Blutgefäßen ist noch experimentell, da noch keine ausreichende Validierungsgrundlage vorliegt.

Zum Abschluss der *Partitionierung* erfolgt die Zuweisung der Körperseite, bei der ein Volumen mit Seitenzuweisung ohne zentralen Bereich initialisiert wird. Anschließend wird ein Flaschenhalsverfahren innerhalb der *WS* verwendet, bei dem ein Potenzialfeld zwischen den Seiten bestimmt wird, das eine kontinuierliche, glatte Schnittgrenze an den schmalsten Stellen ermöglicht (Mangin u. a., 1996). Die *WMHC*-, *WMHSTR*- und *BVCSTR*-Parameter sind nur für Experten zugänglich.

## H - Skull-Stripping (GCUT)

Nach der *Partitionierung* erfolgt die Verfeinerung des *Skull-stripping*, das auf dem intensitätsnormalisierten Bild  $Y_m$  als *Regionswachstum* ausgehend vom *WS*-Segment durchgeführt wird (Abbildung 5.10). Zur Stabilisierung erfolgt der Prozess in drei Stufen: (i) im *GS-WS*-Bereich ( $SEG > 2$ ), (ii) bis zur Grenze zwischen *CSF* und *GS* ( $SEG > 1,5$ ) und (c) dem Intensitätsbereich der *CSF* und des Bildhintergrundes ( $SEG > 0,5$ ). Die Zwischenmasken werden dabei durch morphologische *Operation* stabilisiert. Dabei wurde das Schließen größerer Locher durch eine Kombination aus *Schließen* und *Labeling* optimiert, bei der erst  $n$  *Dilatationen* erfolgen, anschließend alle unverbundenen Hintergrundbereiche entfernt, um dann die *Operation* durch  $n$  *Erosion* abzuschließen. Ein weiterer wichtiger Aspekt besteht in der gesonderten Berücksichtigung des *Kleinhirns*, da die feinen Strukturen eine großzügigere Initialisierung als beim *Großhirn* erfordern. Die Stärke des *Skull-stripping* wird von dem *GCUTSTR*-Parameter modifiziert, der die Schwellwerte, die Maximaldistanz, das *Regionswachstum* und die Weite der *morphologischen Operationen* regelt, wobei kleinere Werte für weitere/weiche und größere Werte für engere/harte Masken sorgen.

## I - Gewebeklassifikation

Die lokal-intensitätsnormalisierte Karte des Gehirns und die bisherige Segmentierung wird als Input für den *AMAP*-Algorithmus genutzt, der schon in *VBM8* verwendet wurde und eine *PVE*-Klassifikation der Gewebe erlaubt (Tohka u. a., 2004). Aufgrund der starken Vorverarbeitung des Inputs wurde die *Inhomogenitätskorrektur*

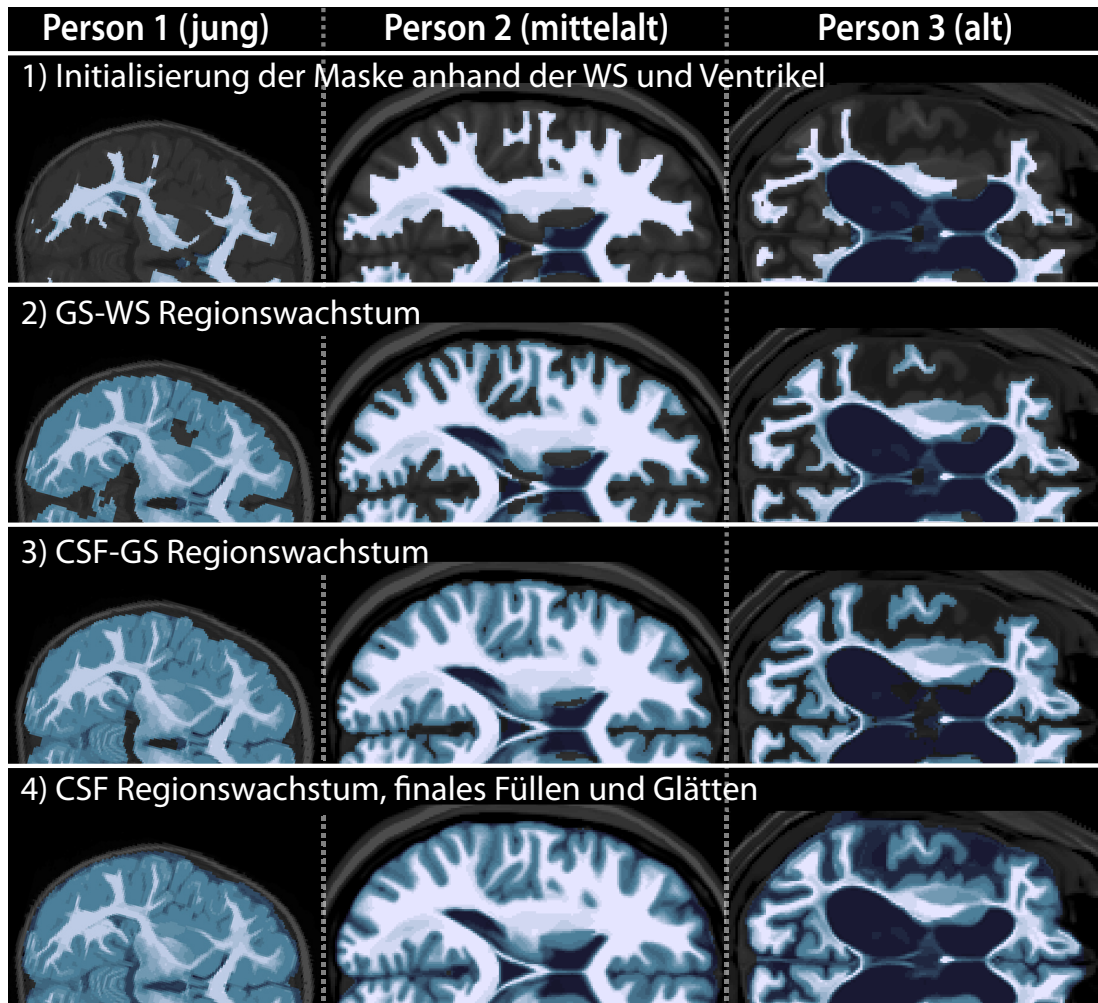


Abbildung 5.10: Das *Skull-stripping* nutzt eine grobe Hirnmaske zur Initialisierung der WS und der Hirnventrikel als kantenfreier, zusammenhängender Intensitätsbereich. Anschließend erfolgt ein mehrstufiges Regionswachstum, das jeweils durch morphologische Operation geglättet wird. Das *Skull-stripping* ist besonders bei sehr jungen bzw. älteren Personen anspruchsvoll, da hier der WS Bereich oft sehr schmal ausfällt. Bei jungen Personen ist weiterhin das GS-Regionswachstum fehleranfällig, während das CSF-Regionswachstum in allen Altersbereichen herausfordernd ist, da die Intensitätsbasierte Unterscheidung zwischen CSF und Bildhintergrund stark vom Protokoll abhängt und durch Rauschen oder Artefakte betroffen ist.

des AMAP reduziert. Da die lokale Unterteilung des AMAP bei Teilvolumen mit unvollständigen Gewebeklassen zu Problemen bei hohen Auflösungen führte, wurde eine auflösungsadaptive Anpassung definiert, sodass die Teilvolumina auflösungsinvarianter sind und ca.  $1,6^3 \text{ cm}^3$  umfassen. Weiterhin wurde eine dynamische Regulation des integrierten MRF-Filters eingeführt, der durch das verbliebene Rauschen des erodierten WS-Segment mit Werten im Bereich 0 bis 0,15 definiert wird, wobei 0,15 der ursprüngliche Standardwert in VBM8 war.

### J - Finale Optimierungen (Cleanup)

Bei der Gewebeklassifikation verbleiben oftmals feine Strukturen von Hirnhäuten und Überreste von Blutgefäßen, die besonders bei der Dickebestimmung und Oberflächengenerierung stören. Um diese zu entfernen wurde eine modifizierte Version des SPM-*Cleanup*-Verfahrens entwickelt, das morphologische Operationen und Gaußfilter nutzt, um regionale atlasbasierte Korrekturen vorzunehmen und davon ausgeht, dass kortikale Strukturen nicht beliebig dünn sind (Abbildung 5.11). Zur Vermeidung von Fehlkorrekturen wurde das neue *Cleanup* auf primär betroffene Regionen beschränkt, die sich in Schadelnahe, im Bereich zwischen den Hemisphären und in der Nahe des Kleinhirns, befinden. Die Stärke der Korrektur wird dabei durch den *CLEANUPSTR*-Parameter kontrolliert.

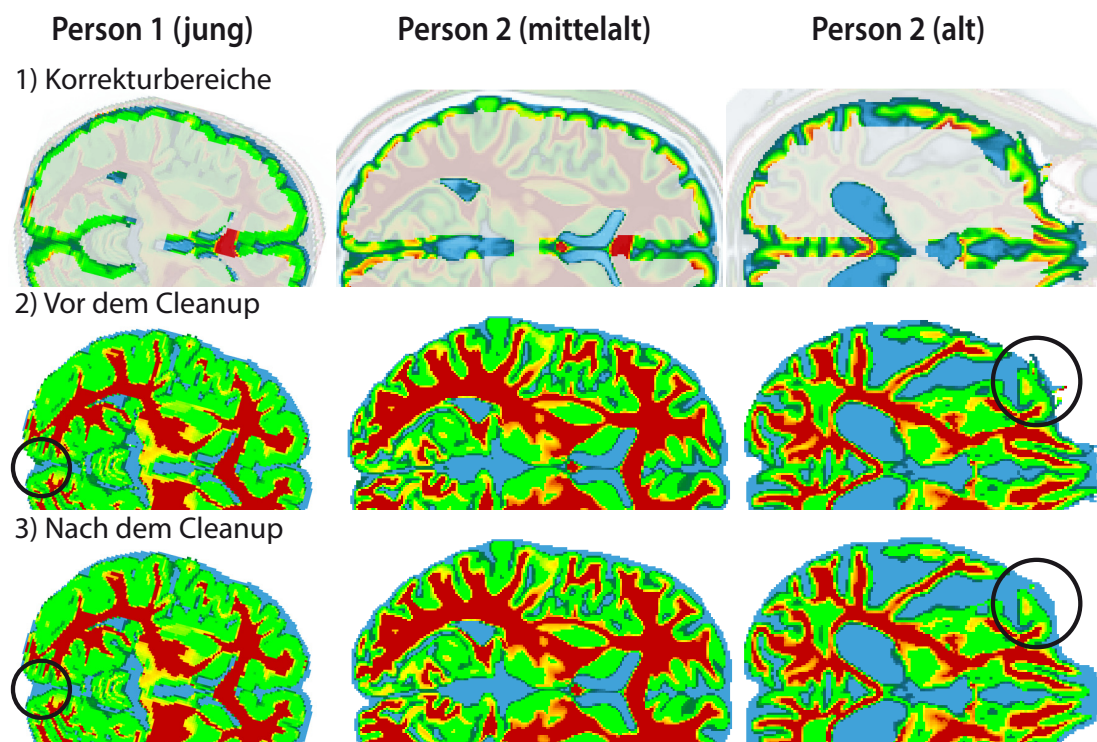


Abbildung 5.11: Finale Optimierung der Segmentierung durch regional beschränkte morphologische Operation und Gaußfilter.

### K - Registrierung

Anhand der Gewebeklassifikation erfolgt die hochaufgelöste, nichtlineare Registrierung durch das Dartel oder das (neue optimierte) Shooting-Verfahren auf das zugehörige IXI555-Template. Für die Registrierung wird die Segmentierung mit korrigierten WM-Hs genutzt, um Fehldeformationen wie bei VBM8 zu vermeiden (Abbildung 5.2F).

Um den Registrierungsprozess weiter zu verbessern und gleichzeitig zu beschleunigen, wurde das Shooting-Verfahren für die speziellen Anforderungen in CAT optimiert. Besonders bei starker Atrophie sind viele tieffrequente Deformationen zu den ersten gering-deformierten Templates notwendig, die nicht die volle räumliche Auflösung erfordern. Es wurde daher eine dynamische Anpassung der Berechnungsauflosung integriert. Diese erhöht bei jeder Templatestufe schrittweise die Registrierungsauflosung bis die finale Auflösung des Templates erreicht wird. Die dynamische Auflösungsanpassung kommt vor allem bei höheren Templateauflösungen unter 1,5 mm positiv zum Tragen, da nur die finalen, hochaufgelösten Deformationen bei voller Auflösung erfolgen müssen. Durch die Optimierung konnte die Iterationsanzahl auf 64 erhöht, der Anteil an tieffrequenten Deformationen ausgeweitet und ein dynamisches Abbruchkriterium eingeführt werden. Die Steuerung der Registrierung erfolgt über den *REGstr* Parameter, der eine dynamische Anpassung der Genauigkeit erlaubt, aber auch die Nutzung des originalen Verfahrens (*REGstr* = 4) oder von Dartel ermöglicht (*REGstr* = 0).

## L - Weitere Verarbeitungsschritte

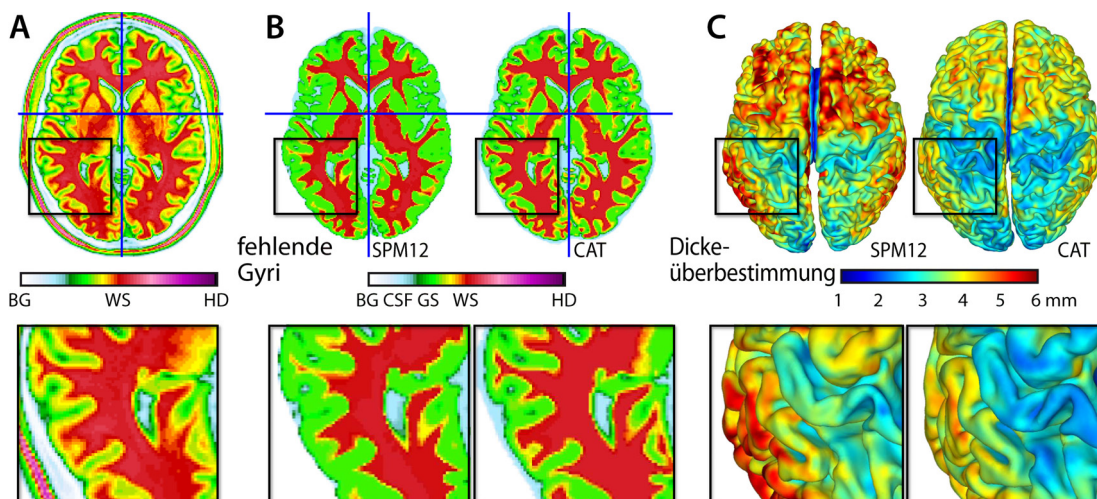
Im Anschluss an die Registrierung werden die Segmentkarten für GS (*p1\*.nii*), WS (*p2\*.nii*) und CSF (*p3\*.nii*), das Labelbild (*p0\*.nii*), die Transformation (*iy\*.nii*, *y\*.nii*) und die Volumenänderung (Jacobian Determinante; *dt\*.nii*) im Individualraum, im linearen (*affine w\*\_affine.nii* bzw. *rigide w\*\_rigide.nii*) oder nichtlinearen Templateraum gespeichert (*w\*.nii*). Bei nichtlinearen Deformationen kann eine Modulation zur Berücksichtigung der Volumenänderungen erfolgen (*wm\*.nii*), sodass regionale Vergleiche individueller Gewebevolumina möglich sind. Weiterhin kann eine regionsbasierte Morphometrie (RBM) durch regionale Volumenatlanten erfolgen, indem die Gewebeklassen durch eine modulierte, nichtlineare Registrierung in den Atlasteremplateraum abgebildet werden. Dort werden die jeweiligen Merkmale regional erfasst und als XML-Datei exportiert. Für die oberflächenbasierte Verarbeitung sind, neben der Segmentierung und den intensitätsnormalisierten Karten, vor allem die Regionszuweisungen der Partitionierung relevant, um Kleinhirn, Mittelhirn und Hirnstamm zu entfernen, die Hirnventrikel und subkortikalen Strukturen zu füllen, und zwischen den Hemisphären unterscheiden zu können.

Die Zusammenfassung der Ergebnisse erfolgt nutzerabhängig und wurde um die Resultate der Bildqualitätsanalyse und globale Kennwerte ergänzt. Die normalisierten Resultatbilder des VBM8-Reports wurden durch affine normalisierte Bilder ersetzt, deren Intensitäten durch eine Falschfarbenausgabe hervorgehoben wird. Bei Nutzung

der Oberflächenrekonstruktion erfolgt die Ausgabe der zentralen Oberflächen mit kortikaler Dicke. Neben dem klassischen Report, wird nun auch im Falle eines Fehlers ein spezieller Report generiert, der die jeweilige Fehlermeldung und zusätzliche Vorverarbeitungsparameter, wie die Transformationsmatrix oder die Intensitätswerte der Gewebeklassen enthält und zur Fehlerdiagnostik genutzt werden kann. Auftretende Fehler werden in einem Unterverzeichnis archiviert und können mit einer extra Funktion zu einem E-Mail-Template zusammengefasst werden.

### 5.2.4 CAT-Verarbeitung von SPM-Segmentierungen

Einen Sonderfall stellt die Verarbeitung einer gegebenen SPM-Segmentierung dar, bei der die Segmentierungsroutinen von CAT vollständig übergangen werden und unmittelbar mit der Registrierung begonnen wird. Er erlaubt die Anwendung von Dartel oder der (optimierten) Shooting Registrierung und der regions- und oberflächenbasierten Verarbeitung. Der Sonderfall ist nur im Expertenmodus zugänglich und zielt auf den Test und Vergleich verschiedener Methoden, aber auch auf die Vorverarbeitung von Kontrasten, die nicht von CAT segmentiert werden können. Aufgrund der deutlichen Unterschiede können Resultate nicht mit regulären verarbeiteten CAT-Ergebnisse gemischt werden (Abbildung 5.12). Dieser Sonderfall verdeutlicht wieso



*Abbildung 5.12:* Da die CAT-Vorverarbeitung für bestimmte Gewichtungen limitiert ist, wurde eine alternative Verarbeitung für SPM12 Segmentierungen erstellt, wie hier anhand des realen BWP-Datensatzes demonstriert (A). Die Unterschiede der Segmentierungen (B) zeigen sich deutlich in den rekonstruierten Oberflächen und Dickewerten (C), sodass Resultate beider Pipelines nicht kombiniert werden können. Die geringere Sensitivität von SPM gegenüber feinen Strukturen führte zu einer deutlichen Überbestimmung in den betroffenen Regionen, wie bei den gyralen Spitzen der WS im Bildausschnitt erkennbar ist (schwarze Vierecke).

CAT eine aufwendigere und umfassendere Segmentierung besitzt. Die kontinuierliche Struktur und Dicke des Neokortex offenbart dabei relativ schnell lokale Probleme der Segmentierungen.

### 5.2.5 Validierung

Die korrekte Funktion der Segmentierung und Registrierung ist besonders wichtig, da sie den Ausgangspunkt der oberflächenbasierten Datenverarbeitung darstellen. Ihre Aufgabe besteht in der Erfassung und Anpassung von Bildeigenschaften und der Anatomie. Die Bildeigenschaften sind durch das jeweilige MRT-Protokoll gegeben und umfassen Auflösung, Gewichtung, Kontrast, Bildstörungen, etc. und können durch synthetische Phantome, wie das BWP, zum Teil systematisch getestet werden (Aubert-Broche u. a., 2006a,b; Collins u. a., 1998). Anatomische Aspekte erfordern die typische Bandbreite anatomischer Variationen, wie sie durch Alter, Geschlecht oder Erkrankungen vorliegen und können nur anhand realer Daten geprüft werden. Die Nutzung realer Daten ist daher unumgänglich, um die Vielfalt der Anatomie und realer Protokolle zu berücksichtigen (Lerch u. Evans, 2005). Der wesentliche Nachteil liegt allerdings darin, dass Bildparameter und anatomische Eigenschaften unbekannt sind und erst in passender Form manuell durch Experten erfasst werden müssen, um eine quantitative Auswertung zu ermöglichen. Die Realdaten sollten dabei die Varianz technischer, anatomischer und demographischer Parameter widerspiegeln und sowohl Normal- als auch Sonderfälle umfassen.

VBMS entstand als Kombination etablierter Verfahren, wie der SPM-*Unified segmentation* (Ashburner u. Friston, 2005), einem einfachen Skull-Stripping mit wenigen morphologischen Operationen, einer klassischen AMAP-Segmentierung und der Integration der Dartel Registrierung. Die VBMS-Verarbeitung wurde anhand des BWP validiert und für reale Daten visuell kontrolliert. Im Laufe der Weiterentwicklung kristallisierten sich einige Datensätze heraus, die besonders deutlich auf Änderungen der Vorverarbeitung reagierten und damit ideal zum Testen waren. Die visuelle Auswertung wurde mit zunehmender Datenbankgröße allerdings zu zeitaufwendig und lieferte nur unspezifische Ergebnisse, sodass im Verlauf des Jahres 2016 eine Goldstandard-Segmentierung zur kontinuierliche Weiterentwicklung erstellt wurden.

Für den umfassenden Systemtest wurden 29 simulierte und 150 reale Datensätze ausgewählt, deren Zusammensetzung und Erzeugung im Folgenden näher beschrieben werden. Die Testdaten erlaubten auch den Vergleich verschiedener

Revisionen, Verfahren (siehe Tabelle 5.2) und Parameter unter realen Bedingungen und bilden die Grundlage der Parameteroptimierung und zukünftigen Weiterentwicklung.

Tabelle 5.2: Versionen und Revisionen der evaluierten Segmentierungen.

Method	Revision	Datum	Bemerkung
FreeSurfer 6		2017-01-17	
FSL 5	5.0.9	2015-10-05	Struktureller FSL-Vorverarbeitungsbatch
SPM8	R6906	2016-10-20	Alte SPM8-Segmentierungsroutine (old segment)
SPM12	R6906	2016-10-20	Aktuellen SPM- <i>Unified segmentation</i>
VBM8	R351	2010-08-09	Erste offiziell verfügbare VBM8-Version
VBM8	R442	2014-07-25	Letzte verfügbare VBM8-Version mit optimiertem <i>Skull-stripping</i> und Weiterentwicklung als VBM12 ab Release 440.
VBM12	R555	2014-01-10	Erweiterung um LAS, Partitionierung, QS, $T_2$ /PD Verarbeitung und RBM
VBM12	R754	2015-10-18	Integration der Oberflächen, APP- und Primatenverarbeitung
CAT12	R916	2016-04-04	Erstes offiziell verfügbares CAT-Release.
CAT12	R1207	2017-10-27	

## BWP

Die Validierung erfolgte anhand einer kleinen Auswahl von 29 BWP-Datensätzen mit variiertem Rauschen, Inhomogenität, Bildgewichtung und Auflösung (mit und ohne Interpolation). Da beim BWP nur eine grobe Reduktion der Schichtauflösung vorlag, wurden zusätzliche Auflösungsstufen basierend auf den finalen Daten durch Interpolation auf 0,5 mm und anschließende Voxelmittelung erzeugt, um Interpolationsartefakte zu vermeiden.

## Realdatensatz mit manueller Segmentierung

Der Expertendatensatz enthält eine repräsentative Auswahl von 150 realen MRT-Bildern öffentlicher Datenbanken<sup>3</sup> von Personen im Alter von 2 bis 88 Jahre ( $49.29 \pm 25.76$  Jahre) und einem Frauenanteil von 37%. Eine systematische statistische Auswertung nach Parametern wie Alter oder Auflösung ist aufgrund des repräsentativen Charakters nicht sinnvoll, da anatomisch auffällige Scans bevorzugt wurden, meist nur ein Scan pro Protokoll vorliegt und auch problematische Protokolle enthalten sind. Der Goldstandard wurde manuell durch zwei Experten<sup>4</sup> erstellt. Dazu wurden zuvor Rauschen und Inhomogenität durch den

<sup>3</sup> ADHD200, ADNI, AIBL, INDI, IXI, NKI, NIHNBD, NISALS, OASIS, PPMI

<sup>4</sup> Max Reinhardt, Robert Dahnke

SANLM-Filter und die SPM-Vorverarbeitung reduziert. Anschließend wurde die mittlere Gewebeatensität semi-automatisch bestimmt und zur Intensitätsnormierung und Erstellung einer initialen Segmentierung genutzt. Weiterhin wurde im hinteren Ventrikelbereich ein Schnittpunkt semi-automatisch definiert und dessen drei Schnittebenen extrahiert. Die Segmentierung der drei Schnittebenen wurde nun durch die Experten mit Hilfe der Slicer-Software<sup>5</sup> korrigiert.

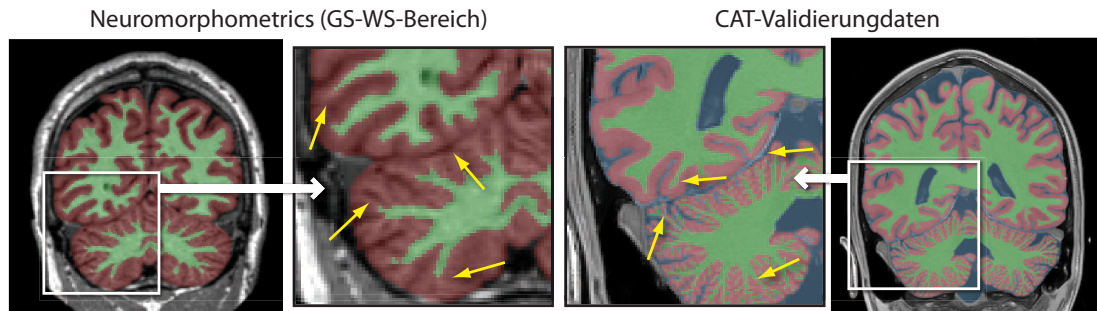


Abbildung 5.13: Auch bei Experten hängen die Möglichkeiten einer anatomisch akkuraten manuellen Segmentierung stark von der Bildqualität ab. Hochqualitative Daten (rechts) erlauben dabei deutlich feinere manuelle Segmentierungen, die mit höheren Anforderungen an automatische Verfahren einhergehen. Die Übereinstimmung zwischen manueller und automatischer Segmentierung sagt daher nur bedingt etwas über die wirkliche anatomische Qualität der Bilder und der Segmentierung aus. Ein schlechtes Bild kann dabei gute Kappa-Werte haben ohne eine gute Klassifikation aufzuweisen, während ein sehr gutes Bild sogar schlechtere Kappa-Werte als der Durchschnitt erhalten kann und dennoch eine akkuratere anatomische Repräsentation besitzt.

### 5.3 Resultate

Der Vergleich verschiedener Versionen und anderer Verfahren zeigte erhebliche Unterschiede auf, die in 5.3.1 anhand des BWP und der Realdaten vorgestellt werden. Die detaillierte Analyse anhand des BWP erlaubte das systematische Erfassen von Problemen, während die ausführliche Analyse der Realdaten die Detektion von Verarbeitungsfehlern anhand repräsentativer Einzelfälle ermöglichte. Die Kombination beider Datensätze erlaubte die systematische Optimierung von Kontrollparametern und wird in Abschnitt 5.3.2 vorgestellt. Anschließend wird das neue optimierte Shooting-Verfahren zum Original und zu Dartel verglichen (Abschnitt 5.3.3) und die Gesamtlaufzeit der voxelbasierten Verarbeitung in Abschnitt 5.3.4 kurz betrachtet.

<sup>5</sup> Slicer: <https://www.slicer.org/>



### 5.3.1 Verfahrens- und Versionsvergleich

Beim BWP schnitten alle getesteten Verfahren gut bis sehr gut ab (Abbildung 5.14). FreeSurfer lieferte die stabilsten, aber auch mit Abstand ungenauesten Resultate aller Verfahren. FSL wies mit die höchste Varianz auf, erzielte allerdings auch deutlich bessere Ergebnisse als FreeSurfer. SPM wurde besonders bei schlechter Bildqualität mit Version 12 deutlich stabiler. Bei VBM8 trübten die PD/ $T_2$ -Kontraste das sonst sehr gute Resultat. Im Laufe der Entwicklung zu VBM12 und später CAT konnten vor allem die vielen Ausreißer bei der Realdatenverarbeitung erheblich reduziert werden. Bei Realdaten schnitten die meisten Verfahren etwas schlechter ab als beim BWP. Vor allem gab es deutlich mehr Ausreißer. Dabei gilt zu berücksichtigen, dass alle Daten repräsentative Anatomien und qualitativ akzeptable Protokolle darstellten. FreeSurfer wies nun eine ähnliche Varianz wie die anderen Verfahren auf, besaß aber im Schnitt weiterhin die schlechteste Segmentierung. Besonders bei FSL und SPM8 gab es eine erhebliche Zahl an fehlgeschlagenen Segmentierung, die in SPM12 deutlich geringer waren. VBM8 wies zwar fast keine extreme Ausreißer mit  $Kappa < 0,6$  auf, allerdings war die Varianz deutlich höher als bei SPM. Mit der Weiterentwicklung zu VBM12, die mit Release 754 in CAT überging, konnte die Stabilität gegenüber VBM8 insgesamt deutlich verbessert werden.

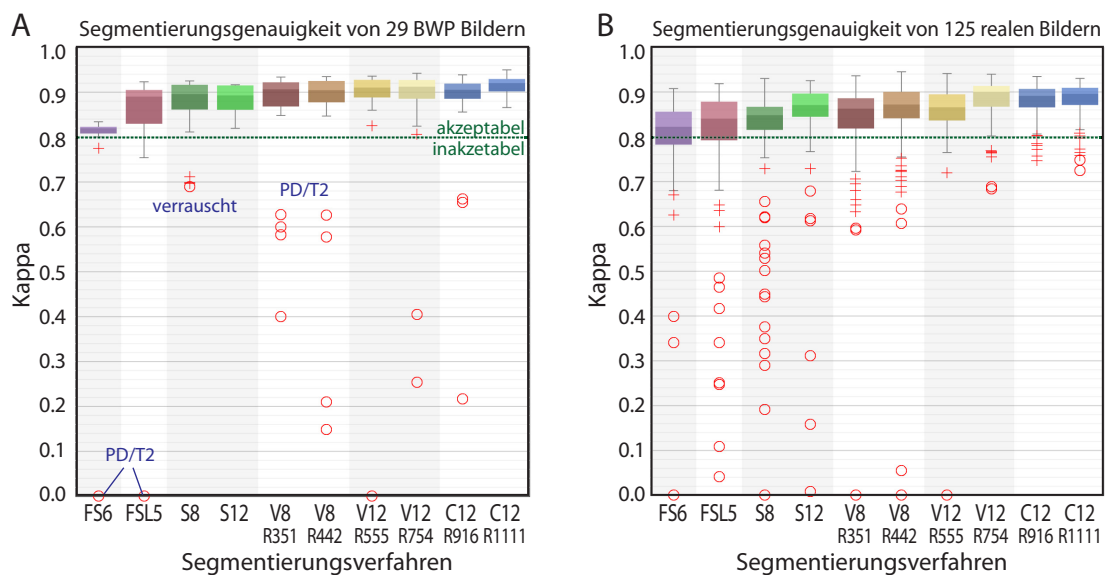


Abbildung 5.14: Gezeigt sind die Resultate von FreeSurfer (FS6), FSL5, SPM8 (S8), SPM12 (S12) und verschiedener VBM8 (V8<sub>#</sub>), VBM12 (V12<sub>#</sub>) und CAT-Revisionen (C<sub>#</sub>). Fast alle Verfahren schnitten beim BWP minimal besser ab und wiesen weniger Varianz auf als bei den realen Bildern. Besonders auffällig sind die vielen extremen Ausreißer von FSL5 und SPM8 bei realen Daten. Sowohl bei SPM8/SPM12 also auch VBM8/VBM12/CAT konnte die Qualität schrittweise deutlich verbessert werden.

BWP

Die Validierung anhand des BWP belegte die Rauschanfälligkeit von FSL5, SPM8 und SPM12 (\**pn9\**). Dies zeigte sich besonders in Verbindung mit negativer Inhomogenität, die mit einer reduzierten Signalstärke einherging und den *worst-case* darstellt (\**WC\**). Der von SPM12 genutzte MRF-Filter erlaubte hier zwar leichte Verbesserungen gegenüber SPM8, blieb allerdings deutlich hinter den Möglichkeiten des NLM-Filters von VBM und CAT zurück und führte vermutlich zu einer Überfilterung bei geringer Auflösung (ab *\*vx250x250x250\**). Weiterhin erwiesen sich Bilder ohne jegliches Rauschen (\**pn0\**) für SPM8 und besonders SPM12 als problematisch. Die simulierte Inhomogenität des BWP war wiederum für keines der getesteten Verfahren problematisch. Die Verarbeitung von PD und  $T_2$  Gewichtungen stellte sich hingegen als deutlich schwieriger dar und ist auf einen geringeren Kontrast zwischen den Geweben zurückzuführen. FreeSurfer und FSL erlaubten keine Berechnung, während VBM8 zwar lief, die Zuweisung von CSF und WS aber vertauscht war und sich Fehler beim *Skull-stripping* zeigten, wobei VBM8 nur für  $T_1$ -Daten ausgelegt wurde. Die Verarbeitung von PD und  $T_2$  Daten wurde in VBM12

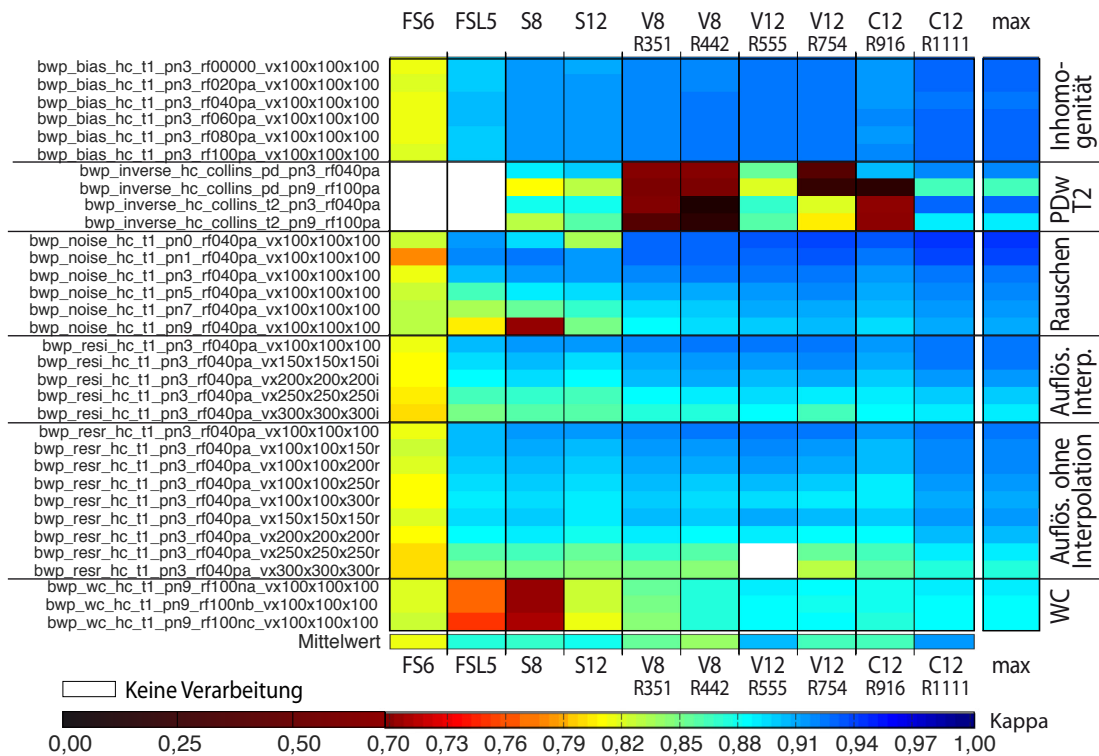


Abbildung 5.15: Einzelresultate verschiedener Segmentierungsverfahren beim BWP-Datensatz, auf die im Detail im Fließtext eingegangen wird. Daten die nicht verarbeitet werden konnten, sind weiß markiert, während eine inadequate Verarbeitung mit einem Kappa kleiner 0,7 mit dunkelrot bis schwarz (Kappa = 0) dargestellt ist.

und CAT zwar möglich, zeigte aber einen deutlichen Einbruch um Version 754 und 916. FreeSurfer 6 erwies sich zwar als extrem robust aber auch wenig akkurat. Bei VBM12R555 ist auffällig, dass schlechte Auflösungen nicht berechnet wurden, da eine Beschränkung auf 2,5 mm definiert war. Auch bei CAT12R1001 erweisen sich schwache Auflösungen und starkes Rauschen als problematisch.

## Realdaten

Die Resultate der Realdaten sind detailliert in Abbildung 5.16 nach Projekt und Zentrum geordnet. Da die Scans einzelne Anatomien und Protokolle repräsentieren und mit Ausnahme von ADNI keine Protokollnormierung vorgenommen wurde, sind Ausreißer durchaus zu erwarten gewesen. Auch wenn nur Daten mit guter Bildqualität eines Protokolls genutzt wurden, wiesen einige Protokolle gerade noch akzeptable Eigenschaften auf, die sich durch eine mangelhafte Verarbeitung fast aller Verfahren äußert und nur durch die starke Nutzung von *a posteriori* Wissen verbessert werden konnte, wie bspw. bei SPM12. Einige Bilder mit geringer Protokollqualität wurden zur Ergänzung von fMRT- und dMRT-Studien erfasst und sind nur bedingt zu sMRT-Auswertung geeignet. Dennoch sollte eine akzeptable sMRT-Vorverarbeitung gewährleistet werden, um eine Registrierung und die Erstellung von Regions- und Gewebemasken zu ermöglichen. Ein weiteres Problem bestand darin, dass hochqualitative Daten detailliertere manuelle Karte erlaubten, während bei minderwertigen Bildern anatomische Details weder von Mensch noch Maschine erkannt wurden. Die groberen (manuellen und maschinellen) Segmentierungen problematischer Bilder erreichten dabei bessere Kappa-Ratings als die detaillierten Segmentierungen hochqualitativer Daten. Der direkte Vergleich der Bild- und Verarbeitungsqualität anhand von Kappa ist daher zwischen Bildern nicht möglich, der Vergleich verschiedener Verfahren anhand eines Bildes hingegen schon. Eine systematische Schwäche vieler Verfahren lag in der inkorrekten Erfassung großflächiger WMHs. Hier schnitt SPM durch den Prior-Bezug häufig besser als die anderen Verfahren ab.

Verglichen zum BWP erwies sich FreeSurfer mit einer Vielzahl an Ausreißern bei nahezu allen Projekten als deutlich weniger robust. Auch bei FSL5, SPM8 und VBM8 lag eine Reihe von Ausreißern vor. Deutliche Verbesserungen waren vor allem zwischen SPM12 und SPM8, und zwischen VBM8 und VBM12/CAT zu beobachten. Beispielsegmentierung für SPM8, SPM12, VBM8 und CAT sind in Abbildung 5.17 zu finden. Dabei ist auffällig, dass vor allem VBM8 gegenüber SPM extremere Resultate aufwies und die Verarbeitung entweder deutlich besser oder schlechter als SPM ausfiel. Die meisten Probleme zeigten sich bei

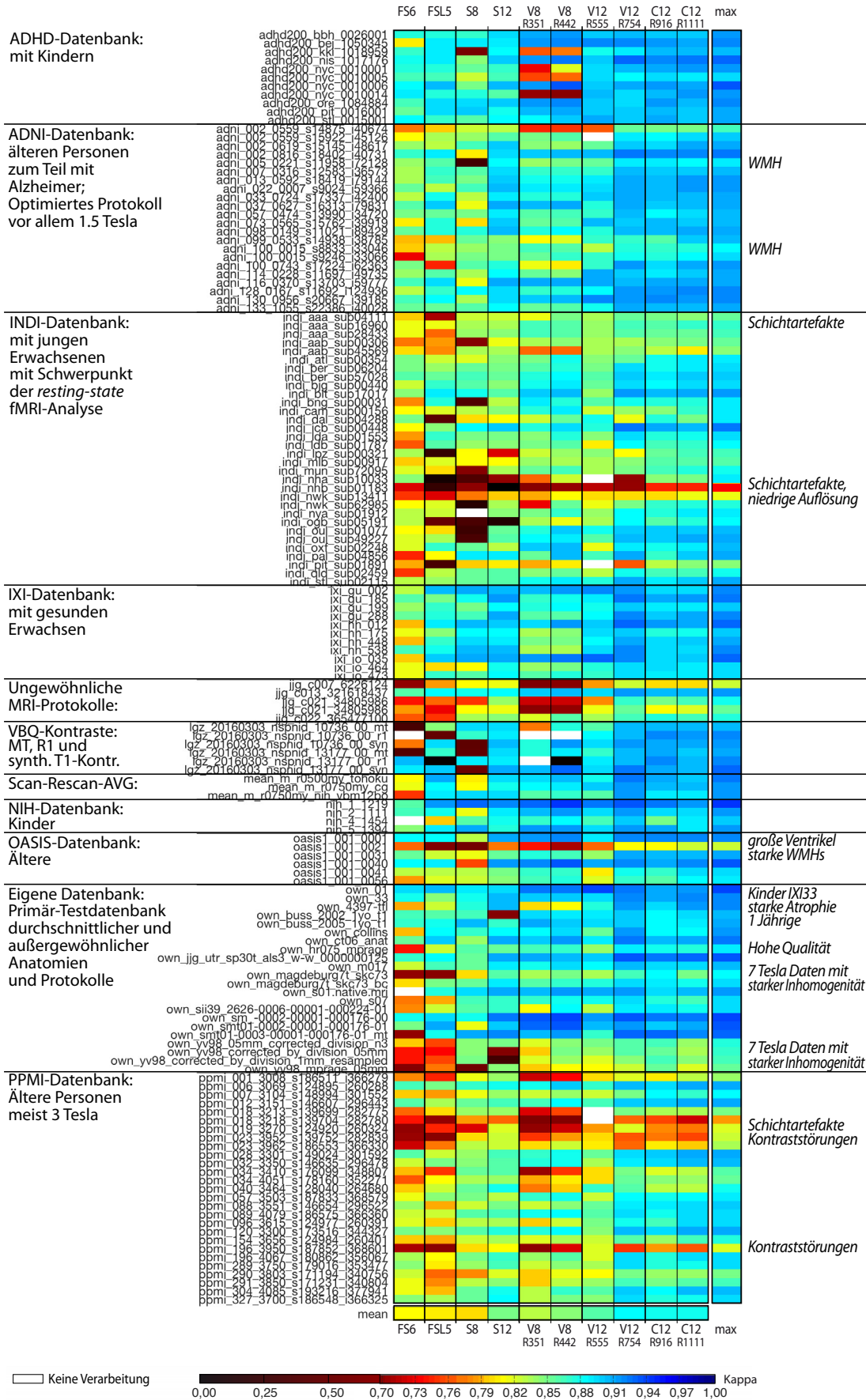


Abbildung 5.16: Beschreibung siehe Seite 111.

*Bildbeschreibung zu Abbildung 5.16 auf Seite 110:* Einzelresultate verschiedener Segmentierungen bei realen Daten mit Expertensegmentierung. Der Dateiname setzt sich meist aus Projekt (bspw. *ADHD200*, *ADNI*), Zentrum (bspw. *BBH*, *BEJ*, *002*) und einer personenspezifischen ID (bspw. *0026001*) zusammen. Da die meisten Zentren eigenständige Protokolle nutzen, können Bildeigenschaften stark variieren. Hohe Kappa-Werte beschreiben eine hohe Übereinstimmung zwischen manueller und automatischer Segmentierung, was aber nicht mit einer hohen Bildqualität einhergehen muss. Datensätze wo fast alle Algorithmen versagen, wiesen meist ungünstige Bildeigenschaften (bspw. *PPML\_018\**, *PPML\_023\**, *INDI\_NHB\**) oder außergewöhnliche Anatomie auf (*OASIS1\_001\_0021*). Sowohl FreeSurfer als auch FSL offenbarten eine Vielzahl von Ausreißern mit kritischen Resultaten. Vor allem bei SPM12 und CAT war eine deutliche Verbesserung zum Vorgänger zu beobachten.

besonders alten Probanden mit großräumigen WMHs und bei Daten mit starkem Kontrast und Bewegungsartefakten (siehe Abbildung 5.2 B auf Seite 84). In VBM12 und CAT konnte ein Großteil der Probleme bereits deutlich reduziert werden. Verblieben sind Fehlklassifikationen bei großräumigen WMHs und ungünstigen MRT-Protokollen, die nicht dem klassischen  $T_1$ -Kontrast entsprechen (siehe Abbildung 5.2 E und F).

### 5.3.2 Parametervergleich

Die Modifikation von Kontrollparametern sollte je nach Parameter spezifische Änderungen bewirken. Diskrete Parameter, bspw. zur Nutzung unabhängiger Teilverfahren (z. B. *APP*), sollten deutliche nachvollziehbare Änderungen bewirken (z. B. 0,01 Kappapunkte). Kontinuierliche Parameter zur Anpassung der Stärke von Korrekturen sollten entweder einen linearen oder quadratischen Verlauf aufweisen. Ein linearer Verlauf wird bei Optimierungsgrößen erwartet, wo weitere Iterationen (z. B. *REGstr*) oder höhere Auflösungen (z. B. *samp*) bessere Resultate und höhere Laufzeiten bedingen. Quadratische Verläufe sollten ein Optimum im mittleren Bereich mit systematischen, jedoch limitierten Verschlechterungen zu den Flanken aufweisen. Änderungen sollten nur in einem moderaten Rahmen möglich sein, sodass auch bei extremen Werten eine vollständige Verarbeitung gewährleistet werden kann. Die Abbildungen 5.18 und 5.19 zeigen dabei die Resultate der wesentlichen SPM- und CAT-Parameter, sortiert nach CAT-Nutzergruppen beim BWP (A) und Realdatensatz (B). Für alle Parameter sind die optimalen Einstellungen in der *cat\_defaults*-Datei gespeichert. Die Einteilung der CAT-GUI-Parameter basiert größtenteils auf den hier vorgestellten Resultaten.

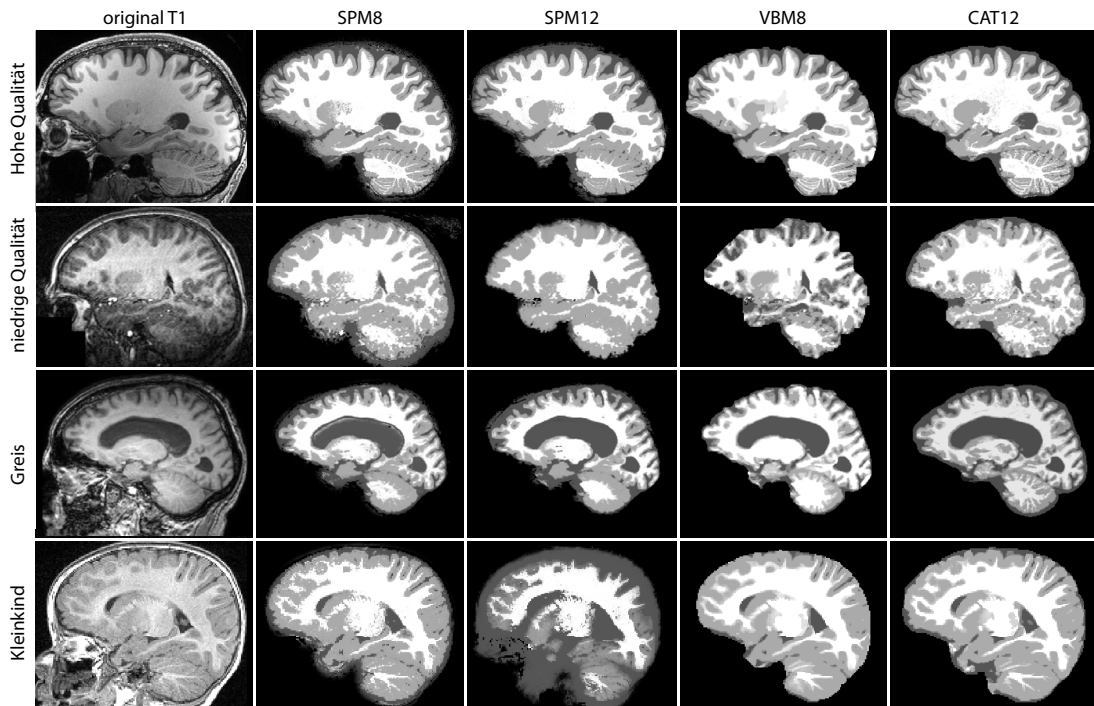


Abbildung 5.17: Segmentierung verschiedener Datensätze von SPM8, SPM12, VBM8 und CAT.

### SPM-Parameter

Der Regularisierungsparameter *affreg* zeigte kaum Unterschiede mit Ausnahme der *rigid*-Variante, die schlechtere Resultate und mehr Ausreißer aufwies und daher von der GUI entfernt wurde. Trotz geringer Unterschiede ist der *affreg*-Parameter weiterhin für Standardnutzer zugänglich, da systematische Unterschiede zwischen *European* und *Asian* hier nicht ausgeschlossen werden konnten. Die Parameter zur Inhomogenitätskorrektur *biasfwhm* und *biasreg* wiesen quadratische Kurven auf, wobei besonders große Filterbreiten von  $biasfwhm > 120$  mm und stärkere Regularisierungen von  $biasreg > 0,01$  bei vielen Daten keine ausreichende Korrektur erlaubten. Geringe Filterbreiten und schwache Regularisierungen führten zu einer Überkorrektur und leichten Verschlechterungen, die aber geringer ausfielen als eine zu schwache Biaskorrektur. *biasfwhm* besitzt sein Optimum bei einer Filtergröße von 60 mm, bei *biasreg* erwies sich ein Wert von 0,001 im Mittel als ideal und bildeten die Grundlage für den neuen *biasstr*-Parameter. Die Tests von *samp* zeigten, dass Reduktionen sehr erfolgreich funktionieren und auch höhere Auflösungen nur leichte systematische Verbesserungen bei der Vorverarbeitung in CAT erlaubten. Die Nutzung weiterer Gaußkurven (*ngaus*-Parameter) führte beim BWP für GS und WS bei hoher Qualität zu genaueren Resultaten. Bei realen Bedingungen erwies sich aber der SPM-Standardwert im Mittel als praktikabler.

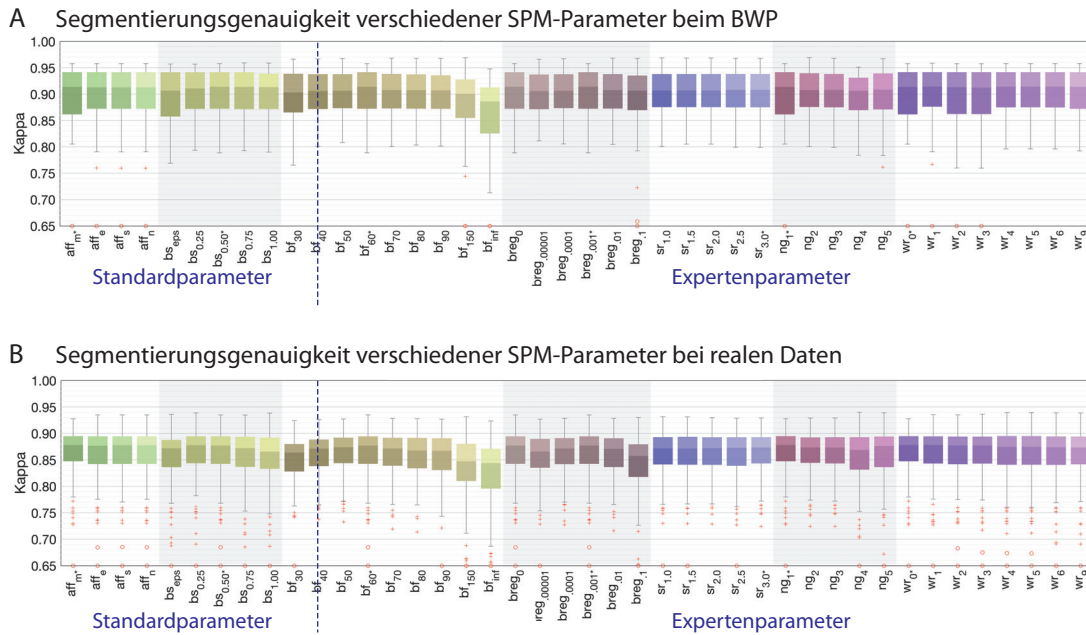


Abbildung 5.18: SPM-Parametervergleich bei synthetischen (A) und realen Daten (B) mit detaillierter Beschreibung im Fließtext.

Bei der Modifikation des *warpreg*-Parameter vom Standardwert konnten weder systematische Effekte noch günstigere Parameter ermittelt werden, sodass dieser nur noch für Experten zugänglich ist. Das *cleanup* führt zu einer deutlichen Verbesserung der Segmentierung. Der *smoothness* Parameter ist für nicht MRT-Daten gedacht und ein Test wies eine lineare Verschlechterung mit zunehmender Filtergröße auf, sodass dieser Parameter nicht in die CAT-GUI übernommen wurde.

### CAT-Parameter

Die stetige Entwicklung von CAT führte zu einer wachsenden Anzahl von Parametern, die oftmals bereits als Hauptparameter wie *biasstr* zusammengefasst wurden. Der *APP*-Parameter erlaubt den Zugriff auf verschiedene Vorverarbeitungs-methoden, die sich in einer stabileren Oberflächen- und Dickebestimmung zeigten (Abbildung 5.19 A). Der *LAS*-Parameter ermöglicht die Anpassung der Stärke der LAS-Korrektur. Da das BWP keine Änderungen der GS simuliert, konnte hier nur die Stabilität belegt werden. Unter realen Bedingungen war hingegen eine deutliche Verbesserung zu beobachten, die bei 0,5 ihr Optimum erreichte. Sowohl beim BWP als auch bei realen Daten lag der Idealfall von GCUT bei der angestrebten 0,5er Marke, während ein Wert von 1,0 in den meisten Fällen zu aggressiv war und schwächere Werte gerade bei BWP nicht genug Gewebe entfernten. Zur Entfernung

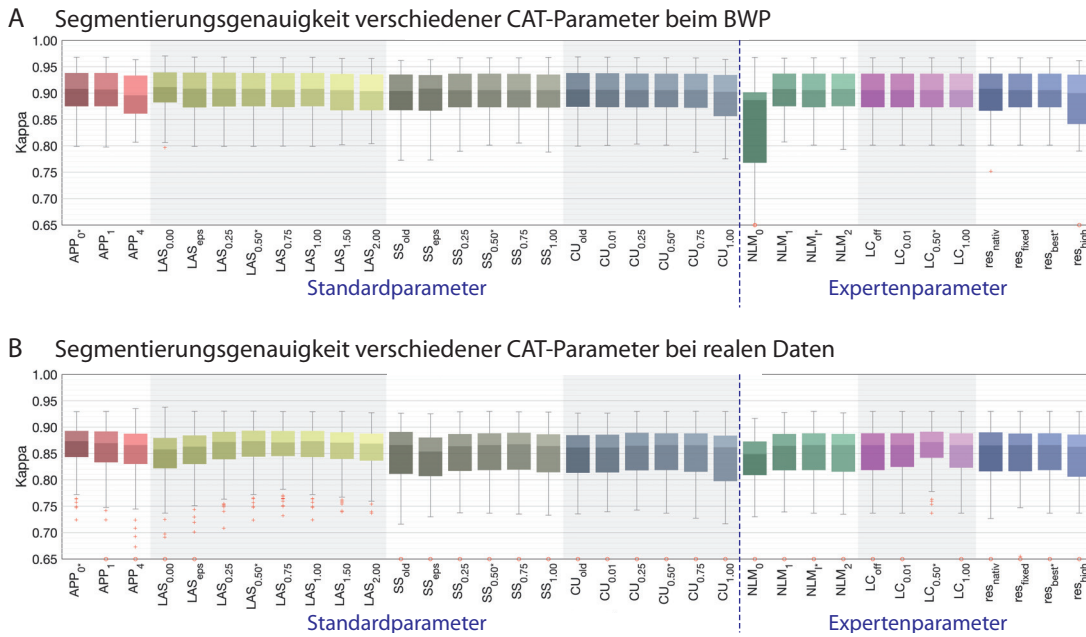


Abbildung 5.19: CAT-Parametervergleich bei synthetischen (A) und realen Daten (B) mit detaillierter Beschreibung im Fließtext.

kleinerer Strukturen wurde in SPM das *Cleanup*-Verfahren eingeführt, dessen Erweiterung in CAT über den *cleanupstr*-Parameter kontrolliert wird. Das neue Verfahren wies im Mittel eine leichte Verbesserung im Vergleich zum Vorgänger auf, die allerdings geringer als beim *Skull-stripping* ausfiel. Die Korrektur von Bildrauschen durch den NLM-Filter sorgte bereits in VBM8 für eine deutliche Verbesserung. Die optimierten Varianten wiesen sowohl beim BWP als auch bei realen Daten keine Vorteile bei der Segmentierung gegenüber dem ursprünglichen Filter auf (Abbildung 5.19 B). Die Korrektur von WMHs erlaubt eine weitere Verbesserung der Gewebeklassifikation. Die finale Validierung ist allerdings noch nicht durchgeführt worden, sodass die Option aktuell nur im Expertenmodus verfügbar ist. Die Resultate bei nativer Auflösung fiel leicht schlechter als bei der *best*-Option aus, während die Fixierung auf 1 mm, wie sie z. B. bei FreeSurfer Standard ist, ähnlich gut war. Die Interpolation auf 0,5 mm führte erstaunlicherweise zu einer leichten Verschlechterung.

### 5.3.3 Registrierung

Der Vergleich zwischen Dartel und Shooting wurde anhand des Expertendatensatzes durchgeführt. Die Güte der Registrierung wird durch ein anatomisch-detailliertes Mittelbild (Abbildung 5.20) mit einer hohen Übereinstimmung der Einzelbilder beschrieben, die durch möglichst geringe, fließende Deformationen erzielt wurde



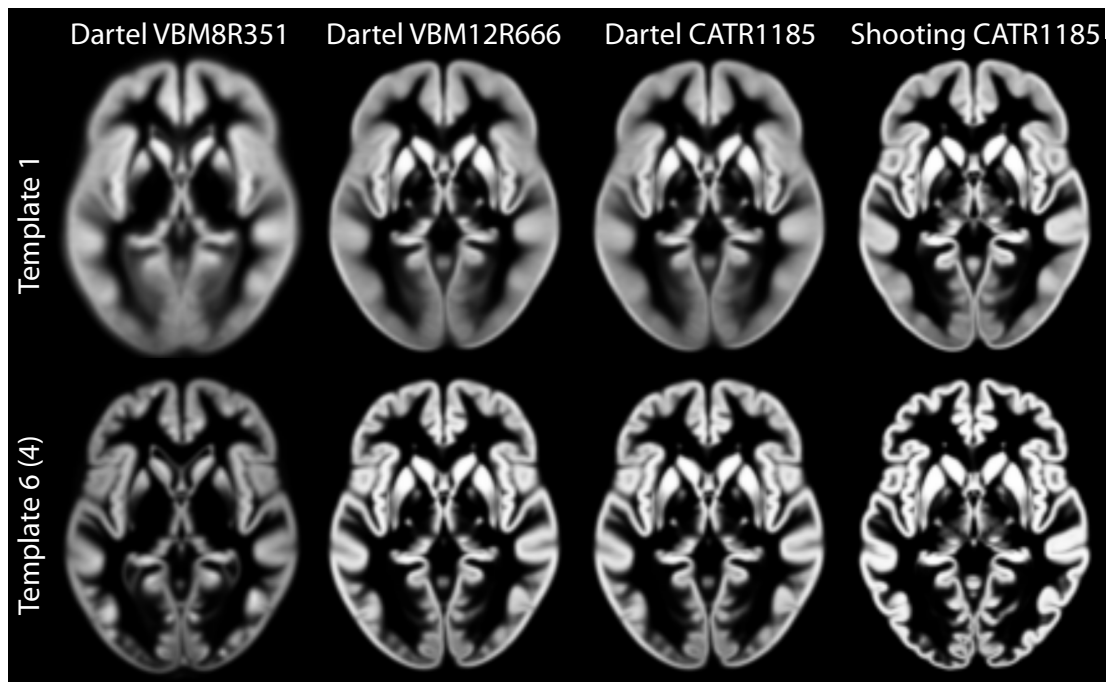


Abbildung 5.20: IXI555 Templates von VBM8, VBM12 und CAT12 die mittels Dartel bzw. Shooting erzeugt wurden. Deutlich sind die Verbesserungen der affinen Registrierung bei Template 1 zwischen R351 und R666 zu sehen. Sie zeigen sich in einer klaren Außenkante, während die helle GS-Intensität von Template 6 ein Zeichen der robusteren Segmentierung ist. Auffällig sind auch die deutlich klareren und vollständigeren Basalganglien, die vor allem vom neu entwickelten LAS-Verfahren profitieren. Die Vorzüge des Shooting-Verfahrens offenbaren sich beim ersten als auch letzten Template, die beide genauere anatomische Strukturen aufweisen.

(Abbildung 5.21). Shooting erlaubt hier ein deutlich strukturiertes Template und eine etwas höhere mittlere Übereinstimmung der Einzelscans, die durch deutlich schwächere und gleichformigere Deformationen erreicht wurden (siehe auch Ashburner u. Friston, 2011). Die in dieser Arbeit durchgeführte Optimierung erlaubte eine leichte Verbesserung bei der Templateübereinstimmung, die durch die höhere Iterationsanzahl erreicht wurde. Der wesentliche Zugewinn liegt in der geringeren Laufzeit, durch dynamische Auflösungen und Iterationskriterien (ca. Faktor 3 bei 1,5 mm). Ein weiterer Vorteil besteht darin, dass Registrierungs- und Templateauflösung nun unabhängig voneinander gewählt werden können.

#### 5.3.4 Laufzeit

Die Verarbeitungsdauer hing vor allem von der Bildauflösung und zum Teil von der individuellen Anatomie ab und lag bei ca. 15 Minuten pro Datensatz. Die insgesamt knapp 250 Testdatensätze benötigen ca. 1 Tag Rechenzeit und sind damit gut für

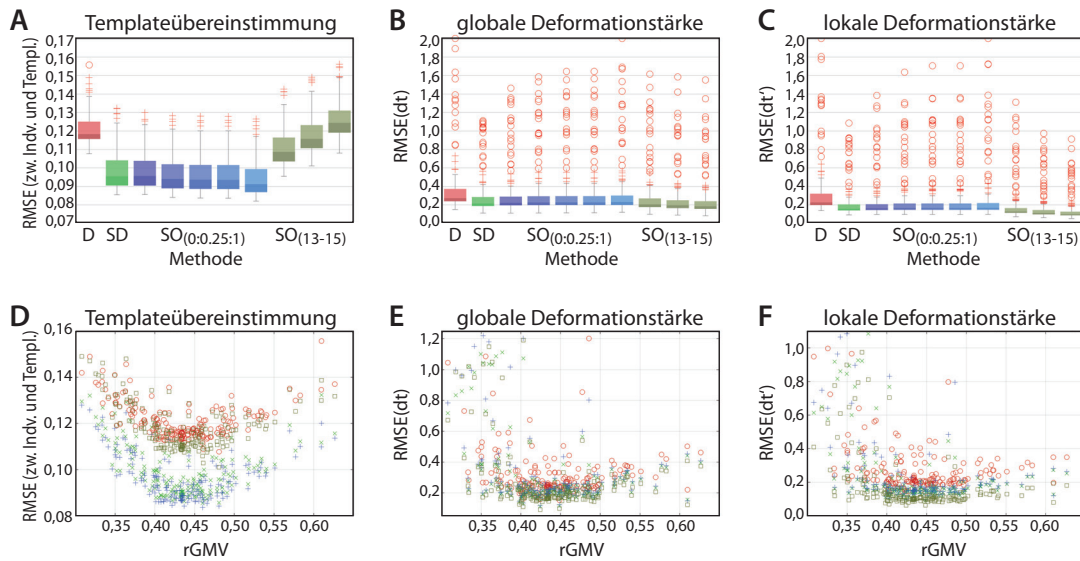


Abbildung 5.21: Die Gute der Registrierung wird durch eine möglichst hohe Übereinstimmung mit dem Template (A) bei gleichzeitig möglichst geringer Deformationsstärke (B und C) beschrieben. Shooting erlaubt zwar nur eine geringfügige Verbesserung der Übereinstimmung mit dem Template, benötigt allerdings deutlich schwächere (B) und vor allem weichere Deformationen (C), sodass Verzerrungen der individuellen Anatomie deutlich geringer ausfallen. Das optimierte Shooting (SO mit *regstr*-Wert) erlaubt eine weitere leichte Verbesserung der Registrierung bei deutlicher Reduktion des Rechenaufwandes, besonders bei hohen Templateauflösungen. Eine modifizierte Variante ( $SO_{(13-15)}$ ), die nur hochfrequente Deformationen vermeidet, erlaubt dabei eine weitere Reduktion der Deformation, die allerdings zu einer zunehmend geringeren Übereinstimmung zum Template führt. Die Teilabbildungen (D) bis (F) zeigen den Zusammenhang zwischen dem rGMV, wobei alte Gehirne (kleines rGMV) eine geringe Übereinstimmung zum Template bei gleichzeitig höherem Deformationsaufwand besitzen (rote Kreise = Dartel, grüne Kreuze = Shooting, blaue Pluszeichen = optimiertes Shooting mit *regstr* = 0,5, grungrau Vierecke = optimiertes Shooting mit *regstr* = 14).

ein Release berechenbar. Der Test verschiedener Parameter hingegen summiert sich auf über 70 Einzeltest (40 für SPM und 30 für CAT), die aufgrund der knapp einmonatigen Laufzeit nur für größere Versionssprünge eine Option darstellen.

## 5.4 Diskussion

Die Resultate konnten klar belegen, dass die neuen Teilfunktionen eine deutlich genauere und vor allem robustere Segmentierung als die Vorgangerversionen und andere Segmentierungen erlaubt (Abschnitt 5.4.1). Die in der CAT-GUI verfügbaren Parameter wurden anhand der Parametertests für die verschiedenen Nutzergruppen optimiert (Abschnitt 5.4.2) und erlauben die vielfältige Kontrolle der Teilfunktionen, die in Abschnitt 5.4.3 diskutiert werden. In Abschnitt 5.4.4 und 5.4.5 werden die Weiterentwicklungsmöglichkeiten der vo-

xelbasierten Vorverarbeitung in CAT betrachtet, wohingegen Abschnitt 5.4.6 allgemeine Verbesserungsvorschläge von Validierungsmethoden aufzeigt.

### 5.4.1 Methoden- und Versionsvergleich

Der Vergleich verschiedener Verfahren und Releases durch simulierte und reale Daten erlaubt eine umfassende Beurteilung der Verfahren. Während das BWP oft nur geringfügige Unterschiede aufwies, zeigten die Realdaten ein deutlich breiteres Spektrum an Resultaten. So sind die Verbesserung von SPM8 zu SPM12 und zwischen VBM8 und CAT bei realen Daten offensichtlich, beim BWP hingegen nur marginal. Weiterhin zeigte sich, dass nicht jedes Release automatisch eine Verbesserung darstellt und aufwendige und vielfältige Prüfungen erforderlich sind. Die Schwankungen waren im Mittel zwar gering, dennoch wiesen einzelne Bilder deutliche Unterschiede auf. Die Auswertung anhand der Box-Whisker-Diagramme (engl. *boxplots*) bestätigte den allgemeinen Trend. Dabei zeigte sich auch, dass extrem robuste Verfahren durch die Inklusion von Ausreißern mit schwierigen Eigenschaften sich im Mittel leicht verschlechtern.

### 5.4.2 Parametervergleich

Der Vergleich verschiedener Parameter war mit einem erheblichen Aufwand verbunden, obwohl hier kaum auf Wechselwirkungen eingegangen wurde. Die Nutzung von Parametern erlaubt die Anpassung durch Nutzer an spezifische Daten und ist daher in der Forschung weit verbreitet. Was für Einzelverfahren durchaus sinnvoll ist, wird bei komplexen Verarbeitungsketten zunehmend problematischer. Es ist daher wichtig, dass die Wirkung der Parameter nicht nur auf theoretischen Aspekten beruht, sondern auch praktisch evaluiert wurde. Parameter mit geringen oder unsystematischen Auswirkungen sollten daher nur für Experten verfügbar sein. Zur Gliederung wurden in CAT daher verschiedene Nutzergruppen und vereinfachte Parameter eingeführt.

### 5.4.3 Auswertung der Teilverfahren

In diesem Abschnitt sollen der Erfolg der Optimierungen der Teilverfahren von CAT und zukünftige Entwicklungsmöglichkeiten diskutiert werden.

**Rauschkorrektur:** Die verfeinerte Rauschkorrektur wies bezüglich der Segmentierungseigenschaften kaum nennenswerte Vorteile für die Segmentierung auf, der Nutzen konnte aber in der Analyse der normalisierten Intensitätswerte durch voxelbasierte

Quantifizierung (VBQ) liegen (Draganski u. a., 2011). Weiterhin erlaubt das Kappa-maß und die Expertensegmentierung nicht die Berücksichtigung von PVE-Werten, sodass hier durch die Nutzung des RMSE und eine semi-automatische Aufarbeitung der Expertensegmentierung durch einen modifizierten AMAP-Ansatz denkbar wäre. Potential liegt zwar in der gezielten Detektion und Korrektur von Bewegungsartefakten, die Schwierigkeit liegt allerdings in der Vielfalt der Störungen und dem Zugang zu geeigneten Testdaten. Eine weitere denkbare Erweiterung stellen multimodale und longitudinale Filterkonzepte dar.

**Interpolation:** Die Vorteile einer Interpolation bei ungünstigen Voxeligenschaften zeigt sich deutlich bei den (wenigen) betroffenen Bildern. Die interne Nutzung einer deutlich höheren Auflösung wie 0,5 mm zeigte hingegen keinerlei Vorteile, sondern führte sogar zu einer leichten Verschlechterung. Die Nutzung einer fixen Auflösung von 1 mm wies kaum Nachteile auf. Hierbei ist zu berücksichtigen, dass die Rauschkorrektur vor der Interpolation erfolgen muss, da sonst der NLM-Filter nicht korrekt funktioniert. Die rechenintensive Möglichkeit einer optimierten Interpolation mittels NLM-Verfahren konnte in Einzelfällen weitere Vorteile bei deutlich höheren Schichtdicken bringen (Manjón u. a., 2010).

**APP:** Gerade bei starken Inhomogenitäten konnten deutliche Verbesserungen erzielt werden, die sich vor allem lokal bei der Oberflächenrekonstruktion und Dickebestimmung zeigten. Die Entwicklung von *rough* ist dabei am weitesten fortgeschritten und am stabilsten, während die theoretischen Vorteile von *rough (new)* und *fine (new)* praktisch noch nicht erreicht werden konnten. Da es in Einzelfällen zu deutlichen Fehlern kam, stehen beide Varianten bisher nur Experten zur Verfügung. Die alleinige, iterative Nutzung der SPM-Segmentierung durch die *light*-Option erlaubte eine bessere *affine* Registrierung. Die Korrektur reichte allerdings nicht, um besonders starke Inhomogenitäten im Rahmen der Gesamtverarbeitung ausreichend gut zu reduzieren. Hier stellt die *heavy*-Option eine Erweiterung des *light*-Ansatzes um einen dem *rough* ähnlichen Verfahren dar.

Insgesamt zeigte sich, dass die *affine* Registrierung enorme Auswirkungen auf die restliche Verarbeitung besitzt. Besonders Fälle mit partieller Vorverarbeitung verletzen ggf. Modellannahmen, die entsprechend behandelt werden müssen. So zeigten sich Probleme bei der Anonymisierung durch *Skull-stripping* oder Defacing<sup>6</sup> und bei speziellen Hintergründen, wie bei MP2Rage-, MT- und R1-Protokollen (Marques u. a., 2010; Weiskopf u. a., 2013). Da die Auswirkungen besonders deutlich anhand der lokalen kortikalen Dicke sichtbar sind, konnten diese für zukünftige Validierungen

---

<sup>6</sup> Entfernen des Gesichtsbereichs im MRT-Bild durch Ersetzen mit Nullen oder NaNs.

oder Korrekturen genutzt werden. So sind starke Dickereduktionen nahe des Schädels meist auf unkorrigierte Inhomogenitäten oder damit verbundene *Skull-stripping*-Fehler zurückzuführen.

**SPM-Vorverarbeitung:** Bei erfolgreicher Initialisierung verhält sich SPM12 extrem robust. Die Parameter zur Biaskorrektur *biasreg*, *biasfwhm* und *biasstr* zeigten das erwartete Verhalten. Eine automatische Schätzung der Biasfeldstärke konnte eine weitere Verbesserung darstellen. Der *warpreg*-Parameter zur Steuerung der nichtlinearen Registrierung innerhalb der *Unified Segmentation* (Ashburner u. Friston, 2005) erwies sich, in Bezug auf die Segmentierung, als schwer vorhersagbar und ist somit Experten vorbehalten. Bei der Anzahl der Gaußkurven (*ngaus*-Parameter) erwies sich die SPM-StandardEinstellung als Optimum, wobei zusätzliche GS- und WS-Klassen in einigen Fällen Vorteile erbrachten, die allerdings keinen speziellen Bildeigenschaften zugeordnet werden konnten, sodass auch dieser Parameter nur für Experten verfügbar ist.

**LAS:** Die Bildoptimierung durch LAS erlaubte bei realen Daten einen erheblichen Qualitätssprung, der sich vor allem bei geringer Datenqualität zeigte, während leichte Einbußen nur beim BWP zu entdecken waren. Die Intensitätsnormalisierung unterstützt ggf. auch bei regularen Protokollen eine VBQ-Auswertung (Draganski u. a., 2011).

**Skull-Stripping und Cleanup:** Das *Skull-stripping* war eines der ersten Verfahren, das bereits in VBM8R442 eingeflossen ist. Gerade die korrekte Segmentierung von CSF und die Handhabung von Blutgefäßen erfordern noch weitere Verbesserungen gerade bei hochaufgelösten MRTs. Die Nutzung anderer Modalitäten wie  $T_2$  und PD konnte eine Verbesserung der CSF-Segmentierung erlauben, falls eine ähnliche Datenqualität wie bei  $T_1$  gewährleistet wird (Mendrik u. a., 2015).

**Partitionierung:** Die regionale Klassifikation von Strukturen erfüllt die nötigen Voraussetzungen für die Oberflächenrekonstruktion und erlaubt es schwere Störungen durch WMHs und Blutgefäße zu vermeiden (Dahnke u. a., 2014). Das Potenzial der Analyse von WMHs wurde auch in anderen Arbeiten umfassend belegt (Admiraal-Behloul u. a., 2005; Debette u. Markus, 2010; Gibson u. a., 2010; Habes u. a., 2016; Holland u. a., 2008; Ithapu u. a., 2014; Levy-Cooperman u. a., 2008; Maillard u. a., 2008; Raz u. a., 2012; Wu u. a., 2006) und sollte daher bei der Weiterentwicklung der CAT-Segmentierung starker berücksichtigt werden.

**Registrierung:** Der Vergleich von Dartel und Shooting konnte die qualitativen Vorzüge des (optimierten) Shooting anhand einer höheren Übereinstimmung bei gleichzeitig geringerer Deformationsstärke demonstrieren. Der optimierte Ansatz konnte weiterhin die deutlich höhere Laufzeit von Shooting auf ein ähnliches Ni-

veau wie bei [Dartel](#) senken. Weitere Verbesserungen lassen sich ggf. durch Nutzung höherer Auflösungen erzielen, bei denen der hier vorgestellte optimierte Ansatz die Grundlage für einen vertretbaren Rechenaufwand darstellt. Neben der Berechnungsauflösung der Deformation wäre auch der Einfluss der Ausgabeauflösung interessant. Die heute üblichen 1,5 mm scheinen aber ein guter Kompromiss von Genauigkeit und Speicherbedarf zu sein, vor allem da die Daten im Allgemeinen noch mit 4 bis 8 mm gefiltert werden. Weitere Tests bezüglich der Abhängigkeit des [Templates](#) bezüglich des Altersverlauf oder zwischen Gruppen sind naheliegend. Auch die Kombination mit oberflächenbasierten Registrierungsverfahren ist erstrebenswert, da die volumenbasierten Ansätze eine räumlich zu lokale Sicht aufweisen und bspw. zwei Gyri zu einem vereinen, indem sie beide zusammenstauen (mit einem minimalen Spalt in der Mitte) anstatt den Sulcus zwischen ihnen herauszuschieben.

#### 5.4.4 Weiterentwicklung der Segmentierung

Die bisherigen Tests haben gezeigt, dass vor allem die Erfassung und Korrektur von altersbedingten [WMHs](#) und deren umfassende Validierung die wohl wichtigste Weiterentwicklung darstellen dürfte. Die dabei gewonnenen Informationen sind für [Registrierung](#), [Oberflächenrekonstruktion](#) und letztendliche strukturelle Analyse essentiell ([Dahnke u. a., 2014](#)). Neben altersbedingten [WMHs](#) wäre auch die Klassifikation von ähnlichen strukturellen Störungen naheliegend, wie sie durch [Multiple Sklerose \(MS\)](#)-Läsionen und [GS-Heterogenität](#) gegeben sind. Die Bestimmung sollte sowohl uni- als auch multimodal angestrebt werden und setzt entsprechende Testdatenbanken voraus. Auch die Erkennung von Hirntumoren und Läsionen wäre ein denkbare Ziel, ist aber durch die anatomische Varianz, verschiedene Protokolle und Kontrastmittelgabe besonders anspruchsvoll. Neben [WMHs](#) können vor allem stark kontrastierte Blutgefäße zu schweren Problemen bei der Dickenbestimmung führen und sollten bei [CAT](#) möglichst in der [VBM](#) Verarbeitung erfasst und korrigiert werden. Gerade bei hochaufgelösten Scans zeigen sich neue Anforderungen, wie bei der Korrektur von Hirnhäuten und Blutgefäßen, aber auch neue Möglichkeiten in der Erfassung feiner anatomischer Strukturen, wie kleinen Läsionen, der [Laminastruktur](#) des Kortex, Hirnkernen und Teilstrukturen der subkortikalen Kerne, der vollen Struktur des [Hippocampus](#) oder des [Kleinhirns](#) (siehe [Abbildung 2.20](#) auf Seite 27). Eine wesentliche Voraussetzung wäre die Erweiterung der [Goldstandard-Segmentierung](#) und ggf. semi-automatische Klassifikation vollständiger Volumen mit manuellen Korrekturen. Dennoch hat die Segmentierung

bereits ein hohes Maß an Genauigkeit erlangt und erfordert sensitivere Validierungsmethoden, wie sie ggf. durch oberflächenbasierte Techniken gegeben sein konnten. Neben der Verbesserung der Verarbeitungsgenauigkeit und -stabilität, wäre die Optimierung von Laufzeit- und Speicherbedarf erstrebenswert.

### 5.4.5 Verarbeitungskontrollparameter und Verarbeitungsqualitätsmaße

Das Hauptaugenmerk der meisten Nutzer liegt bei den Segmentierungsergebnissen von *CSF*, *GS* und *WS*, während die Teilverfahren und Interaktion meist nur für sehr spezielle Fragestellungen oder zur Fehlerdiagnose relevant sind. Durch die zunehmende Komplexität der Vorverarbeitung und die größere Anzahl an Datensätzen wird es sowohl für Nutzer als auch Entwickler zunehmend schwieriger, mögliche Probleme bei speziellen *MRT*-Datensätzen zu identifizieren. Es wäre daher sinnvoll, wenn die Verfahren neben den Resultaten auch Diagnosewerte mitliefern, die Rückschlüsse auf den Erfolg der Verarbeitung zulassen. Die Segmentierungsqualität wird wesentlich durch die Bildqualität beeinflusst, deren Abschätzung im Kapitel 6 vorgestellt wird.

### 5.4.6 Verbesserung des Validerungskonzepts

Die Erweiterung der realen Testdaten im Bereich der Segmentierung und die Ausweitung auf andere Gebiete (Oberflächen und Dickebestimmung) waren somit essentielle Ziele für die Weiterentwicklung von *CAT*, da besonders die oberflächenbasierte Verarbeitung Fehler deutlich aufzeigen kann (Rosen u. a., 2018). Für die Segmentierung wäre die Erweiterung um weitere Gewebeklassen denkbar, wie Schädel, Muskelgewebe und Blutgefäße. Auch wäre eine schrittweise Erweiterung der Datenbank, um weitere Protokolle (*PD*, *T<sub>2</sub>*, *MT*, *R1*) vor allem neuer hochauflösender Sequenzen wünschenswert. Neben diesem allgemeinen Test waren spezielle Testgruppen für Alter, verschiedene Krankheiten oder Protokolle sinnvoll, um mögliche Seiteneffekte abschätzen oder manuelle, bzw. automatische Parameteranpassungen definieren zu können. Ein weiterer wichtiger Schritt für genauere Aussagen wäre die Nutzung einer *PVE*-basierten semi-automatischen Segmentierung, die durch Einzeichnen in höherer Auflösung und anschließende Auflösungsreduktion erfolgen konnte. Eine weitere Möglichkeit besteht darin die manuelle Segmentierung als stark gewichteten Input für eine unabhängige *PVE*-Segmentierung

zu nutzen. Neben der Nutzung von Einzelbildern, bietet sich die Nutzung der Test-Retest-Analyse an, bei der ein Vergleich zum Mittelbild erfolgt und die Aussagen über die Stabilität der Verarbeitung und verschiedener Protokolle zulässt (Evans u. Group, 2006; Thyreau u. a., 2013). Zur Abschätzung der Genauigkeit der Verarbeitung ist zwar auch hier eine Goldstandard-Segmentierung erforderlich, die allerdings auch bei den Ausgangsbildern verwendet werden kann.

Mit zunehmend größerer Testdatenbank erhöht sich der Testaufwand stetig, so dass die Definition spezieller Testgruppen für schnelle Teiltests sinnvoll wäre. Die Priorität kann anhand der demographischen Parametern (Alter), anatomischer Eigenschaften (Volumina), Erkrankungen (MS, Läsionen, Tumore), Protokolleigenschaften (Gewichtung und Bildqualität), Vorverarbeitung (Anonymisierung) und basierend auf den bisherigen Abweichungen zwischen Methoden, Revisionen und Parametern definiert werden. Im Idealfall sollte ein mehrstufiges, standardisiertes, öffentlich verfügbares Testdesign zur Prüfung der Verfahren vorliegen (Klein u. a., 2010; Klein u. Tourville, 2012; Shattuck u. a., 2009). Das BWP und die SVE liefern hier bereits gute Ansätze, die weiterentwickelt werden sollten. Beim BWP waren mehr anatomische Details und aktuelle Protokolleigenschaften essentiell (Mendrik u. a., 2015; Shattuck u. a., 2009; Vovk u. a., 2007).

## 5.5 Zusammenfassung

Anhand der künstlichen und realen MRT-Datensätze konnte gezeigt werden, dass durch die neuen, zusätzliche integrierten Verfahren eine Verbesserung der Segmentierungsgenauigkeit und -stabilität erreicht werden konnte. Erst die Kombination von simulierten und realen Daten erlaubte dabei das gezielte Beheben von Schwachstellen und die Optimierung von Parametern. Dabei zeigte sich, dass bereits kleine Änderungen zu erheblichen Problemen bei vereinzelt Datensätzen mit besonderen Eigenschaften führten. Eine gezielte Erweiterung des Testkonzepts um zusätzliche Gewebeklassen, Schichten und weitere Scans ist daher wünschenswert. Auch die Weiterentwicklung des BWP mit realistischeren und detaillierteren anatomischen Eigenschaften und aktuellen Protokollen wäre dringend erforderlich. Bei der Weiterentwicklung der Segmentierung stellt die exakte Klassifikation von WMHs und Blutgefäßen inklusive Validierung den wohl wichtigsten Schritt dar. Weiterhin wäre die verstärkte Erfassung und Auswertung von Iterations- und Konvergenzkriterien zur Abschätzung der Verarbeitungsqualität und Systemdiagnose sinnvoll.



# Kapitel 6

## Qualitätssicherung

Genauigkeit und Stabilität der Datenvorverarbeitung hängen stark von der Qualität des Inputs ab (Ashburner u. Friston, 2000; Collins u. a., 1998). Besonders multizentrische Studien und *Data-Sharing*-Initiativen müssen, aufgrund verschiedener Scanner, MRT-Protokolle und Aufnahmeroutinen, Daten mit unterschiedlichen Bildeigenschaften kombinieren (Koller, 2006; Poldrack u. Gorgolewski, 2014; Poline u. a., 2012; Van Horn u. Toga, 2009). Großprojekte wie ADNI oder NIHNBD nutzen daher eine strikte Qualitätssicherung (QS) zur Gewährleistung von Projekt- und Datenstandards. Da die QS ein vielfältiger, zeit- und kostenintensiver Prozess ist (Koller, 2006), überschreitet er oft die Möglichkeiten kleinerer Projekte und *Data-Sharing*-Initiativen. In diesem Kapitel wird dazu eine leicht anwendbare retrospektive QS vorgestellt, die basierend auf einer Segmentierung die Qualität der  $T_1$ -Bilder bewertet. Die vorgestellten Qualitätsratings (QRs) werden anhand von synthetischen und realen MRT-Bildern validiert. Anschließend wird die praktische Anwendung anhand verschiedener öffentlicher Großprojekte demonstriert und diskutiert.

### 6.1 Einleitung

In den letzten Jahren nahm die Bedeutung von multizentrischen Studien und Projekten mit gemeinsamer Datennutzung (engl. *Data-Sharing*) systematisch zu (Poldrack u. Gorgolewski, 2014; Poline u. a., 2012; Van Horn u. Toga, 2009). Die Kooperation verschiedener Zentren erlaubt durch größere Kohorten eine Verbesserung der statistischen Aussagekraft und eine vollständigere Abdeckung der Heterogenität der Bevölkerung. Besonders bei seltenen Erkrankungen ermöglicht

oft erst die Kooperation mehrerer Zentren das Erreichen adäquater Fallzahlen. Das allgemeine Ziel multizentrischer Studien ist dabei die Detektion möglichst unverfälschter Effekte. Dennoch sind signifikante Unterschiede durch Scannerhardware (Han u. a., 2006; Kruggel u. a., 2010), Scannersoftware (Shuter u. a., 2008), Arbeitsprozesse (Koller, 2006), Forschungsschwerpunkte (wie fMRT- oder sMRT-Focus Poldrack u. Gorgolewski, 2014; Poline u. a., 2012), Vorverarbeitung und Datenanalyse zu erwarten (Boesen u. a., 2004; Klein u. a., 2009). Die Aufgabe der QS in der neurowissenschaftlichen Bildgebung ist es, die Reproduzierbarkeit, Konsistenz, Sensitivität und Spezifität der Daten zu erhöhen, um damit genaue und stabile Analysen zu gewährleisten (Evans u. Group, 2006; Jack Jr. u. a., 2008; Koller, 2006; Schnack u. a., 2004). Die Harmonisierung, Standardisierung und Optimierung von Datenmanagement, Arbeitsprozessen, Bildprotokollen und Bildeigenschaften soll dabei die Varianz innerhalb und zwischen Zentren minimieren. QS ist ein zeitaufwendiger und somit kostenintensiver Prozess und muss mit Bedacht eingesetzt werden (Koller, 2006). Andererseits kann sie helfen, Kosten durch frühzeitige Korrekturen und Optimierungen zu reduzieren. Die QS von MRT-Projekten hängt primär von deren Struktur ab. *Top-down*-organisierte Projekte mit starker Dachorganisation, wie ADNI oder NIHNBD, können eine prospektive QS mit spezifischen Arbeits- und MRT-Protokollen nutzen, um Bildparameter von Anfang an weitestgehend anzugleichen (Abbildung 6.1; Evans u. Group, 2006; Jack Jr. u. a., 2008; Ollivro u. a., 2011) und den Gesamtprozess durch spezielle Verwaltungsprogramme unterstützen (Bockholt, 2010; Das u. a., 2011; Marcus u. a., 2007a; Van Horn u. Toga, 2009). *Bottom-up*-organisierte Projekte, wie *Data-Sharing*-Initiativen oder Metastudien<sup>1</sup>, müssen hingegen eine Vielzahl unterschiedlicher Protokolle und Bildeigenschaften durch retrospektive Analysen absichern. Die prospektive QS mit physischen MRT-Phantomen erlaubt eine umfassende Diagnose verschiedener Parameter (Davids u. a., 2014; Evans u. Group, 2006; Gunter u. a., 2009; Ihalainen u. a., 2011, 2004; Jack Jr. u. a., 2008; Kruger, 2000; Lerski u. De Certaines, 1993; Ollivro u. a., 2011) und kann durch Test-Retest-Tests realer Personen ergänzt werden (Schnack u. a., 2004; Shuter u. a., 2008). Die prospektive QS erlaubt allerdings keine Rückschlüsse auf scan-spezifische Störungen, wie Bewegungsartefakte, und erfordert somit auch eine retrospektive Auswertung (Anderson u. a., 2012; Evans u. Group, 2006; Jack Jr. u. a., 2008; Mortamet u. a., 2009; Reuter u. a., 2015). Bei der (manuellen) retrospektiven QS wird jedes Bild (visuell) auf Bildstörungen geprüft und ggf. von der

---

<sup>1</sup> Studien die mehrere MRT-Datenbanken nutzen, wie bspw. (Fjell u. a., 2009b; Tustison u. a., 2014; Wilke, 2018; Ziegler u. a., 2014)

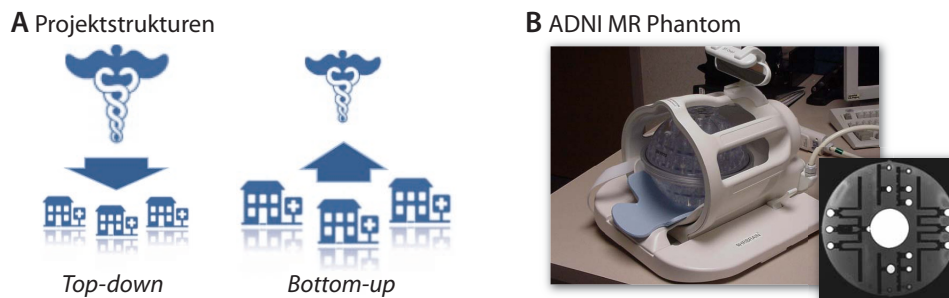
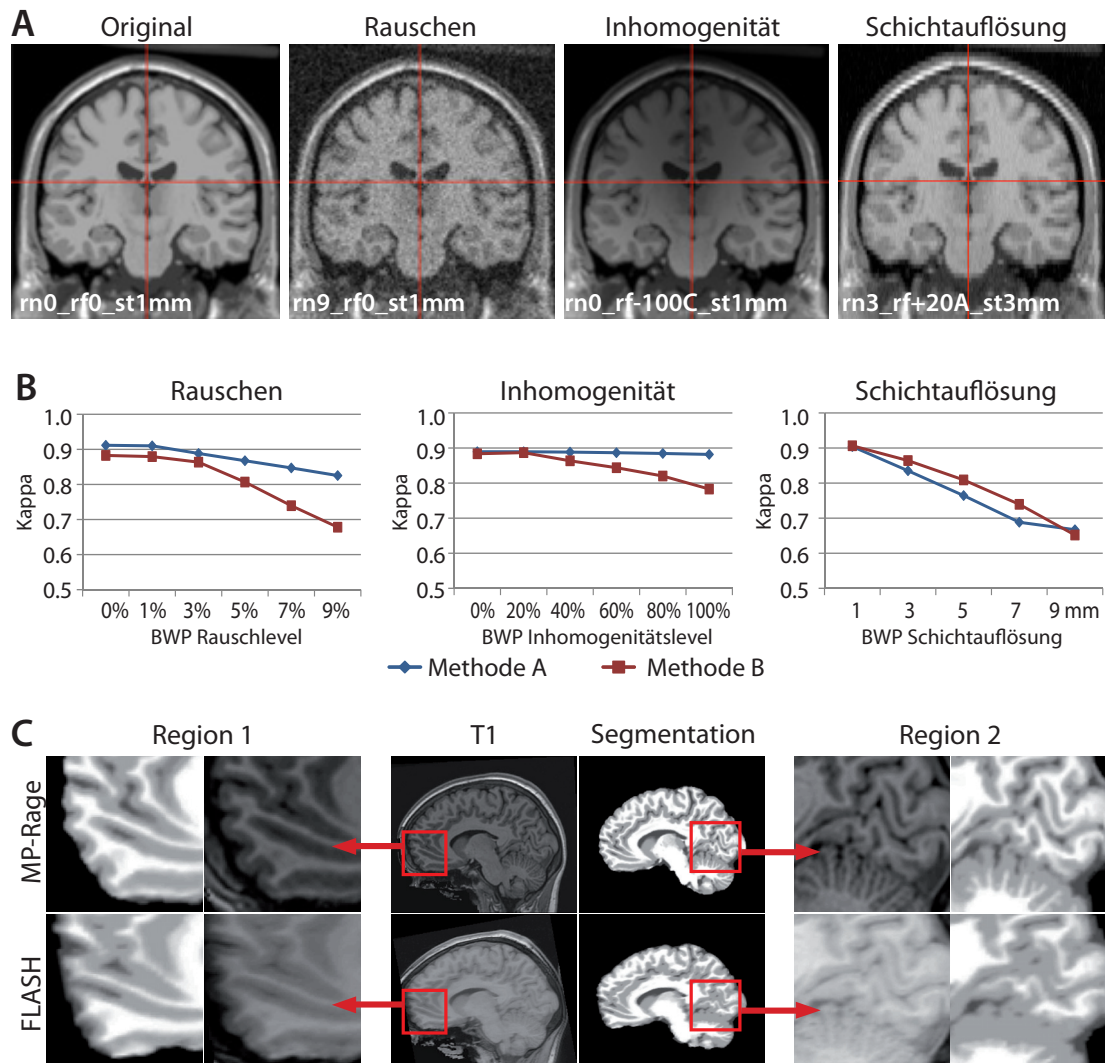


Abbildung 6.1: Multizentrische Projekte sind entweder durch einen zentralen Träger mit entsprechender Weisungsgewalt organisiert (*top-down*) oder stellen den Zusammenschluss mehrerer autonomer Zentren dar, die ihre oftmals bereits gewonnenen Daten teilen wollen (*Data-Sharing; bottom-up*). *Top-down*-organisierte Projekte erlauben eine prospektive QS mit optimierten Protokollen und physischen MRT-Phantomen (B; Jack Jr. u. a., 2008), während *bottom-up*-organisierte Projekte eine retrospektive QS erfordern. Aufgrund ihrer Datenmenge bieten *Data-Sharing*-Projekte ein immenses bisher kaum genutztes Potenzial im Rahmen des Maschinenlernen und bei *big-data* Analysen (Poline u. a., 2012).

Weiterverarbeitung ausgeschlossen (Evans u. Group, 2006; Jack Jr. u. a., 2008). Da die manuelle Prüfung zeitaufwendig, projektspezifisch und subjektiv ist, wurden in Mortamet u. a. (2009) zwei Qualitätsmaße vorgestellt, die den Anteil von Störungen im Bildhintergrund messen. Beide Maße wurden gegen das ADNI-Expertenrating als Goldstandard erfolgreich evaluiert. Durch die Anpassung an das ADNI-Protokoll, können sie allerdings nicht auf beliebige Daten angewandt werden. Ähnliche Ansätze wurden auch für fMRT-(Christodoulou u. a., 2013; Friedman u. Glover, 2006; Stöcker u. a., 2005) und dMRT-Daten vorgestellt (Belli u. a., 2016; Farzinfar u. a., 2013; Hasan, 2007; Hasan u. a., 2013, 2014,?; Heemskerk u. a., 2013; Li u. a., 2013; Roalf u. a., 2016; Yendiki u. a., 2014).

Der systematische Zusammenhang zwischen Bildqualität und Vorverarbeitung kann gut anhand von simulierten Daten, wie dem BWP (Aubert-Broche u. a., 2006a,b; Collins u. a., 1998), bestimmt werden (Abbildung 6.2 A und 6.2 B). Starkes Rauschen, Inhomogenitäten oder schlechtere Auflösungen wirken sich unmittelbar auf die Vorverarbeitungsgenauigkeit aus, wie hier anhand der Gewebeklassifikation demonstriert (Abbildung 6.2 B und 6.2 C). Dabei können selbst leichte lokale Störungen zu systematischen Fehlern führen, die sich auf die Datenanalyse auswirken können (Reuter u. a., 2015). Bisherige automatische QsS ermitteln oft nur Bildrauschen, beschränken sich auf binäre Aussagen (akzeptabel/inakzeptabel), sind für spezielle  $T_1$ -Protokolle optimiert oder wurden nur anhand weniger Daten evaluiert. Im Folgenden wird daher eine vollautomatische retrospektive QS vorgestellt, die eine optimierte Gewebeklassifikation nutzt. Sie erlaubt eine transparente quantitative Bewertung der Einzelbilder und damit die Erkennung von Ausreißern, um mögli-

che Wechselwirkungen von Bildqualität und Untersuchungsvariablen zu erfassen. Dazu werden verschiedene Qualitätsmaße (QMs) vorgestellt und anhand von simulierten und realen Daten unter vielfältigen Bedingungen validiert, um mögliche Seiteneffekte ausschließen zu können. Zur Vereinfachung und Praktikabilität wurden alle QMs als Qualitätsratings (QRs) skaliert und in einem finalen Maß IQR (engl. *image quality rating*) zusammengefasst.



**Abbildung 6.2:** Bildeigenschaften wie Auflösung, Kontrast und Bildstörungen bestimmen wesentlich die Genauigkeit der Datenverarbeitung und können anhand des BWP studiert werden (A). Zunehmende Bildstörungen führen dabei zu einer systematischen Abnahme der Gewebeklassifikationsgenauigkeit, die durch Cohen's Kappa beschrieben werden kann (B; Ashburner u. Friston, 2000; Cohen, 1960). Auch bei realen Daten kann dieses Verhalten beobachtet werden, wie hier anhand zweier Scans des ALVIN-Datensatzes (Kempton u. a., 2011) zu erkennen ist (C). Dabei weist das FLASH-Protokoll gegenüber dem MPRAGE-Protokoll in Region 1 Segmentierungsfehler auf, die von einer starken frontalen Inhomogenität herrühren, während in Region 2 besonders der geringere Detailgrad auffällig ist.

## 6.2 Vorverarbeitungsbasierte Qualitätsmaße

Um die Qualität von Bildern vollständiger und allgemeiner als bisher erfassen zu können, werden in diesem Abschnitt spezielle Techniken zur Bestimmung, Skalierung und Zusammenfassung von hoch- und tieffrequenten Bildstörungen und der Bildauflosung beschrieben. Anschließend werden die zur Validierung und Evaluation genutzten Daten vorgestellt.

### 6.2.1 Hintergrund

Das Hauptziel dieses Teilprojekts lag in der Entwicklung objektiver QRs, die Anwendern bei der Detektion problematischer MRT-Bilder unterstützen. Um die Maße intuitiv zugänglich zu machen, wurde eine Qualitätsskala definiert, die verschiedene internationale Bewertungssysteme abdeckt und prozentuale, kontinuierliche und nominative (alpha)numerische Notenskalen mit leichten Nuancen + und - umfasst. Um Verwechslungen zu anderen Prozentangaben und Werten zu vermeiden und Punktdifferenzen korrekt angeben zu können, werden die prozentualen Notenwerte mit Notenpunkten ( $100 \text{ rps} = 100 \%$ , engl. *rating points*) ausgezeichnet. Eine lineare Skalierung wurde gewählt, um harte Schritte reiner nominaler Skalen zu vermeiden und gleichzeitig funktionelle Abbildungen, wie Runden, Mitteln, Skalieren, Begrenzungen oder Umrechnungen in andere (nominale) Bewertungssysteme zu ermöglichen. Die Werte sind im Bereich von 0,5 (100 rps) bis 10,5 (0 rps) definiert, wobei Werte um 1 und 2 einer (sehr) guten Benotung (Notengrad A und B) entsprechen und Werte größer als 4,5 (Notengrad E und F) problematische Bilder kennzeichnen. Die Note 1 ist per Definition für Bilder mit nahezu perfekten Eigenschaften reserviert, wohingegen Daten mit zunehmend inakzeptableren Eigenschaften mit Noten größer als 5 assoziiert werden, sodass eine Unterscheidung auch schwerer Störungen möglich ist. Typische MRT-Daten sollten im Bereich zwischen 2 und 3 verteilt sein. Die Notenskalen und die später folgende Beschreibung der QM-Skalierung anhand des BWP sind in Tabelle 6.1 dargestellt.

Alle hier vorgestellten QRs werden mit Hilfe einer vorgegebenen Segmentierung ermittelt. Die QRs wurden dabei so konzipiert, dass Unterschiede in der Bildqualität möglichst unabhängig von der Segmentierung und von personenspezifischen Parametern, wie Hirnvolumen, Demographie, und Pathologie, erfasst werden. Gute Qualitätswerte sind somit kein Garant für eine korrekte Verarbeitung, wohingegen schlechte Noten oftmals mit einer reduzierten Verarbeitungsqualität einhergehen.

*Tabelle 6.1:* Bewertungsskala: Aufgrund der Vielzahl von Notenmaßen wurden sowohl das prozentuale System, Schulnoten, als auch die angelsächsischen Notengrade mit Abstufung „+“ und „-“ eingeführt. Die Daten wurden anhand des BWP skaliert, das im Bereich der Methodvalidierung von sMRT einen Standard darstellt und die Simulation von Störungen und anderen Bildeigenschaften erlaubt. Es sei hier besonders darauf verwiesen, dass der Notengrad „Exzellent“ für außergewöhnlich hochaufgelöste störungsfreie Bilder reserviert ist, die aktuell nur mit extrem langen Aufnahmezeiten auf Hochfeldscannern erzeugt werden können (Lüsebrink u. a., 2013; Pine u. a., 2017; Winterburn u. a., 2013), während typische Forschungsdaten „nur“ ein „Gut“ erreichen und klinische Daten eher mit einem „Befriedigend“ rechnen müssen.

Bildqualitätsdefinition	Excellent			Gut			Befriedigend			Ausreichend			Kritisch			Unzureichend		
BWP Rauschen (in Prozent)	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10				15	20		
BWP Bias (in Prozent)	0	20	40	60	80	100	120	140	160	180	200				300	400		
Auflösung RES (mm)		0.5		1.0		1.5		2.0		2.5					4.0	5.5		
<b>Qualitätsbenotung</b>																		
prozentuale Benotung (rps)	100	95	90	85	80	75	70	65	60	55	50				25	0		
lineare Benotung	0.5	1	1.5	2	2.5	3	3.5	4	4.5	5	5.5				8	10.5		
nominal Benotung	1+	1	1-	2+	2	2-	3+	3	3-	4+	4	4-	5+	5	5-	6		
nominal Buchstaben (Grad)	A+	A	A-	B+	B	B-	C+	C	C-	D+	D	D-	E+	E	E-	F		
Beschreibung	Excellent			Gut			Befriedigend			Ausreichend			Kritisch			Unzureichend		

Da die Nutzung von verarbeiteten Bildern (z. B. interpoliert, rauschreduziert, inhomogenitätskorrigiert) zu Fehleinschätzungen führen können, sollten möglichst Originaldaten genutzt werden. Um systematische Einflüsse der Vorverarbeitungsverfahren abschätzen zu können, wurden vier verbreitete Segmentierungsansätze mit Standardeinstellungen genutzt: SPM8<sup>2</sup>, SPM12<sup>3</sup>, VBM8<sup>4</sup>, und CAT12<sup>5</sup>. Die SPM Segmentierungen basieren auf einem modifiziertem GMM und nutzen ein Bayes'schen Modell (Ashburner, 2007, 2009; Ashburner u. Friston, 2000, 2005). VBM8 und CAT12 sind SPM-Toolboxen, die auf einer initialen SPM-Verarbeitung aufbauen und zusätzliche Rauschkorrekturen (Cuadra u. a., 2005; Manjón u. a., 2008), eine Hirnextraktion (Dahnke u. a., 2011) und eine AMAP-Segmentierung nutzen (Rajapakse u. a., 1997).

## 6.2.2 Definition von Qualitätsmaßen

Es folgt nun die technische Definition von drei QRs zur Messung von hoch- und tiefrequenten Bildstörungen sowie der Bildauflösung. Die Notenskalierung als

<sup>2</sup> SPM8 R5236: <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/software/spm8>

<sup>3</sup> SPM12 R6225: <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/software/spm12>

<sup>4</sup> VBM8 R439: <http://dbm.neuro.uni-jena.de/vbm8>

<sup>5</sup> CAT12 R649: <http://dbm.neuro.uni-jena.de/cat12>

Qualitätsrating (QR) erfolgt durch die Funktion  $\beta^6$ :

$$QR = \beta(QM, A_{QM}, F_{QM}) = \max(0, \min(100, \frac{QM - A_{QM}}{F_{QM} - A_{QM}})) \quad (6.1)$$

wobei  $QM$  das nichtskalierte (originale) QM und  $QR$  das Notenmaß darstellen und  $A_{QM}$  den besten Notenwert (Note 1  $\sim$  Notengrad A  $\sim$  95 rps) und  $F_{QM}$  den schlechtesten regulären Notenwert (Note 5  $\sim$  Notengrad E  $\sim$  55 rps) definiert. Die Ratings sind simultan als prozentuale Skala, kontinuierliche und gerundete deutsche Notenwerte und angelsächsischer Notengrade mit Abstufungen definiert, die ineinander überführt werden können. In den folgenden Abbildungen werden daher die Notengrade zur Nutzung von Qualitätsbereichen (z. B. Grad A von 90 bis 100 rps) und die Prozentwerte für spezifische Werte genutzt, ohne dass weiter zwischen den verschiedenen Notenskalen unterschieden wird.

## Rauschen

Rauschen ist eine hochfrequente Bildstörung eines Signals  $C$ , die häufig durch das Signal-Rausch-Verhältnis (SNR, engl. *signal-to-noise ratio*) beschrieben wird:

$$\text{SNR} = \frac{\mu(C_S)}{\sigma(C_V)} \quad (6.2)$$

mit dem Mittelwert  $\mu$ , der Standardabweichung  $\sigma$ , dem Bildhintergrund  $C_V \subset C$  und dem Bildvordergrund  $C_S \subset C$ . Im Gegensatz zu den meisten traditionellen Ansätzen, empfiehlt sich die Nutzung des Bereichs der CSF und WS anstelle des Bildhintergrundes, da dieser (i) ggf. Störungen enthält, die das Gehirn nicht betreffen (Kruggel u. a., 2010), (ii) ein anderes Rauschverhalten aufweisen (Blaimer u. a., 2004; Griswold u. a., 2002; Lustig u. Pauly, 2010; Pruessmann u. Weiger, 1999) oder (iii) durch *Skull-stripping* oder *Defacing*<sup>7</sup> Routinen modifiziert wurden (Abbildung 6.3). Die Regionen der ventrikulären CSF und der WS sind hingegen von Vorteil, da sie große, homogene Bereiche beschreiben, die nur geringfügig durch den PVE, Kontrastunterschiede oder andere Strukturen gestört sind, während das Gebiet der GS stark variiert. Die alleinige Nutzung der ventrikulären CSF scheitert meist bei jungen Personen, während die exklusive Nutzung der WS

<sup>6</sup> von griech.  $\beta\alpha\theta\mu\omicron\lambda\omicron\gamma\iota\alpha$  für Benotung

<sup>7</sup> Defacing beschreibt das Löschen bzw. Entfernen des Gesichtsbereichs aus dem MRT-Bild zur Anonymisierung.

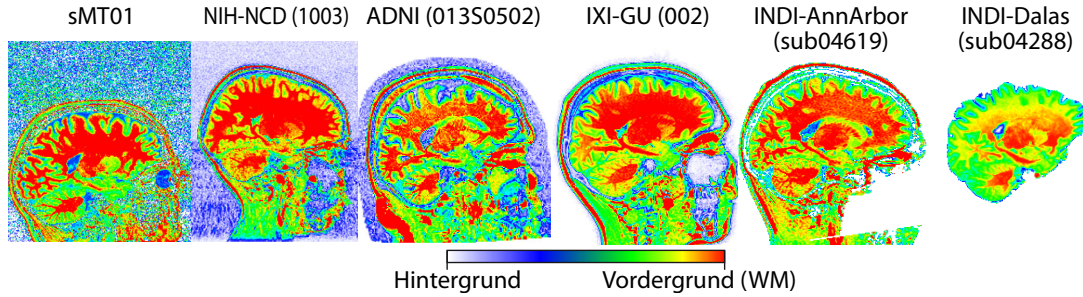


Abbildung 6.3: Der Bildhintergrund kann unterschiedlich stark vorverarbeitet sein und ist im Allgemeinen nicht zur Bestimmung von Bildstörungen geeignet. So kann er unberührt sein (sMT01, NIH-NCD, IXI-GU), aber auch partiell (ADNI, INDI-AnnArbor), bzw. vollständig fehlen (INDI-Dalas) oder von Bildstörungen betroffen sein, die nicht charakteristisch für den Rest des Bildes sind (sMT01; NIH-NCD).

durch altersspezifische Mikroläsionen<sup>8</sup> und Hyperintensitäten der WS (WMHs, engl. *white matter hyperintensities*) gestört sein kann, die eine ähnliche Struktur und Frequenz wie Rauschen oder andere Artefakte aufweisen können. Der Bereich der WS wurde auch zur Bestimmung der Signalstärke  $C_S$  verwendet, da dieser stabiler als durchschnittliche Intensität des Bildvordergrundes ist.

Um einen möglichst reinen Bereich von CSF und WS zu erhalten und Seiteneffekte von Gewebegrenzen und WS-Mikroläsionen oder WMHs zu vermeiden, wurde ein hoher Schwellenwert und eine Erosion um einen Voxel genutzt:

$$\text{WMe} = \text{erode}(C_{p0} > 2 \ 1) \quad (C_{p0} > 2 \ 9) \quad (6.3)$$

$$\text{CSFe} = \text{erode}(C_{p0} > 0 \ 1 \ C_{p0} < 1 \ 9) \quad (C_{p0} > 0 \ 9 \ C_{p0} < 1 \ 1) \quad (6.4)$$

mit  $\text{erode}$  als logischem  $\text{AND}$  oder  $\text{AND}$ ,  $\text{AND}$  als logischem  $\text{AND}$  und  $\text{AND}$ ,  $C_{p0}$  als Segmentkarte mit Bildhintergrund=0, CSF=1, GS=2, WS=3, und PVE-Zwischenwerten, bei denen bspw. ein Wert von 2,34 einen Voxel mit 66 % GS und 34 % WS beschreibt.

Traditionell wird Bildrauschen als eine räumlich gleichverteilte, hochfrequente Störung im Originalbild beschrieben (Vovk u. a., 2007):

$$v(x) = u(x) * b(x) + n(x) \quad (6.5)$$

wobei  $v(x)$  die Aufnahme des Objektes  $u(x)$  an einem Punkt  $x$  beschreibt, die durch die  $B_0$ -Inhomogenität des statischen MRT-Feldes  $b(x)$  und das Rauschen  $n(x)$  charakterisiert ist. Aufgrund der parallelen Bildgebung und scannerbasierten Inhomogenitätskorrekturen gilt diese Annahme allerdings oftmals nicht mehr

<sup>8</sup> Gerade in älteren Gehirnen treten bei guter Datenqualität Faserstrukturen und erweiterte Blutgefäße hervor, die methodisch schwer vom Rauschen unterschieden werden können.



und Signalstärke und Rauschmuster variieren räumlich (Abbildung 6.4; Blaimer u. a., 2004; Griswold u. a., 2002; Lustig u. Pauly, 2010; Pruessmann u. Weiger, 1999).

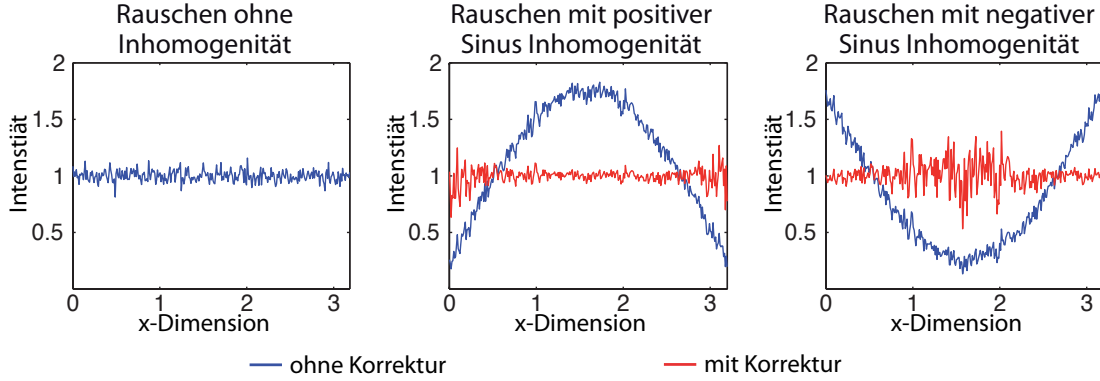


Abbildung 6.4: Das lokale Rauschen wird stark von der Inhomogenität des  $B_0$ -Feldes beeinflusst, sodass die Rauschbestimmung beim inhomogenitätskorrigierten Bild aussagekräftiger für die weitere Bildanalyse ist.

Die Bestimmung des Rauschens erfolgt daher als mittlere lokale Standardabweichung innerhalb des WMe-Segments des inhomogenitätskorrigierten Bildes. Das Rauschen eines Voxels  $v_{WMe}$   $C_{WMe}$ , bzw.  $v_{CSFe}$   $C_{CSFe}$ , bestimmt sich somit als:

$$\hat{\sigma}(C_{WMe} v_{WMe}) = \sigma(C_{WMe}(N^+(v_{WMe}))) \quad (6.6)$$

$$\hat{\sigma}(C_{CSFe} v_{CSFe}) = \sigma(C_{CSFe}(N^+(v_{CSFe}))) \quad (6.7)$$

wobei  $N^+$  die Moore-Nachbarschaft um einen Voxel  $v_{WMe}$  (bzw.  $v_{CSFe}$ ) inklusive  $v_{WMe}$  ( $v_{CSFe}$ ) charakterisiert. Das globale Rauschen lässt sich damit als Mittelwert der lokalen Standardabweichung aller WMe- und CSFe-Voxel definieren:

$$\sigma(C_{WMe}) = \mu_v C_{WMe}(\hat{\sigma}(C_{WM} v_{WMe})) \quad (6.8)$$

$$\sigma(C_{CSFe}) = \mu_v C_{CSFe}(\hat{\sigma}(C_{CSF} v_{CSFe})) \quad (6.9)$$

Eine  $N_{124}^+$ -Nachbarschaft, ein  $5 \times 5 \times 5$  Würfel, wurde anhand empirischer Test ausgewählt, die sich als sensitiv gegenüber verschiedenen Störungen und dennoch unempfindlich gegenüber verbliebenen Inhomogenitäten erwies. Da bei der anatomischen Bildgebung die Unterscheidung der Hirngewebeklassen im Vordergrund steht, ist es sinnvoll anstelle der Signalstärke den Gewebekontrast zu nutzen. Im Speziellen empfiehlt sich die Nutzung des minimalen Gewebekontrasts, da ein zu guter GS-WS-Kontrast zu Lasten des GS-CSF-Kontrasts geht und bei starken Inhomogenitäten zu Problemen bei der Unterscheidung von GS und CSF

führt:

$$\text{Kontrast} = \min(\mu(C_{\text{WMe}}) - \mu(C_{\text{GM}}), \mu(C_{\text{GM}}) - \mu(C_{\text{CSF}})) \quad (6.10)$$

Zum Erhalt einer linearen Skalierung wurde das Rausch-Kontrast-Verhältnis (NCR, engl. *noise-to-contrast ratio*) anstelle des Kontrast-Rausch-Verhältnis genutzt:

$$\text{NCR} = \frac{\min(\sigma(C_{\text{CSFe}}), \sigma(C_{\text{WMe}}))}{\text{Kontrast}} \quad (6.11)$$

$$\text{NCR} = \beta(\text{NCR} - 0,05 - 0,33) \quad (6.12)$$

Auch an dieser Stelle wurde der minimale Wert genutzt, da das Rauschen bei Bildern von älteren Personen aufgrund der bereits erwähnten Altersstrukturen ggf. überschätzt wird. Ist die Menge an CSF-Voxel kleiner als 100, wird nur der WS-Wert genutzt. Das Rauschen wurde primär anhand des BWP skaliert, wobei das 1 % BWP Rauschlevel, ein exzellentes Bild beschreibt (Notengrad A), während das 9 % BWP Rauschen den schlechtesten akzeptablen Wert darstellt (Notengrad E). Ein BWP-Rauschen von 0 % stellt somit den absoluten Idealfall dar (Notengrad A<sup>+</sup> ~ Note 0,5 ~ 100 rps), während ein Rauschen von 10 % die Grenze zum unzureichend beschreibt (Notengrad F ~ Note > 5,5 ~ < 50 rps).

## Inhomogenität

Zur Erfassung der  $B_0$ -Inhomogenitäten hat sich der verknüpfte Variationskoeffizient (CJV, engl. *coefficient of joint variation*; Likar u. a., 2001) als ein praktikables Maß erwiesen (Belaroussi u. a., 2006; Vovk u. a., 2006):

$$\text{CJV} = \frac{\sigma(C_{\text{GM}}) + \sigma(C_{\text{WM}})}{\mu(C_{\text{GM}}) - \mu(C_{\text{WM}})} \quad (6.13)$$

Er beschreibt die mittlere Standardabweichung von der mittleren Gewebeintensität von GS und WS. Da die GS stark vom PVE und variierenden Gewebeeigenschaften<sup>9</sup> betroffen ist (Westlye u. a., 2010), die zu einer höheren Varianz führen, ist es sinnvoller nur den WMe-Bereich zu nutzen. Weiterhin ist es empfehlenswert das Bildrauschen zu reduzieren, was hier durch einen Laplace-Filter<sup>10</sup> mit

<sup>9</sup> Aufgrund des Eisengehalts fallen die subkortikalen Strukturen im  $T_1$  deutlich heller aus und die GS entspricht in ihrer Intensität eher der WS. Auch die Intensität kortikaler Strukturen kann in Abhängigkeit von Region, Alter und MRT-Protokoll durch unterschiedliche Myelinisierung variieren (Draganski u. a., 2011; Weiskopf u. a., 2013).

<sup>10</sup> Mittelwert der direkten sechs Nachbarn eines Voxels, siehe auch Abschnitt 4.2.4.

Dirichlet-Grenzbedingung<sup>11</sup> innerhalb des WMe-Bereichs erfolgte und zu einem korrigierten Bild  $C_{\text{WMe}s}$  führt. Das Inhomogenitäts-Kontrast-Verhältnis (ICR, engl. *inhomogeneity-to-contrast ratio*) ist somit wie folgt definiert:

$$\text{ICR} = \frac{\sigma(C_{\text{WMe}s})}{\text{Kontrast}} \quad (6.14)$$

$$\text{ICR} = \beta(\text{ICR}; 0.22; 0.96) \quad (6.15)$$

Dabei ist auf den Unterschied zwischen  $\sigma$  beim ICR und  $\sigma$  beim NCR zu achten. Während  $\sigma$  die Mittelung der lokalen Standardabweichung  $\hat{\sigma}$  darstellt, die in der WMe-Nachbarschaft eines jeden WMe-Voxels bestimmt wurde, beschreibt  $\sigma$  die globale Standardabweichung innerhalb des gesamten gefilterten WMe-Bereichs  $C_{\text{WMe}s}$ . Ohne interne Korrekturverfahren weisen moderne Hochfeldscanner bereits bei 3 Tesla Inhomogenitäten auf, die der maximal am BWP definierbaren Inhomogenität von 100 % entsprechen. Da auch diese starken Inhomogenitäten im Allgemeinen gut korrigierbar sind, wurde die Skalierung entsprechend angepasst. Die Benotung erfolgte passend zum BWP, wobei die Noten 1 und 3 sich an der BWP Inhomogenität von 20 % und 100 % orientieren, sodass der Idealfall von 100 rps einer BWP Inhomogenität von 0 % und die Grenze zum unzureichend mit 50 rps bei 200 % Inhomogenität definiert wurde.

## Auflösung

Die räumliche Auflösung eines Bildes spielt eine wesentliche Rolle, da nur anatomische Strukturen korrekt erfasst werden können, die deutlich größer als die Abtastauflösung sind. So ist die Beschreibung feiner Strukturen, wie dem Hippocampus oder dem Kleinhirn, erst bei deutlich unter einem Millimeter Voxelkantenlänge sinnvoll. Bei groberen Strukturen, wie der Großhirnrinde, erlaubt der PVE hingegen eine relativ genaue Beschreibung der Grenze zwischen zwei Bildklassen und damit sogar die Bestimmung der kortikalen Dicken im Submillimeterbereich (Acosta u. a., 2008; Dahnke u. a., 2013a; Dale u. a., 1999; Fischl u. Dale, 2000). Liegen allerdings mehr als zwei Bildklassen innerhalb eines Voxels, so kann weder die eine noch die andere Grenze genau bestimmt werden, sodass hier der Fehler deutlich ansteigt (siehe auch Abschnitt 4.4; Dahnke u. a., 2013a). Zur allgemeinen Beschreibung des Volumens und der Form des Voxels kann ein quadratischer Mittelwert (RMS, engl. *root-mean-square*) bestimmt werden, um die RMS-Auflösung

<sup>11</sup> Die Filterung erfolgt nur innerhalb des maskierten Bereiches.

(RES, engl. *root-mean-square resolution*) zu definieren:

$$\text{RES} = \sqrt{\frac{x^2 + y^2 + z^2}{3}} \quad (6.16)$$

$$\text{RES} = \beta(\text{RES}; 0.5; 2.5) \quad (6.17)$$

wobei  $x$  und  $y$  die Schichtauflösung und  $z$  die Schichtdicke beschreibt. Der RMS erlaubt dabei eine starke Gewichtung von Ausreißern mit geringer Auflösung, während Ausreißer mit besserer Auflösung nur geringfügige Zugewinne erlauben. Bei gleichem Voxelvolumen werden somit isotrope Auflösungen ( $x = y = z$ ) bevorzugt. In der Praxis wird häufig die Schichtdicke größer als die Schichtauflösung gewählt ( $x = y \leq z$ ), sodass bei Schichtbetrachtung mehr Details sichtbar sind und die Aufnahmezeiten nicht erhöht werden. Dies ist zwar bei der klinischen Diagnose von Vorteil, reduziert aber gleichzeitig die Genauigkeit der morphometrischen Maße aufgrund des Abtasttheorems und verstärkt zusätzlich den Einfluss der Objektorientierung (siehe auch Abschnitt 4.4; Dahnke u. a., 2013a; Manjón u. a., 2010). Für eine sinnvolle Gewebesegmentierung des Neokortex sollte sowohl die Schichtauflösung als auch die Schichtdicke kleiner als die erwartete Kortexdicke sein, sodass hier keiner der Werte deutlich über 2 mm liegen sollte. Die Skalierung der Auflösung erfolgte anhand der typischen Auflösungen heutiger Datensätze. Für die Note 1 wurde ein Wert von 0,5 mm gewählt, während die Note 5 durch 2,5 mm definiert wurde (siehe Tabelle 6.2), die der durchschnittlichen kortikalen Dicke entspricht (Fischl u. Dale, 2000; Tosun u. a., 2004). Typische Forschungsdaten mit etwa 1 mm Auflösung werden daher mit der Note 2 bewertet. Um den Vorteil dieses Ansatzes aufzuzeigen, wurden zwei alternative Definitionen geprüft, das Volumen RESV :

$$\text{RESV} = x * y * z \quad (6.18)$$

$$\text{RESV} = \beta(\text{RESV}; 0.125; 18.75) \quad (6.19)$$

und die mittlere Voxelgröße RESM :

$$\text{RESM} = \frac{x + y + z}{3} \quad (6.20)$$

$$\text{RESM} = \beta(\text{RESM}; 0.5; 2.5) \quad (6.21)$$

Dabei wurde die selbe Skalierung wie bei RES verwendet, bzw. für Volumina angepasst. Zum Test wurde die Auflösung der Segmentierung des BWP Segmentbildes  $C_{p0}$  durch Volumenmittelung erst reduziert und anschließend reinterpoliert, sodass der Informationsverlust durch Kappa (Cohen, 1960) beschrieben werden

Tabelle 6.2: Die Tabelle zeigt drei Varianten, um die Auflösung durch eine Note zu beschreiben. RESV ist das Voxelvolumen, RESM die mittlere Voxelauflösung und RES die vorgestellte RMS-Mittelung der Voxeldimension.

x	y	z	RESV	RESM	RES
0,5	0,5	0,5	1,00	1,00	1,00
0,5	0,5	1,0	1,02	1,33	1,41
0,8	0,8	0,8	1,07	1,60	1,60
0,9	0,9	1,2	1,16	2,00	2,02
1,0	1,0	1,0	1,16	2,00	2,00
1,1	1,1	0,9	1,18	2,07	2,08
1,0	1,0	3,0	1,53	3,33	3,82
2,0	2,0	2,0	2,47	4,00	4,00
3,0	3,0	3,0	6,00	6,00	6,00

kann. Die Korrelation von Kappa und den Auflösungsmaßen wurde durch den Spearman Rangkorrelationskoeffizient (SCC, engl. *Spearman correlation coefficient*):

$$SCC(rg_x, rg_y) = \frac{\text{Cov}(rg_x, rg_y)}{\sigma(sr g_x)\sigma(sr g_y)} \quad (6.22)$$

erfasst, mit  $rg(x_i)$  als Rang von  $x_i$  und  $\text{Cov}(rg(x), rg(y))$  als Kovarianz der beiden Inputvariablen  $rg(x)$  und  $rg(y)$ . Da RES die höchste Korrelation gegenüber RESV und RESM aufwies (Abbildung 6.5) wurde es im Folgenden alleinig genutzt.

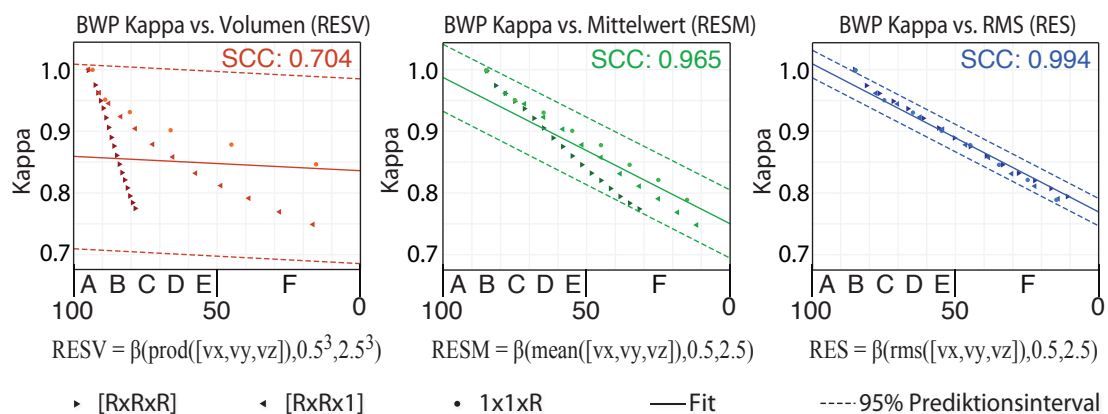


Abbildung 6.5: Die Zusammenfassung der Auflösung zu einer Note kann als Volumen RESV, als Mittelwert RESM oder wie hier vorgeschlagen als RMS Wert RES erfolgen. Dabei wies RES die höchste Spearman-Korrelation zu den Kappa-Resultaten der auflösungsreduzierten Daten auf.

### 6.2.3 Verknüpfen von Qualitätsmaßen

Da die QS nur einen Seitenaspekt der Datenanalyse darstellt, ist eine einfache und praktikable Anwendung entscheidend und die Kombination zu einem gewichteten

Rating naheliegend. Um eine rein willkürliche Gewichtung zu vermeiden, wurde ein lineares Modell erstellt, bei dem die Segmentierungsqualität  $\text{Kappa}$  das Resultat der gemessenen Bildqualität beschreibt:

$$\text{Kappa} = M * b + \quad (6.23)$$

mit  $M$  als Notenmatrix verschiedener QRs,  $b$  als Designvektor der zu bestimmenden Gewichtung und  $\epsilon$  als verbleibenden Fehler.  $\text{Kappa}$  wurde anhand der Resultate der vier Segmentierungsverfahren bezüglich des BWP-Goldstandard ermittelt. Die Gleichung wurde durch die Methode der kleinsten Quadrate gelöst. Obwohl dieses Modell sehr gut zur Beschreibung der simulierten BWP-Daten geeignet war, fiel die Bewertung der Realdaten selbst bei schweren Artefakten zu positiv aus. Die Ursache lag in der nichtlinearen Interaktion verschiedener QRs, bei der schlechte Werte nicht durch gute Werte ausgeglichen werden konnten. So kann bspw. eine niedrige Auflösung nicht durch geringes Bildrauschen kompensiert werden. Es wurde daher ein generalisiertes, gewichtetes Modell erstellt, bei dem die mittlere Qualität starker von schlechteren Noten beeinflusst wird:

$$\text{Kappa} = (M^{(f)} * b)^{(1/f)} + \quad (6.24)$$

wobei  $(f)$  die Hadamard-Exponentialfunktion<sup>12</sup> beschreibt. Dieses Model verhält sich bei  $f$  wie ein gewichtetes Maximum. Tests mit dem BWP und realen Daten zeigten eine optimale Ubereinstimmung für einen Faktor von  $f = 8$ . Dieser wurde für die Bestimmung der mittleren Bildqualität IQR genutzt:

$$\text{IQR} = (M^{(8)} * b)^{(1/8)} \quad (6.25)$$

mit der Qualitätsmaßematrix  $M = [\text{NCR ICR RES}]$  mit deutscher Notenskala (0,5 bis 10,5 mit kleinen Werten für bessere Daten) und Qualitätsmaßgewichtung  $b = [0 \ 5 \ 0 \ 0 \ 0 \ 5]^T$ . Bei kleineren  $f$ , wie beim klassischem RMS mit  $f = 2$ , war der Einfluss ungünstiger Werte zu schwach, wohingegen die Nutzung der Maximumfunktion zwar einfacher ist, allerdings nicht die notwendige Differenzierung bei problematischen Daten erlaubte. Die Gewichtung  $b$  wurde durch die Methode der kleinsten Quadrate ermittelt ( $b = [0 \ 455 \ 0 \ 005 \ 0 \ 530]$ ,  $\epsilon = 0 \ 010$ ) und willkürlich zur Vereinfachung gerundet, sodass Rauschen und Auflösung zu gleichen Teilen eingehen. Die Inhomogenität ICR wurde aufgrund des geringen Einflusses und der schwächeren Korrelation zur Segmentierungsqualität nicht weiter berücksichtigt.

<sup>12</sup> Das Hadamard-Produkt bestimmt die elementweise Verarbeitung der Matrixelemente bei der Multiplikation.

Das bedeutet, dass Inhomogenitäten bei der Vorverarbeitung im Allgemeinen sehr gut korrigiert werden können und das Probleme, wie das lokal erhöhte Rauschen bei reduzierter Signalstärke, bereits durch den NCR ausreichend erfasst werden.

### 6.2.4 Ausreißererkennung

Zu diesem Zeitpunkt bestimmen die QRs protokollspezifische Eigenschaften, wie bspw. Auflösung und Rauschen, aber auch spezifische Aspekte wie Bewegungsartefakte. Um scanspezifische Ausreißer erkennen zu können, ist es notwendig die optimale Protokollqualität zu bestimmen, erweitert um einen Toleranzbereich von 5 rps (was einem Prozentpunkt (pp, engl. *percentage point*) des BWP-Rauschen entspricht). Dieser Schwellenwert erlaubt die Unterscheidung zwischen bestandenen und fehlgeschlagenen Datensätzen. Um härtere (höhere Qualität, aber weniger Bilder) oder weichere Kriterien zu ermöglichen (mehr Bilder, aber auch starke Qualitätsabweichung), wurde ein Skalierungsfaktor  $fc$  mit einem Wertebereich zwischen 0,5 und 2,0 definiert, um eine Anpassung an die projektspezifischen Bedürfnisse zu ermöglichen. Der optimale Wert von  $fc$  wurde durch eine ROC-Analyse<sup>13</sup> eine Expertenbewertung mit Hilfe eigener Daten ermittelt. Zur Abschätzung der optimalen Protokollqualität wurde ein *k-means*-Klassifikator verwendet, um größere Spitzen im IQR-Histogramm zu finden. Die Anzahl der Klassen wurde durch die Anzahl der IQR-Notengrade definiert, die mindestens 5% der Scans enthalten. Um Verzerrungen durch positive Ausreißer zu vermeiden, werden höhere Qualitätsklassen zusammengefasst, bis sie mindestens 30% der Daten enthalten. Der durchschnittliche IQR-Wert der zusammengefassten Spitzen wurde geschätzt und um die Standardabweichung korrigiert, um die optimale Protokollqualität zu erhalten.

### 6.2.5 Validierung und Evaluation

Simulierte Daten erlauben die Validierung und Skalierung der QRs anhand eines Goldstandard. Dennoch ist die Durchführung einer empirischen Evaluation durch reale MRT-Datensätze wichtig, da simulierte Störungen nur zum Teil die realen

<sup>13</sup> Die Grenzwertoptimierungskurve (ROC: engl. *receiver operating characteristic*) ist eine Methode zur Bewertung und Optimierung von Analysestrategien, die Sensitivität und Spezifität einer Methode gegenüberstellt.

siehe [https://de.wikipedia.org/wiki/Receiver\\_Operating\\_Characteristic](https://de.wikipedia.org/wiki/Receiver_Operating_Characteristic)

Gegebenheiten abdecken können und der praktische Nutzen der QRs erst bei realen Daten korrekt abgeschätzt werden kann. Um die Sensitivität und Spezifität der Bildqualitätsbestimmung anhand verschiedener MRT-Protokolle und anatomischer Gegebenheiten zu prüfen, wurden ein Test-Retest-Datensatz und öffentliche Datenbanken genutzt.

### Simulierte Daten

Die Validierung erfolgte anhand von 300 simulierten Bildern des BWP mit variiertem Rauschen, Inhomogenitäten und Auflösungen. Der BWP-Datensatz umfasste fünf Rauschstärken (1 %, 3 %, 5 %, 7 %, 9 %), 5 Inhomogenitätsstufen (20 %, 40 %, 60 %, 80 %, 100 %) mit drei Feldtypen (A, B, C). Da das BWP nur eine grobe Reduktion der Schichtauflösung erlaubte, wurden drei zusätzliche Auflösungsstufen der finalen Daten erzeugt. Neben der Standardauflösung von  $1,0 \times 1,0 \times 1,0$  mm wurden drei weitere Bilder mit  $1,0 \times 1,0 \times 2,0$  mm,  $2,0 \times 2,0 \times 1,0$  mm und  $2,0 \times 2,0 \times 2,0$  mm durch Voxelmittelung erzeugt, um Interpolationsartefakte zu vermeiden. Die Simulation erlaubt den Test der QRs für verschiedene Störungen, bei denen die QRs nur auf ihre Störung anschlagen sollten.

### Experten Datensatz

In öffentlichen Datensätzen werden typischerweise Bilder mit geringer Bildqualität entfernt, sodass hier auf einen eigenen Datensatz zurückgegriffen werden musste, um die QR unter realen Bedingungen zu testen. Der Datensatz enthielt 797 Scans von 9 verschiedenen Zentren (Tabelle 6.3), die von einem Experten für visuelle Bildqualität bewertet wurden (akzeptabel, engl. *passed*; inakzeptabel, engl. *failed*; siehe Abbildung 6.8 für Beispiele). Für die Zentren A, C, D und F wurden Kontrolldatensätze mit ähnlicher Alters- und Geschlechtsverteilung genutzt.

### Test-Retest

Der Test-Retest erlaubt die Prüfung der Datenverarbeitung und die Optimierung von MRT-Protokoll unter realen Bedingungen, indem ein Mittelbild als Goldstandard genutzt wird (Evans u. Group, 2006; Kempton u. a., 2011; Schnack u. a., 2004). Für diesen Zweck wurde der Tohoku-Datensatz von Benjamin Thyreau mit insgesamt 126 Einzelaufnahmen eines gesunden Erwachsenen genutzt (Thyreau u. a., 2013). Die Bilder wurden auf einem PHILIPS Achieva 3.0 Tesla MRT mit 8-Kanal-Kopfspule unter



Table 6.3: Eigener MRT-Datensatz von neun verschiedenen Zentren mit insgesamt 797 Bildern (M=Männer; F=Frauen; p=*passed*; f=*failed*; unvollständige demographische Daten).

Zentrum	Wertung		Alter (in Jahren)	Geschlecht (M/F)	Auflösung (in mm)
	p	f			
A	14	14	13,39 ± 1,91	1,64	1,00 × 1,00 × 1,00
B	34	79	6,14 ± 1,18	1,08	1,00 × 1,00 × 1,33
C	19	19	10,79 ± 1,35	0,50	1,33 × 1,00 × 1,00
D	31	31	ca. 5 bis 18 <sup>†</sup>	beides <sup>†</sup>	1,00 × 1,00 × 1,00
E	10	19	34,18 ± 10,84	1,20	1,00 × 1,00 × 1,00
F	8	8	43,81 ± 25,99	1,00	1,07 × 1,00 × 1,12
G	130	20	33,88 ± 19,00	1,42	1,00 × 1,00 × 1,00
H	197	51	11,48 ± 2,92	1,88	1,33 × 1,00 × 1,00
I	86	27	9,10 ± 1,25	1,13	1,10 × 1,00 × 1,00

Verwendung verschiedener  $T_1$ -Protokolle aufgenommen. Alle 126  $T_1$ -Daten wurden mit den verschiedenen Verfahren vorverarbeitet und anhand der Segmentierung mit 1 mm Auflösung auf ein Template registriert und mit 0,50 mm isotroper Auflösung geschrieben. Um ungünstige Ausreißer ausschließen zu können, wurde das Medianbild der Segmentierung zur Schätzung der Verarbeitungsqualität  $\text{Kappa}_i$  bestimmt und Bilder mit  $\text{Kappa}_i > \mu(\text{Kappa}) - \sigma(\text{Kappa})$  ausgeschlossen. Anschließend wurde der Goldstandard als Mittel bestimmt, da dieses mehr anatomische Details als der Median zulässt. Für den finalen Test wurden sechs Scans anhand ihrer Scanzeit und Bildeigenschaften ausgewählt und zum Goldstandard verglichen.

## Großprojekte

Die finale Evaluation der QRs umfasste die morphometrische Analyse von zentrum-, scanner- und protokollspezifischen Unterschieden bei demographischen (z. B. Alter und Geschlecht) und klinischen Unterschieden (Gesunde vs. Patienten). Aufgrund der Vielzahl von Bildern wurde nur die VBM8-Vorverarbeitung genutzt. Da viele Studien das GS-Volumen oder die kortikale Dicke analysieren, wurde das rGMV als globaler anatomischer Parameter genutzt. Im Gegensatz zu den QRs sollten nur geringfügige Unterschiede zwischen Zentren, Scannern, Protokollen und Vorverarbeitungsmethoden existieren, wohingegen von deutlichen Änderungen im Entwicklungs- und Alterungsprozess oder bei pathologischen Abweichungen mit starker Gewebeatrophie auszugehen ist. Da die Gewebeanteile der verschiedenen Segmentierungen systematische Unterschiede aufwiesen, wurden die Ergebnisse für den Mittelwert der Methode korrigiert.

Weiterhin wurde der potenzielle Nutzen der prospektiven QS und der Effekt auf IQR anhand der beiden multizentrischen Großprojekte ADNI und PPMI untersucht. Bei ADNI wurden die Protokollparameter in Zusammenarbeit mit den Herstel-

*Tabelle 6.4:* Tabelle der genutzten öffentlichen MRT-Projekte, mit Anzahl der Probanden und Zentren, der Hersteller und Feldstärke der Scannerhardware (SI=SIEMENS, PH=PHILIPS, GE=General Electric), dem Altersbereich und dem mittleren Alter in Jahren, dem Geschlechtsverhältnis (F/M; F=Frauen, M=Männer), dem Projektschwerpunkt (Fokus) und dem Anteil gesunder Probanden (HCF, engl. *healthy control fraction*).

Projekt	Prob.	Scans	Zentr.	Hersteller	Feldstärke	Alter	Mittleres Alter	F/M	Fokus	HCF
AIBLE	1.099	1.099	16	-	-	6 - 64	17,11 ± 8,06	1,51	ASD	48 %
ADHS	948	948	8	-	-	7 - 22	11,86 ± 3,13	1,66	ADHS	100 %
ADNI	842	2.596	58	GE,PH,SI	1,5, 3,0 T	55 - 93	76,09 ± 6,71	1,33	AD	22 %
IXI	556	556	3	GE,PH	1,5, 3,0 T	20 - 86	48,44 ± 16,42	0,82	HC	100 %
INDI	1.127	1.178	27	-	-	8 - 85	28,39 ± 13,63	0,87	HC	100 %
NIHNBD	322	768	5	GE,SI	1,5 T	0 - 22	8,10 ± 5,92	0,98	HC	100 %
NKI	174	174	1	-	-	4 - 85	33,58 ± 19,02	1,42	HC	100 %
OASIS	416	1.688	1	-	1,5 T	18 - 96	51,56 ± 25,32	0,62	AD	24 %
PPMI	555	723	23	GE,PH,SI	1,5, 3,0 T	31 - 85	61,74 ± 10,00	2,02	PK	17 %

lern abgestimmt und ein optimiertes Protokoll mit ähnlichen Bildeigenschaften auf den genutzten Scannertypen erstellt (Jack Jr. u. a., 2008), während bei PPMI zentrumsspezifische Protokolle genutzt wurden. Weiterhin wurden bei ADNI zusätzliche Anforderungen an den Aufnahmeprozess, die Nutzung des MRT-Phantoms, und die zentrale semi-automatische Bildauswertung gestellt. Die Harmonisierung und Standardisierung bei ADNI sollte zu einer erheblichen Reduktion der Varianz der Bildeigenschaften und damit zu ähnlicheren IQR-Werten führen. Neben ADNI und PPMI wurden die folgenden öffentlich-verfügbaren Datensätze genutzt (Tabelle 6.4), um eine allgemeine Übersicht über die Datenqualität zu erhalten und die QR auf mögliche Probleme zu testen:

**ABIDE:** Das *Data-Sharing*-Projekt AIBLE<sup>14</sup> (engl. *Autism Brain Imaging Data Exchange*) umfasst 16 internationale Zentren mit insgesamt 1.112 Scans von 539 Patienten mit autistischen Störungen (ASD: engl. *autism spectrum disorders*) und 573 gesunden Kontrollen.

**ADNI:** Die *Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative* (ADNI)<sup>15</sup>, wurde von Michael W. Weiner, MD als öffentlich-private Partnerschaft vom *National Institute on Aging* (NIA), dem *National Institute of Biomedical Imaging and Bioengineering* (NIBIB), der *Food and Drug Administration* (FDA), der privaten Pharmaindustrie und gemeinnützigen Organisationen gegründet und stellt die Leistung vieler Investoren und Forscher dar. Ziel dieses, mit über 100 Millionen US-Dollar finanzierten Projektes, besteht in der Erforschung der Entstehung und Entwicklung von Alzheimer Demenz (AD) mittels der MRT-Bildgebung, biologischer Marker und klinischer- und neurologischer Tests (Jack Jr. u. a., 2008). Dabei wurden über 1.500 Personen im Alter von 55 bis 90 Jahren im Langsschnitt erfasst.

<sup>14</sup> ABIDE: [http://fcon\\_1000.projects.nitrc.org/indi/abide](http://fcon_1000.projects.nitrc.org/indi/abide)

<sup>15</sup> ADNI: <http://www.adni-info.org>, <http://adni.loni.usc.edu>

**ADHD200:** Der ADHD200 Datensatz<sup>16</sup> ist ein *Data-Sharing*-Projekt, das die neurologischen Ursachen und Ausprägungen von ADHS (Aufmerksamkeitsdefizit Hyperaktivitäts Störung) erforscht, und 1.127 strukturelle Scans primär junger Erwachsener beinhaltet.

**IXI:** Das IXI Projekt<sup>17</sup> (engl. *Information eXtraction from Images*) erlaubt den Zugriff auf MRT-Daten von über 550 gesunden Personen im Alter von 20 bis 86.

**INDI:** Das *1000 Functional Connectomes Projekt*<sup>18</sup> der *International Neuroimaging Data-sharing Initiative* (INDI) ist ein weiteres *Data-Sharing*-Projekt mit fMRT-Schwerpunkt zur Erforschung der Interaktion von Hirnregionen (engl. *resting-state*), das zusätzliche strukturelle  $T_1$ -Bilder beinhaltet.

**NIHNB:** Die frühkindliche normale Entwicklung des Gehirns wurde primär durch Daten des *Pediatric MRT Data Repository* des *National Institutes of Health* (NIH) abgedeckt (NIHNB: engl. *National Institute of Health - Normal Brain Development* Version 4.0; Evans u. Group, 2006). Diese multizentrische Langschnittstudie wurde von der *Brain Development Cooperative Group* initiiert und vom *National Institute of Child Health and Human Development*, dem *National Institute on Drug Abuse*, dem *National Institute of Mental Health* und dem *National Institute of Neurological Disorders and Stroke* unterstützt. Ähnlich wie bei ADNI wurde eine prospektive QS mit optimierten Protokollen und Aufnahme Standards genutzt.

**NKI:** Der *Nathan Kline Institute - Rockland Sample* (NKI) Datensatz<sup>19</sup> ist Teil des INDI Projektes und umfasste zu diesem Zeitpunkt 174 Scans gesunder Probanden.

**OASIS:** Das OASIS Projekt<sup>20</sup> (engl. *Open Access Series of Imaging Studies*) beinhaltet quer- und langsschnittliche strukturelle MRT-Datensätze von Gesunden und Demenzerkrankten (AD; Marcus u. a., 2010, 2007b).

**PPMI:** Die von Michael J. Fox ins Leben gerufene *Parkinson's Progression Markers Initiative*<sup>21</sup> (PPMI) ist ein *Data-Sharing*-Projekt, das sich mit der Erforschung der Parkinson Krankheit beschäftigt.

---

<sup>16</sup> ADHD200: [http://fcon\\_1000.projects.nitrc.org/indi/adhd200](http://fcon_1000.projects.nitrc.org/indi/adhd200)

<sup>17</sup> IXI: <http://www.brain-development.org>

<sup>18</sup> INDI: [http://fcon\\_1000.projects.nitrc.org](http://fcon_1000.projects.nitrc.org)

<sup>19</sup> NKI: [http://fcon\\_1000.projects.nitrc.org/indi/pro/nki.html](http://fcon_1000.projects.nitrc.org/indi/pro/nki.html)

<sup>20</sup> OASIS: <http://www.oasis-brains.org>

<sup>21</sup> PPMI: <http://www.ppmi-info.org>

## 6.3 Resultate

Ausgangspunkt der Evaluation der QS war die grundsätzliche Validierung der QRs anhand von simulierten Störungen bei synthetischen Daten (Abschnitt 6.3.1), gefolgt von der Analyse des Einflusses demographischer Variablen (Abschnitt 6.3.2), und der Demonstration der IQR-basierten Ausreißererkenkung (Abschnitt 6.3.3). Anschließend wurde die Verteilung von IQR in akzeptablen Bildern (Abschnitt 6.3.4) und der Einfluss der Bildqualität auf die Analyse großer heterogener Datenbestände untersucht (Abschnitt 6.3.5). Schlussendlich wurde das Zusammenspiel von Scanzeit, Bildqualität und Vorverarbeitungsgenauigkeit anhand des Test-Retest-Datensatzes erfasst (Abschnitt 6.3.6).

### 6.3.1 Validierung anhand des BWP

Die Auswertung beim BWP zeigte, dass jedes QRs eine hohe absolute Korrelation für seine spezifische Störung und eine geringe absolute Korrelation zu anderen Parametern aufwies (Tabelle 6.5). Als Kombination aus NCR und RES korrelierte IQR mit Rauschen und Auflösung. Die allgemeine Auswirkung der Bildqualität auf die Segmentierung war durch eine starke Korrelation zwischen IQR und dem durchschnittlichen Kappa von GS und WS charakterisiert, das bei den verwendeten Segmentierungen zwischen 0,768 und 0,851 lag. Die Verwendung der BWP-Störungsniveaus als Goldstandard erlaubte die Bestimmung des RMSE bei IQR, der sich segmentierungsbedingt zwischen 1,814 und 2,021 rps bewegte. Insgesamt zeigte IQR geringere Fehlerwerte und eine höhere Korrelationen zur Segmentierungsgenauigkeit Kappa als einzelne QRs. Besonders beim ICR bestätigte die deutlich geringe Korrelation und der gleichzeitig höhere RMSE die geringe Gewichtung der IQR-Definition.

*Tabelle 6.5:* Der SCC wies nur zwischen den QRs und der jeweiligen Bildstörung eine deutliche Korrelation aus. Dabei zeigte IQR die höchste absolute Korrelation aller QRs zur mittleren Segmentierungsqualität Kappa. Das Rating der BWP-Störungsniveaus erlaubte die Schätzung der RMSEs der QRs, wobei der RMSE von RES gleich 0 ist, da dieses auf den Bilddefinitionen beruhte.

Testvariable	NCR	ICR	RES	IQR
Rauschen	-0.974***	-0.023	0.000	-0.804***
Inhomogenität	0.118**	-0.916***	0.000	0.126**
RES	-0.043	-0.016	-1.000***	-0.416***
Kappa CAT12	0.530***	0.112	0.828***	0.809***
Kappa SPM12	0.456***	0.265**	0.406***	0.768***
Kappa VBM8	0.627***	0.262**	0.760***	0.851***
RMSE CAT12	2.581 rps	2.860 rps	0.000 rps	1.814 rps
RMSE SPM12	2.716 rps	4.920 rps	0.000 rps	2.021 rps
RMSE VBM8	2.709 rps	3.736 rps	0.000 rps	1.916 rps

### 6.3.2 Evaluation anhand echter MRT-Datensätze

Die IXI- und ADNI-Datenbank wurden verwendet, um mögliche Abhängigkeiten von IQR zu demographischen Parametern, wie Alter, Geschlecht und Gesundheitszustand, zu untersuchen. Abbildung 6.6 A zeigt die Altersunabhängigkeit von IQR gegenüber der erwarteten deutlichen Änderung des rGMV im Altersverlauf. So wies IQR mit  $+0.124 \pm 0.253$  rps einen leichten Anstieg pro Lebensdekade auf ( $r_s = 0.157$ ;  $p < 0.01$ ), der allerdings gemessen an der deutlichen Atrophie von  $-16.829 \pm 4.281$  pps eher unspezifisch ausfiel ( $r_s = 0.786$ ;  $p < 0.0001$ ). Zwischen Männern und Frauen zeigten sich leichte Geschlechtsunterschiede beim rGMV, aber keine beim IQR (Abbildung 6.6 B). Die ADNI-Gruppen MCI (engl. *mild cognitive impairment*, dt. leichte kognitive Beeinträchtigung) und AD wiesen die erwartete Atrophie auf, die sich nicht weiter aufs IQR auswirkte (Abbildung 6.6 C). Es wurden keine signifikanten IQR-Unterschiede zwischen gesunder Kontrollgruppe (HC: engl. *healthy control*), MCI oder AD gefunden, während das rGMV eine signifikante Reduktion von  $-3.376$  pps zwischen HC und MCI und  $-7.531$  pps zwischen HC und AD aufwies. Zur weiteren Analyse wurde eine ANOVA für IQR und rGMV bestimmt, bei der IQR leichte Alterseffekte in IXI und ADNI erfasst wurden, die allerdings weniger als die Hälfte des Zentrumseffekts und gerade mal ein Zehntel des Alterseffekts des rGMV ausmachten (Tabelle 6.6). Zwischen den Geschlechtern wurden erneut keine Unterschiede bei IQR, dafür aber beim rGMV gefunden.

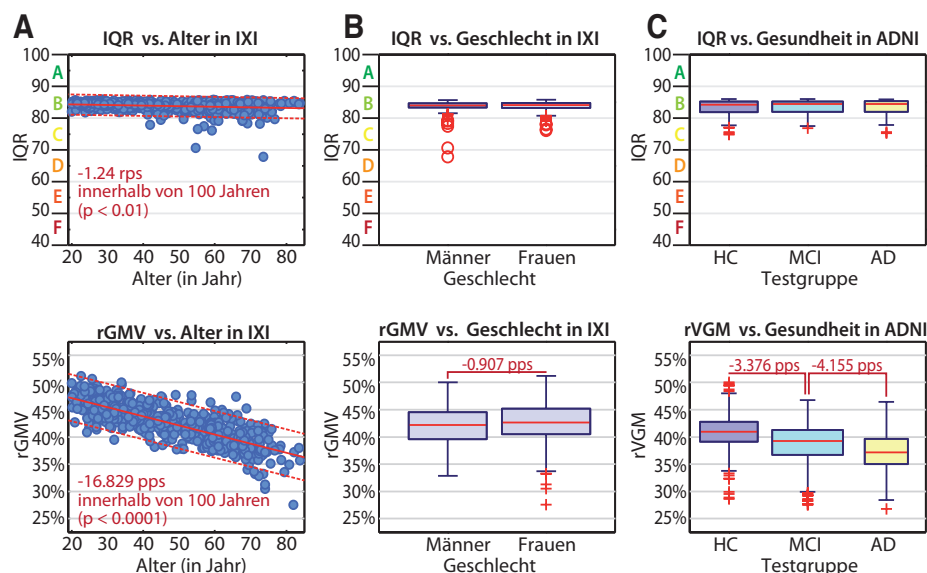


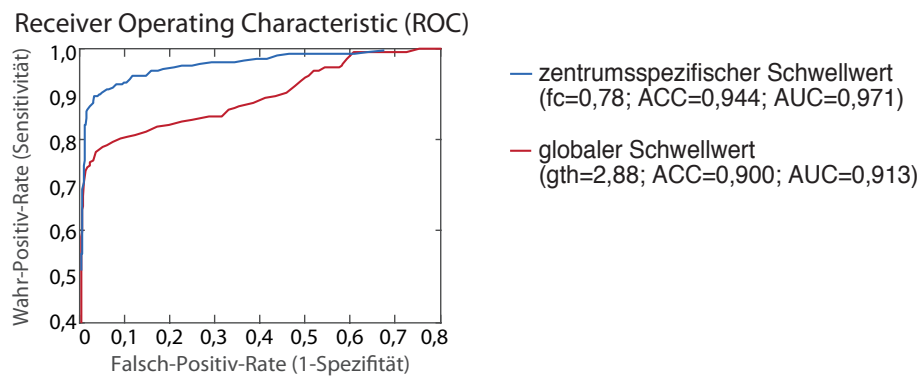
Abbildung 6.6: Weder Alter (A), noch Geschlecht (B), noch der Gesundheitszustand (C) hatten einen wesentlichen Einfluss auf IQR (oben), während das rGMV (unten) im Altersverlauf (A) und bei fortschreitender Demenz (C) zunehmend geringer ausfiel, aber nur geringe Geschlechtsunterschiede aufwies (B).

*Tabelle 6.6:* ANOVAs von IQR und rGMV bei normaler (IXI) und pathologischer Alterung (ADNI). Obwohl ein signifikanter Altersunterschied bei IQR gefunden wurde, war dieser deutlich kleiner als der Zentrumsseffekt, verschiedener Scanner und MRT-Protokollen oder strukturellen Änderungen, die durch das rGMV charakterisiert sind. F-Werte mit \*\*\* für  $p < 10^{-6}$ .

	IXI		ADNI	
	IQR	rGMV	IQR	rGMV
Alter	25 51***	<b>1087,95***</b>	37 45***	<b>350,96***</b>
Geschlecht	0 33	<b>65,14***</b>	1 50	<b>26,58***</b>
Zentrum	<b>51,11***</b>	27 27***	<b>91,04***</b>	64 23***
Probanden			2 35	<b>252,07***</b>

### 6.3.3 Validierung anhand der Expertenbewertung

Der eigene Datensatz wurde genutzt, um die Identifikation von Ausreißern mit Bewegungsartefakten anhand einer allgemeinen Schwelle und anhand des Ausreißerererkennungsschematas zu testen. Die ROC von IQR identifizierte einen globalen Schwellenwert  $gth$  von 76,20 rps als ideal, mit einer Genauigkeit von 0,900 mit einer AUC<sup>22</sup> von 0,913. Das adaptive Schema funktionierte am besten für  $fc = 0,78$ , was 3,9 rps = 0,78 % BWP-Rauschen entsprach und eine Genauigkeit von 0,944 bei einer Fläche von 0,971 erlaubte (Abbildung 6.7).



*Abbildung 6.7:* ROC-Statistik der globalen und standortspezifischen Ausreißerdetektion für die globale Schwelle  $gth$  und den Anpassungsparameter  $fc$  des standortspezifischen Ansatzes (D).

### 6.3.4 Datenqualität großer MRT-Projekte

Abbildung 6.9 A zeigt die Verteilung von IQR bei über 10.000 öffentlich zugänglichen MRT-Datensätzen von 9 Projekten mit über 140 Zentren. Bei diesen wurden

<sup>22</sup> AUC (engl. *area under curve*) ist ein als Optimierungsgröße der ROC-Statistik mit 1 für perfekte Übereinstimmung.

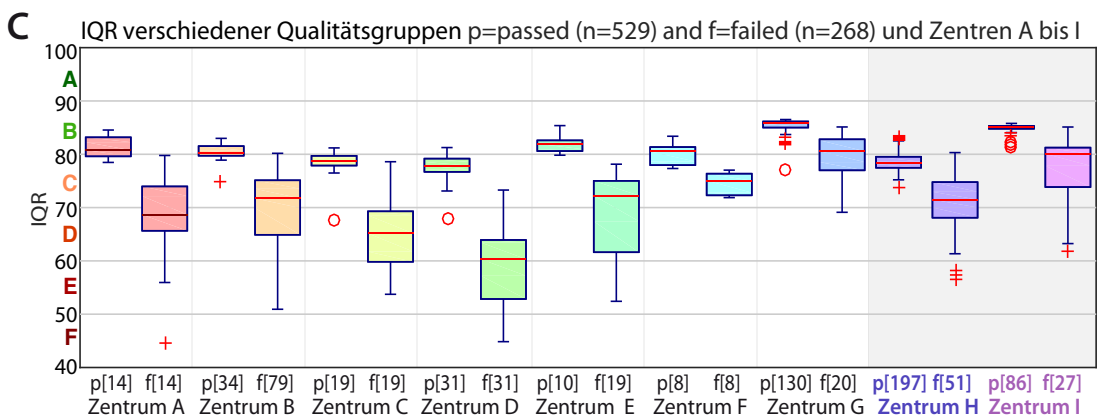
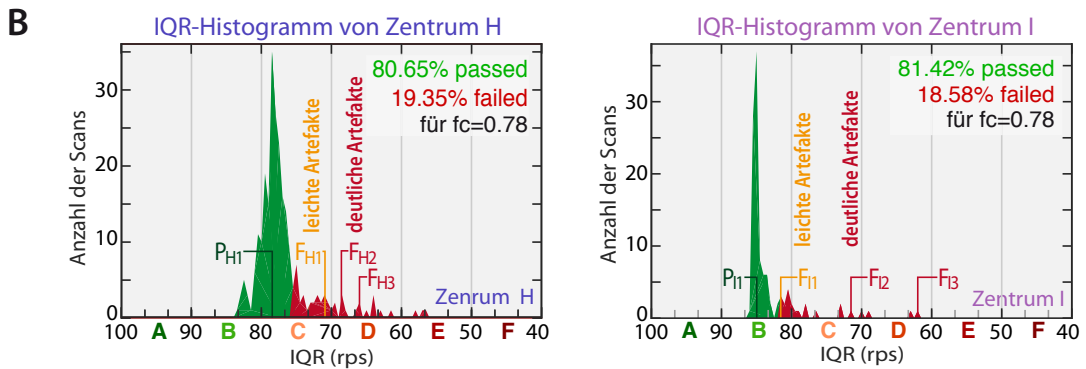
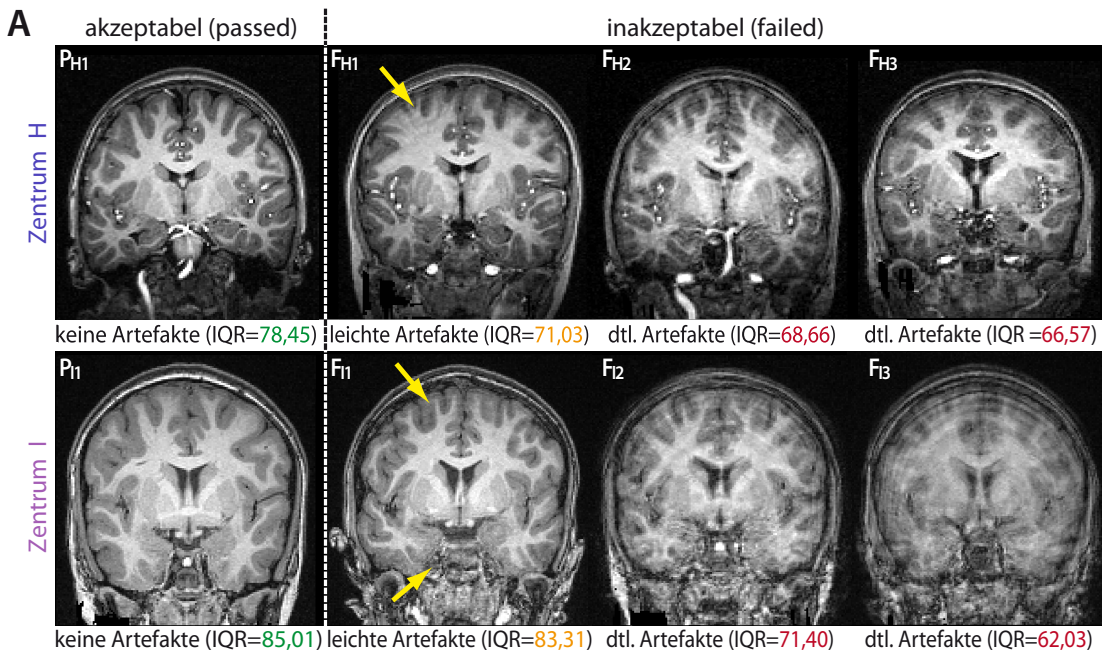


Abbildung 6.8: Für die Auswertung des IQR und der Ausreißererkenkung wurde die Bildqualität eigener Datensätze manuell bewertet. Abbildung (A) zeigt Beispielscans zweier Standorte deren entsprechende Notenhistogramme in (B) zu finden sind. Der Boxplot in (C) zeigt die Verteilung der (in)akzeptierten Gruppen aller Standorte.

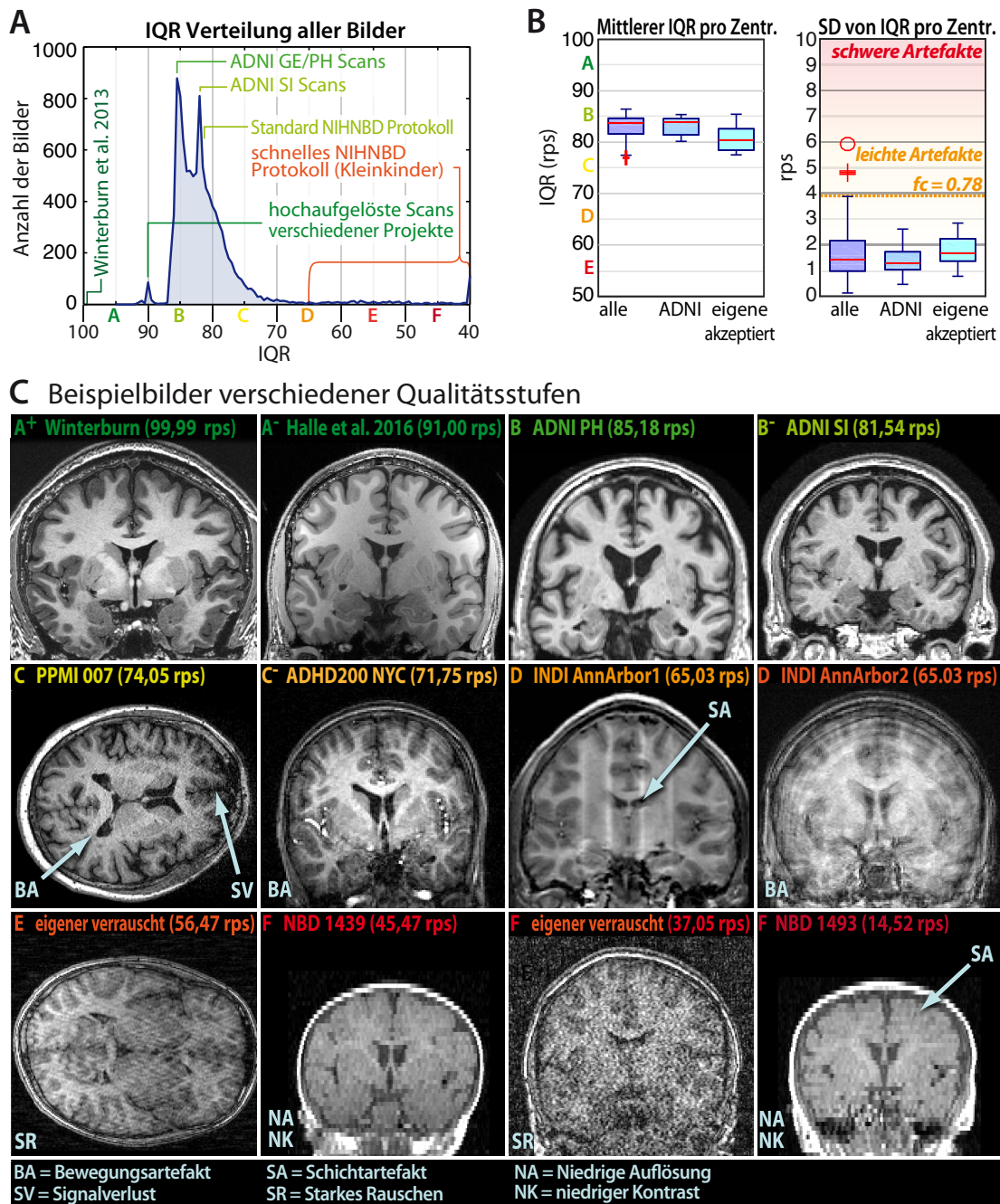


Abbildung 6.9: Verteilung der Bildqualität IQR bei über 10.000 öffentlich verfügbaren, qualitätsgeprüften MRT-Bildern (A) und deren mittlere (zentrumsspezifische) Qualität mit ausgewählten Beispielen (C). Nur 4,65% der Daten hatten eine kritische Qualität, die weitere Aufmerksamkeit bei der automatischen Verarbeitung erfordert. Dennoch fanden sich einige Bilder mit deutlichen Artefakten (z. B. einige INDI-Scans mit fMRT-Projektschwerpunkt) oder spezielle Eigenschaften (z. B. die NIH/NBD-Scans von Neugeborenen). Das ADNI Siemens Protokoll (SI) erzielte, aufgrund der niedrigeren Auflösung, geringere IQR-Werte als die GE oder PHILIPS (PH) Protokolle, während das Rauschen ähnlich hoch ausfiel.



Bilder mit schweren Artefakten anhand verschiedener Qualitätsstandards entfernt, sodass über 95 % der Daten einen durchschnittlichen IQR von  $82\,329 \pm 3\,285$  rps aufwiesen. Nur ein kleiner Bruchteil der Scans zeigte eine geringe Qualität, wie bspw. eine niedrige Auflösung oder Bewegungsartefakte (Abbildung 6.9 C). Ein Sonderfall war das sehr schnelle Protokoll des NIH/NBD-Projektes für Kleinkinder unter drei Jahren (Almli u. a., 2007; Evans u. Group, 2006), das aufgrund der geringen Schichtauflösung und des geringen GS-WS-Kontrastes nur einen geringen IQR erhielt. Es erfordert deshalb besondere Aufmerksamkeit bei der automatischen Verarbeitung, wohingegen das NIH/NBD-Standardprotokoll ein B<sup>-</sup> erhielt. Die durchschnittliche Standardabweichung von IQR pro Zentrum (ohne die NIH/NBD-Scans) betrug  $2\,332 \pm 3\,601$  rps (Abbildung 6.9 B), wohingegen die strenge QS von ADNI nur eine Varianz von  $0\,887 \pm 1\,835$  rps aufwies.

### 6.3.5 Einfluss der Bildqualität auf die Datenanalyse

Um den Einfluss der Bildqualität genauer zu erfassen, wurden zwei ANOVAs für rGMV und IQR mit Alter, Geschlecht, Gesundheitszustand, Projekt\*Zentrum bestimmt (Tabelle 6.7). Dabei wurde IQR auf 5 rps Schritte gerundet, um eine Normalverteilung zu gewährleisten. Das rGMV korrelierte hauptsächlich mit dem Alter, während IQR eine ähnliche Varianz erklärte wie das Geschlecht oder das Scanzentrum. Die Nutzung von IQR als Kovariablen erklärte hier nicht nur mehr Varianz in den Daten, sondern konnte auch die Aussagekraft anderer Variablen erhöhen.

*Tabelle 6.7: ANOVAs des rGMV bei Großprojekten, bei denen die Berücksichtigung der Bildqualität half, die allgemeine statistische Aussagekraft zu verbessern. F-Werte mit \*\*\* für  $p < 10^{-6}$ .*

	ANOVA 1	ANOVA 2
Alter	964.36***	<b>1079.21***</b>
Geschlecht	105.85***	<b>131.68***</b>
Gesundheitsstatus	21.09***	<b>30.24***</b>
Projekt*Zentrum	30.50***	<b>169.14***</b>
IQR		<b>135.03***</b>

### 6.3.6 Test-Retest

Der Test-Retest beinhaltete sechs Bilder des Tohoku-Datensatzes, mit schrittweise höherer Scanzeit und Bildqualität, und dem Goldstandard (Abbildung 6.10). Die

Verbesserung der Bildqualität ist deutlich am höheren Detailgrad bei gleichzeitig geringerem Bildrauschen erkennbar. Die Kappa-Resultate, die QRs und die rGMV-Werte bestätigten den visuellen Eindruck. Die stark verrauschten Kurzzeitscans  $S_1$  und  $S_2$  erzielten deutlich schlechtere IQR-Werte, die mit einem auffällig geringeren rGMV einhergingen. Ein weiterer interessanter Aspekt ist die Stagnation der Kappa Werte, bei denen der Zweiminutenscan  $S_3$  ähnlich gute Resultate erzielte, wie der Drei- und Sechsmintenscan  $S_4$  und  $S_6$ . Auch zeigte sich, dass die durch eine längere Scanzeit und zusätzliches Rauschen erkaufte höhere Auflösung von Scan  $S_6$  letztendlich zu schwächeren Kappa-Werten, einer schlechterer IQR-Bewertung und einem geringeren rGMV führte, als bei Scan  $S_3$  und  $S_5$ .

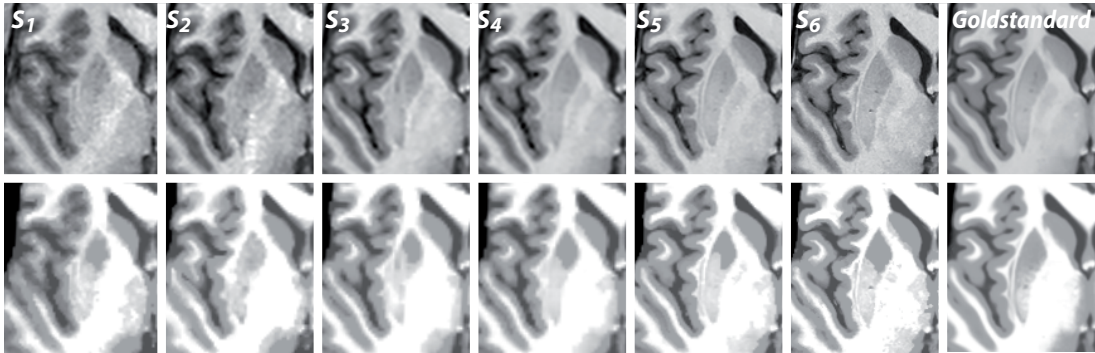


Image	$S_1$	$S_2$	$S_3$	$S_4$	$S_5$	$S_6$	Goldstandard
Duration (s)	36	53	119	197	369	611	-
Rx/Ry (mm):	1	1	1.25	1.25	0.75	0.50	0.50
Rz:	2	2	1	1	1	1	0.50
Kappa:	0.837	0.871	0.921	0.927	0.939	0.916	-
RES:	77 (C <sup>+</sup> )	77 (C <sup>+</sup> )	82 (B <sup>-</sup> )	82 (B <sup>-</sup> )	88 (B <sup>+</sup> )	91 (A <sup>-</sup> )	95 (A)
NCR:	55 (E)	64 (D)	81 (B <sup>-</sup> )	87 (B <sup>+</sup> )	90 (A <sup>-</sup> )	92 (A <sup>-</sup> )	97 (A <sup>+</sup> )
ICR:	88 (B <sup>+</sup> )	88 (B <sup>+</sup> )	89 (B <sup>+</sup> )	92 (A <sup>-</sup> )	91 (A <sup>-</sup> )	90 (A <sup>-</sup> )	100 (A <sup>+</sup> )
IQR:	59 (E <sup>+</sup> )	67 (D <sup>+</sup> )	81 (B <sup>-</sup> )	83 (B <sup>-</sup> )	89 (B <sup>+</sup> )	91 (A <sup>-</sup> )	96 (A)
rGMV:	43.37 %	43.96 %	44.32 %	44.26 %	44.68 %	44.33 %	45.29 %

Abbildung 6.10: Verschiedene  $T_1$ -Scans eines gesunden Erwachsenen (obere Reihe) und die dazugehörigen Segmentierungen (untere Reihe). Die Bilder wurden nach Scanzeit von links nach rechts angeordnet und zeigen bei zunehmender Scanzeit kontinuierliche Verbesserungen der visuellen Bild- und Segmentierungsqualität, die im Einklang mit den Kappa-Werten und den Qualitätsmaßen stehen.

## 6.4 Diskussion

Vorverarbeitungsroutinen zielen auf die quantitative Analyse struktureller Kennwerte des Gehirns (Ashburner u. Friston, 2000; Collins u. a., 1998; Dale u. a., 1999; Han u. a., 2006; Smith u. a., 2004; Tosun u. a., 2004, 2006; Tustison u. a., 2014).

Da die Genauigkeit der Vorverarbeitung von der Qualität der Eingangsdaten abhängt, ist das Entfernen von Scans mit schwerwiegenden Störungen Standard in öffentlichen Datensätzen und bei Analysen (Evans u. Group, 2006; Jack Jr. u. a., 2008; Reuter u. a., 2015). Der kontinuierliche Übergang zwischen guten und gestorten Daten und die verschiedenen Arten von Störungen, Bildeigenschaften und Projektzielen führten zu unterschiedlichen Qualitätsstandards. Insbesondere *Data-Sharing*- und Poolingstudien müssen zentrumsspezifische Protokolle bewältigen, die für andere Forschungsthemen optimiert sind und eine abschließende Gesamtbeurteilung erfordern. Die Qualitätsbeurteilung von MRT-Daten muss somit vielfältigen Anforderungen genügen, um für unterschiedliche wissenschaftliche Ziele flexibel einsetzbar zu sein. Um einfache Vergleiche und eine flexible Ausreißerdetektion zu gewährleisten sind daher standardisierte, verallgemeinerte, präzise und gleichzeitig robuste Ergebnisse erforderlich.

Bei der hier vorgestellten QS wurde das BWP zur Standardisierung und zur prinzipiellen Validierung der typischen MRT-Störungen verwendet. Anschließend wurden reale Daten evaluiert, um die bekannten Limitierungen des BWP an anatomischen Details, Gewebekontrasten und Bildstörungen zu überwinden (Kazemi u. a., 2011; Shattuck u. a., 2009). Die Beurteilung der Bildqualität stellt dabei eine besondere Herausforderung dar, da sie eine extrem robuste Vorverarbeitung verlangt, die auch in schwierigen Fällen funktioniert. Gleichzeitig muss sie exakt und unabhängig von strukturellen Gegebenheiten arbeiten, um bereits subtile Qualitätsveränderungen erkennen zu können und eine präzise Ausreißererkenntnis zu ermöglichen (Mortamet u. a., 2009).

Die hier vorgestellte QS wurde daher auf einer optimierten Segmentierung aufgebaut (Abschnitt 6.4.1) und intensiven Tests unterzogen (Abschnitt 6.4.2), um von den prinzipiellen Vorteilen der retrospektiven QS profitieren zu können (Abschnitt 6.4.3). Neben dem allgemeinen Streben nach qualitativ hochwertigen Daten steht vor allem das Kosten-Nutzen-Verhältnis für klinische und wissenschaftliche Daten im Blickpunkt (Abschnitt 6.4.4), gefolgt von einem Ausblick auf zukünftige Entwicklungen in Abschnitt 6.4.5.

### 6.4.1 Segmentierungsbasierte Qualitätssicherung

Die Verwendung eines automatischen Ansatzes gewährleistet eine objektive, reproduzierbare und effiziente Bewertung auch großer Datenmengen (Ashburner u. Friston, 2000; Dale u. a., 1999), während menschliche Beurteilungen von lo-

kal verfügbaren Referenzen, Definitionen, Regeln und persönlichen Erfahrungen abhängen und zeit- und kostenintensiv sind (Mortamet u. a., 2009). Segmentierungsroutinen sind für die Analyse verschiedener Protokolle und Anatomien ausgelegt und werden daher umfassenden Tests unterzogen, um unverfälschte Resultate zu garantieren (Kim u. a., 2005; Klein u. a., 2009; Mendrik u. a., 2015; Vovk u. a., 2007). Sie eignen sich daher hervorragend zur Analyse der Bildqualität. Da die Segmentierung im Einzelfall, insbesondere bei geringer Datenqualität, Probleme aufweisen kann, wurden spezifische Optimierungen der initialen Segmentierung im Methodenteil vorgestellt und diskutiert. Die Fokussierung auf globale Analysen erlaubt es, problematische Strukturen und Bereiche auszulassen (z. B. PVE-Voxel oder WS-Läsionen), um robuste Resultate auch bei verschiedenen Segmentierungsverfahren oder schwerwiegenden Klassifizierungsfehlern zu garantieren. Dabei ist zu berücksichtigen, dass IQR die Bild- und nicht die Segmentierungsqualität beschreibt, die durch andere Werkzeuge besser erfasst wird, wie bspw. die Kovarianzanalyse in VBM8 und CAT. Die Kovarianzanalyse gestattet die Bestimmung systematischer Abweichungen der individuellen Segmentierung von anderen Datensätzen und damit die Detektion von Ausreißern mit deutlichen Verarbeitungsfehlern, die wiederum häufig auf problematische Ausgangsdaten zurückgeführt werden können. Abweichungen können allerdings auch durch die individuelle Anatomie und Demographie verursacht werden. Die Kovarianzanalyse liefert daher keine nuancierten Aussagen über die Bild- bzw. Segmentierungsqualität. IQR hingegen wurde speziell dafür entwickelt, die native Bildqualität und nicht die Verarbeitungsqualität zu messen. Das Maß geht dabei über rein statistische, multivariate Ausreißerdetektionsschemata hinaus, die typischerweise in normalisierten Merkmalsräumen auf der Basis der verarbeiteten Daten einer Stichprobe angewandt werden. Obwohl die Kovarianzanalyse die Detektion schwerer Artefakte erlaubt, die zu unwahrscheinlichen Merkmalen führen, ist es nicht möglich subtile Qualitätsunterschiede zu identifizieren, die sich im Spektrum normaler anatomischer Variabilität bewegen. Obwohl eine rein statistische Charakterisierung der anatomischen Hirneigenschaften und ihrer Unsicherheiten in einem allgemeinem Bayes schen Modell durchaus wünschenswert wäre, konnten einige Bildartefakte Verletzungen der Modellannahmen hervorrufen anstatt einfach nur die Rauschanteile zu erhöhen. Es ist deshalb wichtig, Bilder mit Artefakten auszuschließen bevor statistische Methoden angewandt werden. Darüber hinaus können auch kleinste Bildunterschiede zu systematischen Verzerrungen in der nachfolgenden Datenanalyse führen (Reuter u. a., 2015).

### 6.4.2 Validierung der Qualitätsratings

Alle vorgestellten QMs wurden anhand des BWP skaliert, das seit etwa zwei Jahrzehnten ein Goldstandard in der MRT-Methodenevaluierung darstellt. Die Validierung der QR am BWP hat bewiesen, dass (i) jedes QR nur auf seine Störung reagiert, (ii) das IQR eine bessere Beschreibung der allgemeinen Bildqualität als einzelne QRs erlaubt, (iii) die Bildqualität mit der Qualität der Vorverarbeitung korreliert und (iv) auch verschiedene Eingangssegmentierungen zu ähnlichen Bewertungen der Bildqualität führen (Abschnitt 6.3.1). Die Analyse der öffentlichen Datensätze bestätigte die generelle Unabhängigkeit von IQR gegenüber Alter, Geschlecht und Gesundheit einer Person (Abschnitt 6.3.2). Die leichte Korrelation von IQR und Alter von etwa 0,1 rps pro Dekade ist hierbei vernachlässigbar, wenn man die typische Standardabweichung akzeptabler Bilder und die Abweichungen von Ausreißern betrachtet. So liegen relevante Änderungen bei leichten Störungen bei etwa 5 rps (1 % BWP-Rauschen), während offensichtliche Artefakte 10 rps und mehr unter dem Idealwert liegen. Die Auswertung der manuell bewerteten eigenen Datensätze erlaubte eine exzellente Trenngenauigkeit von 0,944 für die IQR-basierte Ausreißerdetektion (Abschnitt 6.3.3), die der Genauigkeit des Ansatzes in [Mortamet u. a. \(2009\)](#) entspricht, ohne dabei an ADNI-T<sub>1</sub>-Protokolle gebunden zu sein. Auch können projektspezifische Anpassungen durch Schwellwertänderungen vorgenommen werden. Bspw. konnten lokal begrenzte Artefakte akzeptiert werden, um so die statistische Aussagekraft durch die Inklusion zusätzlicher Datensätze zu erhöhen. Die Standardabweichung von IQR der öffentlich zugänglichen Daten und des eigenen Testdatensatzes lag im Mittel zwischen 0,5 und 2,5 rps und belegt, dass die hier genutzte manuelle Bewertung anderen QS-Standards entspricht und dass Abweichungen von mehr als 5 rp allgemein als Ausreißer betrachtet werden können (Abschnitt 6.3.4). Die öffentlichen Daten wurden auch verwendet, um den Einfluss von IQR auf die Analyse großer heterogener Datensätze zu untersuchen, wobei IQR in der Lage war weitere Varianz des rGMV zu erklären und gleichzeitig die Aussagekraft anderer Variablen zu verbessern (Abschnitt 6.3.5).

Für strukturelle Analysen empfiehlt es sich daher, Bilder mit schweren Artefakten zu entfernen und auf gruppenspezifische Veränderungen zu testen. So weisen Bilder von Patienten häufiger Bewegungsartefakte auf, die zu einer systematischen, gruppenspezifischen Reduktion der Dicke bzw. des GS-Volumens führen, die nicht auf reale anatomische Veränderungen zurückzuführen ist ([Reuter u. a., 2015](#)). Eine ähnliche Reduktion von Volumen- und Kappa-Werten konnte auch im Test-Retest-Test in dieser Studie gefunden werden (Abbildung 6.10). Es ist daher empfehlenswert eine ähnliche IQR-Verteilung im Testdatensatz anzustreben. Die Nutzung von IQR in der

Analyse zur Reduktion der Wirkung von Bewegungsartefakten sollte hingegen vermieden werden, da im Falle von Bewegungsartefakten auch die gesuchten strukturellen Effekte auf IQR zurückgeführt und entfernt werden konnten.

### 6.4.3 Retrospektive Qualitätssicherung

Die retrospektive QS bietet eine Reihe von Vorteilen. Sie ermöglicht die Handhabung von sMRT-Daten verschiedener Projekte und Projektphasen. Darüber hinaus erhöht sie die Scanzeit nicht und reduziert somit auch nicht die Scankapazität wie bei physischen Phantomen (Jack Jr. u. a., 2008). Weiterhin erlaubt sie einfache Anpassungen und ein flexibles Entfernen von Ausreißern. Ihre Haupteinschränkung liegt in der Beurteilung geometrischer Verzerrungen, die reale MRT-Phantome erfordern (Belli u. a., 2016; Davids u. a., 2014; Ihalainen u. a., 2011; Ollivro u. a., 2011). Das hier vorgestellte Verfahren ist somit eine gute Erweiterung der allgemeinen prospektiven QS, wie sie üblicherweise im Rahmen der Scannerwartung erfolgt (Koller, 2006).

### 6.4.4 Kosten-Nutzen-Verhältnis

Neben der Validierung von Qualitätsmaßen, konnte der Test-Retest-Test auch zur verarbeitungsbasierten Optimierung der Scanzeit genutzt werden. So zeigte sich trotz einer ca. 40 % höheren Scanzeit nur geringfügige Unterschiede zwischen den Bildern  $S_3$  und  $S_4$  sowie  $S_5$  und  $S_6$  (Abbildung 6.10) und auch die Vorverarbeitung konnte den erforderlichen Kostenanstieg legitimieren. Dies ist besonders bei der klinischen Bildgebung relevant, wo Diagnose und Kosten ausschlaggebend sind und eine mittlere Bildqualität eine ausreichende Diagnostik erlaubt (Jhaveri, 2015; Rofsky, 2015). Es kann davon ausgegangen werden, dass auch hier das Pareto-Prinzip (80/20-Regel) angewandt werden kann und sich 80 % an Bildqualität (Kappa) mit 20 % der Kosten (Scanzeit) erzielen lassen. Die partielle Nutzung einer adäquaten Bildqualität schließt dabei das Streben nach einer besseren Bildqualität und Weiterentwicklung von Protokollen nicht aus. Insgesamt zeigten sich weniger Probleme in Protokollen mit ausgewogenen Bildparametern, wohingegen Scans mit deutlich erhöhten Auflösungsparametern oftmals von übermäßig starkem Rauschen oder Parallelisierungsartefakten betroffen waren, die insgesamt schlechtere Vorverarbeitungsergebnisse lieferten. Es ist daher ratsam, modifizierte Protokolle für typische Vorverarbeitungspipelines zu testen, bspw. mit Hilfe des oben beschriebenen Scan-Rescan-Tests, oder weit verbreitete

Standards zu nutzen, wie bspw. die ADNI-Protokolle<sup>23</sup> (Jack Jr. u. a., 2008).

### 6.4.5 Ausblick

Nach der Einführung und Validierung der QS für  $T_1$ -Daten wurden sich folgende Weiterentwicklungen anbieten: (i) die Anpassung für andere Modalitäten wie  $T_2$  oder PD, (ii) die Entwicklung weiterer QRs, die bspw. die Detailauflösung anstelle der Voxelauflösung messen, (iii) die lokale voxel- oder oberflächenbasierte Erweiterung der globalen QRs, (iv) die Analyse spezieller DICOM-Parameter<sup>24</sup>, und (v) besonders die Entwicklung einer allgemeinen Vorverarbeitungsqualitätsbewertung analog zum IQR-Maß. Ein Großteil dieser Themen erfordert öffentlich zugängliche Daten mit entsprechendem Goldstandard, Expertenklassifikationen oder Rescans mit systematischen Parameteränderungen. Im Speziellen wäre der Zusammenhang zwischen besserer Auflösung (Pine u. a., 2017; Winterburn u. a., 2013), Bewegungsartefakten (Reuter u. a., 2015), paralleler Bildgebung (Blaimer u. a., 2004; Griswold u. a., 2002; Pruessmann u. Weiger, 1999; Sodickson u. Manning, 1997), Vorverarbeitung und Scanzeit von generellem Interesse (Blaimer u. a., 2004; Krueger u. a., 2012).

## 6.5 Zusammenfassung

Die retrospektive QS erlaubt die Evaluation wesentlicher Bildparameter und bildet damit einen wichtigen Schritt zu einer transparenteren und qualitätsgetriebeneren Vorverarbeitung. In diesem Kapitel wurde ein neuer Ansatz vorgestellt, der verschiedene Bildeigenschaften durch QMs erfasst, in QRs überführt und in einem Maß IQR kombiniert, um damit eine einfache Beschreibung der durchschnittlichen Bildqualität zu ermöglichen. Die QRs wurden durch einer Vielzahl an simulierten Daten validiert und anhand verschiedener realer Aspekte evaluiert, wobei sowohl die Genauigkeit und Stabilität der Maße als auch die praktische Relevanz demonstriert wurden. Die hohe Flexibilität, die einfache Anwendung und der geringe Aufwand von IQR erlauben dabei einen vielfältigen Einsatz. Die retrospektive QS kann somit einen wertvollen Beitrag in der Forschung und im klinischen Alltag liefern.

---

<sup>23</sup> <http://adni.loni.usc.edu/methods/documents/mri-protocols/>

<sup>24</sup> DICOM (engl. *digital imaging and communications in medicine*): Bildstandard zur Akquisition und Speicherung medizinischen Bilddaten (<http://www.dicomstandard.org>).  
Siehe: [https://de.wikipedia.org/wiki/Digital\\_Imaging\\_and\\_Communications\\_in\\_Medicine](https://de.wikipedia.org/wiki/Digital_Imaging_and_Communications_in_Medicine)





# Kapitel 7

## Zusammenfassende Diskussion und Ausblick

Die medizinische Bildgebung erfordert eine extrem genaue und robuste Datenakquisition, -verarbeitung und -analyse. Im Rahmen dieser Dissertation wurden verschiedene Verfahren entwickelt, welche die *Vorverarbeitung* von strukturellen MRT-Daten in wesentlichen Punkten verbessern und zuverlässiger gestalten. Die Verfahren wurden in den Kapiteln 3 bis 6 jeweils im Detail vorgestellt und ausführlich diskutiert. Ihre wichtigsten Aspekte, Wechselwirkungen und weiteren Entwicklungsmöglichkeiten sollen daher in diesem Kapitel zusammengeführt werden. Im Speziellen wurden:

1. verschiedene neue Ansätze zur Validierung der Oberflächen- und Dickenbestimmung vorgestellt (Kapitel 3; [Dahnke u. a., 2013a](#)),
2. ein Verfahren zur simultanen Berechnung der kortikalen Dicke und der zentralen Oberfläche entwickelt (Kapitel 4; [Dahnke u. a., 2013a](#)),
3. die Genauigkeit und Reliabilität der voxelbasierten Vorverarbeitung durch neue Spezialverfahren verbessert (Kapitel 5; [Dahnke u. Gaser, 2013](#); [Dahnke u. a., 2011, 2012](#)),
4. eine Methode zur Evaluation der Bildqualität entwickelt (Kapitel 6; [Dahnke u. a., 2013b, 2015](#)),
5. neue morphometrische Maße konzipiert (Kapitel 4; [Dahnke u. a., 2010a,c](#)) und
6. die generelle Verarbeitung anderer Spezies in CAT integriert (Kapitel 5; [Franke u. a., 2017](#); [Mietchen u. a., 2010](#)).

Die voxel- und oberflächenbasierte Vorverarbeitung bildet die Grundlage für die Bestimmung vieler morphometrischer Kennwerte zur Beschreibung der Hirnanatomie (Ashburner u. Friston, 2000; Dale u. a., 1999; Fischl, 2012). Die gewonnenen Informationen über Gewebeklassen (Segmentierung) und Regionen (Registrierung) können dabei auch bei anderen MRT-Modalitäten und Bildgebungsverfahren helfen durch genauere Modelle aussagekräftigere Analysen zu erhalten (Nielsen u. a., 2018; Seiger u. a., 2018; St-Onge u. a., 2018). Das Zusammenspiel der hierfür neuentwickelten Vorverarbeitungsverfahren wird in Abschnitt 7.1 diskutiert.

Um eine hohe Güte der vorgestellten Methoden gewährleisten zu können, mussten verschiedene neue Validierungsverfahren entwickelt und angewandt werden (Abschnitt 7.2). Dennoch erfordert die andauernde Entwicklung der MRT-Bildgebung eine fortlaufende Erweiterung der Testdatenbank um neue MRT-Protokolle, die Weiterentwicklung simulierter MRT-Phantome und die Anpassung existierender Verfahren.

Neben der Verarbeitung selbst spielt auch die Qualität der Inputdaten eine wichtige Rolle. Diese wird zwar prinzipiell bei der Scannerwartung und beim Aufnahmeprozess kontrolliert (Evans u. Group, 2006; Jack Jr. u. a., 2008; Koller, 2006; Poline u. a., 2012), erfordert aber im Allgemeinen eine finale, studienspezifische Endkontrolle, die durch das in Kapitel 6 vorgestellte Verfahren unterstützt werden kann (Dahnke u. a., 2013b).

Neben der Erforschung des menschlichen Gehirns bieten andere Säugetiere einen wichtigen Zugang zum Verständnis der individuellen und evolutionären Entwicklung des Gehirns (Hofman, 1989; Mietchen u. Gaser, 2009). Die CAT-Software wurde daher um die Vorverarbeitung nicht-humaner Primaten erweitert (Abschnitt 7.4; Franke u. a., 2010; Mietchen u. a., 2010; Vickery u. a., 2018).

Die weiteren Entwicklungsmöglichkeiten der CAT-Software werden in Abschnitt 7.5 zusammengefasst. Sie beinhalten im Wesentlichen die Anpassung der existierenden Verfahren an neue MRT-Protokolle und die detailliertere Erfassung weiterer Gewebeklassen und anatomischer Strukturen, wie WMHs, Kopfgewebe oder Blutgefäße (Dahnke u. a., 2011). Bei der Oberflächenverarbeitung steht die Verbesserung der Rekonstruktionsqualität und die Entwicklung, Implementierung und Validierung neuer morphometrischer Maße im Vordergrund (Dahnke u. a., 2010a,c).

CAT und SPM sind nicht-kommerzielle, *open-source* Softwareprodukte zur Vorverarbeitung und Analyse von Struktur und Funktion des Gehirns, deren potenzieller gesellschaftlicher und wirtschaftlicher Nutzen in Abschnitt 7.6 betrachtet wird.

## 7.1 Vorverarbeitungsverfahren

Die im Laufe der Promotion verbesserten Segmentierungs- und Registrierungsverfahren (Kapitel 5) und die neu entwickelten Oberflächenrekonstruktions- und Dickenbestimmungsverfahren (Kapitel 4) liefern durch ihre höhere Genauigkeit und Stabilität einen wesentlichen Beitrag zur strukturellen Vorverarbeitung von MRT-Daten (Farokhian u. a., 2017; Nielsen u. a., 2018). Bei der Segmentierung konnten deutliche Vorteile gegenüber VBM8, FreeSurfer, FSL und SPM erzielt werden (Abbildung 5.14 Seite 107; Dahnke u. Gaser, 2017). Dabei spielen die in Kapitel 5 vorgestellten Teilverfahren, wie die affine Vorverarbeitung (APP: engl. *affine preprocessing*), Biaskorrektur (Dahnke u. Gaser, 2013), LAS (Dahnke u. a., 2012), die Erfassung von WMHs (Dahnke u. a., 2014), die Partitionierung und das *Skull-stripping/Cleanup* (Dahnke u. a., 2011) eine entscheidende Rolle. Das neue APP-Verfahren ist essentiell zur Gewährleistung einer stabilen, initialen Registrierung, die den Ausgangspunkt der SPM-Vorverarbeitung in CAT darstellt. Basierend auf der robusten, aber relativ ungenauen, SPM-Segmentierung erlaubt LAS eine weitere Reduktion von Inhomogenitäten und Normalisierung von protokoll- und altersabhängigen lokalen Gewebeatensitäten. Auch die verbesserte Trennung von Schädel und Gehirn durch *Skull-stripping* und *Cleanup* stellt einen wichtigen Aspekt dar, da sowohl falscherkanntes als auch fehlendes Hirngewebe die morphometrischen Messungen storen. Die Partitionierung passt Atlanten an die individuelle Anatomie an, um spezielle Regionen für LAS zu erfassen und die Rekonstruktion der Hirnhälften zu ermöglichen, bei der Teilregionen extrahiert und die subkortikalen Bereiche und Ventrikel gefüllt werden müssen.

Die minimal schlechteren Kappa-Werte von SPM sind primär auf eine ungenauere Beschreibung der Gewebegrenzen zurückzuführen. Anhand der Adaption der CAT-Oberflächenpipeline für SPM12-Segmentierungen konnte demonstriert werden, dass diese kleinen Unterschiede zu einer erheblichen Dickeüberschätzung von mehreren Millimetern führt (Kapitel 5, Abbildung 5.12 auf Seite 103). Darüber hinaus erwies sich die GS-Überschätzung von SPM auch bei der Erstellung von Kopfmodellen zur Auswertung von EEG- und MEG-Daten als ungünstig (Nielsen u. a., 2018).

Die oberflächenbasierte Vorverarbeitung in CAT stellt auch für SPM eine wichtige Erweiterung dar, da weder SPM noch eine weitere SPM-Toolbox diese zunehmend bedeutende aber anspruchsvolle Technik unterstützt. Oberflächen erlauben die Bestimmung zusätzlicher morphometrischer Maße, die im Voxelraum unzugänglich sind (Dahnke u. a., 2010a; Fischl, 2012; Mietchen u. Gaser, 2009; Schaer u. a., 2008;

Van Essen u. Drury, 1997). Weiterhin ermöglichen sie die anatomisch korrekte Filterung von Daten (Lerch u. Evans, 2005; Pizzagalli u. a., 2013; Tucholka u. a., 2012) und eine akuraterer und robustere Registrierung kortikaler Hirnregionen (Fischl u. a., 2001; Yotter u. a., 2011c). Darüber hinaus bieten sie einen gemeinsamen Analyserraum für strukturelle Maße (Dahnke u. Gaser, 2018; Winkler u. a., 2017), andere MRT-Modalitäten und Bildgebungsverfahren, wie fMRT (Pizzagalli u. a., 2013; Tucholka u. a., 2012), dMRT (St-Onge u. a., 2018), EEG und MEG (Nielsen u. a., 2018).

Im Rahmen der Promotion wurde das PBT-Verfahren entwickelt und validiert (Kapitel 4; Dahnke u. a., 2013a), das in CAT zusammen mit weiteren Methoden (Yotter u. a., 2009, 2011c) eine vollständige, oberflächenbasierte Verarbeitung und Analyse ermöglicht. PBT erlaubt eine simultane Bestimmung der kortikalen Dicke und der zentralen Oberfläche. Durch die inhärente Modellierung der Sulcusrekonstruktion erreicht PBT auch in schwierigen sulcalen Bereichen eine ähnliche Genauigkeit und Stabilität wie in gyralen Abschnitten. Die Validierung anhand der in Kapitel 3 vorgestellten Phantome zeigte, dass die RMSEs der Dicke- und Oberflächenposition und die Anzahl der Topologiedefekte von PBT im Vergleich zum in der Literatur bevorzugten Laplace-Verfahren etwa nur halb so groß ausfielen. Neben der Validierung anhand der synthetischen Dickephantome konnte die hohe Genauigkeit und Stabilität auch durch das BWP und einen Test-Retest-Datensatz belegt werden. Dabei wurde eine vergleichbare Qualität wie bei der FreeSurfer-Oberflächenrekonstruktion mit einem Bruchteil des Rechenaufwands erzielt (Dahnke u. a., 2013a; Seiger u. a., 2018). Die quantitative Evaluation realer MRT-Protokolle durch regionale Tests des Oberflächenverlaufs stellt den nächsten wichtigen Schritt dar (Han u. a., 2004; Waehnert u. a., 2014), um umfangreiche, realistische und ausgewogene Vergleiche verschiedener Vorverarbeitungspipelines zu ermöglichen, wie bspw. BrainSuite, BrainVisa, BrainVoyager, CAT, CBS, CIVET oder FreeSurfer.

## 7.2 Verfahrensvalidierung

Einen der wichtigsten und aufwendigsten Schritte dieser Arbeit stellte die umfassende Validierung der entwickelten Verfahren dar, die sowohl reale als auch simulierte Daten beinhaltet. Die Evaluation realer Daten setzt dabei die manuelle, kostenintensive Erfassung der zu untersuchenden Strukturen voraus (Kapitel 2.3), da die bisher verfügbaren Datensätze durch die Vielfalt an MRT-Protokollen und

den Grad anatomischer Details limitiert waren (siehe Abbildung 5.13 auf Seite 106; [Hammers u. a., 2003](#); [Klein u. a., 2017](#); [Shattuck u. a., 2008](#); [Winterburn u. a., 2013](#)). Erst die in dieser Arbeit eingeführten Definitionen konnten die Vielfalt der Testfälle mit gleichzeitig höherem anatomischen Detailgrad ermöglichen (Abschnitt 5.2.5). Die standardisierte Nutzung jeweils nur einer Schicht pro Bildrichtung erlaubte dabei eine genaue und repräsentative Erfassung verschiedener kritischer Strukturen, Regionen und Bildeigenschaften. Die erstellte Validierungsdatenbank von 150 Datensätzen bildet eine solide Basis für die Methodenentwicklung und -evaluation. Aktuell umfasst sie über 100 unterschiedliche MRT-Protokolle (1,5 bis 7,0 Tesla-Scanner von [SIEMENS](#), [PHILIPS](#), und [GE](#)) von gesunden und kranken Probanden im Alter von 2 bis 88 Jahren ( $49,29 \pm 25,76$  Jahre) und einem Frauenanteil von 37%. Da erst eine solche mannigfaltige Zusammensetzung echter Scans eine realitätsnahe Validierung erlaubt, sollte diese kontinuierlich um zusätzliche Datensätze, Spezies, Gewebeklassen und Bildschichten erweitert werden. Darüber hinaus wäre die Ausweitung der Realdatentests bei der Oberflächenrekonstruktion und Dickebestimmung sinnvoll. Um einen Goldstandard für Oberflächenposition und Dicke zu erhalten, mussten die GS-WS- und GS-CSF-Grenze in repräsentativen Regionen manuell eingezeichnet werden ([Han u. a., 2004](#); [Waehnert u. a., 2014](#)). Als Basisdatensatz bietet sich der bisherige Segmentierungstestdatensatz an, da er bereits eine repräsentative Datenmenge umfasst und eine semi-automatische Vorverarbeitung vorliegt.

Obwohl reale Daten einen wichtigen Aspekt der Validierung darstellen, sind sie aufgrund der vielen unbekannt Parameter nur bedingt zum systematischen Testen verschiedener (Teil)-Verfahren geeignet. Die Nutzung simulierter Daten ist somit zwingend erforderlich ([Alfano u. a., 2011](#); [Aubert-Broche u. a., 2006a,b](#); [Collins u. a., 1998](#)). Die in Kapitel 3 vorgestellten Dickephantome erlaubten umfassende Funktionstests der neuen Verfahren aus Kapitel 4, die weder an realen Daten noch dem BWP durchgeführt werden konnten. Die hier vorgenommenen Erweiterungen des Kugelphantoms um den bedeutsamen sulcalen Fall, die distanzbasierte Simulation des PVE und die vielfältige Parametrisierung, bildeten die Grundlage für den vollständigen, systematischen Test verschiedener Dickemetriken unter Laborbedingungen. Aber erst die distanzbasierte Simulation einer konstant-dicken Hirnrinde bei einer komplexen, menschlichen Gehirngeometrie mit PVE erlaubte die Validierung der Oberflächenrekonstruktion und Dickebestimmung unter realistischen Bedingungen. Die simulierten Segmentierungen erlaubten dabei zwar einen exakten Funktionstest, unterstützten allerdings keine Evaluation der Gesamtverarbeitung von CAT oder anderen Pipelines, da jeweils nur eine Großhirnhälfte simuliert wurde.

Eine vollständige MRT-Simulation, wie beim BWP, stellt somit den nächsten Schritt dar, der auch für eine zukünftige klinische Anwendung wichtig ist. Neben der Integration des Dickephantoms sollten zukünftige Simulationen die folgenden Punkte umfassen:

- Implementierung aktueller sMRT-Protokolle zur Simulation von 1,5 bis 7 Tesla sMRT-Protokollen und Erweiterung der Simulation um dMRT- und fMRT-Protokolle.
- Bereitstellung zusätzlicher Scans derselben Person mit systematischen, deutlich variierenden Protokollparametern für weitere Test-Retests (Abschnitt 6.2.5; Thyreau u. a., 2013).
- Erhöhung des anatomischen Detailgrades anhand aktueller sMRT-Daten und detailgetreuer semi-automatischer bzw. manueller Segmentierung mit anatomisch korrekter Darstellung komplexer und feiner Strukturen, wie z. B. Kleinhirn, Hippocampus, GS-Kernen, Blutgefäßen, Hirnnerven und Hirnhäuten. Erweiterung der Gewebereiche zur Repräsentation kortikaler Schichten, wie der Lamina 4 im visuellen Kortex<sup>1</sup>.
- Erweiterte Integration verschiedener pathologischer Veränderungen wie WM-Hs durch MS-Läsionen (Aubert-Broche u. a., 2006a; Cabezas u. a., 2014; Khayati u. a., 2008; Schmidt u. a., 2012), Alterungserscheinungen (De Groot u. a., 2000; Jouvent u. a., 2007) oder GS-Heterotopien<sup>2</sup> (Donkol u. a., 2012; Filippi u. a., 2013; Pascher u. a., 2013).
- Schrittweise Integration der Simulation des Entwicklungs- und Alterungsprozesses zur Evaluation struktureller Änderungen durch Einführung von oberflächenbasierten Techniken: (i) des Alterungsprozesses (20-100 Jahre), (ii) bei kurzzeitlichen Änderungen (Plastizität), (iii) des kindlichen Entwicklungsprozesses (Skalierung, 1-20 Jahre), (iv) der neonatalen Entwicklung (Myelinisierung im ersten Lebensjahr) und (v) des pränatalen Entwicklungsprozesses in Kombination mit *state-of-the-art* Faltungsmodellen (Tallinen u. Biggins, 2015; Tallinen u. a., 2014, 2016).

Alternativ könnten gezielte Modifikationen anatomischer Merkmale und der Bildqualität realer MRT-Bilder genutzt werden. Auch subtile Änderungen, wie sie durch Plastizität und Alterung gegeben sind, könnten durch Bildoperationen (Lee

<sup>1</sup> Das sogenannte Gennari Band ist ein besonders stark myelinisierter Bereich (siehe [https://en.wikipedia.org/wiki/Line\\_of\\_Gennari](https://en.wikipedia.org/wiki/Line_of_Gennari)).

<sup>2</sup> Neuronenmigrationsstörung bei der GS in der WS zu finden ist (siehe [https://en.wikipedia.org/wiki/Gray\\_matter\\_heterotopia](https://en.wikipedia.org/wiki/Gray_matter_heterotopia)).

u. a., 2006b; Lerch u. Evans, 2005; Liu u. a., 2008) oder Deformationen im Volumen oder anhand der Oberflächen simuliert werden. Weiterhin wäre es möglich Gewebeeränderungen, wie bei WMHs, durch lokale Intensitätstransformation innerhalb atlas- und zufallsbasierten Regionen zu generieren.

## 7.3 Bild- und Verarbeitungsqualität

Da die Güte der Verarbeitung grundsätzlich von der Qualität des Inputs abhängt (Mortamet u. a., 2009; Reuter u. a., 2015), wurde ein neues, verallgemeinertes und standardisiertes Bildqualitätsrating entwickelt, das auch unerfahrenen Nutzern eine objektive Schätzung der Datenqualität erlaubt, um problematische Datensätze zu detektieren und ggf. entfernen zu können (Kapitel 6; Dahnke u. a., 2013b). Zwar werden auch bei der Scannerwartung (Evans u. Group, 2006; Jack Jr. u. a., 2008; Koller, 2006) und bei MRT-Datenbankmanagementsystemen (Das u. a., 2011; Poline u. a., 2012) eine Vielzahl von Bildparametern bestimmt, deren Interpretation allerdings ein umfassendes und spezifisches Hintergrundwissen erfordert.

Die hier vorgestellte Qualitätssicherung bietet erstmals eine einheitliche, internationale Bewertungsskala, die konform mit dem aktuellen Validierungsstandard des BWP ist und eine Verbindung zwischen simulierten Daten und realen MRT-Bildern herstellt. Zur Gewährleistung möglichst robuster Resultate baut das Verfahren auf einer klassischen Segmentierung auf. Im Gegensatz zu vielen anderen Ansätzen erfolgt die Bestimmung der Qualitätsratings (QRs) im Gehirn selbst und nicht im Bildhintergrund, da dieser von anderen Störungen betroffen oder durch Anonymisierung gestört sein kann. Um den Einfluss anatomischer Merkmale zu reduzieren, wurden kritische Bereiche durch eine weitere Optimierung der Segmentierung vermieden. Die Normierung der QRs ermöglichte die Kombination verschiedener Maße in einer allgemeinen Bildqualitätsbewertung (IQR, engl. *image quality rating*), die aktuell vor allem durch Rauschen und Auflösung bestimmt ist. Weiterhin wurde gezeigt, dass die Bestimmung einer durchschnittlichen Protokollqualität (anhand einer Stichprobe von Daten) eine sichere Erkennung von Ausreißern mit leichten bis deutlichen Bildstörungen erlaubt. Die hier vorgestellte prospektive Qualitätssicherung ermöglicht damit eine unkomplizierte Auswertung der Protokoll- und Scanqualität verschiedener sMRT-Protokolle. Die Validierung durch eine Vielzahl von simulierten und realen Daten konnte dabei sicherstellen, dass selbst starke strukturelle Veränderungen im Altersverlauf nahezu keine Rolle spielen.

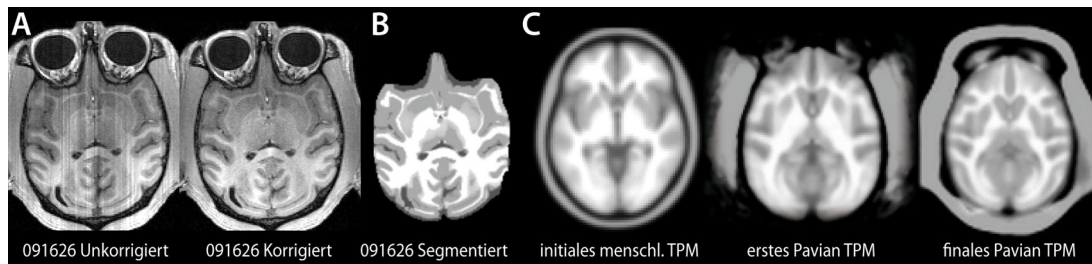


Abbildung 7.1: Zur Verarbeitung von Primaten wurden die individuellen Bilder zuerst für Schichtartefakte korrigiert (A; [Dahnke u. Gaser, 2016](#)). Anschließend wurde das Affentemplate, das anhand des Rilling's Datensatzes erstellt wurde, zur initialen Verarbeitung und Generierung eines Paviantemplates genutzt. Mit diesem erfolgte die finale Verarbeitung und Analyse ([Franke u. a., 2017](#)).

Bei zukünftigen Entwicklungen wäre ein anatomisches Auflösungsmaß relevant, das den Detailgrad der Aufnahmen anstelle der reinen Voxelauflosung erfasst. Weiterhin wäre eine zusätzliche Abschätzung der voxel- und oberflächenbasierten Verarbeitungsqualität unabhängig von der Bildqualität sinnvoll, um Verarbeitungsfehler erfassen zu können. Störungen in der Verarbeitung können zwar bereits durch die Kovarianzanalyse in VBM8/CAT mehrerer normalisierter Gewebesegmente bestimmt werden, die Schwierigkeit besteht allerdings in der Trennung von anatomischen und verarbeitungsbedingten Ausreißern. Im Weiteren kann die Anzahl von Oberflächendefekten als Qualitätsparameter genutzt ([Dahnke u. a., 2013a](#); [Rosen u. a., 2018](#)) und in ein QR überführt werden.

## 7.4 Analyse nicht-humaner MRT-Daten

Kleinere Säugetiere bieten durch ihre meist geringere individuelle Faltung, spezifische Umweltsanpassungen und kürzere Lebensdauer einen wichtigen Zugang zur Erforschung der lebenslangen individuellen Entwicklung und evolutionären Anpassung des Gehirns an spezielle Umweltaspekte ([Hofman, 1989](#); [Mietchen u. Gaser, 2009](#); [Rilling, 2014](#)). Gerade domestizierte Tiere können im Rahmen des üblichen Trainings zur bereitwilligen (ethisch vertretbaren) Mitarbeit motiviert werden ([Lorincz u. a., 2017](#); [Scarpante u. a., 2017](#)). Der Rilling-Datensatz ([Rilling u. Insel, 1999](#)) gab im Rahmen dieser Arbeit den Anstoß für die Entwicklung eines Vorverarbeitungs-Shell-Skripts aus FSL-, CARET-, SPM- und VBM8-Funktionen ([Mietchen u. a., 2010](#)). Die schwierige Datenqualität und Optimierung vieler Funktionen auf Humandaten erlaubte allerdings nur unbefriedigende Resultate und motivierte die Integration der Verarbeitung anderer Spezies in CAT. Für die Vorverarbeitung von Primaten wurde der Rilling-Datensatz genutzt, um entsprechende



TPMs, Templates und Atlanten zu erstellen und damit eine vollautomatische Verarbeitung zu ermöglichen (Abbildung 7.1). Die Verarbeitung wurde bereits zur Untersuchung von Alterseffekten und Entwicklungsunterschieden bei Pavianen genutzt (Franke u. a., 2017) und wird aktuell für die Vorverarbeitung von Schimpansen vorbereitet (Vickery u. a., 2018). Neben der voxelbasierten Verarbeitung ist auch die Generierung von Oberflächen möglich, die eine Registrierung zu humanen Atlanten und damit speziesübergreifende Vergleiche ermöglicht (Figure 7.2). Die Verarbeitung von Tierdaten wird weiterhin in anderen Softwarepaketen, wie CARET (Van Essen u. a., 2001), FreeSurfer (Glasser u. a., 2014) und BrainVisa (Balbastre u. a., 2017) forciert, stellt allerdings oftmals nur eine nebenläufige Entwicklung dar.

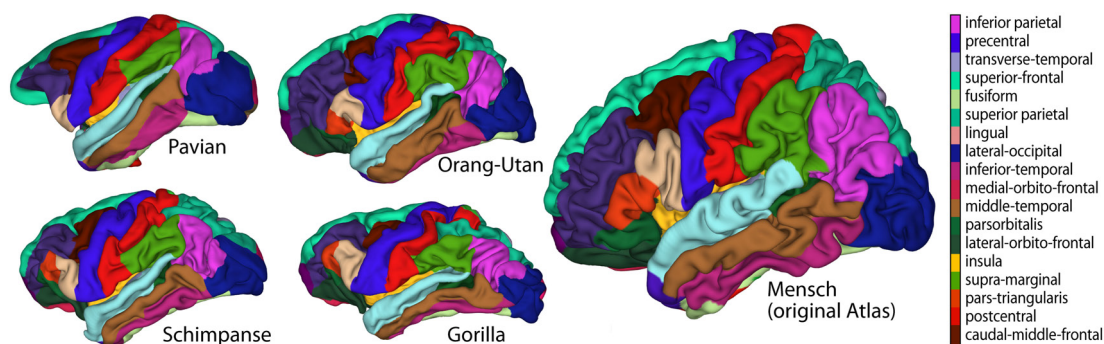


Abbildung 7.2: Oberflächenrekonstruktion verschiedener Primaten des Rilling's Datensatzes (Rilling u. Insel, 1999), mit Abbildung des FreeSurfer Desikan Atlas (Desikan u. a., 2006).

## 7.5 Weiterentwicklungen der CAT-Software

CAT hat bereits in vielen Bereichen einen breiten Funktionsumfang erreicht. Durch die fortlaufende Weiterentwicklung von sMRT-Protokollen sind aber auch in Zukunft Anpassungen der voxelbasierten Vorverarbeitung erforderlich. So erlaubt die simultane Erfassung verschiedener Wichtungen (Glasser u. a., 2016b; Weiskopf u. a., 2013) eine weitere Verbesserung der Segmentierung. Die Verfügbarkeit von  $T_2$ /PD-Daten ermöglicht bspw. eine bessere Erfassung der CSF und damit auch ein genaueres *Skull-stripping*, während die Detektion von krankheits- und altersbedingten WMHs vor allem von FLAIR-Bildern<sup>3</sup> profitiert (Ithapu u. a., 2014; Roura u. a., 2015; Schmidt u. a., 2012; Shiee u. a., 2014; Steenwijk u. a., 2013; Valverde u. a., 2015). Gerade bei hochaufgelosten und kontrastreichen Scans ist die

<sup>3</sup> FLAIR (engl. *fluid-attenuated inversion recovery*) ist ein MRT-Aufnahmeprotokoll. Siehe: [https://en.wikipedia.org/wiki/Fast\\_low\\_angle\\_shot\\_magnetic\\_resonance\\_imaging](https://en.wikipedia.org/wiki/Fast_low_angle_shot_magnetic_resonance_imaging)

Detektion und Korrektur von feinen Strukturen, wie Blutgefäßen und Hirnhäuten, erforderlich (Pine u. a., 2017; Trampel u. a., 2017). Weiterhin wäre die gezielte Erfassung und Auswertung struktureller Erkrankungen, wie Läsionen, Tumoren oder anderen Fehlbildungen erstrebenswert. Aufgrund der vielfältigen MRT-Protokolle, Verteilung und Ausprägungen ist diese allerdings im Allgemeinen extrem aufwendig und anspruchsvoll (Harati u. a., 2011; Liew u. a., 2017; Nie u. a., 2009; Padra u. Salva, 2013; Yang u. a., 2015). Im Bereich der frühkindlichen Entwicklung gibt es durch die regionsabhängige Myelinisierung und die damit einhergehenden Kontrastprobleme erhebliche Schwierigkeiten, sodass eigene Templates (Wilke, 2018; Wright u. a., 2015) und angepasste (longitudinale) Verfahren erforderlich sind (Kim u. a., 2016; Li u. a., 2014c; Serag u. a., 2016). Darüber hinaus wäre auch eine genauere Erfassung weiterer Kopfgewebe erstrebenswert (Nielsen u. a., 2018). Die Nutzung von Oberflächen ermöglicht eine Reihe neuer morphometrischer Maße, die zum Teil bereits im Rahmen der Promotion erstellt, aber noch nicht weiter validiert wurden und für zukünftige Projekte relevant sind (Dahnke u. a., 2010a,c). Wie bereits in Abschnitt 7.4 geschildert, stellt die Erweiterung der Vorverarbeitung für andere Säugetiere eine interessante Option dar, um die prinzipielle Organisation des Gehirns im evolutionären Entwicklungsprozess besser verstehen zu können (Hofman, 1989; Mietchen u. Gaser, 2009).

## 7.6 Gesellschaftliche und wirtschaftliche Anwendbarkeit und Nutzen

Die Entwicklung von *open-source*-Softwarelösungen stellt in den Neurowissenschaften einen wichtigen Aspekt dar, um den hochvariablen Anforderungen der Forschung gerecht zu werden (Poline u. a., 2012). Gerade die zunehmende Nutzung von Big-Data-Konzepten (Jack Jr. u. a., 2008; Poldrack u. Gorgolewski, 2014; Poline u. a., 2012; Toga u. Dinov, 2015) erfordert akurate und robuste Datenvorverarbeitungstools, wie sie in dieser Promotion entwickelt wurden. Die vorgestellten Verfahren sind Teil der CAT-Software, die auf der nicht-kommerziellen *open-source* Software SPM aufsetzt. CAT ist primär auf die Grundlagenforschung mit hochqualitativen sMRT-Scans ausgerichtet, aber auch für die Verarbeitung durchschnittlicher und gering-qualitativer Bilder ausgelegt und bietet somit die nötigen Grundvoraussetzungen für klinische Anwendungen. Die Anforderung an Inputdaten besteht im Wesentlichen in der vollständigen Abbildung des Gehirns mit einer strukturellen Auflösung von ca. 1 mm und einem ausreichenden Gewe-

bekannt bei vertretbaren Bildstörungen, das heißt der Neokortex sollte visuell klar erkennbar sein. Diese Anforderungen werden auch durch die CAT-internen Bildqualitätsanalysen geprüft (Kapitel 6).

Neben der Erforschung der Struktur und Funktion des Gehirns besteht das langfristige Ziel in der Verbesserung der individuellen Diagnose neurologischer und psychiatrischer Erkrankungen. Bereits seit vielen Jahren nutzen Neurologen Hirnscans, um nicht-invasive Informationen bei Tumoren, Schlaganfällen oder Läsionen zu ermitteln. Die bei der Vorverarbeitung gewonnenen Maße und korrigierten Originaldaten können helfen eine objektivere Diagnostik und Falldokumentation zu gewährleisten (Klein u. a., 2017). Eine wichtige Voraussetzung liegt in der Etablierung von Teststandards zur Validierung und Evaluation relevanter Maße (Aubert-Broche u. a., 2006a,b; Collins u. a., 1998; Dahnke u. a., 2013a), die hier durch (i) die Validierung der Segmentierung anhand manueller Expertensegmentierung und (ii) der Oberflächenrekonstruktion und Dickemessung anhand simulierter Daten vorangetrieben wurden. Die voxel- und oberflächenbasierte Vorverarbeitung und die Bildqualitätsanalyse, die in dieser Promotion entwickelt wurden, stellen somit wichtige Werkzeuge der neurologischen Bildgebung dar.



# Kapitel 8

## Zusammenfassung

Im Rahmen dieser Promotion wurden verschiedene sMRT-Vorverarbeitungsverfahren für die *open-source* Software CAT entwickelt. Besonders bedeutsam war die Etablierung und Validierung einer neuen oberflächenbasierten Bildvorverarbeitung die bisher in SPM noch nicht zur Verfügung stand. Oberflächenbasierte Techniken erlauben nicht nur die Bestimmung spezieller morphometrischer Maße (Dahnke u. Gaser, 2018; Dahnke u. a., 2010a,c), sondern gewährleisten auch eine anatomisch fundiertere Registrierung und Filterung als rein voxelbasierte Ansätze (Dahnke u. Gaser, 2018; Lerch u. Evans, 2005; Mietchen u. Gaser, 2009; Winkler u. a., 2017). Essentiell ist dabei die Generierung von individuellen Kortexoberflächen durch das PBT-Verfahren, das simultan die lokale kortikale Dicke bestimmt (Kapitel 4; Dahnke u. a., 2013a). Die Generierung von Oberflächen erfordert eine extrem genaue und robuste voxelbasierte Vorverarbeitung. Das in einer früheren Softwareversion (VBM8) etablierte Konzept der Optimierung der SPM-Vorverarbeitung, wurde durch eine Reihe neuer Funktionen verbessert und erweitert (Kapitel 5; Dahnke u. Gaser, 2013; Dahnke u. a., 2014, 2018, 2011, 2012). Ein weiterer Schwerpunkt der Arbeit bildete die Entwicklung von problemoptimierten Algorithmen der affinen Registrierung (APP), die gewebespezifische Biaskorrektur (LAS), die Partitionierung, das *Skull-stripping* (GCUT), die optimierte Shooting-Registrierung und die Integration der voxelbasierten Regionsanalyse. Da auch hier die Verarbeitung von der Datenqualität abhängt, war ein objektives Verfahren zur Beurteilung der Bildqualität erforderlich. Die bei der Segmentierung ermittelten Informationen stellten dabei eine ideale Ausgangsposition für einen neuen Ansatz dar, um die qualitativen Eigenschaften des Originalbildes zu erfassen und wurden zu einer nutzerfreundlichen Gesamtwertung zusammengefasst (IQR; Kapitel 6; Dahnke u. a., 2013b). Ein weiteres Teilziel bestand darin, die Toolbox für die Verarbeitung

anderer Spezies zu erweitern (Franke u. a., 2017; Mietchen u. a., 2010; Vickery u. a., 2018). Dabei zeigte sich, dass bereits die Oberflächenregistrierung verschiedener Primatenspezies zum Humantemplate außerordentlich gute Ergebnisse erzielte und speziesübergreifende Vergleiche ermöglicht. Die zukünftigen Entwicklungsschwerpunkte von CAT liegen somit in der Entwicklung und Evaluation (i) quantitativer, morphologischer und qualitativer Maße (Dahnke u. Gaser, 2018), (ii) neuer Validierungstechniken und Standards durch simulierte Phantome und Realdaten und (iii) der fortlaufenden Anpassung der Gesamtpipeline an neue Protokolle und weitere Spezies. Die vorgelegte Dissertation im Bereich der Bildverarbeitung lieferte eine nützliche Grundlage für zukünftige Forschungsgebiete der kognitiven Neurowissenschaft als auch der klinischen Nutzung der Hirnmorphometrie.

# Kapitel 9

## Glossar und Verzeichnisse

### Glossar

A|B|C|D|E|F|G|H|I|K|L|M|N|O|P|Q|R|S|T|U|V|W|X

#### A

##### Abstandsoperation

Abstand eines Voxels bzw. Oberflächenpunktes zu eine Teilmenge von Voxeln bzw. Oberflächenpunkten (siehe Abschnitt 2.1.7; Jones u. a., 2000; MacDonald u. a., 2000; Rosenfeld u. Pfaltz, 1966; Tosun u. a., 2004).

Siehe: <https://de.wikipedia.org/wiki/Abstand>

Siehe: [https://de.wikipedia.org/wiki/Metrischer\\_Raum](https://de.wikipedia.org/wiki/Metrischer_Raum)

xvii, 14, 16, 17, 36, 37, 47, 49, 50, 52, 54, 57, 59, 60, 66, 79, 93, 95

##### Abtasttheorem

Das Abtasttheorem beschreibt hier den Zusammenhang zwischen anatomischen Strukturen und der Aufnahmeauflösung, d. h. das anatomische Strukturen nur korrekt repräsentiert werden können, wenn die räumliche Auflösung des Bildes größer ist als die anatomische Struktur selbst. So können bspw. die Grenzen des 2 bis 4 mm dicken Kortex durch den Partialvolumeneffekt mit Subvoxelgenauigkeit mit Abweichungen von unter 0,1 mm beschrieben werden (Dahnke u. a., 2013a; Fischl u. Dale, 2000). Liegt die Dicke allerdings unterhalb der Bildauflösung, so ist keine genaue Zuordnung mehr möglich. Die Bildauflösung beeinflusst dabei sowohl die voxel- als auch oberflächenbasierte Vorverarbeitung und Analyse und ist daher ein wichtiges Qualitätsmaß.

Siehe: <https://de.wikipedia.org/wiki/Nyquist-Shannon-Abtasttheorem>

xvii, 21, 30, 46, 72

#### AC

Die *Anteriore Commissura* (AC) ist eine kleine Verbindung zwischen linkem und rechtem Temporallappen, die als Koordinatenursprung im Gehirn von Säugetieren genutzt wird (Kapitel 2.2.2; Brodmann, 1909; Evans u. a., 1993).

Siehe: [https://de.wikipedia.org/wiki/Commissura\\_anterior](https://de.wikipedia.org/wiki/Commissura_anterior)

xvii, 3, 23, 27

**AD**

Alzheimer Demenz (AD) ist eine neurodegenerative Erkrankung, die in ihrer häufigsten Form bei Personen über dem 65. Lebensjahr auftritt und für ungefähr 60% der Demenzerkrankungen verantwortlich ist. AD wurde bspw. durch das ADNI- und OASIS-Projekt untersucht.

Siehe: <https://de.wikipedia.org/wiki/Alzheimer-Krankheit>  
xvii, 4, 5, 140, 141, 143

**ADHD200**

Das ADHD200 (engl. *Attention Deficit Hyperactivity Disorder 200*) Projekt beschäftigt sich mit der Erforschung von ADHD.

Siehe: [http://fcon\\_1000.projects.nitrc.org/indi/adhd200f](http://fcon_1000.projects.nitrc.org/indi/adhd200f)  
xi, xvii, 42, 105, 111, 141

**ADHS**

ADHS (Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung) ist eine bereits im Kindesalter beginnende psychische Störung, die sich durch Beeinträchtigungen der Aufmerksamkeit, erhöhte Impulsivität und körperliche Unruhe (Hyperaktivität) äußert.

Siehe: <http://de.wikipedia.org/wiki/Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivit%C3%A4tsst%C3%B6rung>  
xvii, 140, 141

**ADNI**

Die *Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative* (ADNI) ist eine Organisation zur Erforschung der Alzheimer-Demenz ([www.adni-info.org](http://www.adni-info.org); Jack Jr. u. a., 2008).

xi, xvii, 4, 5, 42, 105, 109, 111, 123, 125, 130, 139, 141, 143, 144, 146, 147, 151, 153

**affine**

Affine Parameter beschreiben eine Transformation mit Translation (Verschiebung), Rotation (Drehung), Skalierung und Scherung, die durch eine  $4 \times 4$  Matrix beschrieben werden (Abschnitt 2.2.2; Avants u. a., 2011; Ou u. a., 2014). Im Gegensatz zur rigiden Transformation werden die Objektproportionen geändert, sodass individuelle Merkmale bereits angeglichen werden.

Siehe: [https://de.wikipedia.org/wiki/Affine\\_Abbildung](https://de.wikipedia.org/wiki/Affine_Abbildung)  
xvii, 23, 24, 27, 32, 81, 83, 84, 87, 89, 92, 93, 102, 115, 118, 167

**AIBLE**

Das *Autism Brain Imaging Data Exchange* (AIBLE) Projekt beschäftigt sich mit der Erforschung von ASD anhand von MRT-Daten.

Siehe: [http://fcon\\_1000.projects.nitrc.org/indi/abide](http://fcon_1000.projects.nitrc.org/indi/abide)  
xi, xvii, 42, 105, 140

**ALS**

Amyotrophe Lateralsklerose (ALS) ist eine degenerative Erkrankung des motorischen Nervensystems.

Siehe: [https://de.wikipedia.org/wiki/Amyotrophe\\_Lateralsklerose](https://de.wikipedia.org/wiki/Amyotrophe_Lateralsklerose)  
xvii

**AMAP**

Der AMAP (engl. *adaptive maximum a posteriori probability*) Algorithmus ist ein MAP-Segmentierungsverfahren, das im Neuroimagingbereich zur Klassifikation des Hirngewebes genutzt wird (Abschnitt 2.2.6).



Siehe: [https://de.wikipedia.org/wiki/Maximum\\_a\\_posteriori](https://de.wikipedia.org/wiki/Maximum_a_posteriori)  
xvii, 58, 83, 87, 88, 99, 100, 104, 118, 128

### **ANOVA**

Die Varianzanalyse (ANOVA, engl. *analysis of variance*) ist eine Gruppe von statistischer Verfahren, die die Varianz einer oder mehrerer Zielvariablen durch den Einfluss einer oder mehrerer Einflussvariablen (Faktoren) erklärt.

Siehe: <https://de.wikipedia.org/wiki/Varianzanalyse>  
xvii, 143, 144, 147

### ***a posteriori***

Mit *a posteriori* wird quellenabhängiges bzw. erfahrungsbasierendes Wissen bezeichnet, das bspw. bei der Gewebeklassifikation durch Wahrscheinlichkeitskarten und Atlanten gegeben ist.

Siehe: [https://de.wikipedia.org/wiki/A\\_posteriori](https://de.wikipedia.org/wiki/A_posteriori)  
xvii, 26, 90, 109

### **APP**

Die affine Vorverarbeitung (APP: engl. *affine preprocessing*) wurde in dieser Promotion entwickelt und vorgestellt. Das Verfahren liefert eine grobe grobe Inhomogenitätskorrektur zur Stabilisierung der initialen affinen Registrierung und erlaubt verschiedene Teilansätze, die in CAT integriert sind (Kapitel 5.2.3). APP nutzt Teile des GCUT-Skull-Stripping (Dahnke u. a., 2011) und der maximumbasierten Biaskorrektur (Dahnke u. Gaser, 2013). xvii, 81, 84, 85, 87, 88, 93, 94, 105, 157, 167

### ***a priori***

Mit *a priori* wird quellenunabhängiges Wissen bezeichnet, wie z. B. die Klassifikation ohne Vorwissen, Wahrscheinlichkeitsinformationen oder Atlanten.

Siehe: [https://de.wikipedia.org/wiki/A\\_priori](https://de.wikipedia.org/wiki/A_priori)  
xvii, 29, 31

### **ASD**

Autistische Störungen (ASD: engl. *autism spectrum disorders*) sind ein Sammelbegriff verschiedener angeborener Störungen der Informationsverarbeitung mit sozialen Einschränkungen und speziellem Verhalten der Betroffenen. ASD umfasst Erkrankungen wie Autismus (Kanner-Syndrom), das Asperger-Syndrom und andere tiefgreifende Entwicklungsstörungen. Das Kanner-Syndrom ist bereits vor dem dritten Lebensjahr deutlich ausgeprägt, während das Asperger-Syndrom erst ab dem vierten Lebensjahr offensichtlich wird. Die Abgrenzung ist schwierig, da oft fließende Verläufe vorliegen. Vereinfacht gesagt fallen Asperger-Patienten eher als sonderbar auf und leiden unter weniger Einschränkungen als Autisten.

Siehe: <http://de.wikipedia.org/wiki/Autismus>  
xvii, 140

### **ASP**

ASP (engl. *anatomic segmentation using proximity*) ist ein deformationsbasiertes Verfahren zur Rekonstruktion kortikaler Oberflächen und kortikalen Dicke und der Vorläufer des CLASP-Verfahrens (MacDonald u. a., 2000).

xvii, 34, 56

### **Atlas**

Datensatz mit lokalen Informationen, wie Hirnregionen, der meist im Templateraum

vorliegt (Abschnitt 2.2.8; Brodmann, 1909; Desikan u. a., 2006; Glasser u. a., 2016a; Hammers u. a., 2003; Shattuck u. a., 2008).

xvii, 22, 23, 31, 33, 34, 58, 88, 89, 95, 97, 98, 102, 157, 163

### Atrophie

Geweberückgang bzw. Gewebeverlust.

Siehe: <https://de.wikipedia.org/wiki/Atrophie>

xvii, 16, 54, 83, 84, 97, 102, 143

## B

### Basalganglien

Basalganglien bezeichnen die stammesgeschichtlich ältere subkortikale GS-Strukturen im Zentrum des Gehirns, die für die Vernetzung verschiedener Hirnregionen bedeutsam sind (Kapitel 1.2).

Siehe: <https://de.wikipedia.org/wiki/Basalganglien>

xvii, 4, 96, 115

### bayesianischer Ansatz

Der bayesianische Ansatz beschreibt eine Methode, die basierend auf dem Satz von Bayes die Verteilung der Wahrscheinlichkeiten für die Modellparameter  $M$  anhand eines Datensatzes  $D$  unter der Nutzung von *a posteriori* Wissen  $I$  in dem Modell  $\Pr(M|D, I)$  untersucht. Durch bayesianische Methoden kann bspw. die Gewebeverteilung in MRT-Bildern basierend auf einer TPM  $I$  beschrieben werden.

xvii, 128, 150

### Bildhintergrund

Der Bildhintergrund stellt den objektfreien Raum des Bildes dar und enthält meist nur geringe Werte (Hintergrundrauschen).

xvii, 12, 13, 15, 17, 26, 33, 59, 62, 93, 99, 100, 130

### BOLD

Der BOLD (engl. *blood oxygenation level dependency*) Effekt beschreibt die Abhängigkeit des Bildsignals vom Sauerstoffgehalt der roten Blutkörperchen (Ogawa u. a., 1990), der Rückschlüsse auf die Hirnaktivität erlaubt und die Basis der fMRT-Forschung darstellt.

Siehe: <https://de.wikipedia.org/wiki/BOLD-Kontrast>

xvii

### Box-Whisker-Diagramm

Das Box-Whisker-Diagramm (engl. *boxplot*), wird zur Darstellung der Verteilung kardinalskalierter Daten verwendet. Es fasst dabei verschiedene robuste Streuungs- und Lagemaße in einer Darstellung zusammen. Ein Boxplot soll schnell einen Eindruck darüber vermitteln, in welchem Bereich die Daten liegen und wie sie sich über diesen Bereich verteilen. Deshalb werden alle Werte der sogenannten Fünf-Punkte-Zusammenfassung, also der Median, die zwei Quartile und die beiden Extremwerte, dargestellt.

Siehe: <https://de.wikipedia.org/wiki/Boxplot>

xvii, 117, 145

### BrainSuite

BrainSuite ist ein Softwarepaket zur voxel- und oberflächenbasierten MRT-Bildanalyse (Shattuck u. Leahy, 2002).

<http://brainsuite.org>

xvii, 35, 56, 158

### BrainVisa

BrainVisa ist ein französisches Softwarepaket zur oberflächenbasierten MRT, das sich im Gegensatz zu den meisten anderen Verfahren auf die Rekonstruktion und Analyse der Sulci konzentriert (Mangin, 1995; Rivière u. a., 2002).

<http://brainvisa.info>

xvii, 35, 36, 158, 163

### BrainVoyager

BrainVoyager ist ein kommerzielles Softwarepaket zur Verarbeitung von MRT-Daten (Kriegeskorte u. Goebel, 2001).

<http://www.brainvoyager.com/index.html>;

xvii, 35, 56, 158

### BWP

Das *Brain-Web-Phantom* (BWP) ist ein Menge von simulierten MRT-Datensätzen, die auf einem realen Gehirn (Collins) beruhen und bei denen verschiedene Parameter, wie Rauschen, Inhomogenität, MRT-Protokoll, etc. modifiziert werden können (Aubert-Broche u. a., 2006a,b; Collins u. a., 1998). Das BWP spielt eine zentrale Rolle in der Validierung und Evaluation von Neuroimaging-Software.

<http://brainweb.bic.mni.mcgill.ca/brainweb>

vi, xvii, 28, 41, 47, 55, 58, 70, 71, 74, 76 78, 80, 91, 103 109, 111 114, 117, 119, 122, 125 128, 132 134, 136 138, 142, 144, 149, 151, 158 161

## C

### CARET

Das *Computerized Anatomical Reconstruction and Editing Toolkit* (CARET) ist eine oberflächenbasierte Neuroimaging Software (Van Essen u. a., 2001), die im Gegensatz zu vielen anderen Verfahren auf die Rekonstruktion einer Lamina 4 nahen Oberfläche setzte. Es nutzte den *surefit*-Algorithmus, der durch die geschickte Kombination von Intensitätstransformationen eine repräsentative Oberfläche erzeugte. Die Entwicklung von CARET wurde zu Gunsten des *Connectome Workbench* (Glasser u. a., 2016b) eingestellt.

<http://brainvis.wustl.edu/wiki/index.php/Caret>About> <https://www.humanconnectome.org/software/connectome-workbench>

xvii, 35, 49, 56, 162, 163

### CAT

Die *Computational Anatomy Toolbox* (CAT) für SPM ist die Weiterentwicklung der VBM8- und VBM12-Toolbox mit verbesserter voxelbasierter Verarbeitung und zusätzlicher Oberflächen- und Regionsvermessung. Die in dieser Arbeit vorgestellten Verfahren sind dabei essentieller Bestandteil der CAT Vorverarbeitung.

<http://dbm.neuro.uni-jena.de>

v vii, xi, xvii, 32, 35, 81, 83, 85 92, 94, 95, 97, 102 105, 107 109, 111 114, 116, 117, 119 121, 128, 150, 155 159, 162 165, 167, 168, 241

### CBS

CBS (engl. *Cognitive and Brain Sciences*) ist ein Vorverarbeitungstools für hochaufgeloste

MRT-Daten. Es baut auf dem MIPAV-Softwarepaket mit der TOADS Segmentierung und der CRUISE Oberflächenpipeline auf.

<https://www.cbs.mpg.de/institute/software/cbs-tools>

xvii, 35, 158

### **CIVET**

CIVET ist ein Softwarepaket zur oberflächenbasierten MRT-Datenanalyse.

xvii, 35, 78, 158

### **CJV**

Der verknüpfte Variationskoeffizient (CJV, engl. *coefficient of joint variation*) ist ein Qualitätsmaß zur Beschreibung von tieffrequenten Bildstörungen, bei der die Helligkeit einer Gewebeklasse durch das  $B_0$ -Feldes des MRT räumlich variiert (Kapitel 2.2.4).

xvii, 132

### **CLASP**

CLASP (engl. *constrained Laplacian anatomic segmentation using proximity*) ist ein deformationsbasiertes Verfahren zur Rekonstruktion kortikaler Oberflächen, das eine Weiterentwicklung des ASP-Verfahrens darstellt (Kim u. a., 2005). Dabei wird die GS-WS-Oberfläche erzeugt und durch den Laplace-Ansatz (Jones u. a., 2000) Richtung GS-CSF-Grenze bewegt, die mittels Skelettierung explizit rekonstruiert wurde (Kim u. a., 2005; Lee u. a., 2006a,b; Lerch u. Evans, 2005).

xvii, 35, 56, 78

### **Cleanup**

Cleanup ist ein Verfahren zur Korrektur von Segmentierung, bei dem morphologische Operationen zur Entfernung kleiner Störungen, wie Hirnhäuten, Blutgefäßen oder Artefakten genutzt werden (Abschnitt 5.2.3).

xvii, 81, 83, 87, 88, 101, 114, 157

### **cross-sectional**

Siehe Querschnitt.

xvii

### **CRUISE**

CRUISE (engl. *cortical reconstruction using implicit surface evolution*) ist ein Verfahren zur Bestimmung der Hirnoberfläche (Han u. a., 2004; Shiee u. a., 2014, 2010; Tosun u. a., 2004; Xu u. a., 1999).

[www.nitrc.org/projects/toads-cruise](http://www.nitrc.org/projects/toads-cruise)

xvii, 35, 56, 78

### **CS**

Die zentrale Oberfläche (CS: engl. *central surface*; Dahnke u. a., 2013a; Van Essen u. Drury, 1997) ist eine künstlich definierte Oberfläche, die in der Mitte des Kortex verläuft und zur Repräsentation dieses besonders geeignet ist (Kapitel 4).

xvii, 50, 57

### **CSF**

Die cerebrospinale Flüssigkeit (CSF, Gehirnmarksflüssigkeit) umgibt das Nervengewebe des Gehirns und Rückenmarks (Kapitel 1.2).

Siehe: [https://de.wikipedia.org/wiki/Liquor\\_cerebrospinalis](https://de.wikipedia.org/wiki/Liquor_cerebrospinalis)

xvii, 3, 5, 8, 15, 21, 22, 28 30, 36, 37, 46 48, 51, 56, 58 62, 64, 66 68, 71, 84, 94 96, 99, 100, 102, 108, 119, 121, 129 132, 159, 163

## D

### Dartel

Dartel (engl. *Diffeomorphic Anatomical Registration Through Exponentiated Lie Algebra*) bezeichnet ein Verfahren zur nichtlinearen räumlichen Normalisierung von MRT-Daten (Ashburner, 2007).

xvii, 32, 83, 85, 87 89, 101 104, 106, 114, 115, 119, 120

### Data-Sharing

*Data-Sharing*-Projekte zielen auf eine offene Nutzung bereits erhobener MRT-Daten, von denen viele über das INDI-Projekt zugänglich sind (Kapitel 6).

Siehe: [https://en.wikipedia.org/wiki/Data\\_sharing](https://en.wikipedia.org/wiki/Data_sharing)

xvii, 123 125, 140, 141, 149

### DBM

Die deformationbasierte Analyse der Gehirnanatomie (DBM: engl. *deformation-based morphometry*) analysiert die lokalen Anpassungen beim Abgleich zweier Datensätze (Gaser u. a., 2001).

xvii, 9

### Deformation

Die Deformation beschreibt die Verformung eines Objekts durch innere und äußere Kräfte. Bei der strukturellen Bildgebung steht die Anpassung der individuellen Anatomie eines Gehirns auf die eines anderen Gehirn, meist einem Template oder ein deutlich späteren Langzeitscans, im Vordergrund (Kapitel 2.2.7). Die Deformation kann dabei sowohl für das Volumen (Ashburner u. Friston, 2000; Klein u. a., 2010), für die Oberfläche oder aber auf der Oberfläche erfolgen (Dale u. a., 1999; Yotter u. a., 2011c). Sie sollte dabei kontinuierlich und eineindeutig sein, sodass die Anwendung der inversen Transformation auf das transformierte Bild wieder das Ursprungsbild ergibt.

Siehe: <https://de.wikipedia.org/wiki/Verformung>

xvii, 18, 19, 28, 31, 32, 34, 56, 79, 83, 102, 114 116

### $D_{Eikonal}$

Die Eikonal-Distanz basierte Abstandsmetrik erlaubt eine gewichtete Abstandsmessung. Dabei wird der kürzeste Weg innerhalb eines Feldes (der Gewicht oder Geschwindigkeitskarte) bestimmt. In bestimmten Regionen kann man so eine schnellere Ausbreitung (z. B. auf Straßen) als in anderen Bereichen (z. B. im Gelände) definieren. Die Eikonal-Distanz kann daher genutzt werden, um sowohl den Weg, als auch die Zeit zwischen verschiedenen Punkten zu bestimmen (Kapitel 2.2.10).

xvii

### $D_{Eikonal-Euclidean}$

Euklidischer Abstand zwischen Punkten die mittels  $D_{Eikonal}$ -Distanz zugeordnet wurden (Kapitel 2.2.10).

xvii

### Demenz

Die Demenz ist ein psychiatrisches Syndrom, das bei verschiedenen degenerativen und

nichtdegenerativen Erkrankungen des Gehirns auftritt und mit kognitiven Einbußen verbunden ist. Dabei kommt es zu einer erheblichen Gewebeatrophie, bei der sowohl Dicke des Kortex, also auch das Volumen der (gesunden) WS deutlich abnimmt. Der Gewebeerlust wird durch eine Zunahme der CSF kompensiert, die sich in einer Vergrößerung der Ventrikel zeigt (siehe 1.2; Franke u. a., 2010; Ziegler u. a., 2014). Im Bereich Neuroimaging steht vor allem die Alzheimer Demenz im Fokus.

Siehe: <https://de.wikipedia.org/wiki/Demenz>

xvii

### $D_{gb}$

$D_{gb}$  beschreibt eine euklidische Abstandsmetrik, die die MATLAB-*Isosurface*-Funktion nutzt, um den euklidischen Abstand zum nächsten Oberflächenpunkt zu bestimmen. Erlaubt im Gegensatz zur einfachen voxelbasierten euklidischen Metrik eine höhere Genauigkeit bei PVE-Daten und wurde hier als alternatives Verfahren zur regular genutzten  $D_{Eikonol}$ -Distanz verwendet (Kapitel 2.2.10).

xvii, 49, 51, 53

### Dilatation

Die Dilatation beschreibt die lokale Erweiterung eines Bereichs in dessen unmittelbare Nachbarschaft (Kapitel 2.1.4). Die Dilatation entspricht dabei der Erosion des Hintergrunds, so dass Erosion und Dilation als duale Operationen bezeichnet werden.

Siehe: [https://de.wikipedia.org/wiki/Dilatation\\_\(Bildverarbeitung\)](https://de.wikipedia.org/wiki/Dilatation_(Bildverarbeitung))

xvii, 14, 99

### dMRT: diffusionsgewichtete MRT

Bei der diffusionsgewichteten MRT oder auch Diffusionstensorbildgebung (DTI: engl. *diffusion tensor imaging*) werden eine Reihe von Bildern aufgenommen, die die Wasserdiffusion in unterschiedliche Richtungen beschreiben. Da die Wasserbewegung durch Zellmembran beschränkt ist, erfolgt sie im Bereich von Nervenbündeln gleichgerichtet zu diesen. Dadurch kann man von der Wasserdiffusion Rückschlüsse auf die Stärke und Ausrichtung der Nervenbahnen ziehen (Kapitel 1.3; Mori, 2002).

Siehe: <https://de.wikipedia.org/wiki/Diffusions-Tensor-Bildgebung>

xvii, 7, 8, 34, 109, 125, 158, 160

## E

### EEG

Die Elektroenzephalographie (EEG) ist eine Technik zur Aufzeichnung der elektrischen Aktivität des Gehirns.

Siehe: <https://de.wikipedia.org/wiki/Elektroenzephalographie>

xi, xvii, 157, 158

### EM: engl. *expectation maximization*

Die Kernidee des EM Algorithmus liegt darin, mit einem zufällig gewählten Modell zu starten, und abwechselnd die Zuordnung der Daten zu den einzelnen Teilen des Modells (Erwartungsschritt) und die Parameter des Modells an die neueste Zuordnung (Maximierungsschritt) zu verbessern. In beiden Schritten wird dabei die Qualität des Resultats verbessert: im Erwartungsschritt werden die Punkte besser zugeordnet, während im Maximierungsschritt das Modell so verändert wird, dass es besser zu den Daten passt. Findet keine wesentliche Verbesserung mehr statt, beendet man das Verfahren. Das

Verfahren findet typischerweise nur lokale Optima, sodass eine Mehrfachanwendung erforderlich sein kann.

Siehe: <http://de.wikipedia.org/wiki/EM-Algorithmus>

xvii, 29

### **Erosion**

Unter Erosion versteht man eine lokale Verkleinerung eines Bereichs  $n$  dessen unmittelbarer Nachbarschaft (Kapitel 2.1.4). Die Erosion entspricht dabei der Dilation des Hintergrunds, so dass Erosion und Dilation als duale Operationen bezeichnet werden.

Siehe: [https://de.wikipedia.org/wiki/Erosion\\_\(Bildverarbeitung\)](https://de.wikipedia.org/wiki/Erosion_(Bildverarbeitung))

xvii, 14, 43, 99, 130

### **Evaluation**

Unter Evaluation wird meist die Bewertung bzw. Begutachtung von Projekten, Prozessen und Funktions- und Organisationseinheiten verstanden.

Siehe: <https://de.wikipedia.org/wiki/Evaluation>

vi, xvii

## **F**

### **FCP: Functional Connectomes Projekt**

Das *1000 Functional Connectomes Project* (FCP) der *International Neuroimaging Data-sharing Initiative* (INDI) ist ein Data-Sharing-Projekt, mit dem Schwerpunkt der Erforschung des Zusammenspiels verschiedener Hirnregionen im Ruhezustand (engl. *resting-state*), dass zusätzliche strukturelle  $T_1$ -Bilder beinhaltet.

Siehe: [http://fcon\\_1000.projects.nitrc.org](http://fcon_1000.projects.nitrc.org)

xvii

### ***fiber-tracking***

Fiber-tracking beschreibt die Rekonstruktion von Faserbahnen in der weißen Substanz (Kreher u. a., 2008; Mori, 2002; Mori u. a., 2002).

xvii

### **FLAIR**

FLAIR (engl. *fluid-attenuated inversion recovery*) ist ein MRT-Aufnahmeprotokoll.

Siehe: [https://en.wikipedia.org/wiki/Fast\\_low\\_angle\\_shot\\_magnetic\\_resonance\\_imaging](https://en.wikipedia.org/wiki/Fast_low_angle_shot_magnetic_resonance_imaging)

xvii

### **FLASH**

FLASH (engl. *fast low-angle shot*) ist ein MRT-Aufnahmeprotokoll.

Siehe: [https://en.wikipedia.org/wiki/Fluid-attenuated\\_inversion\\_recovery](https://en.wikipedia.org/wiki/Fluid-attenuated_inversion_recovery)

xvii, 40, 126

### **fMRT**

Die funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT) beschäftigt sich mit der Erfassung und Analyse der Hirnaktivität, die durch Durchblutungsänderungen im MRT erfasst werden können.

Siehe: [https://de.wikipedia.org/wiki/Funktionelle\\_Magnetresonanztomographie](https://de.wikipedia.org/wiki/Funktionelle_Magnetresonanztomographie)

xvii, 7, 8, 33, 109, 124, 125, 141, 146, 158, 160

### **FreeSurfer**

FreeSurfer ist das führende Softwarepaket zur oberflächenbasierten MRT (Dale u. a., 1999;

Fischl, 2004, 2007, 2012; Fischl u. a., 2002, 1999a).

<https://surfer.nmr.mgh.harvard.edu>

xvii, 35, 54 56, 58, 65, 70, 71, 74, 76 80, 85, 89, 105, 107 109, 111, 157, 158, 163

#### **FSL: engl. *FMRTB software library***

FSL ist ein Neuroimaging-Softwarepaket mit verschiedenen Tools zur Vorverarbeitung von funktionellen und strukturellen Daten (Jenkinson u. a., 2012; Smith u. a., 2004; Woolrich u. a., 2009).

<http://fsl.fmrib.ox.ac.uk/fsl/fslwiki>

xvii, 30, 84, 85, 105, 107 109, 111, 157, 162

## **G**

### **GCUT**

Neues, in dieser Promotion entwickeltes Skull-Stripping-Verfahren das *graph-cut*, Regionswachstum und morphologischen Operation nutzt, um ausgehend von der weißen Substanz, Hirn von Schadelgewebe zu trennen (Kapitel 5.2.3 Dahnke u. a., 2011).

xvii, 81, 83, 87, 88, 94, 113, 167

### **GE**

*General Electric* (GE) ist einer der größten Mischkonzerne der Welt, dessen Gesundheitspartee (engl. *General Electric Healthcare*) maßgeblich an der Entwicklung von MRTs beteiligt ist (<http://www3.gehealthcare.de>).

Siehe: [https://de.wikipedia.org/wiki/General\\_Electric](https://de.wikipedia.org/wiki/General_Electric)

xvii, 40, 140, 146, 159

### **Gewebeklassifikation**

Siehe auch Segmentierung.

xvii, 22, 29, 30, 36, 80, 87, 88, 96, 101, 125

## **GI**

Der Gyriifizierungsindex (GI) ist ein Faltungsmaß für Objekte (Zilles u. a., 1988), bei dem das gefaltete zum entfalteten Objekt in Beziehung gesetzt wird als  $GI = f(O_{gefaltet}) / f(O_{entfaltet})$  mit  $f$  als Längen oder Flächenmaß. Je stärker die Faltung, desto größer der Gyriifizierungsindex.

xvii

### **Glättung**

Die Glättung beschreibt einen lokalen Filter, der die Daten lokal mittelt. Häufig wird dazu ein Gauß-Filter genutzt, um die statistische Analyse zu gewährleisten (viele statistische Verfahren benötigen normalverteilte Variablen, Kapitel 2.1.2).

Siehe (engl.): [https://en.wikipedia.org/wiki/Gaussian\\_blur](https://en.wikipedia.org/wiki/Gaussian_blur)

xvii

## **GMM**

Eine Möglichkeit zur Schätzung der Parameter der Wahrscheinlichkeitsdichte einer Mischverteilung ist die Anwendung des EM-Algorithmus. Damit kann ein sogenanntes *Gaussian mixture model* (GMM) berechnet werden, das Wahrscheinlichkeitsdichtefunktionen in der Form der gewichteten Summe einzelner unimodaler Gaußverteilungen beschreibt.

Siehe: <https://de.wikipedia.org/wiki/Mischverteilung>

xvii, 29, 128



**Goldstandard**

Der Goldstandard im Bereich der MRT-Verfahrensevaluation ist eine (manuelle) Definition von Verarbeitungszielen für eine objektive Leistungsbewertung eines Verfahrens (Horsch u. Lehmann, 2000).

Siehe: engl. [https://en.wikipedia.org/wiki/Ground\\_truth](https://en.wikipedia.org/wiki/Ground_truth)

xvii, 10, 20, 58, 70, 104, 105, 120, 122, 125, 136, 139, 142, 147, 153, 159

**Graph-cut**

*Graph-cut* bezeichnet ein Verfahren zur regionale Aufteilung eines Bildes (Kapitel 2.1.6).

Siehe: [https://en.wikipedia.org/wiki/Graph\\_cuts\\_in\\_computer\\_vision](https://en.wikipedia.org/wiki/Graph_cuts_in_computer_vision)

xvii, 15, 17, 28, 90

**GRAPPA**

GRAPPA (engl. *generalized autocalibrating partially parallel acquisitions*) ist ein MRT-Aufnahmeprotokoll für parallele Bildgebung (Griswold u. a., 2002).

Siehe: <https://www.healthcare.siemens.de/magnetic-resonance-imaging/options-and-upgrades/clinical-applications/syngo-grappa>

xvii

**Großhirnrinde**

Siehe: Kortex

xvii

**GS**

Das Nervengewebe der grauen Substanz (GS) ist vor allem für die Informationsverarbeitung und Speicherung zuständig (Kapitel 1.2).

Siehe: [https://de.wikipedia.org/wiki/Graue\\_Substanz](https://de.wikipedia.org/wiki/Graue_Substanz)

xvii, 3, 5, 8, 12, 15, 21, 22, 26, 29, 36, 38, 46, 48, 50, 53, 54, 56, 63, 66, 68, 78, 94, 100, 102, 112, 113, 115, 119, 121, 129, 132, 139, 142, 147, 151, 157, 159, 160

**GUI**

Grafische Benutzeroberfläche (engl. *graphical user interface*).

Siehe: [https://de.wikipedia.org/wiki/Grafische\\_Benutzeroberfl%C3%A4che](https://de.wikipedia.org/wiki/Grafische_Benutzeroberfl%C3%A4che)

xvii, 85, 86, 111, 113, 116

**Gyrus, Plural: Gyri**

Ein Gyrus bezeichnet einen nach außen gefalteter Bereich der Hirnoberfläche (Kapitel 1.2).

Siehe: <https://de.wikipedia.org/wiki/Gyrus>

xvii, 3, 14, 17, 21, 31, 39, 47, 48, 50, 56, 65, 66, 68, 74, 75, 79, 90, 97, 103, 120, 158

**H****HC**

Kontrollgruppe von gesunden Personen (engl. *healthy control*), die zur Bestimmung regulärer Messgröße und ihrer Varianz genutzt werden kann oder als Kontrollgruppe im Vergleich zur Experimentalgruppe steht.

Siehe: <https://de.wikipedia.org/wiki/Kontrollgruppe>

xvii, 4, 140, 143

**Hippocampus**

Der Hippocampus ist ein stammesgeschichtlich alterer Teil am inneren Rand des Temporal-lappens (Kapitel 1.2).

Siehe: <https://de.wikipedia.org/wiki/Hippocampus>  
xvii, 4, 120, 133

### Hirnbalken

Der Hirnbalken ist die Hauptverbindung zwischen der linken und rechten Gehirnhälfte (Kapitel 1.2).

Siehe: [https://de.wikipedia.org/wiki/Corpus\\_callosum](https://de.wikipedia.org/wiki/Corpus_callosum)  
xvii, 3, 21, 58

### Hirnventrikel

Die Hirnventrikel sind mit CSF gefüllte Hohlräume innerhalb der Großhirnhälften (Kapitel 1.2).

Siehe: <https://de.wikipedia.org/wiki/Hirnventrikel>  
xvii, 5, 33, 56, 83, 97, 100, 102, 106, 129

### Hirnextraktion

Siehe: Skull-Stripping  
xvii

### Histogramm

Ein Histogramm beschreibt die Werteverteilung einer Funktion (Kapitel 2.1.1).

Siehe: <https://de.wikipedia.org/wiki/Histogramm>  
xvii

## I

### ICR

Das Inhomogenitäts-Kontrast-Verhältnis (ICR, engl. *inhomogeneity-to-contrast ratio*) ist ein Maß zur Beschreibung von tieffrequenten Bildstörungen, bei der die Helligkeit einer Gewebeklasse durch das  $B_0$ -Feldes des MRT räumlich variiert (Kapitel 2.2.4).

xvii, 133, 136, 142

### INDI

Die *International Neuroimaging Data-Sharing Initiative* ist ein Data-Sharing-Projekt mit fMRT und sMRT-Datensätzen  $T_1$  von mehr als 1000 gesunden Personen.

Siehe: [http://fcon\\_1000.projects.nitrc.org](http://fcon_1000.projects.nitrc.org)  
xi, xvii, 42, 105, 130, 140, 141, 146

### Individualraum

Der Individualraum beschreibt die Bildmatrix in der die MRT-Daten erfasst werden.

xvii

### IQR

IQR (engl. *image quality rating*) ist ein zusammengefasstes Qualitätsrating für die Bildqualität (siehe Abschnitt 6.25).

xvii, 126, 136, 137, 139, 140, 142, 148, 150, 153, 161, 167

### Isooberfläche

Siehe: *marching-cubes*.

xvii

**IXI**

Das IXI (engl. *Information eXtraction from Images*) Projekt hat sMRT- ( $T_1$ ,  $T_2$ ,  $PD$ ) und dMRT-Daten von über 555 gesunden Personen an 3 Londoner Zentren akquiriert. Die Daten wurden in VBM8 und CAT zur Erzeugung des Registrierungstemplates genutzt.

Siehe: <http://www.brain-development.org>

xi, xvii, 4, 5, 32, 42, 83, 88, 89, 97, 101, 105, 130, 140, 141, 143, 144

**K****Kappa**

Cohen s Kappa beschreibt die Ubereinstimmung verschiedener Klassen zweier Datensätze (Ashburner u. Friston, 2000; Cohen, 1960).

Siehe: [https://de.wikipedia.org/wiki/Cohens\\_Kappa](https://de.wikipedia.org/wiki/Cohens_Kappa)

xvii, 106, 108, 109, 111, 118, 126, 134, 136, 139, 142, 148, 152, 157

**Kleinhirn**

Das Kleinhirn (lat. *cerebellum*) ist ein Teil des Gehirns von Wirbeltieren, der sich dem Hirnstamm hinten auflagert und sich unterhalb des Großhirns in der hinteren Schadelgrube befindet.

Siehe: <https://de.wikipedia.org/wiki/Kleinhirn>

xvii, 3, 33, 36, 41, 56, 97, 99, 101, 102, 120, 133, 160

***k-means***

Bei k-means handelt es sich um ein Verfahren zur Bereichsanalyse, dass aus einer Menge von ähnlichen Elementen eine vorher bekannte Anzahl von  $k$  Gruppen bildet.

Siehe: <https://de.wikipedia.org/wiki/K-Means-Algorithmus>

xvii, 29, 137

**L****Längsschnitt**

Analysemodell, bei dem die Änderungen innerhalb der gleichen Person beobachtet werden (siehe Kapitel 1.2).

xvii, 5, 6, 141

**Label**

Bild mit ganzzahligen Werten, die verschiedene Regionen bzw. Objekten beschreiben (siehe Kapitel 2.1.8).

xvii, 15, 47, 56, 59

***Labeling***

Funktion zur Markierung von Bereichen durch Nummern, die ein Label-Bild erzeugt (Kapitel 2.1.8).

xvii, 17, 90, 99

**Lamina**

Schicht der Hirnrinde (Kapitel 1.2).

Siehe: <https://de.wikipedia.org/wiki/Gro%C3%9Fhirnrinde#Laminierung>

xvii, 4, 36, 79, 120, 160

**Laplace-Abstandsmetrik**

Verfahren zur Beschreibung der Dicke eines Bereichs zwischen zwei Objekten anhand der Länge der Stromungslinien im Laplace Feld (Kapitel 2.2.10; Jones u. a., 2000; Kim u. a., 2005; Lerch u. Evans, 2005; Yezzi u. Prince, 2003).

v, xvii, 57, 58, 65, 71 80, 93, 158

**Laplace-Filter**

Mittelwertfilterung eines definierten Bereichs anhand der Werte der unmittelbaren sechs Nachbarn eines Voxels (siehe Abschnitt 4.2.4; Jones u. a., 2000).

Siehe: <https://de.wikipedia.org/wiki/Laplace-Filter>

xvii

**LAS**

Die lokal adaptive Segmentierung (LAS: engl. *local adaptive segmentation*) gleicht lokale Intensitätsunterschiede für jede Gewebeklasse aus, die durch unterschiedliche Gewebezusammensetzungen entstehen und protokollabhängig sind (Kapitel 5.2.3).

xvii, 81, 84, 88, 91, 105, 113, 115, 119, 157, 167

**Layer**

Siehe Lamina.

xvii

**longitudinal**

Siehe Langsschnitt.

xvii, 30, 94, 118, 164

**M****MAP**

Die Maximum-*a posteriori*-Methode (MAP: engl. *maximum a posteriori probability*) ist ein Schätzverfahren, das unbekannte Parameter durch den Modalwert der *a posteriori* Verteilung bestimmt und somit der ML-Methode ähnelt.

Siehe: [http://en.wikipedia.org/wiki/Maximum\\_a\\_posteriori\\_estimation](http://en.wikipedia.org/wiki/Maximum_a_posteriori_estimation)

xvii, 29

***Marching-cubes***

Bei marching-cubes handelt es sich um ein Verfahren zur Erzeugung eines Oberflächenobjekts (Kapitel 2.1.10).

Siehe: [https://de.wikipedia.org/wiki/Marching\\_Cubes](https://de.wikipedia.org/wiki/Marching_Cubes)

xvii, 18, 35, 57, 68

**Maske**

Eine Maske beschreibt ein Binarbild zur Extraktion von Werten eines anderen Bildes, das oft anhand eines Schwellwerts erstellt wurde und durch morphologische Operationen verändert werden kann (siehe Abschnitt 2.1.1).

xvii, 12 14

**MATLAB**

MATLAB (engl. *matrix laboratory*) ist eine numerische Programmiersprache, die von MathWorks entwickelt wurde. Ihr Schwerpunkt liegt in der Bereitstellung von Matrixoperationen, Funktions- und Datenausgabe, Erzeugung von GUIs und Schnittstellen zu anderen Programmiersprachen, wie C, C++, C#, Java, Fortran und Python. Die hier

vorgestellten Verfahren sind Bestandteil der CAT bzw. SPM Software, die unter MATLAB laufen.

Siehe: <https://en.wikipedia.org/wiki/MATLAB>

xi, xvii, 14, 53, 67, 68, 77

### MCI

MCI (engl. *mild cognitive impairment*) bezeichnet eine Beeinträchtigung der Denkleistung, die über das nach Alter und Bildung des Betroffenen Normale hinausgeht, jedoch im Alltag keine wesentliche Behinderung darstellt. MCI wird gelegentlich als beginnende Demenz gedeutet.

Siehe: [http://de.wikipedia.org/wiki/Leichte\\_kognitive\\_Beeintr%C3%A4chtigung](http://de.wikipedia.org/wiki/Leichte_kognitive_Beeintr%C3%A4chtigung)

xvii, 4, 143

### MEG

Die Magnetoenzephalographie (MEG) ist eine Technik zur Messung der magnetischen Aktivität des Gehirns.

Siehe: <https://de.wikipedia.org/wiki/Magnetoenzephalographie>

xi, xvii, 157, 158

### Metrik

Die Metrik beschreibt Struktur- und Formmaße zur morphometrischen Vermessung von Objekten.

Siehe: [https://de.wikipedia.org/wiki/Metrischer\\_Raum](https://de.wikipedia.org/wiki/Metrischer_Raum).

xvii

### MIPAV

MIPAV (engl. *Medical Image Processing, Analysis, and Visualization*) ist eine Neuroimaging-Software.

<https://mipav.cit.nih.gov>

xvii

### ML

Das Maximale-Wahrscheinlichkeits-Modell (ML: engl. *maximum likelihood*) bezeichnet in der Statistik ein parametrisches Schätzverfahren, bei dem vereinfacht gesagt derjenige Parameter als Schätzung ausgewählt wird, gemäß dessen Verteilung die Realisierung der beobachteten Daten am plausibelsten erscheint.

Siehe: <https://de.wikipedia.org/wiki/Maximum-Likelihood-Methode>

xvii, 29

### MNI-Raum

Normalisierter Koordinatenraum (MNI-Raum: engl. *Montreal neurological institute space*) der zur Analyse von MRT-Daten genutzt wird und in dem sich TPMs, Templates und Atlanten befinden (Evans u. a., 1993).

xvii, 23, 89, 90

### moduliert

Bei der Registrierung werden regionale Deformationen angewandt, die zu einer lokalen Volumenänderung führen. Diese wird bei modulierten Bildern mit berücksichtigt, während bei nicht modulierten Bildern nur die Intensität genutzt wird. Die Modulation wird meist bei der Registrierung von Gewebesegmente genutzt, die statistisch analysiert werden sollen. Soll hingegen der originale  $T_1$ -Wert analysiert oder eine Maske erstellt werden, so

wird meist keine Modulation verwendet.  
xvii, 89 91, 102

### Morphologie

Die mathematische Morphologie ist ein theoretisches Modell für digitale Bilder und basiert auf Verbandstheorie und Topologie. Die Morphologie ist ein Zweig der Bildverarbeitung, der sich mit der Verarbeitung von binären Bildern befasst. Basisoperationen in der Morphologie sind Dilatation, Erosion, Vereinigung, Schnittmengenbildung und Mengendifferenzbildung. Aufbauend auf diesen Operationen können weitere Operationen, wie Öffnen, Schließen, Verdünnung, Umriss-Extraktion oder beispielsweise die Skelettierung konstruiert werden.

Siehe: [https://de.wikipedia.org/wiki/Mathematische\\_Morphologie](https://de.wikipedia.org/wiki/Mathematische_Morphologie)  
xvii, 14, 21

### morphologische Operation

Operationen zur Veränderung von (Binar)-Bildern (siehe Abschnitt 2.1.4).  
xvii, 14, 16, 17, 28, 87, 90, 92, 94, 97, 99 101, 104

### Morphometrie

Die Morphometrie befasst sich mit der Charakterisierung der Struktur und Form von Objekten durch quantifizierbare Maßzahlen (Kapitel 1.4).

Siehe: <https://de.wikipedia.org/wiki/Morphometrie>  
xvii, 9, 11, 22, 82, 134, 139, 155 157, 164

### MPRAGE

Die MPRAGE (engl. *magnetization-prepared 180 degrees radio-frequency pulses and rapid gradient-echo*) ist ein weit gebräuchliches  $T_1$ -gewichtete MRT-Aufnahmeprotokoll (Brant-Zawadzki u. a., 1992).

xvii, 40, 70, 126

### MRF

Markov-Netzwerke (engl. *markov random field*) sind eine räumliche Filtertechnik, die zur Reduktion von hochfrequenten Störungen (Rauschen) von Klassifikationen und Partitionierungen genutzt werden können (Abschnitt 2.1.12 und 5.2.3).

xvii, 19, 25, 29, 58, 83, 100, 108

### MRT

MRT ist eine kontextabhängige Bezeichnung für die Magnetresonanztomographie (Bildgebung) und den Magnetresonanztomograph (Gerät mit dem die Bildgebung erfolgt).

Siehe: <https://de.wikipedia.org/wiki/Magnetresonanztomographie>  
v, vi, xi, xvii, 3, 7 11, 27, 30, 36, 40 42, 54, 81, 82, 91, 98, 104, 105, 111, 113, 118, 119, 121 125, 127, 129, 130, 132, 137 141, 144, 146, 149, 151, 152, 155 161, 163, 164, 197

### MS

Chronisch-entzündliche Erkrankung, bei der die Markscheiden/Myelinscheiden (elektrisch isolierende äußere Schicht der Nervenfasern) im zentralen Nervensystem angegriffen sind.

Siehe: [http://de.wikipedia.org/wiki/Multiple\\_Sklerose](http://de.wikipedia.org/wiki/Multiple_Sklerose)  
xvii, 120, 122, 160

### MT: engl. *magnetization transfer*

Klasse von Bildern, bei denen verschiedene gewichtete Bilder zu einem künstlichen Bild ähnlich der  $T_1$ -Gewichtung verrechnet werden (Kapitel 1.3; Draganski u. a., 2011; Weiskopf

u. a., 2013).

Siehe (engl.): [https://en.wikipedia.org/wiki/Magnetization\\_transfer](https://en.wikipedia.org/wiki/Magnetization_transfer)

xvii, 83, 121

## N

### NCR

Das Rausch-Kontrast-Verhältnis (NCR, *noise-to-contrast ratio*) ist ein Qualitätsmaß zur Beschreibung von hochfrequenter Bildstörung wie Bildrauschen und Artefakten (Kapitel 2.2.3).

xvii, 132, 133, 136, 137, 142

### Neokortex

Der Neokortex (lat. *cortex cerebri*) ist eine im Durchschnitt 2 bis 4 mm dicke Schicht grauer Substanz, die die weiße Substanz des Großhirns umgibt (Kapitel 1.2). Der Neokortex lässt sich in 6 Schichten, sogenannte Lamina unterteilen. Neben dem Großhirn besitzt auch das Kleinhirn einen Kortex, der allerdings einen anderen Schichtaufbau aufweist, deutlich dünner und starker gefaltet ist.

Siehe: <https://de.wikipedia.org/wiki/Gro%C3%9Fhirnrinde>

xvii, 3, 4, 9, 16, 23, 31, 33, 34, 36 38, 46, 47, 49, 53, 54, 56, 60, 61, 68, 77, 78, 97, 98, 104, 134, 160, 165

### Neuroimaging

Interdisziplinärer Forschungsbereich, der sich mit der neurologischen Bildgebung, Datenverarbeitung und -analyse beschäftigt (Kapitel 1).

Siehe: <https://de.wikipedia.org/wiki/Neuroimaging>

v, xvii

### Neuroscience

Interdisziplinärer Forschungsbereich, der sich mit der neurologischen Datenverarbeitung und -analyse beschäftigt, um strukturelle und funktionelle Aspekte des zentralen Nervensystems auf micro- und makroskopischer Ebene verstehen zu können (Kapitel 1).

Siehe: <https://de.wikipedia.org/wiki/Neurowissenschaften>

xvii

### NIHNBD

Das NIH/NBD (engl. *National Institutes of Health - Normal Brain Development*) Projekt hat die normale Entwicklung von über 400 gesunden Kindern und Jugendlichen longitudinal erfasst (Evans u. Group, 2006).

Siehe: <http://pediatricmri.nih.gov/nihpd/info/index.html>.

xi, xvii, 5, 42, 105, 123, 124, 130, 140, 146, 147

### NISALS

NISALS (engl. *NeuroImaging Society Amyotrophic Lateral Sclerosis*) ist ein Projekt mit über 200 ALS-Patienten und gesunden Kontrollenpersonen von mehr als 10 verschiedenen Zentren.

Siehe: <http://nedigs05.nedig.uni-jena.de/nisals>

vi, xi, xvii, 42, 105

### NITRC

Webseite mit Links zu verschiedenen Neuroimaging Softwarepaketen und Datenbanken.

<https://www.nitrc.org/>  
xvii

## NKI

MRT-Datensatz des *Nathan Kline Institute* (Rockland-Datensatz), der über das INDI-Projekt zugänglich ist.

Siehe: [http://fcon\\_1000.projects.nitrc.org/indi/enhanced](http://fcon_1000.projects.nitrc.org/indi/enhanced)  
xi, xvii, 37, 42, 105, 140, 141

## NLM

Durch den nichtlokalen Mittelwert (NLM: engl. *non-local means*) werden die Bildpunkte anhand der lokalen Nachbarschaft in verschiedene Klassen unterteilt und anschließend innerhalb dieser Klassen verarbeitet (Kapitel 2.1.13).

xvii, 19, 20, 24, 83, 91, 92, 108, 114, 118

## O

### OASIS

Das OASIS (*open access series of imaging studies*) Projekt untersucht die gesunde und krankhafte Alterung (Marcus u. a., 2010, 2007b, , <http://www.oasis-brains.org>).

xi, xvii, 42, 105, 140, 141

### Oberflächentopologie

Die Topologie beschäftigt sich mit den Eigenschaften mathematischer Strukturen, die unter stetigen Verformungen erhalten bleiben. Objekte die sich durch Deformation ineinander überführen lassen, besitzen die selbe Topologie. Eine Tasse und ein Donut besitzen bspw. die gleiche Topologie, da sich die Tasse zu einem Donut verformen lässt. Beide lassen sich hingegen nicht in eine Sphere verwandeln.

Siehe: [https://de.wikipedia.org/wiki/Topologie\\_\(Mathematik\)](https://de.wikipedia.org/wiki/Topologie_(Mathematik))

xvii, 21, 35, 49

### Öffnen

Kombinationen aus den morphologischen Operationen Erosion und Dilatation (Kapitel 2.1.4), dessen duale Operation, das Schließen, das Öffnen des Hintergrundes darstellt.

Siehe: [https://de.wikipedia.org/wiki/Opening\\_\(Bildverarbeitung\)](https://de.wikipedia.org/wiki/Opening_(Bildverarbeitung))

xvii, 14, 17

### ORNLM

*optimized Rician non-local means* (ORNLM) Rauschkorrektur (Coupé u. a., 2006).

xvii

## OS

Die äußere Oberfläche (OS: engl. *outer surface*), die auch als piale Oberfläche bezeichnet wird, beschreibt die Grenze zwischen GS und CSF.

xvii

## P

### Partitionierung

Unterteilung, bzw. Gliederung des Gehirns in Regionen anhand von Atlanten oder morphometrischen Größen (siehe Abschnitt 2.2.8).

xvii, 14, 15, 20, 23, 81, 83, 88, 99, 102, 105, 157



**PBT**

PBT (engl. *projection-based thickness*; dt. projektionsbasierte Dicke) ist ein voxelbasiertes Verfahren zur Bestimmung der Dicke des Kortex und Erzeugung der zentralen Kortexoberfläche (Kapitel 4).

xvii, 35, 55 58, 60 62, 64, 65, 71 74, 76 80, 158, 167, 241

**PCC**

Der Pearson Rangkorrelationskoeffizient (PCC: engl. *Pearson correlation coefficient*) ist ein Maß zur Beschreibung von Korrelationen verschiedener Variablen.

Siehe: <https://de.wikipedia.org/wiki/Korrelationskoeffizient>

xvii

**PD**

Klasse von Bildern, bei der die Protonendichte (PD: engl. *proton density*) ausschlaggebend für den Gewebekontrast ist (Kapitel 1.3).

Siehe (engl.): [https://en.wikipedia.org/wiki/Magnetic\\_resonance\\_imaging#T1\\_and\\_T2](https://en.wikipedia.org/wiki/Magnetic_resonance_imaging#T1_and_T2)

xvii, 7, 30, 78, 85, 93, 95, 105, 107, 108, 119, 121, 153, 163

**Phantom**

Pantome sind künstliche Objekte oder simulierte Datensätze mit wohldefinierten Eigenschaften. Reale Phantome benutzen oft systematisch angeordnete Gewebeprobe, um den SNR und geometrische Verzerrungen des MRT bestimmen zu können. Simulierten Phantome werden hingegen anhand von Vorlagen virtuell erstellt und mit Bildstörung versehen, um bspw. Verfahren auf ihre Genauigkeit und Robustheit zu testen (Kapitel 1.5).

xvii, 9, 10, 41 43, 45 55, 58, 69 71, 73, 75, 77, 78, 80, 104, 156, 158 160

**PHILIPS**

Philips ist einer der weltgrößten Elektronikkonzerne, dessen Gesundheitsparte unter anderem MRTs herstellt (<http://www.philips.de/healthcare>).

Siehe: <https://de.wikipedia.org/wiki/Philips>

xvii, 40, 138, 140, 146, 159

**Pipelineverarbeitung**

Bei der Pipelineverarbeitung erfolgt durch eine Kombination mehrerer Funktionen eine schrittweise Verarbeitung eines Datensatzes.

Siehe: [https://de.wikipedia.org/wiki/Pipeline\\_\(Begriffskl%C3%A4rung\)](https://de.wikipedia.org/wiki/Pipeline_(Begriffskl%C3%A4rung))

xvii

**Pixel**

Bildpunkt eines 2D-Datensatzes.

Siehe: <https://de.wikipedia.org/wiki/Pixel>

xvii

**PK**

Die Parkinson Krankheit (PK) ist eine langsam fortschreitende neurodegenerative Erkrankung. Eine Störung in den Nervenzellen, welche für die Produktion des Neurotransmitters Dopamin verantwortlich sind, sorgt für eine reduzierte aktivierende Wirkung der Basalganglien auf die Großhirnrinde.

Siehe: <http://de.wikipedia.org/wiki/Parkinson-Krankheit>

xvii, 5, 140, 141

**Plastizität**

Kurzzeitige Hirnentwicklung (Kapitel 1.2).

Siehe: [https://de.wikipedia.org/wiki/Neuronale\\_Plastizit%C3%A4t](https://de.wikipedia.org/wiki/Neuronale_Plastizit%C3%A4t)

xvii

**pp(s)**

Einheit des prozentualen Qualitätsrating.

xvii, 137, 143

**PPMI**

Die *Parkinson's Progression Markers Initiative* untersucht die Parkinson Erkrankung.

Siehe: <http://www.ppmi-info.org>

xi, xvii, 105, 111, 139 141

**PQR: engl. *preprocessing quality rating***

Unter PQR versteht man ein zusammengefasstes Qualitätsrating der Vorverarbeitungsqualitäten. Dies ist ein zukünftiger Schritt für die Qualitätssicherung (siehe 6.4.5)..

xvii

**Preprocessing**

Siehe Vorverarbeitung.

xvii, 123

**PVE**

Der Partialvolumeneffekt (PVE: engl. *partial volume effect*) beschreibt die Vermischung zweier Gewebeklassen innerhalb eines Voxels, bei der das Mischverhältnis Rückschlüsse auf die Anteile der Gewebeklasse erlaubt. Der PVE bildet die Grundlage zur Bestimmung der Messgenauigkeit unterhalb der Voxelauflosung, falls weitere Bedingungen, wie das Abtasttheorem, erfüllt sind.

Siehe: <https://de.wikipedia.org/wiki/Partialvolumeneffekt>

xvii, 30, 46 48, 50 53, 56, 65, 69, 71, 83, 93, 96 99, 118, 121, 129, 130, 132, 133, 150, 159

**Q****QM**

Qualitätsmaße (QM: *quality measure*) dienen zur Beschreibung der Qualität der Ausgangsdaten (Kapitel 6).

xvii, 126, 127, 129, 151, 153

**QR**

Qualitätsbewertungen (QRs: *quality ratings*) sind standardisierte Abbildungen von Qualitätsmaßen (Kapitel 6).

xvii, 123, 126 129, 136 140, 142, 148, 151, 153, 161, 162

**QS**

Die Qualitätssicherung (QS) im Bereich der strukturellen Bildgebung umfasst die Validierung und Evaluation von Verfahren, Daten und Prozessen, um eine stabile und exakte Informationsgewinnung zu gewährleisten (Kapitel 6).

xvii, 25, 105, 123 125, 135, 139, 141, 142, 147, 149, 151 153, 161

**Querschnitt**

Modell, bei dem Veränderungen bei verschiedenen Personen beobachtet werden (Kapitel 1.2).

xvii, 6

**R****R1-Kontrast**

Der R1-Kontrast beschreibt eine Klasse von Bildern, bei denen verschieden gewichtete Bilder zu einem künstlichen Bild ähnlich der  $T_1$ -Gewichtung verrechnet werden (Kapitel 1.3; Draganski u. a., 2011; Weiskopf u. a., 2013).

xvii, 83, 121

**RBM**

Die regionsbasierte Morphometrie beschreibt die morphometrische Analyse von manuell oder automatisch bestimmten Hirnregionen (Kapitel 1.4).

xvii, 9, 90, 102, 105

**Regionswachstum**

Regionswachstum (engl. *region-growing*) bezeichnet Verfahren zur lokalen, intensitätsbasierten Erweiterung von Datenbereichen (Kapitel 2.1.5).

Siehe: [https://en.wikipedia.org/wiki/Region\\_growing](https://en.wikipedia.org/wiki/Region_growing)

xvii, 14, 15, 17, 28, 35, 90, 94, 97 100

**Registrierung**

Linear und nichtlineare, räumliche Anpassungen eines Datensatzes auf einen anderen Datensatz, meist eines Templates (siehe Abschnitt 2.2.7).

xvii, 9, 15, 22, 23, 27, 31 33, 35, 81 84, 87, 89, 90, 92, 97, 98, 101 104, 109, 114 116, 119, 120, 156 158, 163, 167

**RES**

Die RMS-Auflösung (RES, engl. *root-mean-square resolution*) ist ein Qualitätsmaß zur Beschreibung der Bildauflösung mittels des RMS-Wertes der Voxeldimension (Kapitel 6.2.2).

xvii, 133 136, 142

**RESM**

Die mittlere Auflösung (RESM, engl. *mean resolution*) ist ein Qualitätsmaß zur Beschreibung der Bildauflösung als arithmetisches Mittel der Voxeldimension (Kapitel 6.2.2).

xvii, 134, 135

**RESV**

Die volumetrische Auflösung (RESV, engl. *volumetric resolution*) ist ein Qualitätsmaß zur Beschreibung der Bildauflösung durch das Voxelvolumen (Kapitel 6.2.2).

xvii, 134, 135

**rGMV**

Das relative GS-Volumen (rGMV) beschreibt den prozentualen Volumenanteil von GS am Gesamtvolumen der Hirngewebeklassen GS, WS und CSF. Es ist ein globaler Kennwert, der in dieser Arbeit als Vergleichsvariable bei der Qualitätssicherung genutzt wird, um entwicklungs- und alterungsspezifische Veränderungen der Hirnanatomie zu skizzieren (Kapitel 6).

xvii, 116, 139, 143, 144, 147, 148, 151

**rigide**

Translation (Verschiebung) und die Rotation eines Objekts, die durch eine  $4 \times 4$  Matrix beschrieben wird (Rotationsmatrix). Im Gegensatz zur affinen-Transformation werden die

Objektproportionen nicht verändert. Rigide Transformationen werden zur Registrierung eines Objektes auf ein Abbild seiner selbst genutzt, wie bspw. bei der Nutzung verschiedener MRT-Protokolle oder Mehrfachaufnahmen in Abschnitt 6.2.5.

Siehe (engl.): [https://en.wikipedia.org/wiki/Rigid\\_body](https://en.wikipedia.org/wiki/Rigid_body)

xvii, 32, 89, 102

### RMS

Der quadratische Mittelwert wird hier zur stärkeren Gewichtung von Ausreißern genutzt.  
xvii, 133 136

### RMSE

Der mittlere quadratische Fehler (RMSE, engl. *root-mean-square error*) ist ein Fehlermaß, das Werte mit einer stärkeren Gewichtung größerer Ausreißer zusammenfasst.

xvii, 47, 51, 58, 71 74, 76, 77, 118, 142, 158

### rps

Einheit bei prozentualer Notenskala der Qualitätsbewertung.

xvii, 127, 129, 132, 133, 137, 142 144, 147, 151

## S

### SANLM

Die *spatial adaptive non-local means* (SANLM) Rauschkorrektur (Manjón u. a., 2009) wurde in dieser Arbeit durch iterative, räumliche und rauschbasierte Adaption erweitert. Sie wird in CAT mehrfach genutzt: am Anfang der Verarbeitung und nach der Inhomogenitätskorrektur und Intensitätsnormalisierung.

xvii, 83, 86, 88, 91, 92, 106

### SBM

Oberflächenbasierte Analyse (SBM: engl. *surface-based morphometry*) der Gehirnanatomie.

xvii, 9

### SCC

Der Spearman Rangkorrelationskoeffizient (SCC, engl. *Spearman correlation coefficient*) ist ein parameterfreies Maß für Korrelationen, das bestimmt, wie gut eine beliebige monotone Funktion den Zusammenhang zwischen zwei Variablen beschreiben kann, ohne irgendwelche Annahmen über die Wahrscheinlichkeitsverteilung der Variablen zu machen. Im Gegensatz zum Pearsons Korrelationskoeffizient benötigt er nicht die Annahme, dass die Beziehung zwischen den Variablen linear ist. Der Rangkorrelationskoeffizient ist robust gegenüber Ausreißern.

Siehe: <https://de.wikipedia.org/wiki/Rangkorrelationskoeffizient>

xvii, 135, 142

### Schließen

Kombinationen aus den morphologischen Operationen Dilatation und Erosion (Kapitel 2.1.4).

Siehe: <https://de.wikipedia.org/wiki/Closing>

xvii, 14, 17, 99

### Schwellwert

Grenzwert zur Erstellung eines Binarbildes (Kapitel 2.1.1).

Siehe: [https://de.wikipedia.org/wiki/Schwellenwert\\_\(Elektronik\)](https://de.wikipedia.org/wiki/Schwellenwert_(Elektronik))

xvii, 12, 18

### **Segmentierung**

Klassifikation der Hauptgewebeklassen des Gehirns (i. Allg. CSF, GS und WS; siehe Kapitel 2.2.6).

xvii, 9, 14, 15, 20, 22, 23, 27, 30, 31, 60, 81, 83, 87, 88, 91, 92, 94, 95, 101, 103, 104, 114, 115, 117, 123, 125, 127, 139, 156, 157, 161, 163, 167

### **SENSE**

SENSE (engl. *sensitivity encoding*) ist ein MRT-Aufnahmeprotokoll zur parallelen Bildgebung (Pruessmann u. Weiger, 1999).

xvii

### **Shooting**

Verfahren zur nichtlinearen räumlichen Normalisierung von MRT-Daten (Ashburner u. Friston, 2011).

xvii, 32, 81, 83, 85, 87, 89, 101, 103, 106, 114, 116, 119, 167

### **SIEMENS**

Siemens ist einer der weltgrößten Mischkonzerne, dessen Gesundheitssparte unter anderem MRTs herstellt (<https://www.healthcare.siemens.de>).

Siehe: <https://de.wikipedia.org/wiki/Siemens>

xvii, 40, 70, 140, 159

### **Skelettierung**

Die Skelettierung beschreibt die Bestimmung einer zentralen Teilmenge, die zur Repräsentation des Objektes geeignet ist und in Kapitel 2.1.15 genauer beschrieben wird (Attali u. Lachaud, 2001; Bonneau u. a., 2003; Bouix u. a., 2005; Bouix u. Siddiqi, 2000; Couprie u. a., 2007; Levet u. Granier, 2007; Lohou u. Bertrand, 2007; Pudney, 1998).

xvii, 21, 37, 66, 97

### **Skull-stripping**

Klassifikation des Gehirns, die auch als Hirnextraktion bezeichnet wird (siehe Abschnitt 2.2.5).

xvii, 13, 15, 22, 27, 29, 30, 81, 83, 84, 87, 88, 94, 99, 100, 105, 108, 114, 118, 119, 129, 157, 163, 167

### **SMASH**

SMASH (engl. *simultaneous acquisition of spatial harmonics*) ist ein MRT-Aufnahmeprotokoll zur parallelen Bildgebung (Sodickson u. Manning, 1997).

xvii

### **sMRT**

Bildgebung zur Aufnahme und Analyse von strukturellen (anatomischen) Daten mittels MRT.

xvii, 8, 16, 22, 30, 40, 41, 44, 70, 82, 109, 124, 128, 152, 160, 161, 163, 164, 167

### **SNR**

Das Signal-Rausch-Verhältnis (SNR, engl. *signal-to-noise ratio*) ist ein Qualitätsmaß zur Beschreibung hochfrequenter Bildstörung wie Bildrauschen oder Artefakten (Kapitel 2.2.3).

xvii, 26, 27, 129

**SOPHIA**

Das SOPHIA (*Sampling and biomarker OPTimization and Harmonization In ALS and other motor neuron diseases*) Projekt untersucht verschiedene Erkrankungen mit Schwerpunkt ALS.

Siehe: <http://www.neurodegenerationresearch.eu/initiatives/biomarker-transnational-call/results-of-funding-call/sophia>

vi, xi, xvii

**SPM**

SPM (engl. *Statistical Parametric Mapping*) ist eine Neuroimaging Software (Ashburner, 2007, 2009; Ashburner u. Friston, 2000, 2005, 2011; Ashburner u. Ridgway, 2012, ; <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm>).

v, xi, xvii, 26, 27, 30, 32, 58, 81, 83 85, 87, 88, 94, 95, 97, 98, 101, 103 107, 109, 111 114, 116, 118, 119, 128, 156, 157, 162, 164, 167

**SPM8**

Weiterentwicklung der SPM-Software.

xvii, 105, 107 109, 117

**SPM12**

Weiterentwicklung der SPM-Software.

xvii, 83, 85, 103, 105, 107 109, 111, 117, 119, 157

**STAPLE**

STAPLE (engl. *simultaneous truth and performance level estimation*) ist ein Verfahren zu statistischen Zusammenfassung verschiedener Klassifikationen (Warfield u. a., 2004).

xvii

**Sulcus, Plural: Sulci**

Ein Sulcus bezeichnet einen nach innen gefalteter Bereich der Hirnoberfläche (Kapitel 1.2).

Siehe: [https://de.wikipedia.org/wiki/Sulcus\\_centralis](https://de.wikipedia.org/wiki/Sulcus_centralis)

xvii, 3, 16, 17, 21, 31, 36, 39, 46 58, 63, 65, 66, 71, 75, 78, 90, 97, 158

**Sulcusrekonstruktion**

Rekonstruktion der CSF-GS Grenze in sulcalen Bereichen, die aufgrund einer zu geringen Auflösung meist nicht eindeutig erfasst ist (siehe Abschnitt 2.1.15 und 4.2.4; siehe auch Skelettierung).

xvii, 77

**SVE**

Webseite zur Validierung von Hirnmasken (siehe *Skull-stripping*; Shattuck u. a., 2009, <http://sve.bmap.ucla.edu>).

xvii, 43, 122

**T** **$T_1$** 

Klasse von Bildern, bei der die Langstrelaxation  $T_1$  ausschlaggebend für den Gewebekontrast ist (Kapitel 1.3).

Siehe (engl.): [https://en.wikipedia.org/wiki/Magnetic\\_resonance\\_imaging#T1\\_and\\_T2](https://en.wikipedia.org/wiki/Magnetic_resonance_imaging#T1_and_T2)

xvii, 5, 7, 8, 15, 23, 32, 33, 36, 56, 57, 70, 84, 93, 95, 108, 111, 119, 123, 125, 132, 139, 141, 148, 151, 153

$T_2$ 

Klasse von Bildern, bei der die Querrelaxation  $T_2$  ausschlaggebend für den Gewebekontrast ist (Kapitel 1.3).

Siehe (engl.): [https://en.wikipedia.org/wiki/Magnetic\\_resonance\\_imaging#T1\\_and\\_T2](https://en.wikipedia.org/wiki/Magnetic_resonance_imaging#T1_and_T2)  
xvii, 7, 30, 78, 85, 93, 95, 105, 107, 108, 119, 121, 153, 163

 $T_{Eikonal}$ 

Die Eikonaldistanzbasierte Dickemetrik nutzt die  $D_{Eikonal}$ -Metrik zur Abstandsbestimmung, was die Berücksichtigung von PVE-Werte und Asymmetrien erlaubt (engl. *eikonal-based thickness*, Kapitel 2.2.10). Es wird dabei der kürzeste Weg innerhalb eines Geschwindigkeitsfeldes bestimmt.

xvii, 36

 $T_{Eikonal-Euclidean}$ 

Dickemetrik basierend auf der  $D_{Eikonal-Euclidean}$ -Metrik, die Asymmetrien berücksichtigt, allerdings immer den kürzesten Weg bestimmt (engl. *eikonal-based euclidean thickness*, Kapitel 2.2.10).

xvii

**Template**

Datensatz, der durch die Mittelung der Daten mehrere Individuen entstanden ist und repräsentative Eigenschaften besitzt. Templates werden bspw. als *a posteriori* Wissen beim Bayesian-Ansatz oder zur Registrierung genutzt.

xvii, 9, 18, 22, 24, 27, 31, 34, 81, 83, 88, 89, 97, 101, 102, 115, 120, 139, 163

**Templateraum**

Raum mit räumlich registrierten Daten, der einen punktuellen Vergleich erlaubt ([Ashburner, 2007](#); [Ashburner u. Friston, 2011](#)).

xvii

**Test-Retest**

Test der Reliabilität einer Variablen durch Wiederholung des Tests. Im Bereich der strukturellen Vorverarbeitung versteht man das wiederholte Scannen der gleichen Person mit identischen oder variierten Bildparametern (siehe Abschnitt 2.3.3).

Siehe: <https://de.wikipedia.org/wiki/Retest-Reliabilit%C3%A4t>  
xvii, 43, 55, 58, 71, 122, 124, 138, 142, 147, 151, 152, 158, 160

 $T_{gb}$ 

Euklidischer Abstand zwischen den nächsten Punkten einer Oberfläche des Eingangsbildes. Erlaubt im Gegensatz zur einfach voxelbasierten euklidischen Metrik eine höhere Genauigkeit bei PVE-Daten (engl. *graph-based euclidean thickness*, Kapitel 2.2.10).

xvii

 $T_{Laplace}$ 

Laplace-basierte Dickemetrik, bei der die Länge der Stromungslinien im Feld zwischen den Oberflächen ausgewertet werden (engl. *Laplacian-based thickness metric*, Kapitel 2.2.10; [Acosta u. a., 2009](#); [Haidar u. Soul, 2006](#); [Hutton u. a., 2008](#); [Jones u. a., 2000](#); [Kim u. a., 2005](#); [Lerch u. Evans, 2005](#); [Rocha u. a., 2007](#)).

xvii, 36, 54, 56

 $T_{link}$ 

Bestimmung der Dicke als Abstand der Punktpaare zweier gekoppelter Oberflächen

(engl. *linked surface thickness metric*, Kapitel 2.2.10; MacDonald u. a., 2000).  
xvii, 37, 54

#### $T_{near}$

Bestimmung der Dicke als Abstand zum nächsten Punkt der zweiten kortikalen Grenzoberfläche (engl. *nearest surface thickness metric*, Kapitel 2.2.10; MacDonald u. a., 2000).  
xvii, 36, 38, 54

#### $T_{normal}$

Bestimmung der Dicke anhand der Länge der Oberflächennormalen ausgehend von den kortikalen Grenzoberflächen (engl. *surface-normal thickness metric*, Kapitel 2.2.10; MacDonald u. a., 2000).  
xvii, 37, 54

### TOADS

TOADS (engl. *topology-preserving, anatomy-driven segmentation*) ist ein Segmentierungsverfahren (Bazin u. a., 2007; Bazin u. Pham, 2005, 2007a,b, 2008).  
[www.nitrc.org/projects/toads-cruise](http://www.nitrc.org/projects/toads-cruise)  
xvii, 35

### Topologiedefekt

Topologiedefekte sind Unstimmigkeiten in der Oberflächenform, die sich als Brücken zwischen Gyri oder Locher/Tunneln innerhalb eines Gyri, die vor der Oberflächenregistrierung korrigiert werden müssen (Abschnitt 2.2.9).  
xvii, 35, 58, 74, 75, 79, 158

### Topologiekorrektur

Korrektur der Topologie eines Objektes, bei der Defekte entfernt werden (Abschnitt 2.2.9).  
xvii, 35, 57, 68, 74

### TPM

Die TPM (engl. *tissue-probability-map*) ist ein Bild, das die Auftrittswahrscheinlichkeit einer Gewebeart für jeden Bildpunkt kodiert. TPMs werden häufig zur Klassifikation der Hirngewebeklassen genutzt.  
xvii, 29, 83, 87, 93, 94, 97, 163

## U

### *Unified segmentation*

Die *Unified segmentation* (verallgemeinerte Segmentierung) ist ein in der SPM-Toolbox enthaltenes Klassifikationsverfahren, das iterativ eine räumliche und intensitätsbasierte Transformation zu einer TPM mittels eines Bayesian-Ansatzes bestimmt (Ashburner u. Friston, 2005).  
xvii, 30, 94, 104, 105

## V

### Validierung

Nachweis über die Einsetzeignung einer analytischen Methode.  
Siehe: <https://de.wikipedia.org/wiki/Methodenvalidierung>  
xvii, 10



**VBM**

Die voxelbasierte Morphometrie (VBM, engl. *voxel-based morphometry*) beschreibt die morphometrische Analyse von Daten, die in einem regelmäßigen Volumengitter vorliegen (Kapitel 1.4).

Siehe: [https://de.wikipedia.org/wiki/Voxel-basierte\\_Morphometrie](https://de.wikipedia.org/wiki/Voxel-basierte_Morphometrie)

xvii, 9, 83, 108, 120, 128, 157

**VBM8**

VoxelBased Morphometry Toolbox für SPM (Revision 1-439).

Siehe <http://dbm.neuro.uni-jena.de>.

xvii, 56, 58, 59, 76, 81, 83, 85, 87, 91, 93, 99, 102, 104, 105, 107, 109, 114, 117, 119, 139, 150, 162, 167

**VBM12**

Weiterentwicklung der VBM8 (Revision 435-915), die aufgrund der Ergänzungen um SBM und RBM als CAT veröffentlicht wurde.

xvii, 85, 105, 107, 109, 111

**VBQ**

Die voxelbasierte Quantifizierung (VBQ, engl. *voxel-based quantification*) beschreibt die quantitative Analyse von Daten, die in einem regelmäßigen Volumengitter vorliegen (Kapitel 1.4; Draganski u. a., 2011; Weiskopf u. a., 2013).

xvii, 117, 119

**Vorverarbeitung**

Die Vorverarbeitung (engl. *preprocessing*) beschreibt die Aufbereitung von Daten zur statistischen Analyse (Kapitel 1).

xvii, 8, 11, 22, 25, 30, 40, 41, 44, 83, 85, 94, 104, 109, 117, 124, 139, 149, 152, 153, 155, 159, 162, 165, 167

**Voxel**

Volumenpunkt eines regelmäßigen 3D-Datensatzes, ein Kunstwort aus *volumetric* und *Pixel* (Bildpunkt).

Siehe: <https://de.wikipedia.org/wiki/Voxel>

xvii, 8, 18, 19, 43, 50, 53, 57, 59, 62, 65, 68, 130, 133

**W****Wasserscheidentransformation**

Die Wasserscheidentransformation (engl. *watershedding*) wird zur Gliederung von Bildbereichen genutzt (Kapitel 2.1.9).

Siehe: [https://en.wikipedia.org/wiki/Watershed\\_\(image\\_processing\)](https://en.wikipedia.org/wiki/Watershed_(image_processing))

xvii, 17, 28

**Wavelet**

Wavelet erlaubt die Beschreibung eines Signals durch verschiedene Frequenzen einer speziellen Funktion.

Siehe: <https://de.wikipedia.org/wiki/Wavelet>

xvii, 24

**WMH**

Als Hyperintensität der weißen Substanz (WMH, engl. *white matter hyperintensities*)

werden überhelle Bereiche der weißen Substanz des  $T_2$ /PD/FLAIR-gewichteten MRT-Bildes bezeichnet. Im  $T_1$ -Bild weisen diese Bereiche eine Intensität ähnlich der grauen Substanz auf (Hypointensität). Hypointensität in  $T_1$ -Bildern sind auch im Alter zu beobachten und müssen bei der Segmentierung entsprechend berücksichtigt werden (Kapitel 1.2 Pantoni, 2010; Wardlaw u. a., 2013).

Siehe (engl.): <https://en.wikipedia.org/wiki/Leukoaraiosis>

xvii, 30, 83, 84, 87, 88, 97 99, 101, 109, 111, 114, 119, 120, 122, 130, 156, 157, 160, 161, 163

## WS

Das Nervengewebe der weißen Substanz (WS) ist vor allem für die Informationsweiterleitung verantwortlich (Kapitel 1.2).

Siehe: [https://de.wikipedia.org/wiki/Wei%C3%9Fe\\_Substanz](https://de.wikipedia.org/wiki/Wei%C3%9Fe_Substanz)

xvii, 3 5, 8, 12, 16, 18, 21, 22, 29, 33, 36, 37, 43, 47, 48, 53, 54, 56, 59 68, 84, 93 100, 102, 103, 108, 112, 119, 121, 129 133, 142, 147, 150, 159, 160

## X

### XML

XML (engl. *extensible markup language*) ist eine erweiterbare Auszeichnungssprache zur Darstellung hierarchisch strukturierter Daten im Format einer Textdatei, die sowohl von Mensch als auch von Maschine lesbar ist.

Siehe: [https://de.wikipedia.org/wiki/Extensible\\_Markup\\_Language](https://de.wikipedia.org/wiki/Extensible_Markup_Language)

xvii, 85, 90, 102

# Abbildungsverzeichnis

1	Verarbeitung und Analyse von Magnetresonanzbildern . . . . .	ii
2	Processing and analysis of structural magnetic resonance images . . . . .	iv
1.1	Fruhgeschichte der Hirnforschung . . . . .	1
1.2	Geschichte der Hirnforschung . . . . .	2
1.3	Einführung in die Anatomie des Gehirns . . . . .	4
1.4	Gesunder und krankhafter Alterungsprozess . . . . .	4
1.5	Hirnentwicklung und Alterung anhand von MRT Daten . . . . .	5
1.6	Evolutionäre Entwicklung des Gehirns . . . . .	6
1.7	Aufbau und Bildbeispiele von CT und MRT . . . . .	7
2.1	Histogramm von MRT-Bildern . . . . .	12
2.2	Weichzeichnung von MRT-Daten . . . . .	13
2.3	Kantendetektion in MRT-Daten . . . . .	13
2.4	Morphologische Operationen . . . . .	14
2.5	Regionswachstum (Region-Growing) . . . . .	15
2.6	Graph-Cut . . . . .	15
2.7	Abstandsoperationen . . . . .	16
2.8	Labeling . . . . .	17
2.9	Wasserscheidenverfahren (Watershedding) . . . . .	17
2.10	Marching-Cubes . . . . .	18
2.11	Deformationsalgorithmen . . . . .	19
2.12	Markov-Random-Fields . . . . .	19
2.13	Non-Local-Means . . . . .	20
2.14	Bibliotheksansätze . . . . .	20
2.15	Ausdünnen und Skelettierung . . . . .	21
2.16	Voxelbasierte Vorverarbeitung von sMRT-Daten . . . . .	22
2.17	Affine Registrierung . . . . .	24
2.18	Korrektur von Rauschen . . . . .	25
2.19	Häufige Artefakte in sMRT-Bildern . . . . .	26
2.20	$B_0$ -Inhomogenitäten . . . . .	27
2.21	Skull-Stripping . . . . .	28
2.22	Gewebeklassifikation . . . . .	29
2.23	Räumliche Registrierung . . . . .	31
2.24	Templates . . . . .	32
2.25	Regionale Partitionierung . . . . .	33
2.26	Oberflächenrekonstruktion . . . . .	34
2.27	Kortikale Dicke . . . . .	37
2.28	Bestimmung der kortikalen Dicke . . . . .	37
2.29	Bestimmung der kortikalen Faltung . . . . .	38
2.30	Spherical Harmonics Decomposition . . . . .	40
2.31	Kunstliche digitale Phantome . . . . .	41
2.32	Kunstliche reale Phantome . . . . .	42
2.33	Evaluationsprobleme . . . . .	43
3.1	Auflösungsproblem der äußeren GS-Grenze in sulcalen Bereichen . . . . .	46

3.2	Kugelphantom zur Dickevalidierung . . . . .	49
3.3	Illustration des Generierungsprozesses des Gehirnphantoms . . . . .	50
3.4	Dickeoptimierung des Gehirnphantoms . . . . .	51
3.5	Generierungsprozess des Gehirnphantoms . . . . .	52
3.6	Beschränkungen des Gehirnphantoms . . . . .	53
4.1	Erweitertes Preprocessing für Dickebestimmung . . . . .	57
4.2	PBT-Flussdiagramm . . . . .	61
4.3	PBT-Projektionsschemata . . . . .	62
4.4	PBT-Beispielillustration . . . . .	64
4.5	Laplace-Flussdiagramm . . . . .	65
4.6	Laplace-Beispielillustration . . . . .	66
4.7	Validierung beim Kugelphantom . . . . .	72
4.8	Dickevalidierung durch das Gehirnphantom . . . . .	73
4.9	Oberflächenvalidierung durch das Gehirnphantom . . . . .	74
4.10	BWP-Resultate . . . . .	75
4.11	Test-Retest-Resultate . . . . .	76
5.1	Segmentierung . . . . .	82
5.2	Problemata in VBM8 . . . . .	84
5.3	CAT-Vorverarbeitungs-GUI . . . . .	86
5.4	Flussdiagramm der CAT-Vorverarbeitung . . . . .	88
5.5	CAT-Atlanten . . . . .	89
5.6	CAT-Report . . . . .	90
5.7	Globale Intensitätsnormalisierung . . . . .	95
5.8	Lokale Intensitätsnormalisierung . . . . .	96
5.9	Partitionierung von Hirnregionen . . . . .	98
5.10	Skull-Stripping GCUT . . . . .	100
5.11	Optimierung der Segmentierung (Cleanup) . . . . .	101
5.12	CAT-Oberflächenverarbeitung von SPM-Segmentierungen . . . . .	103
5.13	Primatenoberflächen . . . . .	106
5.14	Resultate verschiedener Segmentierungen anhand simulierter und realer Daten . . . . .	107
5.15	Detaillierte Resultate verschiedener Segmentierungen beim BWP . . . . .	108
5.16	Detaillierte Resultate verschiedener Segmentierungen bei realen Daten . . . . .	110
5.17	Bespielsegmentierungen . . . . .	112
5.18	SPM-Parametervergleich . . . . .	113
5.19	CAT-Parametervergleich . . . . .	114
5.20	CAT-Templates . . . . .	115
5.21	Dartel vs. Shooting . . . . .	116
6.1	Multizentrumprojektstruktur und physisches MRT-Phantom . . . . .	125
6.2	Bildqualität bei simulierten und realen Bildern . . . . .	126
6.3	Variabilität des Bildhintergrundes . . . . .	130
6.4	Einfluss der Inhomogenität aufs Rauschen . . . . .	131
6.5	Singulare Auflösungsqualitätsmaße . . . . .	135
6.6	Evaluation von IQR anhand großer MRT-Datenbanken . . . . .	143
6.7	ROC-Statistik der globalen und standortspezifischen Ausreißerdetektion . . . . .	144

6.8	Validierung anhand der Expertenbewertung . . . . .	145
6.9	Datenqualität großer MRT-Projekte . . . . .	146
6.10	Resultate QS Test-Retest . . . . .	148
7.1	Datenverarbeitung bei Primaten (Paviane): . . . . .	162
7.2	Oberflächenregistrierung verschiedener Primaten zum Menschen . . . . .	163
A.1	Resultate Scan-Rescan 2 (links) . . . . .	234
A.2	Resultate Scan-Rescan 2 (rechts) . . . . .	235
A.3	Resultate Scan-Rescan 2 (links) . . . . .	236
A.4	Resultate Scan-Rescan 2 (rechts) . . . . .	237
A.5	CAT-Report (Collins) . . . . .	238
A.6	CAT-Standardreportbeschreibung . . . . .	239
A.7	CAT-Fehlerreportbeschreibung . . . . .	240

## Tabellenverzeichnis

3.1	Kugelphantomtestparameter . . . . .	48
4.1	Kugelphantomparameter . . . . .	69
4.2	Brainphantomparameter . . . . .	70
5.1	CAT-Interpolationsparameter . . . . .	93
5.2	Segmentierungen . . . . .	105
6.1	Bildqualitätsbewertungsskala . . . . .	128
6.2	Singulare Auflösungsmaße . . . . .	135
6.3	Parameter des eigenen Testdatensatzes . . . . .	139
6.4	Parameter der genutzten, öffentlichen MRT-Projekte . . . . .	140
6.5	Validierung anhand des BWP . . . . .	142
6.6	Evaluation anhand echter MRT-Datensätze . . . . .	144
6.7	ANOVA des rGMV bei Großprojekten . . . . .	147

# Literaturverzeichnis

- [Achard u. a. 2006] ACHARD, Sophie ; SALVADOR, Raymond ; WHITCHER, Brandon ; SUCKLING, John ; BULLMORE, Edward T.: A resilient, low-frequency, small-world human brain functional network with highly connected association cortical hubs. In: *J Neurosci* 26 (2006), Januar, Nr. 1, 63 72. <http://dx.doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3874-05.2006>. DOI 10.1523/JNEUROSCI.3874 05.2006
- [Acosta u. a. 2008] ACOSTA, Oscar ; BOURGEAT, Pierrick ; FRIPP, Jurgen ; BONNER, Erik ; OURSELIN, Sébastien ; SALVADO, Olivier: Automatic delineation of sulci and improved partial volume classification for accurate 3D voxel-based cortical thickness estimation from MR. In: *MICCAI* 11 (2008), Nr. Pt 1, S. 253 261
- [Acosta u. a. 2009] ACOSTA, Oscar ; BOURGEAT, Pierrick ; ZULUAGA, Maria A. ; FRIPP, Jurgen ; SALVADO, Olivier ; OURSELIN, Sébastien: Automated voxel-based 3D cortical thickness measurement in a combined Lagrangian Eulerian PDE approach using partial volume maps. In: *Medical Image Analysis* 13 (2009), Oktober, Nr. 5, 730 743. <http://dx.doi.org/10.1016/j.media.2009.07.003>. DOI 10.1016/j.media.2009.07.003
- [Admiraal-Behloul u. a. 2005] ADMIRAAL-BEHOUL, F ; HEUVEL, D M J. d. ; OLOFSEN, H ; OSCH, Matthias J P. ; GROND, Jeroen van d. ; BUCHEM, M A. ; REIBER, J H C.: Fully automatic segmentation of white matter hyperintensities in MR images of the elderly. In: *NeuroImage* 28 (2005), November, Nr. 3, 607 617. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroimage.2005.06.061>. DOI 10.1016/j.neuroimage.2005.06.061
- [Aja-Fernández u. a. 2013a] AJA-FERNÁNDEZ, Santiago ; BRION, Véronique ; TRISTÁN-VEGA, Antonio: Effective noise estimation and filtering from correlated multiple-coil MR data. In: *MRI* 31 (2013), Februar, Nr. 2, 272 285. <http://dx.doi.org/10.1016/j.mri.2012.07.006>. DOI 10.1016/j.mri.2012.07.006
- [Aja-Fernández u. a. 2013b] AJA-FERNÁNDEZ, Santiago ; VEGAS-SANCHEZ-FERRERO, Gonzalo ; LUIS-GARCÍA, Rodrigo de ; TRISTÁN-VEGA, Antonio: Noise estimation in magnetic resonance SENSE reconstructed data. In: *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*, 2013, 1104 1107
- [Alfano u. a. 2011] ALFANO, Bruno ; COMERCI, Marco ; LAROBINA, Michele ; PRINSTER, Anna ; HORNAK, Joseph P. ; SELVAN, S E. ; AMATO, Umberto ; QUARANTELLI, Mario ; TEDESCHI, Gioacchino ; BRUNETTI, Arturo ; SALVATORE, Marco: An MRI digital brain phantom for validation of segmentation methods. In: *Medical Image Analysis* 15 (2011), Juni, Nr. 3, 329 339. <http://dx.doi.org/10.1016/j.media.2011.01.004>. DOI 10.1016/j.media.2011.01.004
- [Almli u. a. 2007] ALMLI, C R. ; RIVKIN, Michael J. ; MCKINSTRY, Robert C. ; GROUP, Brain Development C.: The NIH MRI study of normal brain development (Objective-2): newborns, infants, toddlers, and preschoolers. In: *NeuroImage* 35 (2007), Marz, Nr. 1, 308 325. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroimage.2006.08.058>. DOI 10.1016/j.neuroimage.2006.08.058
- [Amunts u. a. 2007] AMUNTS, Katrin ; SCHLEICHER, Axel ; ZILLES, Karl: Cytoarchitecture of the cerebral cortex more than localization. In: *NeuroImage* 37 (2007), Oktober, Nr. 4, 1061 5 discussion 1066 8. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroimage.2007.02.037>. DOI 10.1016/j.neuroimage.2007.02.037
- [Anderson u. a. 2012] ANDERSON, Ashley G. III ; VELIKINA, Julia ; BLOCK, Walter ; WIEBEN, Oliver ; SAMSONOV, Alexei A.: Adaptive retrospective correction of motion artifacts in cranial MRI with multicoil three-dimensional radial acquisitions. In: *MRI* (2012), Juli, n/a n/a. <http://dx.doi.org/10.1002/mrm.24348>. DOI 10.1002/mrm.24348
- [Anwander u. a. 2007] ANWANDER, Alfred ; TITGEMEYER, Marc ; CRAMON, D Y. ; FRIEDERICI, A D. ; KNÖSCHE, Thomas R.: Connectivity-Based Parcellation of Broca's Area. In: *Cereb Cortex* 17 (2007), April, Nr. 4, 816 825. <http://dx.doi.org/10.1093/cercor/bhk034>. DOI 10.1093/cercor/bhk034

- [Ashburner 2007] ASHBURNER, John: A fast diffeomorphic image registration algorithm. In: *NeuroImage* 38 (2007), Oktober, Nr. 1, 95 113. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroimage.2007.07.007>. DOI 10.1016/j.neuroimage.2007.07.007
- [Ashburner 2009] ASHBURNER, John: Computational anatomy with the SPM software. In: *MRI* 27 (2009), Oktober, Nr. 8, 1163 1174. <http://dx.doi.org/10.1016/j.mri.2009.01.006>. DOI 10.1016/j.mri.2009.01.006
- [Ashburner u. Friston 2000] ASHBURNER, John ; FRISTON, Karl J.: Voxel-based morphometry the methods. In: *NeuroImage* 11 (2000), Juni, Nr. 6 Pt 1, 805 821. <http://dx.doi.org/10.1006/nimg.2000.0582>. DOI 10.1006/nimg.2000.0582
- [Ashburner u. Friston 2005] ASHBURNER, John ; FRISTON, Karl J.: Unified segmentation. In: *NeuroImage* 26 (2005), Juli, Nr. 3, 839 851. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroimage.2005.02.018>. DOI 10.1016/j.neuroimage.2005.02.018
- [Ashburner u. Friston 2011] ASHBURNER, John ; FRISTON, Karl J.: Diffeomorphic registration using geodesic shooting and Gauss-Newton optimisation. In: *NeuroImage* 55 (2011), April, Nr. 3, 954 967. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroimage.2010.12.049>. DOI 10.1016/j.neuroimage.2010.12.049
- [Ashburner u. Ridgway 2012] ASHBURNER, John ; RIDGWAY, Gerard R.: Symmetric diffeomorphic modeling of longitudinal structural MRI. In: *Front. Neurosci.* 6 (2012), 197. <http://dx.doi.org/10.3389/fnins.2012.00197>. DOI 10.3389/fnins.2012.00197
- [Attali u. Lachaud 2001] ATTALI, D ; LACHAUD, J: Delaunay conforming iso-surface, skeleton extraction and noise removal. In: *Computational Geometry* (2001). <http://dept-info.labri.fr/lachaud/SAI/References/Attali01a/Attali01a-paper.pdf>
- [Aubert-Broche u. a. 2006a] AUBERT-BROCHE, Berengere ; EVANS, Alan C. ; COLLINS, D L.: A new improved version of the realistic digital brain phantom. In: *NeuroImage* 32 (2006), August, Nr. 1, S. 138 145. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroimage.2006.03.052>. DOI 10.1016/j.neuroimage.2006.03.052
- [Aubert-Broche u. a. 2006b] AUBERT-BROCHE, Berengere ; GRIFFIN, Mark ; PIKE, G B. ; EVANS, Alan C. ; COLLINS, D L.: Twenty new digital brain phantoms for creation of validation image data bases. In: *IEEE Transactions on Medical Imaging* 25 (2006), November, Nr. 11, 1410 1416. <http://dx.doi.org/10.1109/TMI.2006.883453>. DOI 10.1109/TMI.2006.883453
- [Avants u. a. 2011] AVANTS, Brian B. ; TUSTISON, Nicholas J. ; SONG, Gang ; COOK, Philip A. ; KLEIN, Arno ; GEE, James C.: A reproducible evaluation of ANTs similarity metric performance in brain image registration. In: *NeuroImage* 54 (2011), Februar, Nr. 3, 2033 2044. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroimage.2010.09.025>. DOI 10.1016/j.neuroimage.2010.09.025
- [Awate u. a. 2010] AWATE, Suyash P. ; YUSHKEVICH, Paul A. ; SONG, Zhuang ; LICHT, Daniel J. ; GEE, James C.: Cerebral cortical folding analysis with multivariate modeling and testing: Studies on gender differences and neonatal development. In: *NeuroImage* 53 (2010), November, Nr. 2, 450 459. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroimage.2010.06.072>. DOI 10.1016/j.neuroimage.2010.06.072
- [Balbastre u. a. 2017] BALBASTRE, Yael ; RIVIÈRE, Denis ; SOUÉDET, Nicolas ; FISCHER, Clara ; HÉRARD, Anne-Sophie ; WILLIAMS, Susannah ; VANDENBERGHE, Michel E. ; FLAMENT, Julien ; ARON-BADIN, Romina ; HANTRAYE, Philippe ; MANGIN, Jean-François ; DELZESCAUX, Thierry: Primatologist: A modular segmentation pipeline for macaque brain morphometry. In: *NeuroImage* 162 (2017), November, 306 321. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroimage.2017.09.007>. DOI 10.1016/j.neuroimage.2017.09.007
- [Barron 1950] BARRON, Donald H.: An experimental analysis of some factors involved in the development of the fissure pattern of the cerebral cortex. In: *J. Exp. Zool.* 113 (1950), April, Nr. 3, 553 581. <http://dx.doi.org/10.1002/jez.1401130304>. DOI 10.1002/jez.1401130304
- [Batchelor u. a. 2002] BATCHELOR, Ph G. ; CASTELLANO SMITH, A D. ; HILL, Derek L G. ; HAWKES, D J. ; COX, T C S. ; DEAN, A F.: Measures of folding applied to the development of the human fetal brain. In: *IEEE Transactions on Medical Imaging* 21 (2002), August, Nr. 8, 953 965. <http://dx.doi.org/10.1109/TMI.2002.803108>. DOI 10.1109/TMI.2002.803108
- [Bayly u. a. 2013] BAYLY, Philip V. ; OKAMOTO, R J. ; XU, Gang ; SHI, Y ; TABER, Larry A.: A cortical folding model incorporating stress-dependent growth explains gyral wavelengths and stress patterns in the developing brain. In: *Physical Biology* 10 (2013), Februar, Nr. 1, 016005. <http://dx.doi.org/10.1088/1478-3975/10/1/016005>. DOI 10.1088/1478 3975/10/1/016005



- [Bazin u. a. 2007] BAZIN, Pierre-Louis ; CUZZOCREO, Jennifer L. ; YASSA, Michael A. ; GANDLER, William ; MCAULIFFE, Matthew J. ; BASSETT, Susan S. ; PHAM, Dzung L.: Volumetric neuroimage analysis extensions for the MIPAV software package. In: *J Neurosci Methods* 165 (2007), September, Nr. 1, 111 121. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jneumeth.2007.05.024>. DOI 10.1016/j.jneumeth.2007.05.024
- [Bazin u. Pham 2005] BAZIN, Pierre-Louis ; PHAM, Dzung L.: Topology preserving tissue classification with fast marching and topology templates. In: *Information Processing in Medical Imaging* 19 (2005), S. 234 245
- [Bazin u. Pham 2007a] BAZIN, Pierre-Louis ; PHAM, Dzung L.: Topology correction of segmented medical images using a fast marching algorithm. In: *Computer Methods and Programs in Biomedicine* 88 (2007), November, Nr. 2, S. 182 190. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cmpb.2007.08.006>. DOI 10.1016/j.cmpb.2007.08.006
- [Bazin u. Pham 2007b] BAZIN, Pierre-Louis ; PHAM, Dzung L.: Topology-Preserving Tissue Classification of Magnetic Resonance Brain Images. In: *Medical Imaging* (2007). [http://ieeexplore.ieee.org/xpls/abs\\_all.jsp?arnumber=4141185](http://ieeexplore.ieee.org/xpls/abs_all.jsp?arnumber=4141185)
- [Bazin u. Pham 2008] BAZIN, Pierre-Louis ; PHAM, Dzung L.: Homeomorphic brain image segmentation with topological and statistical atlases. In: *Medical Image Analysis* 12 (2008), Oktober, Nr. 5, 616 625. <http://dx.doi.org/10.1016/j.media.2008.06.008>. DOI 10.1016/j.media.2008.06.008
- [Belaroussi u. a. 2006] BELAROSSI, Boubakeur ; MILLES, Julien ; CARME, Sabin ; ZHU, Yue M. ; BENOIT-CATTIN, Hugues: Intensity non-uniformity correction in MRI: Existing methods and their validation. In: *Medical Image Analysis* 10 (2006), April, Nr. 2, 234 246. <http://dx.doi.org/10.1016/j.media.2005.09.004>. DOI 10.1016/j.media.2005.09.004
- [Belli u. a. 2016] BELLI, Giacomo ; BUSONI, Simone ; CICCARONE, Antonio ; CONIGLIO, Angela ; ESPOSITO, Marco ; GIANNELLI, Marco ; MAZZONI, Lorenzo N. ; NOCETTI, Luca ; SGHEDONI, Roberto ; TARDUCCI, Roberto ; ZATELLI, Giovanna ; ANOJA, Rosa A. ; BELMONTE, Gina ; BERTOLINO, Nicola ; BETTI, Margherita ; BIAGINI, Cristiano ; CIARMATORI, Alberto ; CRETTI, Fabiola ; FABBRI, Emma ; FEDELI, Luca ; FILICE, Silvano ; FULCHERI, Christian P L. ; GASPERI, Chiara ; MANGILI, Paola A. ; MAZZOCCHI, Silvia ; MELIADÒ, Gabriele ; MORZENTI, Sabrina ; NOFERINI, Linhsia ; OBERHOFER, Nadia ; ORSINGHER, Laura ; PARUCCINI, Nicoletta ; PRINCIGALLI, Goffredo ; QUATTROCCHI, Mariagrazia ; RINALDI, Adele ; SCELFO, Danilo ; FREIXAS, Gloria V. ; TENORI, Leonardo ; ZUCCA, Ileana ; LUCHINAT, Claudio ; GORI, Cesare ; GOBBI, Gianni ; ITALIAN ASSOCIATION OF PHYSICS IN MEDICINE (AIFM) WORKING GROUP ON MR INTERCOMPARISON: Quality assurance multicenter comparison of different MR scanners for quantitative diffusion-weighted imaging. In: *JMRI* 43 (2016), Januar, Nr. 1, 213 219. <http://dx.doi.org/10.1002/jmri.24956>. DOI 10.1002/jmri.24956
- [Bijari u. a. 2010] BIJARI, Payam B. ; AKHONDI-ASL, Alireza ; SOLTANIAN-ZADEH, Hamid: Three-dimensional coupled-object segmentation using symmetry and tissue type information. In: *Computerized Medical Imaging and Graphics* 34 (2010), April, Nr. 3, 236 249. <http://dx.doi.org/10.1016/j.compmedimag.2009.10.002>. DOI 10.1016/j.compmedimag.2009.10.002
- [Bischoff u. Kobbelt 2003] BISCHOFF, S ; KOBBELT, L: Sub-Voxel Topology Control for Level-Set Surfaces. In: *Computer Graphics Forum* (2003). <http://www.blackwell-synergy.com/doi/abs/10.1111/1467-8659.00674>
- [Blaimer u. a. 2004] BLAIMER, Martin ; BREUER, Felix ; MUELLER, Matthias ; HEIDEMANN, Robin M. ; GRISWOLD, Mark A. ; JAKOB, Peter M.: SMASH, SENSE, PILS, GRAPPA: how to choose the optimal method. In: *Topics in magnetic resonance imaging* 15 (2004), August, Nr. 4, 223 236. <http://eutils.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/eutils/elink.fcgi?dbfrom=pubmed&id=15548953&retmode=ref&cmd=prlinks>
- [Bockholt 2010] BOCKHOLT, Henry: Mining the mind research network: a novel framework for exploring large scale, heterogeneous translational neuroscience research data sources. In: *Front. Neuroinform.* (2010). <http://dx.doi.org/10.3389/neuro.11.036.2009>. DOI 10.3389/neuro.11.036.2009
- [Boesen u. a. 2004] BOESEN, Kristi ; REHM, Kelly ; SCHAPER, Kirt A. ; STOLTZNER, Sarah ; WOODS, Roger P. ; LUDERS, Eileen ; ROTTENBERG, David A.: Quantitative comparison of four brain extraction algorithms. In: *NeuroImage* 22 (2004), Juli, Nr. 3, 1255 1261. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroimage.2004.03.010>. DOI 10.1016/j.neuroimage.2004.03.010
- [Bok 1929] BOK, S T.: Der Einfluss der in den Furchen und Windungen auftretenden Krümmungen der Grosshirnrinde auf die Rindenarchitektur. In: *Z. f. d. g. Neur. u. Psych.* 121 (1929), Dezember, Nr. 1, 682 750. <http://dx.doi.org/10.1007/BF02864437>. DOI 10.1007/BF02864437

- [Bonneau u. a. 2003] BONNEAU, GP ; HAHMANN, S ; HANSEN, C: A Robust Level-Set Algorithm for Centerline Extraction. In: *TCVG*, 2003
- [Boucher u. a. 2008] BOUCHER, Maxime ; WHITESIDES, Sue ; EVANS, Alan C.: Depth potential function for folding pattern representation, registration and analysis. In: *Medical Image Analysis* (2008), November, 1 12. <http://dx.doi.org/10.1016/j.media.2008.09.001>. DOI 10.1016/j.media.2008.09.001
- [Bouix u. a. 2005] BOUIX, Sylvain ; PRUESSNER, Jens C. ; COLLINS, D L. ; SIDDIQI, Kaleem: Hippocampal shape analysis using medial surfaces. In: *NeuroImage* 25 (2005), Mai, Nr. 4, S. 1077 1089. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroimage.2004.12.051>. DOI 10.1016/j.neuroimage.2004.12.051
- [Bouix u. Siddiqi 2000] BOUIX, Sylvain ; SIDDIQI, Kaleem: Divergence-Based Medial Surfaces. In: *LNC'S* (2000). <http://www.springerlink.com/index/C2K12LC4D09YB18E.pdf>
- [Boyes u. a. 2008] BOYES, Richard G. ; GUNTER, Jeffrey L. ; FROST, Chris ; JANKE, Andrew L. ; YEATMAN, Thomas ; HILL, Derek L G. ; BERNSTEIN, Matt A. ; THOMPSON, Paul M. ; WEINER, Michael W. ; SCHUFF, Norbert ; ALEXANDER, Gene E. ; KILLIANY, Ronald J. ; DECARLI, Charles S. ; JACK JR., Clifford R. ; FOX, Nick C.: Intensity non-uniformity correction using N3 on 3-T scanners with multichannel phased array coils. In: *NeuroImage* 39 (2008), Februar, Nr. 4, 1752 1762. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroimage.2007.10.026>. DOI 10.1016/j.neuroimage.2007.10.026
- [Brant-Zawadzki u. a. 1992] BRANT-ZAWADZKI, M ; GILLAN, G D. ; NITZ, W R.: MP RAGE: a three-dimensional, T1-weighted, gradient-echo sequence initial experience in the brain. In: *Radiology* 182 (1992), Marz, Nr. 3, 769 775. <http://dx.doi.org/10.1148/radiology.182.3.1535892>. DOI 10.1148/radiology.182.3.1535892
- [Breibach 1997] BREIBACH, Olaf: *Die Materialisierung des Ichs*. Version: Januar 1997. [http://books.google.de/books?id=vMlgAQAAIAAJ&q=Die+Materialisierung+des+Ichs+Zur+Geschichte+der+Hirnforschung+im+19+und+20+Jahrhundert+inauthor:Olaf+Breibach&dq=Die+Materialisierung+des+Ichs+Zur+Geschichte+der+Hirnforschung+im+19+und+20+Jahrhundert+inauthor:Olaf+Breibach&hl=&cd=1&source=gbs\\_api](http://books.google.de/books?id=vMlgAQAAIAAJ&q=Die+Materialisierung+des+Ichs+Zur+Geschichte+der+Hirnforschung+im+19+und+20+Jahrhundert+inauthor:Olaf+Breibach&dq=Die+Materialisierung+des+Ichs+Zur+Geschichte+der+Hirnforschung+im+19+und+20+Jahrhundert+inauthor:Olaf+Breibach&hl=&cd=1&source=gbs_api)
- [Bricq u. a. 2008] BRICQ, S ; COLLET, Ch ; ARMSPACH, Jean-Paul: Unifying framework for multimodal brain MRI segmentation based on Hidden Markov Chains. In: *Medical Image Analysis* 12 (2008), Dezember, Nr. 6, 639 652. <http://dx.doi.org/10.1016/j.media.2008.03.001>. DOI 10.1016/j.media.2008.03.001
- [Brodmann 1909] BRODMANN, Korbinian: *Vergleichende Lokalisationslehre der Grosshirnrinde: in ihren Principien dargestellt auf Grund des Zellenbaues*. Leipzig: Johann Ambrosius Barth Verlag, 1909
- [Buades u. a. 2005] BUADES, A ; COLL, B ; MOREL, J M.: A Review of Image Denoising Algorithms, with a New One. In: *Multiscale Model. Simul.* 4 (2005), Januar, Nr. 2, 490 530. <http://dx.doi.org/10.1137/040616024>. DOI 10.1137/040616024
- [Budday u. a. 2014a] BUDDAY, Silvia ; RAYBAUD, Charles ; KUHL, Ellen: A mechanical model predicts morphological abnormalities in the developing human brain. In: *Sci Rep* 4 (2014), 5644. <http://dx.doi.org/10.1038/srep05644>. DOI 10.1038/srep05644
- [Budday u. a. 2014b] BUDDAY, Silvia ; STEINMANN, Paul ; KUHL, Ellen: The role of mechanics during brain development. In: *J Mech Phys Solids* 72 (2014), Dezember, 75 92. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jmps.2014.07.010>. DOI 10.1016/j.jmps.2014.07.010
- [Budday u. a. 2015] BUDDAY, Silvia ; STEINMANN, Paul ; KUHL, Ellen: Physical biology of human brain development. In: *Front. Cell. Neurosci.* 9 (2015), 257. <http://dx.doi.org/10.3389/fncel.2015.00257>. DOI 10.3389/fncel.2015.00257
- [Cabezas u. a. 2014] CABEZAS, Mariano ; OLIVER, Arnau ; ROURA, Eloy ; FREIXENET, Jordi ; VILANOVA, Joan C. ; RAMIÓ-TORRENTÀ, Lluís ; ROVIRA, Alex ; LLADÓ, Xavier: Automatic multiple sclerosis lesion detection in brain MRI by FLAIR thresholding. In: *Computer Methods and Programs in Biomedicine* 115 (2014), Juli, Nr. 3, 147 161. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cmpb.2014.04.006>. DOI 10.1016/j.cmpb.2014.04.006
- [Cardoso u. a. 2011] CARDOSO, M J. ; CLARKSON, Matthew J. ; RIDGWAY, Gerard R. ; MODAT, Marc ; FOX, Nick C. ; OURSELIN, Sébastien: LoAd: A locally adaptive cortical segmentation algorithm. In: *NeuroImage* 56 (2011), Juni, Nr. 3, 1386 1397. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroimage.2011.02.013>. DOI 10.1016/j.neuroimage.2011.02.013
- [Casanova u. a. 2004] CASANOVA, Manuel F. ; ARAQUE, Julio ; GIEDD, Jay ; RUMSEY, Judith M.: Reduced

- brain size and gyrification in the brains of dyslexic patients. In: *Journal of Child Neurology* 19 (2004), April, Nr. 4, 275 281. <http://dx.doi.org/10.1177/088307380401900407>. DOI 10.1177/088307380401900407
- [Chakravarty u. a. 2013] CHAKRAVARTY, M M. ; STEADMAN, Patrick ; EEDE, Matthijs C. ; CALCOTT, Rebecca D. ; GU, Victoria ; SHAW, Philip ; RAZNAHAN, Armin ; COLLINS, D L. ; LERCH, Jason P.: Performing label-fusion-based segmentation using multiple automatically generated templates. In: *HBM* 34 (2013), Oktober, Nr. 10, 2635 2654. <http://dx.doi.org/10.1002/hbm.22092>. DOI 10.1002/hbm.22092
- [Chen u. Wagenknecht 2007] CHEN, L ; WAGENKNECHT, G: Topology Correction in Brain Segmentation Using a Multiscale Algorithm. In: *SPRINGER PROCEEDINGS IN PHYSICS* (2007). <http://www.springerlink.com/index/t1448480p7n40v48.pdf>
- [Chen u. a. 2009] CHEN, Yunjie ; ZHANG, Jianwei ; MACIONE, Jim: An improved level set method for brain MR images segmentation and bias correction. In: *Computerized Medical Imaging and Graphics* 33 (2009), Oktober, Nr. 7, 510 519. <http://dx.doi.org/10.1016/j.compmedimag.2009.04.009>. DOI 10.1016/j.compmedimag.2009.04.009
- [Chen u. a. 2011] CHEN, Yunjie ; ZHANG, Jianwei ; MISHRA, Arabinda ; YANG, Jianwei: Image segmentation and bias correction via an improved level set method. In: *Neurocomputing* 74 (2011), Oktober, Nr. 17, 3520 3530. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neucom.2011.06.006>. DOI 10.1016/j.neucom.2011.06.006
- [Chi u. a. 1977] CHI, Je G. ; DOOLING, Elizabeth C. ; GILLES, Floyd H.: Gyral development of the human brain. In: *Ann. Neurol.* 1 (1977), Januar, Nr. 1, 86 93. <http://dx.doi.org/10.1002/ana.410010109>. DOI 10.1002/ana.410010109
- [Christodoulou u. a. 2013] CHRISTODOULOU, Anthony G. ; BAUER, Thomas E. ; KIEHL, Kent A. ; EWING, Sarah W F. ; BRYAN, Angela D. ; CALHOUN, Vince D.: A quality control method for detecting and suppressing uncorrected residual motion in fMRI studies. In: *MRI* (2013), Januar, . <http://dx.doi.org/10.1016/j.mri.2012.11.007>. DOI 10.1016/j.mri.2012.11.007
- [Chung u. S 2007] CHUNG, Tommy W H T. ; S, Albert C.: LNCS 4791 - Non-rigid Image Registration Using Graph-cuts. In: *MICCAI* (2007), September, 1 9. <http://ethos.bl.uk/OrderDetails.do?uin=uk.bl.ethos.491674>
- [Cohen 1960] COHEN, Jacob: A Coefficient of Agreement for Nominal Scales. In: *Educational and Psychological Measurement April 1960 vol. 20 no. 1 37-46* (1960), Januar. <http://epm.sagepub.com/content/20/1/37.full.pdf+html>
- [Cohen u. a. 2000] COHEN, Mark S. ; DUBOIS, R M. ; ZEINEH, M M.: Rapid and effective correction of RF inhomogeneity for high field magnetic resonance imaging. In: *HBM* 10 (2000), August, Nr. 4, 204 211. <http://eutils.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/eutils/elink.fcgi?dbfrom=pubmed&id=10949058&retmode=ref&cmd=prlinks>
- [Collins u. Pruessner 2010] COLLINS, D L. ; PRUESSNER, Jens C.: Towards accurate, automatic segmentation of the hippocampus and amygdala from MRI by augmenting ANIMAL with a template library and label fusion. In: *NeuroImage* 52 (2010), Oktober, Nr. 4, 1355 1366. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroimage.2010.04.193>. DOI 10.1016/j.neuroimage.2010.04.193
- [Collins u. a. 1998] COLLINS, D L. ; ZIJDENBOS, Alex P. ; KOLLOKIAN, V ; SLED, John G. ; KABANI, Noor J. ; HOLMES, Colin J. ; EVANS, Alan C.: Design and construction of a realistic digital brain phantom. In: *IEEE Transactions on Medical Imaging* 17 (1998), Juni, Nr. 3, 463 468. <http://dx.doi.org/10.1109/42.712135>. DOI 10.1109/42.712135
- [Cortese u. a. 2012] CORTESE, Samuele ; KELLY, Clare ; CHABERNAUD, Camille ; PROAL, Erika ; DI MARTINO, Adriana ; MILHAM, Michael P. ; CASTELLANOS, F X.: Toward Systems Neuroscience of ADHD: A Meta-Analysis of 55 fMRI Studies. In: *American Journal of Psychiatry* 169 (2012), Oktober, Nr. 10, 1038 1055. <http://dx.doi.org/10.1176/appi.ajp.2012.11101521>. DOI 10.1176/appi.ajp.2012.11101521
- [Coupé u. a. 2011] COUPÉ, Pierrick ; MANJÓN, José V. ; FONOV, Vladimir ; PRUESSNER, Jens ; ROBLES, Montserrat ; COLLINS, D L.: Patch-based segmentation using expert priors: application to hippocampus and ventricle segmentation. In: *NeuroImage* 54 (2011), Januar, Nr. 2, 940 954. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroimage.2010.09.018>. DOI 10.1016/j.neuroimage.2010.09.018
- [Coupé u. a. 2006] COUPÉ, Pierrick ; YGER, Pierre ; BARILLOT, Christian: Fast non local means denoising for 3D MR images. In: *MICCAI* 9 (2006), Nr. Pt 2, 33 40. <http://eutils.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/eutils/elink.fcgi?dbfrom=pubmed&id=17354753&retmode=ref&cmd=prlinks>

- [Couprie u. a. 2007] COUPRIE, Michel ; COEURJOLLY, D ; ZROUR, R: Discrete bisector function and Euclidean skeleton in 2D and 3D. In: *Image and Vision Computing* 25 (2007), Oktober, Nr. 10, S. 1543 1556. <http://dx.doi.org/10.1016/j.imavis.2006.06.020>. DOI 10.1016/j.imavis.2006.06.020
- [Cuadra u. a. 2005] CUADRA, Meritxell B. ; CAMMOUN, Leila ; BUTZ, T ; CUISENAIRE, Olivier ; THIRAN, Jean-Philippe: Comparison and validation of tissue modelization and statistical classification methods in T1-weighted MR brain images. In: *IEEE Transactions on Medical Imaging* 24 (2005), Dezember, Nr. 12, 1548 1565. <http://dx.doi.org/10.1109/TMI.2005.857652>. DOI 10.1109/TMI.2005.857652
- [Dahnke u. Gaser 2012] DAHNKE, Robert ; GASER, Christian: Tissue Thickness and Central Surface Estimation Using a Projection Scheme. In: *HBM*. Peking, März 2012
- [Dahnke u. Gaser 2013] DAHNKE, Robert ; GASER, Christian: Brain-based Bias Correction. In: *HBM*. Seattle, Juni 2013
- [Dahnke u. Gaser 2016] DAHNKE, Robert ; GASER, Christian: Correction of Slice Artifacts. In: *HBM*. Geneva, Juli 2016
- [Dahnke u. Gaser 2017] DAHNKE, Robert ; GASER, Christian: Voxel-based Preprocessing in CAT. In: *HBM*. Zurich, Mai 2017
- [Dahnke u. Gaser 2018] DAHNKE, Robert ; GASER, Christian: Surface and Shape Analysis. Version: Februar 2018. [http://dx.doi.org/10.1007/978-1-4939-7647-8\\_4](http://dx.doi.org/10.1007/978-1-4939-7647-8_4). In: *Brain Morphometry*. New York, NY : Springer New York, Februar 2018. DOI 10.1007/978 1 4939 7647 8\_4. ISBN 978 1 4939 7645 4, 51 73
- [Dahnke u. a. 2014] DAHNKE, Robert ; GASER, Christian ; GROSSKREUTZ, Julian: Segmentation of WM-T1-Hypointensities. In: *HBM*. Hamburg, Juni 2014
- [Dahnke u. a. 2018] DAHNKE, Robert ; SCHERF, Nico ; PINE, Kerrin ; BAZIN, Pierre-Louis ; WEISKOPF, Nikolaus ; GASER, Christian: Preprocessing of ultra-high resolution multi-parametric maps. In: *HBM*. Singapur, Juni 2018
- [Dahnke u. a. 2009] DAHNKE, Robert ; YOTTER, Rachel A. ; GASER, Christian: Central Surface and Cortical Thickness Estimation. In: *HBM* 47 (2009), Juni, 1 1. [http://dx.doi.org/10.1016/s1053-8119\(09\)70835-3](http://dx.doi.org/10.1016/s1053-8119(09)70835-3). DOI 10.1016/s1053 8119(09)70835 3
- [Dahnke u. a. 2010a] DAHNKE, Robert ; YOTTER, Rachel A. ; GASER, Christian: 3D Local Gyrfication Index Based on the Laplace Equation. In: *HBM*. Barcelona, Juni 2010
- [Dahnke u. a. 2010b] DAHNKE, Robert ; YOTTER, Rachel A. ; GASER, Christian: Central surface reconstruction using a projection scheme. In: *HBM*. Barcelona, Juni 2010
- [Dahnke u. a. 2011] DAHNKE, Robert ; YOTTER, Rachel A. ; GASER, Christian: Partitioning of the Brain Using Graph-Cut. In: *HBM*. Québec City, Juni 2011
- [Dahnke u. a. 2013a] DAHNKE, Robert ; YOTTER, Rachel A. ; GASER, Christian: Cortical thickness and central surface estimation. In: *NeuroImage* 65 (2013), Januar, 336 348. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroimage.2012.09.050>. DOI 10.1016/j.neuroimage.2012.09.050
- [Dahnke u. a. 2010c] DAHNKE, Robert ; YOTTER, Rachel A. ; ZIEGLER, Gabriel ; GASER, Christian: Brain Tissue Thickness Estimation Using a Projection Scheme. In: *HBM*. Barcelona, Juni 2010
- [Dahnke u. a. 2012] DAHNKE, Robert ; ZIEGLER, Gabriel ; GASER, Christian: Local Adaptive Segmentation. In: *HBM*. Peking, Juni 2012
- [Dahnke u. a. 2013b] DAHNKE, Robert ; ZIEGLER, Gabriel ; GASER, Christian ; GROSSKREUTZ, Julian: Retrospective Quality Assurance of MR Images. In: *HBM*. Seattle, Juli 2013
- [Dahnke u. a. 2015] DAHNKE, Robert ; ZIEGLER, Gabriel ; GROSSKREUTZ, Julian ; GASER, Christian: Quality Assurance in Structural MRI. In: *HBM*. Honolulu, Juni 2015
- [Dale 1999] DALE, A M et a.: Cortical Surface-Based Analysis. (1999), Januar, S. 1 16
- [Dale u. a. 1999] DALE, Anders M. ; FISCHL, Bruce R. ; SERENO, Martin I.: Cortical surface-based analysis. I. Segmentation and surface reconstruction. In: *NeuroImage* 9 (1999), Februar, Nr. 2, 179 194. <http://dx.doi.org/10.1006/nimg.1998.0395>. DOI 10.1006/nimg.1998.0395
- [Das u. a. 2011] DAS, Samir ; ZIJDENBOS, Alex P. ; HARLAP, Jonathan ; VINS, Dario ; EVANS, Alan C.:

- LORIS: a web-based data management system for multi-center studies. In: *Front. Neuroinform.* 5 (2011), 1–11. <http://dx.doi.org/10.3389/fninf.2011.00037/abstract>. DOI 10.3389/fninf.2011.00037/abstract
- [Das u. a. 2009] DAS, Sandhitsu R. ; AVANTS, Brian B. ; GROSSMAN, Murray ; GEE, James C.: Registration based cortical thickness measurement. In: *NeuroImage* 45 (2009), Januar, Nr. 3, 867–879. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroimage.2008.12.016>. DOI 10.1016/j.neuroimage.2008.12.016
- [Davids u. a. 2014] DAVIDS, Mathias ; ZÖLLNER, Frank G. ; RUTTORF, Michaela ; NEES, Frauke ; FLOR, Herta ; SCHUMANN, Gunter ; SCHAD, Lothar R. ; CONSORTIUM, the I.: Fully-automated quality assurance in multi-center studies using MRI phantom measurements. In: *MRI* 32 (2014), Juli, Nr. 6, 771–780. <http://dx.doi.org/10.1016/j.mri.2014.01.017>. DOI 10.1016/j.mri.2014.01.017
- [De Groot u. a. 2000] DE GROOT, Jan C. ; DE LEEUW, Frank E. ; OUDKERK, Matthijs ; VAN GIJN, Jan ; HOFMAN, Albert ; JOLLES, Jellemer ; BRETELIER, Monique M.B.: Cerebral white matter lesions and cognitive function: The Rotterdam scan study. In: *Ann. Neurol.* 47 (2000), Nr. 2, 145–151. [http://dx.doi.org/10.1002/1531-8249\(200002\)47:2<145::aid-ana3>3.3.co;2-g](http://dx.doi.org/10.1002/1531-8249(200002)47:2<145::aid-ana3>3.3.co;2-g). DOI 10.1002/1531-8249(200002)47:2<145::aid-ana3>3.3.co;2-g
- [Debette u. Markus 2010] DEBETTE, S ; MARKUS, H.S.: The clinical importance of white matter hyperintensities on brain magnetic resonance imaging: systematic review and meta-analysis. In: *BMJ* 341 (2010), Juli, Nr. jul26 1, c3666–c3666. <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.c3666>. DOI 10.1136/bmj.c3666
- [Desikan u. a. 2006] DESIKAN, Rahul S.R. ; SÉGONNE, Florent ; FISCHL, Bruce R. ; QUINN, Brian T. ; DICKERSON, Bradford C. ; BLACKER, Deborah ; BUCKNER, Randy L. ; DALE, Anders M. ; MAGUIRE, R.P. ; HYMAN, Bradley T. ; ALBERT, Marilyn S. ; KILLIANY, Ronald J.: An automated labeling system for subdividing the human cerebral cortex on MRI scans into gyral based regions of interest. In: *NeuroImage* 31 (2006), Juli, Nr. 3, 968–980. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroimage.2006.01.021>. DOI 10.1016/j.neuroimage.2006.01.021
- [Destrieux u. a. 2010] DESTRIEUX, Christophe ; FISCHL, Bruce R. ; DALE, Anders M. ; HALGREN, Eric: Automatic parcellation of human cortical gyri and sulci using standard anatomical nomenclature. In: *NeuroImage* 53 (2010), Juni, Nr. 1, 15. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroimage.2010.06.010>. DOI 10.1016/j.neuroimage.2010.06.010
- [Donkol u. a. 2012] DONKOL, Ragab H. ; MOGHAZY, Khaled M. ; ABOLENIN, Alaeddin: Assessment of gray matter heterotopia by magnetic resonance imaging. In: *World J Radiol* 4 (2012), März, Nr. 3, 90–96. <http://dx.doi.org/10.4329/wjr.v4.i3.90>. DOI 10.4329/wjr.v4.i3.90
- [Draganski u. a. 2011] DRAGANSKI, B ; ASHBURNER, John ; HUTTON, C ; KHERIF, F ; FRACKOWIAK, Richard S.J. ; HELMS, G ; WEISKOPF, N.: Regional specificity of MRI contrast parameter changes in normal ageing revealed by voxel-based quantification (VBQ). In: *NeuroImage* 55 (2011), April, Nr. 4, 1423–1434. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroimage.2011.01.052>. DOI 10.1016/j.neuroimage.2011.01.052
- [Dwyer u. a. 2014] DWYER, Michael G. ; BERGSLAND, Niels ; ZIVADINOV, Robert: Improved longitudinal gray and white matter atrophy assessment via application of a 4-dimensional hidden Markov random field model. In: *NeuroImage* 90 (2014), April, 207–217. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroimage.2013.12.004>. DOI 10.1016/j.neuroimage.2013.12.004
- [Eickhoff u. a. 2005] EICKHOFF, Simon B. ; STEPHAN, Klaas E. ; MOHLBERG, Hartmut ; GREFKES, Christian ; FINK, Gereon R. ; AMUNTS, Katrin ; ZILLES, Karl: A new SPM toolbox for combining probabilistic cytoarchitectonic maps and functional imaging data. In: *NeuroImage* 25 (2005), Mai, Nr. 4, 1325–1335. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroimage.2004.12.034>. DOI 10.1016/j.neuroimage.2004.12.034
- [Eskildsen u. a. 2012] ESKILDSEN, Simon F. ; COUPÉ, Pierrick ; FONOV, Vladimir ; MANJÓN, José V. ; LEUNG, Kelvin K. ; GUIZARD, Nicolas ; WASSEF, Shafik N. ; OSTERGAARD, Lasse R. ; COLLINS, D.L. ; INITIATIVE, Alzheimer's Disease N.: BEaST: brain extraction based on nonlocal segmentation technique. In: *NeuroImage* 59 (2012), Februar, Nr. 3, 2362–2373. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroimage.2011.09.012>. DOI 10.1016/j.neuroimage.2011.09.012
- [Eskildsen u. Ostergaard 2006] ESKILDSEN, Simon F. ; OSTERGAARD, Lasse R.: Active surface approach for extraction of the human cerebral cortex from MRI. In: *MICCAI* 9 (2006), Nr. Pt 2, 823–830. <http://eutils.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/eutils/elink.fcgi?dbfrom=pubmed&id=17354849&retmode=ref&cmd=prlinks>
- [Evans u. a. 1993] EVANS, Alan C. ; COLLINS, D.L. ; MILLS, S.R. ; BROWN, E.D. ; KELLY, R.L. ; PETERS, T.M.: 3D statistical neuroanatomical models from 305 MRI volumes. In: *1993 IEEE Conference Record*

*Nuclear Science Symposium and Medical Imaging Conference, 1993*

- [Evans u. Group 2006] EVANS, Alan C. ; GROUP, Brain Development C.: The NIH MRI study of normal brain development. In: *NeuroImage* 30 (2006), Marz, Nr. 1, S. 184–202. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroimage.2005.09.068>. DOI 10.1016/j.neuroimage.2005.09.068
- [Farokhian u. a. 2017] FAROKHIAN, Farnaz ; BEHESHTI, Iman ; SONE, Daichi ; MATSUDA, Hiroshi: Comparing CAT12 and VBM8 for Detecting Brain Morphological Abnormalities in Temporal Lobe Epilepsy. In: *Front. Neurol.* 8 (2017), August, 805. <http://dx.doi.org/10.3389/fneur.2017.00428>. DOI 10.3389/fneur.2017.00428
- [Farzinfar u. a. 2013] FARZINFAR, Mahshid ; OGUZ, Ipek ; SMITH, Rachel G. ; VERDE, Audrey R. ; DIETRICH, Cheryl ; GUPTA, Aditya ; ESCOLAR, Maria L. ; PIVEN, Joseph ; PUJOL, Sonia ; VACHET, Clement ; GOUTTARD, Sylvain ; GERIG, Guido ; DAGER, Stephen ; MCKINSTRY, Robert C. ; PATERSON, Sarah ; EVANS, Alan C. ; IBIS NETWORK ; STYNER, Martin A.: Diffusion imaging quality control via entropy of principal direction distribution. In: *NeuroImage* 82 (2013), November, 1–12. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroimage.2013.05.022>. DOI 10.1016/j.neuroimage.2013.05.022
- [Farzinfar u. a. 2010] FARZINFAR, Mahshid ; XUE, Zhong ; TEOH, Eam K.: A novel approach for curve evolution in segmentation of medical images. In: *Computerized Medical Imaging and Graphics* 34 (2010), Juli, Nr. 5, 354–361. <http://dx.doi.org/10.1016/j.compmedimag.2009.12.006>. DOI 10.1016/j.compmedimag.2009.12.006
- [Fennema-Notestine u. a. 2006] FENNEMA-NOTESTINE, Christine ; OZYURT, I B. ; CLARK, Camellia P. ; MORRIS, Shauna ; BISCHOFF-GRETHER, Amanda ; BONDI, Mark W. ; JERNIGAN, Terry L. ; FISCHL, Bruce R. ; SEGONNE, Florent ; SHATTUCK, David W. ; LEAHY, Richard M. ; REX, David E. ; TOGA, Arthur W. ; ZOU, Kelly H. ; BROWN, Gregory G.: Quantitative evaluation of automated skull-stripping methods applied to contemporary and legacy images: effects of diagnosis, bias correction, and slice location. In: *HBM* 27 (2006), Februar, Nr. 2, 99–113. <http://dx.doi.org/10.1002/hbm.20161>. DOI 10.1002/hbm.20161
- [Filippi u. a. 2013] FILIPPI, Christopher G. ; MAXWELL, Aaron W P. ; WATTS, Richard: Magnetic resonance diffusion tensor imaging metrics in perilesional white matter among children with periventricular nodular gray matter heterotopia. In: *Pediatr Radiol* 43 (2013), Marz, Nr. 9, 1196–1203. <http://dx.doi.org/10.1007/s00247-013-2677-2>. DOI 10.1007/s00247\_013\_2677\_2
- [Fischl 2004] FISCHL, Bruce R.: Automatically Parcellating the Human Cerebral Cortex. In: *Cereb Cortex* 14 (2004), Januar, Nr. 1, 11–22. <http://dx.doi.org/10.1093/cercor/bhg087>. DOI 10.1093/cercor/bhg087
- [Fischl 2007] FISCHL, Bruce R.: FreeSurfer: Automated Anatomical Analysis. In: *Presentation* (2007), Oktober, S. 14
- [Fischl 2012] FISCHL, Bruce R.: FreeSurfer. In: *NeuroImage* 62 (2012), August, Nr. 2, 774–781. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroimage.2012.01.021>. DOI 10.1016/j.neuroimage.2012.01.021
- [Fischl u. Dale 2000] FISCHL, Bruce R. ; DALE, Anders M.: Measuring the thickness of the human cerebral cortex from magnetic resonance images. In: *Proc Natl Acad Sci USA* 97 (2000), September, Nr. 20, 11050–11055. <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.200033797>. DOI 10.1073/pnas.200033797
- [Fischl u. a. 2004] FISCHL, Bruce R. ; KOUWE, Andre J W. d. ; DESTRIEUX, Christophe ; HALGREN, Eric ; SÉGONNE, Florent ; SALAT, David H. ; BUSA, Evelina ; SEIDMAN, Larry J. ; GOLDSTEIN, Jill ; KENNEDY, David N. ; CAVINESS, Verne S. ; MAKRIS, Nikos ; ROSEN, Bruce R. ; DALE, Anders M.: Automatically parcellating the human cerebral cortex. In: *Cereb Cortex* 14 (2004), Nr. 1, 11–22. <http://cercor.oxfordjournals.org/cgi/content/full/14/1/11>
- [Fischl u. a. 2001] FISCHL, Bruce R. ; LIU, A ; DALE, Anders M. ; CENTER, N ; HOSP, M: Automated manifold surgery: constructing geometrically accurate and topologically correct models of the human cerebral cortex. In: *Medical Imaging* 20 (2001), Nr. 1, 70–80. <http://dx.doi.org/10.1109/42.906426>. DOI 10.1109/42.906426
- [Fischl u. a. 2002] FISCHL, Bruce R. ; SALAT, David H. ; BUSA, Evelina ; ALBERT, Marilyn S. ; DIETERICH, Megan ; HASELGROVE, Christian ; KOUWE, Andre J W. d. ; KILLIANY, Ronald J. ; KENNEDY, David N. ; KLAVENESS, Shuna ; MONTILLO, Albert ; MAKRIS, Nikos ; ROSEN, Bruce R. ; DALE, Anders M.: Whole brain segmentation: automated labeling of neuroanatomical structures in the human brain. In: *Neuron* 33 (2002), Januar, Nr. 3, 341–355. <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S089662730200569X>
- [Fischl u. a. 1999a] FISCHL, Bruce R. ; SERENO, Martin I. ; DALE, Anders M.: Cortical surface-based analysis.

- II: Inflation, flattening, and a surface-based coordinate system. In: *NeuroImage* 9 (1999), Februar, Nr. 2, 195–207. <http://dx.doi.org/10.1006/nimg.1998.0396>. DOI 10.1006/nimg.1998.0396
- [Fischl u. a. 1999b] FISCHL, Bruce R. ; SERENO, Martin I. ; TOOTELL, R. B. ; DALE, Anders M.: High-resolution intersubject averaging and a coordinate system for the cortical surface. In: *HBM* 8 (1999), Nr. 4, 272–284. <http://eutils.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/eutils/elink.fcgi?dbfrom=pubmed&id=10619420&retmode=ref&cmd=prlinks>
- [Fjell u. a. 2009a] FJELL, Anders M. ; WALHOVD, Kristine B. ; FENNEMA-NOTESTINE, Christine ; MCEVOY, Linda K. ; HAGLER, Donald J. ; HOLLAND, Dominic ; BREWER, James B. ; DALE, Anders M.: One-year brain atrophy evident in healthy aging. In: *J Neurosci* 29 (2009), Dezember, Nr. 48, 15223–15231. <http://dx.doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3252-09.2009>. DOI 10.1523/JNEUROSCI.3252-09.2009
- [Fjell u. a. 2006] FJELL, Anders M. ; WALHOVD, Kristine B. ; REINVANG, Ivar ; LUNDERVOLD, Arvid ; SALAT, David H. ; QUINN, Brian T. ; FISCHL, Bruce R. ; DALE, Anders M.: Selective increase of cortical thickness in high-performing elderly structural indices of optimal cognitive aging. In: *NeuroImage* 29 (2006), Februar, Nr. 3, S. 984–994. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroimage.2005.08.007>. DOI 10.1016/j.neuroimage.2005.08.007
- [Fjell u. a. 2009b] FJELL, Anders M. ; WESTLYE, Lars T. ; AMLIEN, Inge ; ESPESETH, Thomas ; REINVANG, Ivar ; RAZ, Naftali ; AGARTZ, Ingrid ; SALAT, David H. ; GREVE, Doug N. ; FISCHL, Bruce R. ; DALE, Anders M. ; WALHOVD, Kristine B.: High consistency of regional cortical thinning in aging across multiple samples. In: *Cereb Cortex* 19 (2009), September, Nr. 9, 2001–2012. <http://dx.doi.org/10.1093/cercor/bhn232>. DOI 10.1093/cercor/bhn232
- [Franke u. a. 2017] FRANKE, Katja ; CLARKE, Geoffrey D. ; DAHNKE, Robert ; GASER, Christian ; KUO, Anderson H. ; LI, Cun ; SCHWAB, Matthias ; NATHANIELSZ, Peter W.: Premature Brain Aging in Baboons Resulting from Moderate Fetal Undernutrition. In: *Front. Aging Neurosci.* 9 (2017), April, R1. <http://dx.doi.org/10.3389/fnagi.2017.00092>. DOI 10.3389/fnagi.2017.00092
- [Franke u. a. 2010] FRANKE, Katja ; ZIEGLER, Gabriel ; KLÖPPEL, Stefan ; GASER, Christian ; INITIATIVE, Alzheimer s Disease N.: Estimating the age of healthy subjects from T1-weighted MRI scans using kernel methods: exploring the influence of various parameters. In: *NeuroImage* 50 (2010), April, Nr. 3, 883–892. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroimage.2010.01.005>. DOI 10.1016/j.neuroimage.2010.01.005
- [Friedman u. Glover 2006] FRIEDMAN, Lee ; GLOVER, Gary H.: Report on a multicenter fMRI quality assurance protocol. In: *JMRI* 23 (2006), Nr. 6, 827–839. <http://dx.doi.org/10.1002/jmri.20583>. DOI 10.1002/jmri.20583
- [Friston 2011] FRISTON, Karl J.: Functional and Effective Connectivity: A Review. In: *Brain Connect* 1 (2011), Januar, Nr. 1, 13–36. <http://dx.doi.org/10.1089/brain.2011.0008>. DOI 10.1089/brain.2011.0008
- [Gaser u. a. 2001] GASER, C ; NENADIC, Igor ; BUCHSBAUM, B. R. ; HAZLETT, E. A. ; BUCHSBAUM, M. S.: Deformation-based morphometry and its relation to conventional volumetry of brain lateral ventricles in MRI. In: *NeuroImage* 13 (2001), Juni, Nr. 6 Pt 1, 1140–1145. <http://dx.doi.org/10.1006/nimg.2001.0771>. DOI 10.1006/nimg.2001.0771
- [Gaser u. a. 2006] GASER, Christian ; LUDERS, Eileen ; THOMPSON, Paul M. ; LEE, Agatha D. ; DUTTON, Rebecca A. ; GEAGA, Jennifer A. ; HAYASHI, Kiralee M. ; BELLUGI, Ursula ; GALABURDA, Albert M. ; KORENBERG, Julie R. ; MILLS, Debra L. ; TOGA, Arthur W. ; REISS, Allan L.: Increased local gyrification mapped in Williams syndrome. In: *NeuroImage* 33 (2006), Oktober, Nr. 1, 46–54. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroimage.2006.06.018>. DOI 10.1016/j.neuroimage.2006.06.018
- [Gaser u. Schlaug 2003] GASER, Christian ; SCHLAUG, Gottfried: Brain structures differ between musicians and non-musicians. In: *J Neurosci* 23 (2003), Oktober, Nr. 27, 9240–9245. <http://www.jneurosci.org/content/23/27/9240.long>
- [Ge u. a. 2016] GE, Tian ; REUTER, Martin ; WINKLER, Anderson M. ; HOLMES, Avram J. ; LEE, Phil H. ; TIRRELL, Lee S. ; ROFFMAN, Joshua L. ; BUCKNER, Randy L. ; SMOLLER, Jordan W. ; SABUNCU, Mert R.: Multidimensional heritability analysis of neuroanatomical shape. In: *Nature Communications* 7 (2016), November, 13291. <http://dx.doi.org/10.1038/ncomms13291>. DOI 10.1038/ncomms13291
- [Gerig u. a. 1992] GERIG, Guido ; KUBLER, O ; KIKINIS, Ron ; JOLESZ, Ferenc A.: Nonlinear anisotropic filtering of MRI data. In: *IEEE Transactions on Medical Imaging* 11 (1992), Nr. 2, 221–232. <http://dx.doi.org/10.1109/42.141646>. DOI 10.1109/42.141646

- [Gibson u. a. 2010] GIBSON, Erin ; GAO, Fuqiang ; BLACK, Sandra E. ; LOBAUGH, Nancy J.: Automatic segmentation of white matter hyperintensities in the elderly using FLAIR images at 3T. In: *JMRI* 31 (2010), Juni, Nr. 6, 1311–1322. <http://dx.doi.org/10.1002/jmri.22004>. DOI 10.1002/jmri.22004
- [Gispert u. a. 2004] GISPERT, Juan D. ; REIG, Santiago ; PASCAU, Javier ; VAQUERO, Juan J. ; BARRENO, Pedro Garc a. ; DESCO, Manuel: Method for bias field correction of brain T1-weighted magnetic resonance images minimizing segmentation error. In: *HBM* 22 (2004), Nr. 2, 133–144. <http://dx.doi.org/10.1002/hbm.20013>. DOI 10.1002/hbm.20013
- [Glasser u. a. 2016a] GLASSER, Matthew F. ; COALSON, Timothy S. ; ROBINSON, Emma C. ; HACKER, Carl D. ; HARWELL, John ; YACOUB, Essa ; UGURBIL, Kamil ; ANDERSSON, Jesper ; BECKMANN, Christian F. ; JENKINSON, Mark ; SMITH, Stephen M. ; VAN ESSEN, David C.: A multi-modal parcellation of human cerebral cortex. In: *Nature* 536 (2016), August, Nr. 7615, 171–178. <http://dx.doi.org/10.1038/nature18933>. DOI 10.1038/nature18933
- [Glasser u. a. 2014] GLASSER, Matthew F. ; GOYAL, Manu S. ; PREUSS, Todd M. ; RAICHLE, Marcus E. ; VAN ESSEN, David C.: Trends and properties of human cerebral cortex: Correlations with cortical myelin content. In: *NeuroImage* 93 (2014), Juni, 165–175. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroimage.2013.03.060>. DOI 10.1016/j.neuroimage.2013.03.060
- [Glasser u. a. 2016b] GLASSER, Matthew F. ; SMITH, Stephen M. ; MARCUS, Daniel S. ; ANDERSSON, Jesper L R. ; AUERBACH, Edward J. ; BEHRENS, Timothy E J. ; COALSON, Timothy S. ; HARMS, Michael P. ; JENKINSON, Mark ; MOELLER, Steen ; ROBINSON, Emma C. ; SOTIROPOULOS, Stamatios N. ; XU, Junqian ; YACOUB, Essa ; UGURBIL, Kamil ; VAN ESSEN, David C.: The Human Connectome Project s neuroimaging approach. In: *Nat. Neurosci.* 19 (2016), August, Nr. 9, 1175–1187. <http://dx.doi.org/10.1038/nn.4361>. DOI 10.1038/nn.4361
- [Gousias u. a. 2008] GOUSIAS, Ioannis S. ; RUECKERT, Daniel ; HECKEMANN, Rolf A. ; DYET, Leigh E. ; BOARDMAN, James P. ; EDWARDS, A D. ; HAMMERS, Alexander: Automatic segmentation of brain MRIs of 2-year-olds into 83 regions of interest. In: *NeuroImage* 40 (2008), April, Nr. 2, 672–684. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroimage.2007.11.034>. DOI 10.1016/j.neuroimage.2007.11.034
- [Griswold u. a. 2002] GRISWOLD, Mark A. ; JAKOB, Peter M. ; HEIDEMANN, Robin M. ; NITTKA, Mathias ; JELLUS, Vladimir ; WANG, Jianmin ; KIEFER, Berthold ; HAASE, Axel: Generalized autocalibrating partially parallel acquisitions (GRAPPA). In: *Magn. Reson. Med.* 47 (2002), Juni, Nr. 6, 1202–1210. <http://dx.doi.org/10.1002/mrm.10171>. DOI 10.1002/mrm.10171
- [Gronenschild u. a. 2010] GRONENSCHILD, Ed H B M. ; BURGMANS, Saartje ; SMEETS, Floortje ; VUURMAN, Eric F P M. ; UYLINGS, Harry B M. ; JOLLES, Jelle: A time-saving and facilitating approach for segmentation of anatomically defined cortical regions: MRI volumetry. In: *Psychiatry Res* 181 (2010), Marz, Nr. 3, 211–218. <http://dx.doi.org/10.1016/j.psychres.2009.10.003>. DOI 10.1016/j.psychres.2009.10.003
- [Guimond u. a. 2001] GUIMOND, Alexandre ; ROCHE, Alexis ; AYACHE, Nicholas ; MEUNIER, Jean: Three-dimensional multimodal brain warping using the demons algorithm and adaptive intensity corrections. In: *IEEE Transactions on Medical Imaging* 20 (2001), Nr. 1, 58–69. <http://dx.doi.org/10.1109/42.906425>. DOI 10.1109/42.906425
- [Gunter u. a. 2009] GUNTER, Jeffrey L. ; BERNSTEIN, Matt A. ; BOROWSKI, Bret J. ; WARD, Chadwick P. ; BRITSON, Paula J. ; FELMLEE, Joel P. ; SCHUFF, Norbert ; WEINER, Michael W. ; JACK JR., Clifford R.: Measurement of MRI scanner performance with the ADNI phantom. In: *Med Phys* 36 (2009), Nr. 6, 2193. <http://dx.doi.org/10.1118/1.3116776>. DOI 10.1118/1.3116776
- [Habes u. a. 2016] HABES, Mohamad ; ERUS, Guray ; TOLEDO, Jon B. ; ZHANG, Tianhao ; BRYAN, Nick ; LAUNER, Lenore J. ; ROSSEEL, Yves ; JANOWITZ, Deborah ; DOSHI, Jimit ; AUWERA, Sandra Van d. ; SARNOWSKI, Bettina von ; HEGENSCHIED, Katrin ; HOSTEN, Norbert ; HOMUTH, Georg ; VÖLZKE, Henry ; SCHMINKE, Ulf ; HOFFMANN, Wolfgang ; GRABE, Hans J. ; DAVATZIKOS, Christos: White matter hyperintensities and imaging patterns of brain ageing in the general population. In: *Brain* 139 (2016), April, Nr. Pt 4, 1164–1179. <http://dx.doi.org/10.1093/brain/aww008>. DOI 10.1093/brain/aww008
- [Haddad 1986] HADDAD, F S.: Surgical firsts in Arabic medical literature. In: *Stud Hist Med Sci* 10-11 (1986), 95–103. <http://eutils.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/eutils/elink.fcgi?dbfrom=pubmed&id=11608979&retmode=ref&cmd=prlinks>
- [Hagmann u. a. 2008] HAGMANN, Patric ; CAMMOUN, Leila ; GIGANDET, Xavier ; MEULI, Reto ; HONEY,



- Christopher J. ; WEDEEN, Van J. ; SPORNS, Olaf: Mapping the structural core of human cerebral cortex. In: *PLoS Biol.* 6 (2008), Juli, Nr. 7, e159. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pbio.0060159>. DOI 10.1371/journal.pbio.0060159
- [Hagmann u. a. 2003] HAGMANN, Patric ; THIRAN, Jean-Philippe ; JONASSON, Lisa ; VANDERGHEYNST, P.: DTI mapping of human brain connectivity: statistical fibre tracking and virtual dissection. In: *NeuroImage* (2003). <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1053811903001423>
- [Hahn u. Peitgen 2000] HAHN, Horst K. ; PEITGEN, Heinz-Otto: The Skull Stripping Problem in MRI Solved by a Single 3D Watershed Transform - Springer. In: *MICCAI* (2000). [http://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-540-40899-4\\_14](http://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-540-40899-4_14)
- [Haidar u. Soul 2006] HAIDAR, Haissam ; SOUL, Janet S.: Measurement of cortical thickness in 3D brain MRI data: validation of the Laplacian method. In: *J. Neuroimaging* 16 (2006), April, Nr. 2, 146 153. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1552-6569.2006.00036.x>. DOI 10.1111/j.1552 6569.2006.00036.x
- [Hammers u. a. 2003] HAMMERS, Alexander ; ALLOM, Richard ; KOEPP, Matthias J. ; FREE, Samantha L. ; MYERS, Ralph ; LEMIEUX, Louis ; MITCHELL, Tejal N. ; BROOKS, David J. ; DUNCAN, John S.: Three-dimensional maximum probability atlas of the human brain, with particular reference to the temporal lobe. In: *HBM* 19 (2003), August, Nr. 4, 224 247. <http://dx.doi.org/10.1002/hbm.10123>. DOI 10.1002/hbm.10123
- [Han u. a. 2006] HAN, Xiao ; JOVICICH, Jorge ; SALAT, David H. ; KOUWE, Andre J W. d. ; QUINN, Brian T. ; CZANNER, Silvester ; BUSA, Evelina ; PACHECO, Jennifer ; ALBERT, Marilyn S. ; KILLIANY, Ronald J. ; MAGUIRE, R P. ; ROSAS, H D. ; MAKRIS, Nikos ; DALE, Anders M. ; DICKERSON, Bradford C. ; FISCHL, Bruce R.: Reliability of MRI-derived measurements of human cerebral cortical thickness: the effects of field strength, scanner upgrade and manufacturer. In: *NeuroImage* 32 (2006), August, Nr. 1, 180 194. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroimage.2006.02.051>. DOI 10.1016/j.neuroimage.2006.02.051
- [Han u. a. 2004] HAN, Xiao ; PHAM, Dzung L. ; TOSUN, D ; RETTMANN, Maryam E. ; XU, Chenyang ; PRINCE, Jerry L.: CRUISE: cortical reconstruction using implicit surface evolution. In: *NeuroImage* 23 (2004), November, Nr. 3, 997 1012. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroimage.2004.06.043>. DOI 10.1016/j.neuroimage.2004.06.043
- [Han u. a. 2002] HAN, Xiao ; XU, Chenyang ; BRAGA-NETO, Ulisses ; PRINCE, Jerry L.: Topology correction in brain cortex segmentation using a multiscale, graph-based algorithm. In: *IEEE Transactions on Medical Imaging* 21 (2002), Februar, Nr. 2, 109 121. <http://dx.doi.org/10.1109/42.993130>. DOI 10.1109/42.993130
- [Harati u. a. 2011] HARATI, Vida ; KHAYATI, Rasoul ; FARZAN, Abdolreza: Fully automated tumor segmentation based on improved fuzzy connectedness algorithm in brain MR images. In: *Comput. Biol. Med.* (2011), Mai. <http://dx.doi.org/10.1016/j.combiomed.2011.04.010>. DOI 10.1016/j.combiomed.2011.04.010
- [Hartley u. a. 2006] HARTLEY, S W. ; SCHER, A I. ; KORF, E S C. ; WHITE, L R. ; LAUNER, L J.: Analysis and validation of automated skull stripping tools: a validation study based on 296 MR images from the Honolulu Asia aging study. In: *NeuroImage* 30 (2006), Mai, Nr. 4, 1179 1186. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroimage.2005.10.043>. DOI 10.1016/j.neuroimage.2005.10.043
- [Hasan 2007] HASAN, Khader M.: A framework for quality control and parameter optimization in diffusion tensor imaging: theoretical analysis and validation. In: *MRI* 25 (2007), Oktober, Nr. 8, 1196 1202. <http://dx.doi.org/10.1016/j.mri.2007.02.011>. DOI 10.1016/j.mri.2007.02.011
- [Hasan u. a. 2013] HASAN, Khader M. ; ALI, Hiba ; SHAD, Mujeeb U.: Atlas-based and DTI-guided quantification of human brain cerebral blood flow: feasibility, quality assurance, spatial heterogeneity and age effects. In: *MRI* 31 (2013), Oktober, Nr. 8, 1445 1452. <http://dx.doi.org/10.1016/j.mri.2013.04.010>. DOI 10.1016/j.mri.2013.04.010
- [Hasan u. a. 2014] HASAN, Khader M. ; MOELLER, F G. ; NARAYANA, Ponnada A.: DTI-based segmentation and quantification of human brain lateral ventricular CSF volumetry and mean diffusivity: Validation, age, gender effects and biophysical implications. In: *MRI* 32 (2014), Juni, Nr. 5, 405 412. <http://dx.doi.org/10.1016/j.mri.2014.01.014>. DOI 10.1016/j.mri.2014.01.014
- [Heckemann u. a. 2006] HECKEMANN, Rolf A. ; HAJNAL, Joseph V. ; ALJABAR, Paul ; RUECKERT, Daniel ; HAMMERS, Alexander: Automatic anatomical brain MRI segmentation combining label propagation and decision fusion. In: *NeuroImage* 33 (2006), Oktober, Nr. 1, 115 126. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroimage.2006.05.061>. DOI 10.1016/j.neuroimage.2006.05.061

- [Heemskerk u. a. 2013] HEEMSKERK, A M. ; LEEMANS, A ; PLAISIER, A ; PIETERMAN, K ; LEQUIN, M H. ; DUDINK, J: Acquisition guidelines and quality assessment tools for analyzing neonatal diffusion tensor MRI data. In: *AJNR* 34 (2013), August, Nr. 8, 1496 1505. <http://dx.doi.org/10.3174/ajnr.A3465>. DOI 10.3174/ajnr.A3465
- [van den Heuvel u. Pol 2010] HEUVEL, Martijn P. d. ; POL, Hilleke E H.: Exploring the brain network: A review on resting-state fMRI functional connectivity. In: *European Neuropsychopharmacology* 20 (2010), Nr. 8, 519 534. <http://dx.doi.org/10.1016/j.euroneuro.2010.03.008>. DOI 10.1016/j.euroneuro.2010.03.008
- [Hilgetag u. Barbas 2006] HILGETAG, Claus C. ; BARBAS, Helen: Role of mechanical factors in the morphology of the primate cerebral cortex. In: *PLoS Comput Biol* 2 (2006), März, Nr. 3, e22. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pcbi.0020022>. DOI 10.1371/journal.pcbi.0020022
- [Hofman 1989] HOFMAN, Michel A.: On the evolution and geometry of the brain in mammals. In: *Prog Neurobiol* 32 (1989), Nr. 2, 137 158. [http://www.sciencedirect.com/science?\\_ob=ArticleURL&\\_udi=B6T0R-48472W7-2R&\\_user=6492750&\\_rdoc=1&\\_fmt=&\\_orig=search&\\_sort=d&view=c&\\_acct=C000056279&\\_version=1&\\_urlVersion=0&\\_userid=6492750&md5=255eded8dd26fe2b8654faf9b57719f7](http://www.sciencedirect.com/science?_ob=ArticleURL&_udi=B6T0R-48472W7-2R&_user=6492750&_rdoc=1&_fmt=&_orig=search&_sort=d&view=c&_acct=C000056279&_version=1&_urlVersion=0&_userid=6492750&md5=255eded8dd26fe2b8654faf9b57719f7)
- [Holland u. a. 2008] HOLLAND, C M. ; SMITH, Eric E. ; CSAPO, I ; GUROL, Mahmut E. ; BRYLKA, D A. ; KILLIANY, Ronald J. ; BLACKER, Deborah ; ALBERT, Marilyn S. ; GUTTMANN, C R G. ; GREENBERG, Steven M.: Spatial Distribution of White-Matter Hyperintensities in Alzheimer Disease, Cerebral Amyloid Angiopathy, and Healthy Aging. In: *Stroke* 39 (2008), März, Nr. 4, 1127 1133. <http://dx.doi.org/10.1161/STROKEAHA.107.497438>. DOI 10.1161/STROKEAHA.107.497438
- [Holmes u. a. 2012] HOLMES, James H. ; BEATTY, Philip J. ; ROWLEY, Howard A. ; LI, Zhiqiang ; GADDIPATI, Ajeetkumar ; ZHAO, Xiaoli ; BUSSE, Reed F. ; BRITTAIN, Jean H.: Improved motion correction capabilities for fast spin echo T1 FLAIR propeller using non-cartesian external calibration data driven parallel imaging. In: *Magn. Reson. Med.* 68 (2012), Dezember, Nr. 6, 1856 1865. <http://dx.doi.org/10.1002/mrm.24209>. DOI 10.1002/mrm.24209
- [Horsch u. Lehmann 2000] HORSCH, Alexander (Hrsg.) ; LEHMANN, Thomas M. (Hrsg.): *Bildverarbeitung für die Medizin 2000: Algorithmen, Systeme, Anwendungen, Workshop Proceedings, München, Germany, March 12-14, 2000*. Bd. 27. Springer, 2000 (CEUR Workshop Proceedings). ISBN 3 540 67123 4
- [Hu u. a. 2008] HU, Qingmao ; QIAN, Guoyu ; TEISTLER, Michael ; HUANG, Su: Informatics in radiology: automatic and adaptive brain morphometry on MR images. In: *Radiographics* 28 (2008), Nr. 2, S. 345 356. <http://dx.doi.org/10.1148/rg.282075083>. DOI 10.1148/rg.282075083
- [Huang u. a. 2009] HUANG, Albert ; ABUGHARBIEH, Rafeef ; TAM, Roger ; INITIATIVE, Alzheimer s Disease N.: A hybrid geometric-statistical deformable model for automated 3-D segmentation in brain MRI. In: *Biomedical Engineering* 56 (2009), Juli, Nr. 7, 1838 1848. <http://dx.doi.org/10.1109/TBME.2009.2017509>. DOI 10.1109/TBME.2009.2017509
- [Hufner u. a. 2010] HÜFNER, Katharina ; BINETTI, Carolina ; HAMILTON, Derek A. ; STEPHAN, Thomas ; FLANAGIN, Virginia L. ; LINN, Jennifer ; LABUDDA, Kirsten ; MARKOWITSCH, Hans ; GLASAUER, Stefan ; JAHN, Klaus ; STRUPP, Michael ; BRANDT, Thomas: Structural and functional plasticity of the hippocampal formation in professional dancers and slackliners. In: *Hippocampus* (2010), Juni, n/a n/a. <http://dx.doi.org/10.1002/hipo.20801>. DOI 10.1002/hipo.20801
- [Hutton u. a. 2008] HUTTON, Chloe ; DE VITA, Enrico ; ASHBURNER, John ; DEICHMANN, Ralf ; TURNER, Robert: Voxel-based cortical thickness measurements in MRI. In: *NeuroImage* 40 (2008), Mai, Nr. 4, 1701 1710. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroimage.2008.01.027>. DOI 10.1016/j.neuroimage.2008.01.027
- [Igata u. a. 2017] IGATA, Natsuki ; KAKEDA, Shingo ; WATANABE, Keita ; NOZAKI, Atsushi ; RETTMANN, Dan ; NARIMATSU, Hidekuni ; IDE, Satoru ; ABE, Osamu ; KOROGI, Yukunori: Utility of real-time prospective motion correction (PROMO) for segmentation of cerebral cortex on 3D T1-weighted imaging: Voxel-based morphometry analysis for uncooperative patients. In: *European radiology* 27 (2017), August, Nr. 8, 3554 3562. <http://dx.doi.org/10.1007/s00330-016-4730-7>. DOI 10.1007/s00330 016 4730 7
- [Ihalainen u. a. 2011] IHALAINEN, Toni M. ; LÖNNROTH, Nadja T. ; PELTONEN, Juha I. ; UUSI-SIMOLA, Jouni K. ; TIMONEN, Marjut H. ; KUUSELA, Linda J. ; SAVOLAINEN, Sauli E. ; SIPILÄ, Outi E.: MRI quality assurance using the ACR phantom in a multi-unit imaging center. In: *Acta Oncol.* 50 (2011), August, Nr. 6, 966 972. <http://dx.doi.org/10.3109/0284186X.2011.582515>. DOI 10.3109/0284186X.2011.582515
- [Ihalainen u. a. 2004] IHALAINEN, Toni M. ; SIPIL, O ; SAVOLAINEN, Sauli E.: MRI quality control: six imagers

- studied using eleven unified image quality parameters. In: *European radiology* 14 (2004), Marz, Nr. 10. <http://dx.doi.org/10.1007/s00330-004-2278-4>. DOI 10.1007/s00330 004 2278 4
- [Im u. a. 2010] IM, Kiho ; JO, Hang J. ; MANGIN, Jean-François ; EVANS, Alan C. ; KIM, Sun I. ; LEE, Jong-Min: Spatial distribution of deep sulcal landmarks and hemispherical asymmetry on the cortical surface. In: *Cereb Cortex* 20 (2010), Marz, Nr. 3, 602 611. <http://dx.doi.org/10.1093/cercor/bhp127>. DOI 10.1093/cercor/bhp127
- [Im u. a. 2006] IM, Kiho ; LEE, Jong-Min ; YOON, Uicheul ; SHIN, Yong-Wook ; HONG, Soon B. ; KIM, In Y. ; KWON, Jun S. ; KIM, Sun I.: Fractal dimension in human cortical surface: multiple regression analysis with cortical thickness, sulcal depth, and folding area. In: *HBM* 27 (2006), Dezember, Nr. 12, 994 1003. <http://dx.doi.org/10.1002/hbm.20238>. DOI 10.1002/hbm.20238
- [Ithapu u. a. 2014] ITHAPU, Vamsi ; SINGH, Vikas ; LINDNER, Christopher ; AUSTIN, Benjamin P. ; HINRICH, Chris ; CARLSSON, Cynthia M. ; BENDLIN, Barbara B. ; JOHNSON, Sterling C.: Extracting and summarizing white matter hyperintensities using supervised segmentation methods in Alzheimer's disease risk and aging studies. In: *HBM* 35 (2014), August, Nr. 8, 4219 4235. <http://dx.doi.org/10.1002/hbm.22472>. DOI 10.1002/hbm.22472
- [Jack Jr. u. a. 2008] JACK JR., Clifford R. ; BERNSTEIN, Matt A. ; FOX, Nick C. ; THOMPSON, Paul M. ; ALEXANDER, Gene E. ; HARVEY, Danielle ; BOROWSKI, Bret J. ; BRITSON, Paula J. ; WHITWELL, Jennifer L. ; WARD, Chadwick ; DALE, Anders M. ; FELMLEE, Joel P. ; GUNTER, Jeffrey L. ; HILL, Derek L G. ; KILLIANY, Ron ; SCHUFF, Norbert ; FOX-BOSETTI, Sabrina ; LIN, Chen ; STUDHOLME, Colin ; DECARLI, Charles S. ; KRUEGER, Gunnar ; WARD, Heidi A. ; METZGER, Gregory J. ; SCOTT, Katherine T. ; MALLOZZI, Richard ; BLEZEK, Daniel ; LEVY, Joshua ; DEBBINS, Josef P. ; FLEISHER, Adam S. ; ALBERT, Marilyn S. ; GREEN, Robert ; BARTZOKIS, George ; GLOVER, Gary ; MUGLER, John ; WEINER, Michael W. ; ADNI STUDY: The Alzheimer s disease neuroimaging initiative (ADNI): MRI methods. In: *JMRI* 27 (2008), Nr. 4, 685 691. <http://dx.doi.org/10.1002/jmri.21049>. DOI 10.1002/jmri.21049
- [Jaume 2004] JAUME, Sylvain: Topology simplification algorithm for the segmentation of medical scans/Algorithme de simplification topologique pour la segmentation d images médicales . . . . In: *edoc.bib.ucl.ac.be* (2004). [http://edoc.bib.ucl.ac.be:81/ETD-papier/submitted/Jaume\\_Sylvain.html](http://edoc.bib.ucl.ac.be:81/ETD-papier/submitted/Jaume_Sylvain.html)
- [Jaume u. a. 2005] JAUME, Sylvain ; RONDAO, P ; MACQ, B: Open Topology: A Toolkit for Brain Isosurface Correction / National Institute of Research in Computer Science and Control, INRIA, France. Version: 2005. <http://www.csail.mit.edu/~sylvain/Sylvain-Jaume-MICCAI2005/Sylvain-Jaume-MICCAI2005.pdf>. 2005 (NaN). Forschungsbericht
- [Jenkinson u. a. 2012] JENKINSON, Mark ; BECKMANN, Christian F. ; BEHRENS, Timothy E J. ; WOOLRICH, Mark W. ; SMITH, Stephen M.: FSL. In: *NeuroImage* 62 (2012), August, Nr. 2, 782 790. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroimage.2011.09.015>. DOI 10.1016/j.neuroimage.2011.09.015
- [Jhaveri 2015] JHAVERI, Kartik: Image quality versus outcomes. In: *JMRI* 41 (2015), April, Nr. 4, 866 869. <http://dx.doi.org/10.1002/jmri.24622>. DOI 10.1002/jmri.24622
- [Ji u. a. 2011] JI, Ze-Xuan ; SUN, Quan-Sen ; XIA, De-Shen: A modified possibilistic fuzzy c-means clustering algorithm for bias field estimation and segmentation of brain MR image. In: *Computerized Medical Imaging and Graphics* 35 (2011), Juli, Nr. 5, 383 397. <http://dx.doi.org/10.1016/j.compmedimag.2010.12.001>. DOI 10.1016/j.compmedimag.2010.12.001
- [Ji u. a. 2012] JI, Zexuan ; XIA, Yong ; SUN, Quan-Sen ; CHEN, Qiang ; XIA, Deshen ; FENG, David D.: Fuzzy local Gaussian mixture model for brain MR image segmentation. In: *IEEE Trans. Inf. Technol. Biomed.* 16 (2012), Mai, Nr. 3, 339 347. <http://dx.doi.org/10.1109/TITB.2012.2185852>. DOI 10.1109/TITB.2012.2185852
- [Jiang u. a. 2008] JIANG, Jiefeng ; ZHU, Wanlin ; SHI, Feng ; ZHANG, Yuanchao ; LIN, Lei ; JIANG, Tianzi: A robust and accurate algorithm for estimating the complexity of the cortical surface. In: *J Neurosci Methods* 172 (2008), Juli, Nr. 1, 122 130. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jneumeth.2008.04.018>. DOI 10.1016/j.jneumeth.2008.04.018
- [Jiang u. a. 2013] JIANG, Shaofeng ; ZHANG, Weirui ; WANG, Yu ; CHEN, Zhen: Brain extraction from cerebral MRI volume using a hybrid level set based active contour neighborhood model. In: *Biomed Eng Online* 12 (2013), April, Nr. 1, 31. <http://dx.doi.org/10.1186/1475-925X-12-31>. DOI 10.1186/1475 925X 12 31
- [Jones u. a. 2000] JONES, Stephen E. ; BUCHBINDER, Bradley R. ; AHARON, Itzhak: Three-dimensional

- mapping of cortical thickness using Laplace s equation. In: *HBM* 11 (2000), September, Nr. 1, S. 12–32
- [Jouvent u. a. 2007] JOUVENT, Eric ; VISWANATHAN, Anand ; MANGIN, Jean-François ; O’SULLIVAN, Mike ; GUICHARD, Jean-Pierre ; GSCHWENDTNER, Andreas ; CUMURCIUC, Rodica ; BUFFON, Frédérique ; PETERS, Nils ; PACHAÏ, Chahin ; BOUSSER, Marie-Germaine ; DICHGANS, Martin ; CHABRIAT, Hugues: Brain atrophy is related to lacunar lesions and tissue microstructural changes in CADASIL. In: *Stroke* 38 (2007), Juni, Nr. 6, 1786–1790. <http://dx.doi.org/10.1161/STROKEAHA.106.478263>. DOI 10.1161/STROKEAHA.106.478263
- [Kabani u. a. 2001] KABANI, Noor J. ; LE GOUALHER, George ; MACDONALD, David ; EVANS, Alan C.: Measurement of cortical thickness using an automated 3-D algorithm: a validation study. In: *NeuroImage* 13 (2001), Februar, Nr. 2, S. 375–380. <http://dx.doi.org/10.1006/nimg.2000.0652>. DOI 10.1006/nimg.2000.0652
- [Kao u. a. 2007] KAO, Chiu-Yen ; HOFER, Michael ; SAPIRO, Guillermo ; STEM, Josh ; REHM, Kelly ; ROTTENBERG, David A.: A geometric method for automatic extraction of sulcal fundi. In: *IEEE Transactions on Medical Imaging* 26 (2007), April, Nr. 4, S. 530–540. <http://dx.doi.org/10.1109/TMI.2006.886810>. DOI 10.1109/TMI.2006.886810
- [Karlen u. Krubitzer 2007] KARLEN, Sarah J. ; KRUBITZER, Leah: The functional and anatomical organization of marsupial neocortex: evidence for parallel evolution across mammals. In: *Prog Neurobiol* 82 (2007), Juni, Nr. 3, 122–141. <http://dx.doi.org/10.1016/j.pneurobio.2007.03.003>. DOI 10.1016/j.pneurobio.2007.03.003
- [Kazemi u. a. 2011] KAZEMI, Kamran ; MOGHADDAM, Hamid A. ; GREBE, Reinhard ; GONDRY-JOUE, Catherine ; WALLOIS, Fabrice: Design and construction of a brain phantom to simulate neonatal MR images. In: *Computerized Medical Imaging and Graphics* 35 (2011), April, Nr. 3, 237–250. <http://dx.doi.org/10.1016/j.compmedimag.2010.11.007>. DOI 10.1016/j.compmedimag.2010.11.007
- [Kempton u. a. 2011] KEMPTON, Matthew J. ; UNDERWOOD, Tracy S A. ; BRUNTON, Simon ; STYLIOS, Floris ; SCHMECHTIG, Anne ; ETTINGER, Ulrich ; SMITH, Marcus S. ; LOVESTONE, Simon ; CRUM, William R. ; FRANGOU, Sophia ; WILLIAMS, Steven C R. ; SIMMONS, Andrew: A comprehensive testing protocol for MRI neuroanatomical segmentation techniques: Evaluation of a novel lateral ventricle segmentation method. In: *NeuroImage* 58 (2011), Oktober, Nr. 4, 1051–1059. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroimage.2011.06.080>. DOI 10.1016/j.neuroimage.2011.06.080
- [Khayati u. a. 2008] KHAYATI, Rasoul ; VAFADUST, Mansur ; TOWHIDKHAH, Farzad ; NABAVI, Massood: Fully automatic segmentation of multiple sclerosis lesions in brain MR FLAIR images using adaptive mixtures method and Markov random field model. In: *Comput. Biol. Med.* 38 (2008), Marz, Nr. 3, 379–390. <http://dx.doi.org/10.1016/j.combiomed.2007.12.005>. DOI 10.1016/j.combiomed.2007.12.005
- [Kim u. a. 2016] KIM, Hosung ; LEPAGE, Claude ; MAHESHWARY, Romir ; JEON, Seun ; EVANS, Alan C. ; HESS, Christopher P. ; BARKOVICH, A J. ; XU, Duan: NEOCIVET: Towards accurate morphometry of neonatal gyrfication and clinical applications in preterm newborns. In: *NeuroImage* 138 (2016), September, 28–42. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroimage.2016.05.034>. DOI 10.1016/j.neuroimage.2016.05.034
- [Kim u. a. 2005] KIM, June S. ; SINGH, Vivek ; LEE, Jun K. ; LERCH, Jason P. ; AD-DAB’BAGH, Yasser ; MACDONALD, David ; LEE, Jong-Min ; KIM, Sun I. ; EVANS, Alan C.: Automated 3-D extraction and evaluation of the inner and outer cortical surfaces using a Laplacian map and partial volume effect classification. In: *NeuroImage* 27 (2005), August, Nr. 1, 210–221. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroimage.2005.03.036>. DOI 10.1016/j.neuroimage.2005.03.036
- [Klein u. a. 2009] KLEIN, Arno ; ANDERSSON, Jesper ; ARDEKANI, Babak A. ; ASHBURNER, John ; AVANTS, Brian B. ; CHIANG, Ming-Chang ; CHRISTENSEN, Gary E. ; COLLINS, D L. ; GEE, James C. ; HELLIER, Pierre ; SONG, Joo H. ; JENKINSON, Mark ; LEPAGE, Claude ; RUECKERT, Daniel ; THOMPSON, Paul M. ; VERCAUTEREN, Tom ; WOODS, Roger P. ; MANN, J J. ; PARSEY, Ramin V.: Evaluation of 14 nonlinear deformation algorithms applied to human brain MRI registration. In: *NeuroImage* 46 (2009), Juli, Nr. 3, S. 786–802. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroimage.2008.12.037>. DOI 10.1016/j.neuroimage.2008.12.037
- [Klein u. a. 2010] KLEIN, Arno ; GHOSH, Satrajit S. ; AVANTS, Brian ; YEO, B T T. ; FISCHL, Bruce R. ; ARDEKANI, Babak ; GEE, James C. ; MANN, J J. ; PARSEY, Ramin V.: Evaluation of volume-based and surface-based brain image registration methods. In: *NeuroImage* 51 (2010), Mai, Nr. 1, 214–220. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroimage.2010.01.091>. DOI 10.1016/j.neuroimage.2010.01.091
- [Klein u. a. 2017] KLEIN, Arno ; GHOSH, Satrajit S. ; BAO, Forrest S. ; GIARD, Joachim ; HÄME, Yrjo ; STAVSKY, Eliezer ; LEE, Noah ; ROSSA, Brian ; REUTER, Martin ; NETO, Elias C. ; KESHAVAN, Anisha: Mindboggling morphometry of human brains. In: *PLoS Comput Biol* 13 (2017), Februar, Nr. 2, e1005350.

<http://dx.doi.org/10.1371/journal.pcbi.1005350>. DOI 10.1371/journal.pcbi.1005350

- [Klein u. Tourville 2012] KLEIN, Arno ; TOURVILLE, Jason: 101 Labeled Brain Images and a Consistent Human Cortical Labeling Protocol. In: *Front. Neurosci.* 6 (2012), Dezember. <http://dx.doi.org/10.3389/fnins.2012.00171>. DOI 10.3389/fnins.2012.00171
- [Klein u. a. 2007] KLEIN, Johannes C. ; BEHRENS, Timothy E J. ; ROBSON, Matthew D. ; MACKAY, Clare E. ; HIGHAM, Desmond J. ; JOHANSEN-BERG, Heidi: Connectivity-based parcellation of human cortex using diffusion MRI: Establishing reproducibility, validity and observer independence in BA 44/45 and SMA/pre-SMA. In: *NeuroImage* 34 (2007), Nr. 1, 204 211. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroimage.2006.08.022>. DOI 10.1016/j.neuroimage.2006.08.022
- [Kochunov u. a. 2005] KOCHUNOV, Peter V. ; MANGIN, Jean-François ; COYLE, Thomas R. ; LANCASTER, Jack L. ; THOMPSON, Paul M. ; RIVIÈRE, Denis ; COINTEPAS, Yann ; RÉGIS, Jean ; SCHLOSSER, Anita E. ; ROYALL, Don R. ; ZILLES, Karl ; MAZZIOTTA, John C. ; TOGA, Arthur W. ; FOX, Peter T.: Age-related morphology trends of cortical sulci. In: *HBM* 26 (2005), November, Nr. 3, S. 210 220. <http://dx.doi.org/10.1002/hbm.20198>. DOI 10.1002/hbm.20198
- [Kochunov u. a. 2009] KOCHUNOV, Peter V. ; ROBIN, Don A. ; ROYALL, Don R. ; COYLE, Thomas R. ; LANCASTER, Jack L. ; KOCHUNOV, Valeria ; SCHLOSSER, Anita E. ; FOX, Peter T.: Can structural MRI indices of cerebral integrity track cognitive trends in executive control function during normal maturation and adulthood? In: *HBM* 30 (2009), August, Nr. 8, 2581 2594. <http://dx.doi.org/10.1002/hbm.20689>. DOI 10.1002/hbm.20689
- [Kochunov u. a. 2008] KOCHUNOV, Peter V. ; THOMPSON, Paul M. ; COYLE, Thomas R. ; LANCASTER, Jack L. ; KOCHUNOV, Valeria ; ROYALL, Don R. ; MANGIN, Jean-François ; RIVIÈRE, Denis ; FOX, Peter T.: Relationship among neuroimaging indices of cerebral health during normal aging. In: *HBM* 29 (2008), Nr. 1, 36 45. <http://dx.doi.org/10.1002/hbm.20369>. DOI 10.1002/hbm.20369
- [Koenderink u. van Doorn 1992] KOENDERINK, Jan J. ; DOORN, Andrea J.: Surface shape and curvature scales. In: *Image and Vision Computing* 10 (1992), Oktober, Nr. 8, 557 564. [http://dx.doi.org/10.1016/0262-8856\(92\)90076-F](http://dx.doi.org/10.1016/0262-8856(92)90076-F). DOI 10.1016/0262 8856(92)90076 F
- [Koller 2006] KOLLER, C J.: A survey of MRI quality assurance programmes. In: *British Journal of Radiology* 79 (2006), Juli, Nr. 943, 592 596. <http://dx.doi.org/10.1259/bjr/67655734>. DOI 10.1259/bjr/67655734
- [Kreher u. a. 2008] KREHER, B W. ; MADER, I ; KISELEV, Valerij G.: Gibbs tracking: a novel approach for the reconstruction of neuronal pathways. In: *Magn. Reson. Med.* 60 (2008), Oktober, Nr. 4, 953 963. <http://dx.doi.org/10.1002/mrm.21749>. DOI 10.1002/mrm.21749
- [Kriegeskorte u. Goebel 2001] KRIEGESKORTE, Nikolaus ; GOEBEL, Rainer: An efficient algorithm for topologically correct segmentation of the cortical sheet in anatomical mr volumes. In: *NeuroImage* 14 (2001), August, Nr. 2, 329 346. <http://dx.doi.org/10.1006/nimg.2001.0831>. DOI 10.1006/nimg.2001.0831
- [Krissian u. Aja-Fernández 2009] KRISSIAN, Karl ; AJA-FERNÁNDEZ, Santiago: Noise-driven anisotropic diffusion filtering of MRI. In: *IEEE Transactions on Image Processing* 18 (2009), Oktober, Nr. 10, 2265 2274. <http://dx.doi.org/10.1109/TIP.2009.2025553>. DOI 10.1109/TIP.2009.2025553
- [Krueger u. a. 2012] KRUEGER, Gunnar ; GRANZIERA, Cristina ; JACK JR., Clifford R. ; GUNTER, Jeffrey L. ; LITTMANN, Arne ; MORTAMET, Bénédicte ; KANNENGIESSER, Stephan ; SORENSEN, Alma G. ; WARD, Chadwick P. ; REYES, Denise A. ; BRITSON, Paula J. ; FISCHER, Hubertus ; BERNSTEIN, Matt A.: Effects of MRI scan acceleration on brain volume measurement consistency. In: *JMRI* 36 (2012), November, Nr. 5, 1234 1240. <http://dx.doi.org/10.1002/jmri.23694>. DOI 10.1002/jmri.23694
- [Kruger 2000] KRUGER, R: Analysis and comparison of the signal difference to noise ratio (SDNR), signal difference (SD), and the signal to noise ratio (SNR): evaluating the suitability of the SD and SDNR as MRI quality control parameters. In: *EMBS*, 2000
- [Krugel u. a. 2010] KRUGEL, Frithjof ; TURNER, Jessica ; MUFTULER, L T. ; INITIATIVE, Alzheimer s Disease N.: Impact of scanner hardware and imaging protocol on image quality and compartment volume precision in the ADNI cohort. In: *NeuroImage* 49 (2010), Februar, Nr. 3, 2123 2133. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroimage.2009.11.006>. DOI 10.1016/j.neuroimage.2009.11.006
- [Lavdas u. a. 2013] LAVDAS, Eleftherios ; MAVROIDIS, Panayiotis ; KOSTOPOULOS, Spiros ; GLOTSOS, Dimitrios ; ROKA, Violeta ; TOPALZIKIS, Theofilos ; BAKAS, Athanasios ; OIKONOMOU, Georgia ; PAPANIKOLAOU,

- Nikos ; BATSIKAS, Georgios ; KAFFES, Ioannis ; KECHAGIAS, Dimitrios: Improvement of image quality using BLADE sequences in brain MR imaging. In: *MRI* 31 (2013), Februar, Nr. 2, 189 200. <http://dx.doi.org/10.1016/j.mri.2012.08.001>. DOI 10.1016/j.mri.2012.08.001
- [Lee u. a. 2003] LEE, Jong-Min ; YOON, Uicheul ; NAM, Sang-Hee ; KIM, Jung-Hyun ; KIM, In Y. ; KIM, Sun I.: Evaluation of automated and semi-automated skull-stripping algorithms using similarity index and segmentation error. In: *Comput. Biol. Med.* 33 (2003), November, Nr. 6, 495 507. [http://www.sciencedirect.com/science?\\_ob=ArticleURL&\\_udi=B6T5N-48KVB91-1&\\_user=6492750&\\_coverDate=11%2F30%2F2003&\\_rdoc=1&\\_fmt=high&\\_orig=search&\\_origin=search&\\_sort=d&\\_docanchor=&view=c&\\_acct=C000056279&\\_version=1&\\_urlVersion=0&\\_userid=6492750&md5=8ed36fd746235448320d9f8c6250dc2d&searchtype=a](http://www.sciencedirect.com/science?_ob=ArticleURL&_udi=B6T5N-48KVB91-1&_user=6492750&_coverDate=11%2F30%2F2003&_rdoc=1&_fmt=high&_orig=search&_origin=search&_sort=d&_docanchor=&view=c&_acct=C000056279&_version=1&_urlVersion=0&_userid=6492750&md5=8ed36fd746235448320d9f8c6250dc2d&searchtype=a)
- [Lee u. a. 2009] LEE, Juin-Der ; SU, Hong-Ren ; CHENG, Philip E. ; LIOU, Michelle ; ASTON, John A. D. ; TSAI, Arthur C. ; CHEN, Cheng-Yu: MR image segmentation using a power transformation approach. In: *IEEE Transactions on Medical Imaging* 28 (2009), Juni, Nr. 6, 894 905. <http://dx.doi.org/10.1109/TMI.2009.2012896>. DOI 10.1109/TMI.2009.2012896
- [Lee u. a. 2006a] LEE, Jun K. ; LEE, Jong-Min ; KIM, Jae-Hun ; KIM, In Y. ; EVANS, Alan C. ; KIM, Sun I.: A novel quantitative validation of the cortical surface reconstruction algorithm using MRI phantom: issues on local geometric accuracy and cortical thickness. In: *MICCAI* 9 (2006), Nr. Pt 1, 183 190. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17354889?dopt=abstract>
- [Lee u. a. 2006b] LEE, Jun K. ; LEE, Jong-Min ; KIM, June S. ; KIM, In Y. ; EVANS, Alan C. ; KIM, Sun I.: A novel quantitative cross-validation of different cortical surface reconstruction algorithms using MRI phantom. In: *NeuroImage* 31 (2006), Juni, Nr. 2, 572 584. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroimage.2005.12.044>. DOI 10.1016/j.neuroimage.2005.12.044
- [Lee u. a. 2013] LEE, M. H. ; SMYSER, C. D. ; SHIMONY, J. S.: Resting-State fMRI: A Review of Methods and Clinical Applications. In: *AJNR* 34 (2013), Oktober, Nr. 10, 1866 1872. <http://dx.doi.org/10.3174/ajnr.A3263>. DOI 10.3174/ajnr.A3263
- [Lefèvre u. a. 2015] LEFÈVRE, Julien ; GERMANAUD, David ; DUBOIS, Jessica ; ROUSSEAU, Francois ; MACEDO SANTOS, Ines de ; ANGLEYS, Hugo ; MANGIN, Jean-François ; HÜPPI, Petra S. ; GIRARD, Nadine ; DE GUIO, François: Are Developmental Trajectories of Cortical Folding Comparable Between Cross-sectional Datasets of Fetuses and Preterm Newborns? In: *Cereb Cortex* (2015), Juni, bhv123. <http://dx.doi.org/10.1093/cercor/bhv123>. DOI 10.1093/cercor/bhv123
- [Lerch u. Evans 2005] LERCH, Jason P. ; EVANS, Alan C.: Cortical thickness analysis examined through power analysis and a population simulation. In: *NeuroImage* (2005). <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1053811904004185>
- [Lerski u. De Certaines 1993] LERSKI, Richard A. ; DE CERTAINES, J. D.: II. Performance assessment and quality control in MRI by Eurospin test objects and protocols. In: *MRI* 11 (1993), Nr. 6, 817 833. [http://dx.doi.org/10.1016/0730-725x\(93\)90199-n](http://dx.doi.org/10.1016/0730-725x(93)90199-n). DOI 10.1016/0730-725x(93)90199-n
- [Leung u. a. 2010] LEUNG, Kelvin K. ; BARNES, Josephine ; MODAT, Marc ; RIDGWAY, Gerard R. ; BARTLETT, Jonathan W. ; FOX, Nick C. ; OURSELIN, Sébastien ; INITIATIVE, Alzheimer's Disease N.: Brain MAPS: An automated, accurate and robust brain extraction technique using a template library. In: *NeuroImage* 55 (2010), Dezember, Nr. 3, 1108. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroimage.2010.12.067>. DOI 10.1016/j.neuroimage.2010.12.067
- [Levet u. Granier 2007] LEVET, F ; GRANIER, X: Improved skeleton extraction and surface generation for sketch-based modeling. In: *Proceedings of Graphics Interface 2007*, 2007
- [Levy-Cooperman u. a. 2008] LEVY-COOPERMAN, Naama ; RAMIREZ, Joel ; LOBAUGH, Nancy J. ; BLACK, Sandra E.: Misclassified tissue volumes in Alzheimer disease patients with white matter hyperintensities: importance of lesion segmentation procedures for volumetric analysis. 39 (2008), April, Nr. 4, 1134 1141. <http://dx.doi.org/10.1161/STROKEAHA.107.498196>. DOI 10.1161/STROKEAHA.107.498196
- [Lewis u. Fox 2004] LEWIS, Emma B. ; FOX, Nicholas C.: Correction of differential intensity inhomogeneity in longitudinal MR images. In: *NeuroImage* 23 (2004), September, Nr. 1, 75 83. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroimage.2004.04.030>. DOI 10.1016/j.neuroimage.2004.04.030
- [Li u. a. 2009] LI, Gang ; GUO, Lei ; NIE, Jingxin ; LIU, Tianming: Automatic cortical sulcal parcellation based on surface principal direction flow field tracking. In: *NeuroImage* 46 (2009), Juli, Nr. 4, 923 937. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroimage.2009.03.039>. DOI 10.1016/j.neuroimage.2009.03.039

- [Li u. a. 2014a] LI, Gang ; NIE, Jingxin ; WANG, Li ; SHI, Feng ; LYALL, Amanda E. ; LIN, Weili ; GILMORE, John H. ; SHEN, Dinggang: Mapping longitudinal hemispheric structural asymmetries of the human cerebral cortex from birth to 2 years of age. In: *Cereb Cortex* 24 (2014), Mai, Nr. 5, 1289 1300. <http://dx.doi.org/10.1093/cercor/bhs413>. DOI 10.1093/cercor/bhs413
- [Li u. a. 2014b] LI, Gang ; WANG, Li ; SHI, Feng ; LIN, Weili ; SHEN, Dinggang: Simultaneous and consistent labeling of longitudinal dynamic developing cortical surfaces in infants. In: *Medical Image Analysis* 18 (2014), Dezember, Nr. 8, 1274 1289. <http://dx.doi.org/10.1016/j.media.2014.06.007>. DOI 10.1016/j.media.2014.06.007
- [Li u. a. 2014c] LI, Gang ; WANG, Li ; SHI, Feng ; LYALL, Amanda E. ; LIN, Weili ; GILMORE, John H. ; SHEN, Dinggang: Mapping longitudinal development of local cortical gyrification in infants from birth to 2 years of age. In: *Journal of Neuroscience* 34 (2014), Marz, Nr. 12, 4228 4238. <http://dx.doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3976-13.2014>. DOI 10.1523/JNEUROSCI.3976 13.2014
- [Li u. a. 2013] LI, Yue ; SHEA, Steven M. ; LORENZ, Christine H. ; JIANG, Hangyi ; CHOU, Ming-Chung ; MORI, Susumu: Image corruption detection in diffusion tensor imaging for post-processing and real-time monitoring. In: *PLoS ONE* 8 (2013), Nr. 10, e49764. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0049764>. DOI 10.1371/journal.pone.0049764
- [Liang u. a. 2007] LIANG, L ; REHM, Kelly ; WOODS, Roger P. ; ROTTENBERG, David A.: Automatic segmentation of left and right cerebral hemispheres from MRI brain volumes using the graph cuts algorithm. In: *NeuroImage* 34 (2007), Februar, Nr. 3, 1160 1170. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroimage.2006.07.046>. DOI 10.1016/j.neuroimage.2006.07.046
- [Liao u. a. 2008] LIAO, Liang ; LIN, Tusheng ; LI, Bi: MRI brain image segmentation and bias field correction based on fast spatially constrained kernel clustering approach. In: *Pattern Recognition Letters* 29 (2008), Juli, Nr. 10, 1580 1588. <http://dx.doi.org/10.1016/j.patrec.2008.03.012>. DOI 10.1016/j.patrec.2008.03.012
- [Liew u. a. 2017] LIEW, Sook-Lei ; ANGLIN, Julia M. ; BANKS, Nick W. ; SONDAG, Matt ; ITO, Kaori L. ; KIM, Hosung ; CHAN, Jennifer ; ITO, Joyce ; JUNG, Connie ; LEFEBVRE, Stephanie ; NAKAMURA, William ; SALDANA, David ; SCHMIESING, Allie ; TRAN, Cathy ; VO, Danny ; ARD, Tyler ; HEYDARI, Panthea ; KIM, Bokkyu ; AZIZ-ZADEH, Lisa ; CRAMER, Steven C. ; LIU, Jingchun ; SOEKADAR, Surjo ; NORDVIK, Jan-Egil ; WESTLYE, Lars T. ; WANG, Junping ; WINSTEIN, Carolee ; YU, Chunshui ; AI, Lei ; KOO, Bonhwang ; CRADDOCK, R. C. ; MIHAM, Michael ; LAKICH, Matthew ; PIENTA, Amy ; STROUD, Allison: The Anatomical Tracings of Lesions After Stroke (ATLAS) Dataset - Release 1.1. In: *bioRxiv* (2017), August, 179614. <http://dx.doi.org/10.1101/179614>. DOI 10.1101/179614
- [van der Lijn u. a. 2008] LIJN, Fedde van d. ; HEIJER, Tom den ; BRETELER, Monique M B. ; NIESSEN, Wiro J.: Hippocampus segmentation in MR images using atlas registration, voxel classification, and graph cuts. In: *NeuroImage* 43 (2008), Dezember, Nr. 4, 708 720. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroimage.2008.07.058>. DOI 10.1016/j.neuroimage.2008.07.058
- [Likar u. a. 2001] LIKAR, Bostjan ; VIERGEVER, Max A. ; PERNUS, Franjo: Retrospective correction of MR intensity inhomogeneity by information minimization. In: *IEEE Transactions on Medical Imaging* 20 (2001), Nr. 12, 1398 1410. [http://ieeexplore.ieee.org/xpls/abs\\_all.jsp?arnumber=974934](http://ieeexplore.ieee.org/xpls/abs_all.jsp?arnumber=974934)
- [Ling u. Bovik 2002] LING, Jian ; BOVIK, Alan C.: Smoothing low-SNR molecular images via anisotropic median-diffusion. In: *IEEE Transactions on Medical Imaging* 21 (2002), April, Nr. 4, 377 384. <http://dx.doi.org/10.1109/TMI.2002.1000261>. DOI 10.1109/TMI.2002.1000261
- [Liu u. a. 2007a] LIU, Tianming ; LI, Hai ; WONG, Kelvin ; TAROKH, Ashley ; GUO, Lei ; WONG, Stephen T C.: Brain tissue segmentation based on DTI data. In: *NeuroImage* 38 (2007), Oktober, Nr. 1, 114 123. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroimage.2007.07.002>. DOI 10.1016/j.neuroimage.2007.07.002
- [Liu u. a. 2007b] LIU, Tianming ; LI, Hai ; WONG, Kelvin ; TAROKH, Ashley ; GUO, Lei ; WONG, Stephen T C.: Brain tissue segmentation based on DTI data. In: *NeuroImage* 38 (2007), Oktober, Nr. 1, 114 123. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroimage.2007.07.002>. DOI 10.1016/j.neuroimage.2007.07.002
- [Liu u. a. 2008] LIU, Tianming ; NIE, Jingxin ; TAROKH, Ashley ; GUO, Lei ; WONG, Stephen T C.: Reconstruction of central cortical surface from brain MRI images: method and application. In: *NeuroImage* 40 (2008), April, Nr. 3, 991 1002. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroimage.2007.12.027>. DOI 10.1016/j.neuroimage.2007.12.027
- [Lohmann u. a. 2008] LOHMANN, Gabriele ; CRAMON, D Y. ; COLCHESTER, Alan C F.: Deep sulcal landmarks

- provide an organizing framework for human cortical folding. In: *Cereb Cortex* 18 (2008), Juni, Nr. 6, 1415 1420. <http://dx.doi.org/10.1093/cercor/bhm174>. DOI 10.1093/cercor/bhm174
- [Lohmann u. a. 2003] LOHMANN, Gabriele ; PREUL, Christoph ; HUND-GEORGIADIS, Margret: Morphology-based cortical thickness estimation. In: *Information Processing in Medical Imaging* 18 (2003), Juli, 89 100. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15344449?dopt=abstract>
- [Lohou u. Bertrand 2007] LOHOU, Christophe ; BERTRAND, Gilles: Two symmetrical thinning algorithms for 3D binary images, based on PP-simple points. In: *Pattern Recognition* 40 (2007), August, Nr. 8, S. 2301 2314. <http://dx.doi.org/10.1016/j.patcog.2006.12.032>. DOI 10.1016/j.patcog.2006.12.032
- [Lorensen u. Cline 1987] LORENSEN, William E. ; CLINE, Harvey E.: *Marching cubes: A high resolution 3d surface construction algorithm*. Bd. 21. Lorensen:1987mc : ACM Computer Graphics, 1987. <http://dx.doi.org/10.1145/37402.37422>. <http://dx.doi.org/10.1145/37402.37422>
- [Lorincz u. a. 2017] LORINCZ, Borbála A ; ANSON, Agustina ; CSÉBI, Péter ; BAJZIK, Gábor ; BIRÓ, Gergely ; TICHY, Alexander ; LORINCZ, Balázs B ; GARAMVÖLGYI, Rita: Novel approach to magnetic resonance imaging of epileptic dogs - T2 relaxometry of the brain with emphasised hippocampus. In: *Acta Vet. Hung.* 65 (2017), Juni, Nr. 2, 185 197. <http://dx.doi.org/10.1556/004.2017.019>. DOI 10.1556/004.2017.019
- [Luders u. a. 2018] LUDERS, Eileen ; THOMPSON, Paul M. ; KURTH, Florian: Morphometry of the Corpus Callosum. Version: 2018. [http://dx.doi.org/10.1007/978-1-4939-7647-8\\_9](http://dx.doi.org/10.1007/978-1-4939-7647-8_9). In: *Brain Morphometry*. New York, NY : Humana Press, New York, NY, 2018. DOI 10.1007/978 1 4939 7647 8\_9. ISBN 978 1 4939 7645 4, 131 142
- [Luders u. a. 2006] LUDERS, Eileen ; THOMPSON, Paul M. ; NARR, Katherine L. ; TOGA, Arthur W. ; JANCKE, Lutz ; GASER, C: A curvature-based approach to estimate local gyrification on the cortical surface. In: *NeuroImage* 29 (2006), Februar, Nr. 4, 1224 1230. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroimage.2005.08.049>. DOI 10.1016/j.neuroimage.2005.08.049
- [Lusebrink u. a. 2017] LÜSEBRINK, Falk ; SCIARRA, Alessandro ; MATTERN, Hendrik ; YAKUPOV, Renat ; SPECK, Oliver: T<sub>1</sub>-weighted *in vivo* human whole brain MRI dataset with an ultrahigh isotropic resolution of 250  $\mu\text{m}$ . In: *Sci. Data* 4 (2017), Marz, 170032. <http://dx.doi.org/10.1038/sdata.2017.32>. DOI 10.1038/sdata.2017.32
- [Lusebrink u. a. 2013] LÜSEBRINK, Falk ; WOLLRAB, Astrid ; SPECK, Oliver: Cortical thickness determination of the human brain using high resolution 3T and 7T MRI data. In: *NeuroImage* 70 (2013), April, 122 131. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroimage.2012.12.016>. DOI 10.1016/j.neuroimage.2012.12.016
- [Lustig u. Pauly 2010] LUSTIG, Michael ; PAULY, John M.: SPIRiT: Iterative self-consistent parallel imaging reconstruction from arbitrary k-space. In: *MRI* (2010), n/a n/a. <http://dx.doi.org/10.1002/mrm.22428>. DOI 10.1002/mrm.22428
- [Lyttelton u. a. 2007] LYTTTELTON, Oliver ; BOUCHER, Maxime ; ROBBINS, Steven M. ; EVANS, Alan C.: An unbiased iterative group registration template for cortical surface analysis. In: *NeuroImage* 34 (2007), Februar, Nr. 4, 1535 1544. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroimage.2006.10.041>. DOI 10.1016/j.neuroimage.2006.10.041
- [MacDonald u. a. 2000] MACDONALD, David ; KABANI, Noor J. ; AVIS, D ; EVANS, Alan C.: Automated 3-D extraction of inner and outer surfaces of cerebral cortex from MRI. In: *NeuroImage* 12 (2000), September, Nr. 3, 340 356. <http://dx.doi.org/10.1006/nimg.1999.0534>. DOI 10.1006/nimg.1999.0534
- [Madabhushi u. Udupa 2005] MADABHUSHI, Anant ; UDUPA, Jayaram K.: Interplay between intensity standardization and inhomogeneity correction in MR image processing. In: *IEEE Transactions on Medical Imaging* 24 (2005), Mai, Nr. 5, 561 576. <http://dx.doi.org/10.1109/TMI.2004.843256>. DOI 10.1109/TMI.2004.843256
- [Maguire u. a. 2000] MAGUIRE, Eleanor A. ; GADIAN, David G. ; JOHNSRUDE, Ingrid S. ; GOOD, Catriona D. ; ASHBURNER, John ; FRACKOWIAK, Richard S J. ; FRITH, Christopher D.: Navigation-related structural change in the hippocampi of taxi drivers. In: *Proc Natl Acad Sci USA* 97 (2000), Marz, Nr. 8, 4398 4403. <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.070039597>. DOI 10.1073/pnas.070039597
- [Maillard u. a. 2008] MAILLARD, Pauline ; DELCROIX, Nicolas ; CRIVELLO, Fabrice ; DUFOUIL, Carole ; GICQUEL, Sebastien ; JOLIOT, Marc ; TZOURIO-MAZOYER, Nathalie ; ALPÉROVITCH, Annick ; TZOURIO, Christophe ; MAZOYER, Bernard: An automated procedure for the assessment of white matter



- hyperintensities by multispectral (T1, T2, PD) MRI and an evaluation of its between-centre reproducibility based on two large community databases. In: *Neuroradiology* 50 (2008), Januar, Nr. 1, 31 42. <http://dx.doi.org/10.1007/s00234-007-0312-3>. DOI 10.1007/s00234 007 0312 3
- [Mandelbrot 1967] MANDELBROT, Benoit: How long is the coast of Britain? Statistical self-similarity and fractional dimension. In: *Science* 156 (1967), Mai, Nr. 3775, 636 638. <http://dx.doi.org/10.1126/science.156.3775.636>. DOI 10.1126/science.156.3775.636
- [Mandelbrot 1990] MANDELBROT, Benoit ; FLEISCHMANN, M (Hrsg.): *Fractal geometry: what is it, and what does it do ?* Fractals in the Natural Sciences, 1990. <http://dx.doi.org/10.1515/9781400861040.3>. <http://dx.doi.org/10.1515/9781400861040.3>
- [Mangin 1995] MANGIN, Jean-François: From 3D Magnetic Resonance Images to Structural Representations of the Cortex Topography using Topology Preserving Deformations. In: *J. Math. Imaging Vision* (1995). <http://www.springerlink.com/content/m833623kq8226716/>
- [Mangin 2000] MANGIN, Jean-François: Entropy minimization for automatic correction of intensity nonuniformity. In: *MMBIA*, IEEE Comput. Soc, 2000. ISBN 0 7695 0737 9, 162 169
- [Mangin u. a. 1996] MANGIN, Jean-François ; RÉGIS, Jean ; FROUIN, Vincent: Shape bottlenecks and conservative flow systems. In: *mbia* (1996), S. 0319
- [Manjón u. a. 2008] MANJÓN, José V. ; CARBONELL-CABALLERO, José ; LULL, Juan J. ; GARCÍA-MARTÍ, Gracián ; MARTÍ-BONMATÍ, Luís ; ROBLES, Montserrat: MRI denoising using non-local means. In: *Medical Image Analysis* 12 (2008), August, Nr. 4, 514 523. <http://dx.doi.org/10.1016/j.media.2008.02.004>. DOI 10.1016/j.media.2008.02.004
- [Manjón u. a. 2012] MANJÓN, José V. ; COUPÉ, Pierrick ; BUADES, A ; COLLINS, D L.: New methods for MRI denoising based on sparseness and self-similarity. In: *Medical Image Analysis* (2012). <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1361841511000491>
- [Manjón u. a. 2010] MANJÓN, José V. ; COUPÉ, Pierrick ; BUADES, Antonio ; FONOV, Vladimir ; COLLINS, D L. ; ROBLES, Montserrat: Non-local MRI upsampling. In: *Medical Image Analysis* 14 (2010), Dezember, Nr. 6, 784 792. <http://dx.doi.org/10.1016/j.media.2010.05.010>. DOI 10.1016/j.media.2010.05.010
- [Manjón u. a. 2009] MANJÓN, José V. ; COUPÉ, Pierrick ; MARTÍ-BONMATÍ, Luís ; COLLINS, D L. ; ROBLES, Montserrat: Adaptive non-local means denoising of MR images with spatially varying noise levels. In: *JMRI* 31 (2009), Dezember, Nr. 1, 192 203. <http://dx.doi.org/10.1002/jmri.22003>. DOI 10.1002/jmri.22003
- [Manjón u. a. 2007] MANJÓN, José V. ; LULL, Juan J. ; CARBONELL-CABALLERO, José ; GARCÍA-MARTÍ, Gracián ; MARTÍ-BONMATÍ, Luís ; ROBLES, Montserrat: A nonparametric MRI inhomogeneity correction method. In: *Medical Image Analysis* 11 (2007), August, Nr. 4, 336 345. <http://dx.doi.org/10.1016/j.media.2007.03.001>. DOI 10.1016/j.media.2007.03.001
- [Marcus u. a. 2010] MARCUS, Daniel S. ; FOTENOS, Anthony F. ; CSERNANSKY, John G. ; MORRIS, John C. ; BUCKNER, Randy L.: Open Access Series of Imaging Studies: Longitudinal MRI Data in Nondemented and Demented Older Adults. In: *J Cogn Neurosci* 22 (2010), Dezember, Nr. 12, 2677 2684. [http://dx.doi.org/10.1016/S1053-8119\(03\)00361-6](http://dx.doi.org/10.1016/S1053-8119(03)00361-6). DOI 10.1016/S1053 8119(03)00361 6
- [Marcus u. a. 2007a] MARCUS, Daniel S. ; OLSEN, T R. ; RAMARATNAM, M ; BUCKNER, R L.: The extensible neuroimaging archive toolkit. In: *Neuroinformatics* 5 (2007), Nr. 1, 11 33. <http://dx.doi.org/10.1385/NI:5:1:11>. DOI 10.1385/NI:5:1:11
- [Marcus u. a. 2007b] MARCUS, Daniel S. ; WANG, Tracy H. ; PARKER, Jamie ; CSERNANSKY, John G. ; MORRIS, John C. ; BUCKNER, Randy L.: Open Access Series of Imaging Studies (OASIS): cross-sectional MRI data in young, middle aged, nondemented, and demented older adults. In: *J Cogn Neurosci* 19 (2007), September, Nr. 9, 1498 1507. <http://dx.doi.org/10.1162/jocn.2007.19.9.1498>. DOI 10.1162/jocn.2007.19.9.1498
- [Marques u. a. 2010] MARQUES, José P ; KOBER, Tobias ; KRUEGER, Gunnar ; ZWAAG, Wietske van d. ; MOORTELE, Pierre-François Van de ; GRUETTER, Rolf: MP2RAGE, a self bias-field corrected sequence for improved segmentation and T1-mapping at high field. In: *NeuroImage* 49 (2010), Januar, Nr. 2, 1271 1281. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroimage.2009.10.002>. DOI 10.1016/j.neuroimage.2009.10.002
- [Mendrik u. a. 2015] MENDRIK, Adrienne M ; VINCKEN, Koen L. ; KUIJF, Hugo J. ; BREEUWER, Marcel ; BOUVY, Willem H. ; BRESSER, Jeroen de ; ALANSARY, Amir ; BRUIJNE, Marleen de ; CARASS, Aaron ; EL-BAZ, Ayman ; JOG, Amod ; KATYAL, Ranveer ; KHAN, Ali R. ; LIJN, Fedde van d. ; MAHMOOD, Qaiser

- ; MUKHERJEE, Ryan ; OPBROEK, Annegreet van ; PANERI, Sahil ; PEREIRA, Sérgio ; PERSSON, Mikael ; RAJCHL, Martin ; SARIKAYA, Duygu ; SMEDBY, Orjan ; SILVA, Afonso C. ; VROOMAN, Henri A. ; VYAS, Saurabh ; WANG, Chunliang ; ZHAO, Liang ; BIESELS, Geert J. ; VIERGEVER, Max A.: MRBrainS Challenge: Online Evaluation Framework for Brain Image Segmentation in 3T MRI Scans. In: *Comput Intell Neurosci* 2015 (2015), Nr. 4-5, 813696 16. <http://dx.doi.org/10.1155/2015/813696>. DOI 10.1155/2015/813696
- [Mietchen u. a. 2010] MIETCHEN, Daniel ; DAHNKE, Robert ; GASER, Christian: Optimizing automated preprocessing streams for brain morphometric comparisons across multiple primate species. In: *HBM*. Barcelona, 2010
- [Mietchen u. Gaser 2009] MIETCHEN, Daniel ; GASER, Christian: Computational morphometry for detecting changes in brain structure due to development, aging, learning, disease and evolution. In: *Front. Neuroinform.* (2009)
- [Milles u. a. 2007] MILLES, Julien ; ZHU, Yue M. ; GIMENEZ, Gérard ; GUTTMANN, Charles R. G. ; MAGNIN, Isabelle E.: MRI intensity nonuniformity correction using simultaneously spatial and gray-level histogram information. In: *Computerized Medical Imaging and Graphics* 31 (2007), Marz, Nr. 2, 81 90. <http://dx.doi.org/10.1016/j.compmedimag.2006.11.001>. DOI 10.1016/j.compmedimag.2006.11.001
- [Moorhead u. a. 2006] MOORHEAD, T William J. ; HARRIS, Jonathan M. ; STANFIELD, Andrew C. ; JOB, Dominic E. ; BEST, Jonathan J K. ; JOHNSTONE, Eve C. ; LAWRIE, Stephen M.: Automated computation of the Gyrfication Index in prefrontal lobes: methods and comparison with manual implementation. In: *NeuroImage* 31 (2006), Juli, Nr. 4, 1560 1566. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroimage.2006.02.025>. DOI 10.1016/j.neuroimage.2006.02.025
- [Mori 2002] MORI, Susumu: *Principles, Methods, and Applications of Diffusion Tensor Imaging*. Buch, 2002
- [Mori u. a. 2002] MORI, Susumu ; KAUFMANN, Walter E. ; DAVATZIKOS, Christos ; STIELTJES, Bram ; AMODEI, Laura ; FREDERICKSEN, Kim ; PEARLSON, Godfrey D. ; MELHEM, Elias R. ; SOLAIYAPPAN, Meiyappan ; RAYMOND, Gerald V. ; MOSER, Hugo W. ; ZIJL, Peter C M.: Imaging cortical association tracts in the human brain using diffusion-tensor-based axonal tracking. In: *Magn. Reson. Med.* 47 (2002), Februar, Nr. 2, 215 223. <http://www3.interscience.wiley.com/journal/89016159/abstract>
- [Mori u. a. 2005] MORI, Susumu ; WAKANA, Setsu ; NAGAE-POETSCHER, Lidia M. ; ZIJL, Peter C M.: MRI Atlas of Human White Matter - small. In: *BOOK* (2005), S. 248
- [Mortamet u. a. 2009] MORTAMET, Bénédicte ; BERNSTEIN, Matt A. ; JACK JR., Clifford R. ; GUNTER, Jeffrey L. ; WARD, Chadwick ; BRITSON, Paula J. ; MEULI, Reto ; THIRAN, Jean-Philippe ; KRUEGER, Gunnar ; INITIATIVE, Alzheimer s Disease N.: Automatic quality assessment in structural brain magnetic resonance imaging. In: *MRI* 62 (2009), August, Nr. 2, 365 372. <http://dx.doi.org/10.1002/mrm.21992>. DOI 10.1002/mrm.21992
- [Nam u. a. 2015] NAM, Kie W. ; CASTELLANOS, Nazareth ; SIMMONS, Andrew ; FROUDIST-WALSH, Seán ; ALLIN, Matthew P. ; WALSHE, Muriel ; MURRAY, Robin M. ; EVANS, Alan C. ; MUEHLBOECK, J-Sebastian ; NOSARTI, Chiara: Alterations in cortical thickness development in preterm-born individuals: Implications for high-order cognitive functions. In: *NeuroImage* 115 (2015), Juli, 64 75. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroimage.2015.04.015>. DOI 10.1016/j.neuroimage.2015.04.015
- [Nie u. a. 2010] NIE, Jingxin ; GUO, Lei ; LI, Gang ; FARACO, Carlos ; MILLER, L S. ; LIU, Tianming: A computational model of cerebral cortex folding. In: *J Theor Biol* 264 (2010), Februar, Nr. 2, 478. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jtbi.2010.02.002>. DOI 10.1016/j.jtbi.2010.02.002
- [Nie u. a. 2009] NIE, Jingxin ; XUE, Zhong ; LIU, Tianming ; YOUNG, Geoffrey S. ; SETAYESH, Kian ; GUO, Lei ; WONG, Stephen T C.: Automated brain tumor segmentation using spatial accuracy-weighted hidden Markov Random Field. In: *Computerized Medical Imaging and Graphics* 33 (2009), September, Nr. 6, 431 441. <http://dx.doi.org/10.1016/j.compmedimag.2009.04.006>. DOI 10.1016/j.compmedimag.2009.04.006
- [Nielsen u. a. 2018] NIELSEN, Jesper D. ; MADSEN, Kristoffer H. ; PUONTI, Oula ; SIEBNER, Hartwig R. ; BAUER, Christian ; MADSEN, Camilla G. ; SATURNINO, Guilherme B. ; THIELSCHER, Axel: Automatic skull segmentation from MR images for realistic volume conductor models of the head: Assessment of the state-of-the-art. In: *NeuroImage* (2018), Marz. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroimage.2018.03.001>. DOI 10.1016/j.neuroimage.2018.03.001
- [Nyúl u. Udupa 2000] NYÚL, L G. ; UDUPA, Jayaram K.: MR image analysis in multiple sclerosis. In: *Neuroimaging Clin. N. Am.* 10 (2000), November, Nr. 4, 799 816 x. <http://eutils.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/>

[eutils/elink.fcgi?dbfrom=pubmed&id=11359726&retmode=ref&cmd=prlinks](https://eutils.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/eutils/elink.fcgi?dbfrom=pubmed&id=11359726&retmode=ref&cmd=prlinks)

- [Ogawa u. a. 1990] OGAWA, S ; LEE, T M. ; KAY, A R. ; TANK, D W.: Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation. In: *Proc Natl Acad Sci USA* 87 (1990), Dezember, Nr. 24, 9868 9872. [/pmc/articles/PMC55275/?report=abstract](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11359726/)
- [Ollivro u. a. 2011] OLLIVRO, Sylvain ; ELIAT, Pierre-Antoine ; HITTI, Eric ; TRAN, Loan ; CERTAINES, Jacques D. ; SAINT-JALMES, Hervé: Preliminary MRI Quality Assessment and Device Acceptance Guidelines for a Multicenter Bioclinical Study: The GO Glioblastoma Project. In: *J. Neuroimaging* 22 (2011), August, Nr. 4, 336 342. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1552-6569.2011.00638.x> DOI 10.1111/j.1552-6569.2011.00638.x
- [Ou u. a. 2014] OU, Yangming ; AKBARI, Hamed ; BILELLO, Michel ; DA, Xiao ; DAVATZIKOS, Christos: Comparative Evaluation of Registration Algorithms in Different Brain Databases with Varying Difficulty: Results and Insights. In: *IEEE Transactions on Medical Imaging* (2014), Juni. <http://dx.doi.org/10.1109/TMI.2014.2330355>. DOI 10.1109/TMI.2014.2330355
- [Padra u. Salva 2013] PADRA, Claudio ; SALVA, Natalia N.: Locating multiple tumors by moving shape analysis. In: *Math. Biosci.* 245 (2013), Oktober, Nr. 2, 103 110. <http://dx.doi.org/10.1016/j.mbs.2013.07.002>. DOI 10.1016/j.mbs.2013.07.002
- [Pantoni 2010] PANTONI, Leonardo: Cerebral small vessel disease: from pathogenesis and clinical characteristics to therapeutic challenges. In: *The Lancet Neurology* 9 (2010), Juli, Nr. 7, 689 701. [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(10\)70104-6](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(10)70104-6). DOI 10.1016/S1474-4422(10)70104-6
- [Park u. Lee 2009] PARK, Jong G. ; LEE, Chulhee: Skull stripping based on region growing for magnetic resonance brain images. In: *NeuroImage* 47 (2009), Oktober, Nr. 4, 1394 1407. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroimage.2009.04.047>. DOI 10.1016/j.neuroimage.2009.04.047
- [Pascher u. a. 2013] PASCHER, Bettina ; KRÖLL, Judith ; MOTHERSILL, Ian ; KRÄMER, Gunter ; HUPPERTZ, Hans J.: Automated morphometric magnetic resonance imaging analysis for the detection of periventricular nodular heterotopia. In: *Epilepsia* 54 (2013), Februar, Nr. 2, 305 313. <http://dx.doi.org/10.1111/epi.12054>. DOI 10.1111/epi.12054
- [Penfield u. Rasmussen 1950] PENFIELD, W ; RASMUSSEN, T: The cerebral cortex of man; a clinical study of localization of function. In: *Journal of the American Medical Association* 144 (1950), Nr. 16, 1412. <http://dx.doi.org/10.1001/jama.1950.02920160086033>. DOI 10.1001/jama.1950.02920160086033
- [Perrin u. a. 2008] PERRIN, Muriel ; COINTEPAS, Yann ; CACHIA, Arnaud ; POUPON, Cyril ; THIRION, Bertrand ; RIVIÈRE, Denis ; CATHIER, Pascal ; EL KOUBY, Vincent ; CONSTANTINESCO, André ; LE BIHAN, Denis ; MANGIN, Jean-François: Connectivity-based parcellation of the cortical mantle using q-ball diffusion imaging. In: *IJBI* 2008 (2008), 368406. <http://dx.doi.org/10.1155/2008/368406>. DOI 10.1155/2008/368406
- [Pham u. a. 2002] PHAM, Dzung L. ; HAN, Xiao ; RETTMANN, Maryam E. ; XU, Chenyang ; TOSUN, D: New approaches for measuring changes in the cortical surface using an automatic reconstruction . . . . In: *Proc. SPIE* (2002). <http://link.aip.org/link/?PSISDG/4684/191/1>
- [Pienaar u. a. 2008] PIENAAR, Rudolph ; FISCHL, Bruce R. ; CAVINESS, Verne S. ; MAKRIS, Nikos ; GRANT, P E.: A methodology for analyzing curvature in the developing brain from preterm to adult. In: *Int. J. Imaging Syst. Technol.* (2008). <http://portal.acm.org/citation.cfm?id=1387005>
- [Pillay u. Manger 2007] PILLAY, Praneshri ; MANGER, Paul R.: Order-specific quantitative patterns of cortical gyrification. In: *Eur J Neurosci* 25 (2007), Mai, Nr. 9, 2705 2712. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1460-9568.2007.05524.x>. DOI 10.1111/j.1460-9568.2007.05524.x
- [Pine u. a. 2017] PINE, Kerrin ; EDVARDS, Luke J. ; CALLAGHAN, Martina F. ; BAZIN, Pierre-Louis ; WEISKOPF, Nikolaus: Ultra-high resolution in vivo multi-parameter mapping of the human brain. In: *ISMRM , Honolulu* (2017), April
- [Pizurica u. a. 2003] PIZURICA, Aleksandra ; PHILIPS, Wilfried ; LEMAHIEU, Ignace ; ACHEROY, Marc: A versatile wavelet domain noise filtration technique for medical imaging. In: *IEEE Transactions on Medical Imaging* 22 (2003), Marz, Nr. 3, 323 331. <http://dx.doi.org/10.1109/TMI.2003.809588>. DOI 10.1109/TMI.2003.809588
- [Pizzagalli u. a. 2013] PIZZAGALLI, F ; AUZIAS, G ; DELON-MARTIN, C ; DOJAT, M: Local landmark alignment for high-resolution fMRI group studies: toward a fine cortical investigation of hand movements in human.

- In: *J Neurosci Methods* 218 (2013), August, Nr. 1, 83–95. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jneumeth.2013.05.005>. DOI 10.1016/j.jneumeth.2013.05.005
- [Poldrack u. a. 2013] POLDRACK, Russell A. ; BARCH, Deanna M. ; MITCHELL, Jason ; WAGER, Tor ; WAGNER, Anthony D. ; DEVLIN, Joseph T. ; CUMBA, Chad ; KOYEJO, Oluwasanmi ; MILHAM, Michael: Toward open sharing of task-based fMRI data: the OpenfMRI project. In: *Front. Neuroinform.* 7 (2013), Juli. <http://dx.doi.org/10.3389/fninf.2013.00012>. DOI 10.3389/fninf.2013.00012
- [Poldrack u. Gorgolewski 2014] POLDRACK, Russell A. ; GORGOLEWSKI, Krzysztof J.: Making big data open: data sharing in neuroimaging. In: *Nat. Neurosci.* 17 (2014), November, Nr. 11, 1510–1517. <http://dx.doi.org/10.1038/nn.3818>. DOI 10.1038/nn.3818
- [Poline u. a. 2012] POLINE, Jean-Baptiste ; BREEZE, Janis L. ; GHOSH, Satrajit ; GORGOLEWSKI, Krzysztof J. ; HALCHENKO, Yaroslav O. ; HANKE, Michael ; HASELGROVE, Christian ; HELMER, Karl G. ; KEATOR, David B. ; MARCUS, Daniel S. ; POLDRACK, Russell A. ; SCHWARTZ, Yannick ; ASHBURNER, John ; KENNEDY, David N.: Data sharing in neuroimaging research. In: *Front. Neuroinform.* 6 (2012), 9. <http://dx.doi.org/10.3389/fninf.2012.00009>. DOI 10.3389/fninf.2012.00009
- [Prastawa u. a. 2005] PRASTAWA, Marcel W. ; GILMORE, John H. ; LIN, Weili ; GERIG, Guido: Automatic segmentation of MR images of the developing newborn brain. In: *Medical Image Analysis* 9 (2005), Oktober, Nr. 5, S. 457–466. <http://dx.doi.org/10.1016/j.media.2005.05.007>. DOI 10.1016/j.media.2005.05.007
- [Pruessmann u. Weiger 1999] PRUESSMANN, K P. ; WEIGER, M: SENSE: sensitivity encoding for fast MRI. In: *MRI* (1999). <http://macduff.usc.edu/ee591/library/Pruessmann-SENSE.pdf>
- [Pudney 1998] PUDNEY, C: Distance-Ordered Homotopic Thinning: A Skeletonization Algorithm for 3D Digital Images. In: *Computer Vision and Image Understanding* (1998). <http://www.ingentaconnect.com/content/ap/iv/1998/00000072/00000003/art00680>
- [Rajapakse u. a. 1997] RAJAPAKSE, Jagath C. ; GIEDD, Jay N. ; RAPOPORT, Judith L.: Statistical approach to segmentation of single-channel cerebral MR images. In: *IEEE Transactions on Medical Imaging* 16 (1997), April, Nr. 2, 176–186. <http://dx.doi.org/10.1109/42.563663>. DOI 10.1109/42.563663
- [Raz u. a. 2012] RAZ, Naftali ; YANG, Yiqin ; DAHLE, Cheryl L. ; LAND, Susan: Volume of white matter hyperintensities in healthy adults: Contribution of age, vascular risk factors, and inflammation-related genetic variants. In: *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease* 1822 (2012), März, Nr. 3, 361–369. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbadis.2011.08.007>. DOI 10.1016/j.bbadis.2011.08.007
- [Régis u. a. 2005] RÉGIS, Jean ; MANGIN, Jean-François ; OCHIAI, Taku ; FROUIN, Vincent ; RIVIÈRE, Denis ; CACHIA, Arnaud ; TAMURA, Manabu ; SAMSON, Yves: SSulcal root generic model: a hypothesis to overcome the variability of the human cortex folding patterns. In: *Neurol Med Chir (Tokyo)* 45 (2005), Nr. 1, 1–17. [http://www.jstage.jst.go.jp/article/nmc/45/1/45\\_1/\\_article](http://www.jstage.jst.go.jp/article/nmc/45/1/45_1/_article)
- [Rettmann u. a. 2002] RETTMANN, Maryam E. ; HAN, Xiao ; XU, Chenyang ; PRINCE, Jerry L.: Automated sulcal segmentation using watersheds on the cortical surface. In: *NeuroImage* 15 (2002), Februar, Nr. 2, 329–344. <http://dx.doi.org/10.1006/nimg.2001.0975>. DOI 10.1006/nimg.2001.0975
- [Reuter u. a. 2015] REUTER, Martin ; TISDALL, M D. ; QURESHI, Abid ; BUCKNER, Randy L. ; KOUWE, Andre J W. d. ; FISCHL, Bruce R.: Head motion during MRI acquisition reduces gray matter volume and thickness estimates. In: *NeuroImage* 107 (2015), Februar, 107–115. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroimage.2014.12.006>. DOI 10.1016/j.neuroimage.2014.12.006
- [Reuter u. a. 2006] REUTER, Martin ; WOLTER, Franz-Erich ; PEINECKE, Niklas: Laplace Beltrami spectra as 'Shape-DNA' of surfaces and solids. In: *Computer-Aided Design* 38 (2006), April, Nr. 4, 342–366. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cad.2005.10.011>. DOI 10.1016/j.cad.2005.10.011
- [Richman u. a. 1975] RICHMAN, David P. ; STEWART, R M. ; HUTCHINSON, John W.: Mechanical mode of brain convolutional development. In: *Science* 189 (1975). [http://biomechanics.stanford.edu/me334\\_14/reading/richman75.pdf](http://biomechanics.stanford.edu/me334_14/reading/richman75.pdf)
- [Riehemann u. a. 2000] RIEHEMANN, Stefan ; VOLZ, Hans P. ; SMESNY, S ; HÜBNER, Gabriele ; WENDA, B ; RÖSSGER, Grit ; SAUER, Heinrich: 31Phosphor-Magnetresonanzspektroskopie in der Schizophrenieforschung Zur Pathophysiologie des zerebralen Stoffwechsels energiereicher Phosphate und Membranphospholipide. In: *Nervenarzt* 71 (2000), Januar, Nr. 5, 354–363. <http://dx.doi.org/10.1007/s001150050569>. DOI 10.1007/s001150050569

- [Rifa u. a. 2000] RIFA, H ; BLOCH, I ; HUTCHINSON, Seth ; WIART, J ; GARNERO, L: Segmentation of the skull in MRI volumes using deformable model and taking the partial volume effect into account. In: *Medical Image Analysis* 4 (2000), September, Nr. 3, 219 233. [http://www.sciencedirect.com/science?\\_ob=ArticleURL&\\_udi=B6W6Y-414NWJ9-4&\\_user=6492750&\\_rdoc=1&\\_fmt=&\\_orig=search&\\_sort=d&view=c&\\_acct=C000056279&\\_version=1&\\_urlVersion=0&\\_userid=6492750&md5=e05ef18783bbe379cf5604275074afce](http://www.sciencedirect.com/science?_ob=ArticleURL&_udi=B6W6Y-414NWJ9-4&_user=6492750&_rdoc=1&_fmt=&_orig=search&_sort=d&view=c&_acct=C000056279&_version=1&_urlVersion=0&_userid=6492750&md5=e05ef18783bbe379cf5604275074afce)
- [Rilling 2014] RILLING, James K.: Comparative primate neuroimaging: insights into human brain evolution. In: *Trends Cogn. Sci. (Regul. Ed.)* 18 (2014), Januar, Nr. 1, 46 55. <http://eutils.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/eutils/elink.fcgi?dbfrom=pubmed&id=24501779&retmode=ref&cmd=prlinks>
- [Rilling u. Insel 1999] RILLING, James K. ; INSEL, Thomas R.: The primate neocortex in comparative perspective using magnetic resonance imaging. In: *Journal of Human Evolution* 37 (1999), August, Nr. 2, 191 223. <http://dx.doi.org/10.1006/jhev.1999.0313>. DOI 10.1006/jhev.1999.0313
- [Rivière u. a. 2002] RIVIÈRE, Denis ; MANGIN, Jean-François ; PAPADOPOULOS-ORFANOS, Dimitri ; MARTINEZ, Jean-Marc ; FROUIN, Vincent ; RÉGIS, Jean: Automatic recognition of cortical sulci of the human brain using a congregation of neural networks. In: *Medical Image Analysis* 6 (2002), Juni, Nr. 2, 77 92. [http://www.sciencedirect.com/science?\\_ob=ArticleURL&\\_udi=B6W6Y-45FYX2J-1&\\_user=6492750&\\_rdoc=1&\\_fmt=&\\_orig=search&\\_sort=d&view=c&\\_version=1&\\_urlVersion=0&\\_userid=6492750&md5=0ef64836369893c83be4d29eb2ed1eca](http://www.sciencedirect.com/science?_ob=ArticleURL&_udi=B6W6Y-45FYX2J-1&_user=6492750&_rdoc=1&_fmt=&_orig=search&_sort=d&view=c&_version=1&_urlVersion=0&_userid=6492750&md5=0ef64836369893c83be4d29eb2ed1eca)
- [Roalf u. a. 2016] ROALF, David R. ; QUARMLEY, Megan ; ELLIOTT, Mark A. ; SATTERTHWAITTE, Theodore D. ; VANDEKAR, Simon N. ; RUPAREL, Kosha ; GENNATAS, Efstathios D. ; CALKINS, Monica E. ; MOORE, Tyler M. ; HOPSON, Ryan ; PRABHAKARAN, Karthik ; JACKSON, Chad T. ; VERMA, Ragini ; HAKONARSON, Hakon ; GUR, Ruben C. ; GUR, Raquel E.: The impact of quality assurance assessment on diffusion tensor imaging outcomes in a large-scale population-based cohort. In: *NeuroImage* 125 (2016), Januar, 903 919. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroimage.2015.10.068>. DOI 10.1016/j.neuroimage.2015.10.068
- [Rocha u. a. 2007] ROCHA, Kelvin R. ; YEZZI, Anthony J. ; PRINCE, Jerry L.: A hybrid Eulerian-Lagrangian approach for thickness, correspondence, and gridding of annular tissues. In: *IEEE Transactions on Image Processing* 16 (2007), Nr. 3, 636 648. <http://dx.doi.org/10.1109/TIP.2007.891072>. DOI 10.1109/TIP.2007.891072
- [Rodriguez-Carranza u. a. 2008] RODRIGUEZ-CARRANZA, C E. ; MUKHERJEE, P ; VIGNERON, D ; BARKOVICH, J ; STUDHOLME, C: A framework for in vivo quantification of regional brain folding in premature neonates. In: *NeuroImage* 41 (2008), Juni, Nr. 2, 462 478. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroimage.2008.01.008>. DOI 10.1016/j.neuroimage.2008.01.008
- [Rodriguez-Carranza u. a. 2006] RODRIGUEZ-CARRANZA, Claudia ; MUKHERJEE, Pratik ; VIGNERON, Daniel B. ; BARKOVICH, A J. ; STUDHOLME, Colin: A system for measuring regional surface folding of the neonatal brain from MRI. In: *MICCAI* 9 (2006), Nr. Pt 2, 201 208. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17354773?dopt=abstract>
- [Rofsky 2015] ROFSKY, Neil M.: The importance of image quality: in the eyes of the beholder? In: *JMRI* 41 (2015), April, Nr. 4, 861 865. <http://dx.doi.org/10.1002/jmri.24614>. DOI 10.1002/jmri.24614
- [Romero u. a. 2017] ROMERO, José E ; COUPÉ, Pierrick ; GIRAUD, Rémi ; TA, Vinh-Thong ; FONOV, Vladimir ; PARK, Min Tae M. ; CHAKRAVARTY, M M. ; VOINESKOS, Aristotle N. ; MANJÓN, José V.: CERES: A new cerebellum lobule segmentation method. In: *NeuroImage* 147 (2017), Februar, 916 924. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroimage.2016.11.003>. DOI 10.1016/j.neuroimage.2016.11.003
- [Rosazza u. Minati 2011] ROSAZZA, Cristina ; MINATI, Ludovico: Resting-state brain networks: literature review and clinical applications. In: *Neurol Sci* 32 (2011), Juni, Nr. 5, 773 785. <http://dx.doi.org/10.1007/s10072-011-0636-y>. DOI 10.1007/s10072 011 0636 y
- [Rosen u. a. 2018] ROSEN, Adon F G. ; ROALF, David R. ; RUPAREL, Kosha ; BLAKE, Jason ; SEELAUS, Kevin ; VILLA, Lakshmi P. ; CIRIC, Rastko ; COOK, Philip A. ; DAVATZIKOS, Christos ; ELLIOTT, Mark A. ; LA GARZA, Angel Garcia d. ; GENNATAS, Efstathios D. ; QUARMLEY, Megan ; SCHMITT, James E. ; SHINOHARA, Russell T. ; TISDALL, M D. ; CRADDOCK, R C. ; GUR, Raquel E. ; GUR, Ruben C. ; SATTERTHWAITTE, Theodore D.: Quantitative assessment of structural image quality. In: *NeuroImage* 169 (2018), April, 407 418. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroimage.2017.12.059>. DOI 10.1016/j.neuroimage.2017.12.059
- [Rosenfeld u. Pfaltz 1966] ROSENFELD, A ; PFALTZ, J: Sequential Operations in Digital Picture Processing.

- In: *Journal of the ACM (JACM)* (1966). <http://portal.acm.org/citation.cfm?id=321356.321357>
- [Ross u. Bluml 2001] ROSS, Brian ; BLUML, Stefan: Magnetic resonance spectroscopy of the human brain. In: *Anat. Rec.* 265 (2001), Nr. 2, 54 84. <http://dx.doi.org/10.1002/ar.1058>. DOI 10.1002/ar.1058
- [Roura u. a. 2015] ROURA, Eloy ; OLIVER, Arnau ; CABEZAS, Mariano ; VALVERDE, Sergi ; PARETO, Deborah ; VILANOVA, Joan C. ; RAMIÓ-TORRENTÀ, Lluís ; ROVIRA, Alex ; LLADÓ, Xavier: A toolbox for multiple sclerosis lesion segmentation. In: *Neuroradiology* 57 (2015), Juli, Nr. 10, 1031 1043. <http://dx.doi.org/10.1007/s00234-015-1552-2>. DOI 10.1007/s00234 015 1552 2
- [Rueda u. a. 2010] RUEDA, Andrea ; ACOSTA, Oscar ; COUPRIE, Michel ; BOURGEAT, Pierrick ; FRIPP, Jurgen ; DOWSON, Nicholas ; ROMERO, Eduardo ; SALVADO, Olivier: Topology-corrected segmentation and local intensity estimates for improved partial volume classification of brain cortex in MRI. In: *J Neurosci Methods* (2010), Marz. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jneumeth.2010.02.020>. DOI 10.1016/j.jneumeth.2010.02.020
- [Sadananthan u. a. 2010] SADANANTHAN, Suresh A. ; ZHENG, Weili ; CHEE, Michael W L. ; ZAGORODNOV, Vitali: Skull stripping using graph cuts. In: *NeuroImage* 49 (2010), Nr. 1, 225 239. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroimage.2009.08.050>. DOI 10.1016/j.neuroimage.2009.08.050
- [Samsonov u. Johnson 2004] SAMSONOV, Alexei A. ; JOHNSON, Chris R.: Noise-adaptive nonlinear diffusion filtering of MR images with spatially varying noise levels. In: *Magn. Reson. Med.* 52 (2004), Oktober, Nr. 4, 798 806. <http://dx.doi.org/10.1002/mrm.20207>. DOI 10.1002/mrm.20207
- [Scarpante u. a. 2017] SCARPANTE, Elena ; CHERUBINI, Giunio B. ; STEFANI, Alberta de ; TAEYMANS, Olivier: Magnetic resonance imaging features of leukoaraiosis in elderly dogs. In: *Vet Radiol Ultrasound* 58 (2017), Juli, Nr. 4, 389 398. <http://dx.doi.org/10.1111/vru.12489>. DOI 10.1111/vru.12489
- [Schaer u. a. 2008] SCHAER, Marie ; CUADRA, Meritxell B. ; TAMARIT, Lucas ; LAZEYRAS, François ; ELIEZ, Stephan ; THIRAN, Jean-Philippe: A surface-based approach to quantify local cortical gyrification. In: *IEEE Transactions on Medical Imaging* 27 (2008), Februar, Nr. 2, 161 170. <http://dx.doi.org/10.1109/TMI.2007.903576>. DOI 10.1109/TMI.2007.903576
- [Scherrer u. a. 2009] SCHERRER, Benoit ; FORBES, Florence ; GARBAY, Catherine ; DOJAT, Michel: Distributed local MRF models for tissue and structure brain segmentation. In: *IEEE Transactions on Medical Imaging* 28 (2009), August, Nr. 8, 1278 1295. <http://dx.doi.org/10.1109/TMI.2009.2014459>. DOI 10.1109/TMI.2009.2014459
- [Schmidt u. a. 2012] SCHMIDT, Paul ; GASER, Christian ; ARSIC, Milan ; BUCK, Dorothea ; FÖRSCHLER, Annette ; BERTHELE, Achim ; HOSHI, Muna ; ILG, Rudiger ; SCHMID, Volker J. ; ZIMMER, Claus ; HEMMER, Bernhard ; MÜHLAU, Mark: An automated tool for detection of FLAIR-hyperintense white-matter lesions in Multiple Sclerosis. In: *NeuroImage* 59 (2012), Februar, Nr. 4, 3774 3783. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroimage.2011.11.032>. DOI 10.1016/j.neuroimage.2011.11.032
- [Schnack u. a. 2004] SCHNACK, Hugo G. ; HAREN, Neeltje E M. ; HULSHOFF POL, Hilleke E. ; PICCHIONI, Marco ; WEISBROD, Matthias ; SAUER, Heinrich ; CANNON, Tyrone D. ; HUTTUNEN, Matti ; MURRAY, Robin M. ; KAHN, René S: Reliability of brain volumes from multicenter MRI acquisition: a calibration study. In: *HBM* 22 (2004), August, Nr. 4, 312 320. <http://dx.doi.org/10.1002/hbm.20040>. DOI 10.1002/hbm.20040
- [Schonmeyer u. a. 2006] SCHÖNMEYER, Ralf ; PRVULOVIC, David ; ROTARSKA-JAGIELA, Anna ; HAENSCHER, Corinna ; LINDEN, David E J.: Automated segmentation of lateral ventricles from human and primate magnetic resonance images using cognition network technology. In: *MRI* 24 (2006), Dezember, Nr. 10, S. 1377 1387. <http://dx.doi.org/10.1016/j.mri.2006.08.013>. DOI 10.1016/j.mri.2006.08.013
- [Schubotz u. a. 2010] SCHUBOTZ, Ricarda I. ; ANWANDER, Alfred ; KNÖSCHE, Thomas R. ; CRAMON, D Y. ; TITTEMEYER, Marc: Anatomical and functional parcellation of the human lateral premotor cortex. In: *NeuroImage* 50 (2010), April, Nr. 2, 396 408. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroimage.2009.12.069>. DOI 10.1016/j.neuroimage.2009.12.069
- [Schulte u. a. 2009] SCHULTE, Erik ; SCHUMACHER, Udo ; SCHÜNKE, Michael: *PROMETHEUS Kopf, Hals und Neuroanatomie*. 2009. Thieme, 2009 <http://www.worldcat.org/title/prometheus-kopfgt-kopf-hals-und-neuroanatomie-115-tabellen/oclc/961289989>. ISBN 978 3 13 139542 9
- [Schwarz u. a. 2011] SCHWARZ, Christopher G. ; TSUI, A ; FLETCHER, E ; SINGH, B ; DECARLI, Charles S. ; CARMICHAEL, O: Impact of Markov Random Field optimizer on MRI-based tissue segmentation in the aging brain. In: *EMBS, IEEE*, 2011. ISBN 978 1 4244 4121 1, 7812 7815

- [Ségonne u. a. 2004] SÉGONNE, Florent ; DALE, Anders M. ; BUSA, Evelina ; GLESSNER, M ; SALAT, David H. ; HAHN, Horst K. ; FISCHL, Bruce R.: A hybrid approach to the skull stripping problem in MRI. In: *NeuroImage* 22 (2004), Juli, Nr. 3, 1060 1075. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroimage.2004.03.032>. DOI 10.1016/j.neuroimage.2004.03.032
- [Ségonne u. a. 2007] SÉGONNE, Florent ; PACHECO, Jennifer ; FISCHL, Bruce R.: Geometrically accurate topology-correction of cortical surfaces using nonseparating loops. In: *IEEE Transactions on Medical Imaging* 26 (2007), April, Nr. 4, 518 529. <http://dx.doi.org/10.1109/TMI.2006.887364>. DOI 10.1109/TMI.2006.887364
- [Seiger u. a. 2018] SEIGER, Rene ; GANGER, Sebastian ; KRANZ, Georg S. ; HAHN, Andreas ; LANZENBERGER, Rupert: Cortical Thickness Estimations of FreeSurfer and the CAT12 Toolbox in Patients with Alzheimer s Disease and Healthy Controls. In: *J. Neuroimaging* 97 (2018), Mai, 11050. <http://dx.doi.org/10.1111/jon.12521>. DOI 10.1111/jon.12521
- [Seong u. a. 2010] SEONG, Joon-Kyung ; IM, Kiho ; YOO, Sang W. ; WON SEO, Sang ; NA, Duk L. ; LEE, Jong-Min: Automatic extraction of sulcal lines on cortical surfaces based on anisotropic geodesic distance. In: *NeuroImage* 49 (2010), Nr. 1, 293 302. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroimage.2009.08.013>. DOI 10.1016/j.neuroimage.2009.08.013
- [Serag u. a. 2016] SERAG, Ahmed ; BLESÁ, Manuel ; MOORE, Emma J. ; PATAKY, Rozalia ; SPARROW, Sarah A. ; WILKINSON, A G. ; MACNAUGHT, Gillian ; SEMPLE, Scott I. ; BOARDMAN, James P.: Accurate Learning with Few Atlases (ALFA): an algorithm for MRI neonatal brain extraction and comparison with 11 publicly available methods. In: *Sci Rep* 6 (2016), Marz, Nr. 1, 23470. <http://dx.doi.org/10.1038/srep23470>. DOI 10.1038/srep23470
- [Shah u. a. 2011] SHAH, Mohak ; XIAO, Yiming ; SUBBANNA, Nagesh ; FRANCIS, Simon ; ARNOLD, Douglas L. ; COLLINS, D L. ; ARBEL, Tal: Evaluating intensity normalization on MRIs of human brain with multiple sclerosis. In: *Medical Image Analysis* 15 (2011), April, Nr. 2, S. 267 282. <http://dx.doi.org/10.1016/j.media.2010.12.003>. DOI 10.1016/j.media.2010.12.003
- [Shattuck u. Leahy 2001] SHATTUCK, David W. ; LEAHY, Richard M.: Automated graph-based analysis and correction of cortical volume topology. In: *IEEE Transactions on Medical Imaging* 20 (2001), November, Nr. 11, 1167 1177. <http://dx.doi.org/10.1109/42.963819>. DOI 10.1109/42.963819
- [Shattuck u. Leahy 2002] SHATTUCK, David W. ; LEAHY, Richard M.: BrainSuite: an automated cortical surface identification tool. In: *Medical Image Analysis* 6 (2002), Juni, Nr. 2, 129 142. [http://dx.doi.org/10.1016/S1361-8415\(02\)00054-3](http://dx.doi.org/10.1016/S1361-8415(02)00054-3). DOI 10.1016/S1361 8415(02)00054 3
- [Shattuck u. a. 2008] SHATTUCK, David W. ; MIRZA, Mubeena ; ADISETIYO, Vitria ; HOJATKASHANI, Cornelius ; SALAMON, Georges ; NARR, Katherine L. ; POLDRACK, Russell A. ; BILDER, Robert M. ; TOGA, Arthur W.: Construction of a 3D probabilistic atlas of human cortical structures. In: *NeuroImage* 39 (2008), Februar, Nr. 3, 1064 1080. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroimage.2007.09.031>. DOI 10.1016/j.neuroimage.2007.09.031
- [Shattuck u. a. 2009] SHATTUCK, David W. ; PRASAD, Gautam ; MIRZA, Mubeena ; NARR, Katherine L. ; TOGA, Arthur W.: Online resource for validation of brain segmentation methods. In: *NeuroImage* 45 (2009), April, Nr. 2, 431 439. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroimage.2008.10.066>. DOI 10.1016/j.neuroimage.2008.10.066
- [Shattuck u. a. 2001] SHATTUCK, David W. ; SANDOR-LEAHY, S R. ; SCHAPER, Kirt A. ; ROTTENBERG, David A. ; LEAHY, Richard M.: Magnetic resonance image tissue classification using a partial volume model. In: *NeuroImage* 13 (2001), Mai, Nr. 5, 856 876. <http://dx.doi.org/10.1006/nimg.2000.0730>. DOI 10.1006/nimg.2000.0730
- [Shi u. a. 2011] SHI, Feng ; SHEN, Dinggang ; YAP, Pew-Thian ; FAN, Yong ; CHENG, Jie-Zhi ; AN, Hongyu ; WALD, Lawrence L. ; GERIG, Guido ; GILMORE, John H. ; LIN, Weili: CENTS: cortical enhanced neonatal tissue segmentation. In: *HBM* 32 (2011), Marz, Nr. 3, 382 396. <http://dx.doi.org/10.1002/hbm.21023>. DOI 10.1002/hbm.21023
- [Shi u. a. 2008] SHI, Y ; THOMPSON, Paul M. ; DINOVI, Ivo ; TOGA, Arthur W.: Hamilton-Jacobi skeleton on cortical surfaces. In: *IEEE Transactions on Medical Imaging* 27 (2008), Mai, Nr. 5, 664 673. <http://dx.doi.org/10.1109/TMI.2007.913279>. DOI 10.1109/TMI.2007.913279
- [Shiee u. a. 2014] SHIEE, Navid ; BAZIN, Pierre-Louis ; CUZZOCREO, Jennifer L. ; YE, Chuyang ; KISHORE, Bhaskar ; CARASS, Aaron ; CALABRESI, Peter A. ; REICH, Daniel S. ; PRINCE, Jerry L. ; PHAM, Dzong L.:

- Reconstruction of the human cerebral cortex robust to white matter lesions: Method and validation. In: *HBM* 35 (2014), Juli, Nr. 7, 3385–3401. <http://dx.doi.org/10.1002/hbm.22409>. DOI 10.1002/hbm.22409
- [Shiee u. a. 2010] SHIEE, Navid ; BAZIN, Pierre-Louis ; OZTURK, Arzu ; REICH, Daniel S. ; CALABRESI, Peter A. ; PHAM, Dzung L.: A topology-preserving approach to the segmentation of brain images with multiple sclerosis lesions. In: *NeuroImage* 49 (2010), Januar, Nr. 2, 1524–1535. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroimage.2009.09.005>. DOI 10.1016/j.neuroimage.2009.09.005
- [Shuter u. a. 2008] SHUTER, Borys ; YEH, Ing B. ; GRAHAM, Steven ; AU, Chris ; WANG, Shih-Chang: Reproducibility of brain tissue volumes in longitudinal studies: effects of changes in signal-to-noise ratio and scanner software. In: *NeuroImage* 41 (2008), Juni, Nr. 2, 371–379. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroimage.2008.02.003>. DOI 10.1016/j.neuroimage.2008.02.003
- [Sled u. a. 1998] SLED, John G. ; ZIJDENBOS, Alex P. ; EVANS, Alan C.: A Nonparametric Method for Automatic Correction of Intensity Nonuniformity in MRI Data. In: *Medical Imaging* (1998), 1–11. [http://ieeexplore.ieee.org/xpls/abs\\_all.jsp?arnumber=668698](http://ieeexplore.ieee.org/xpls/abs_all.jsp?arnumber=668698)
- [Smith 2002] SMITH, Stephen M.: Fast robust automated brain extraction. In: *HBM* 17 (2002), November, Nr. 3, 143–155. <http://dx.doi.org/10.1002/hbm.10062>. DOI 10.1002/hbm.10062
- [Smith u. a. 2006] SMITH, Stephen M. ; JENKINSON, Mark ; JOHANSEN-BERG, Heidi ; RUECKERT, Daniel ; NICHOLS, Thomas E. ; MACKAY, Clare E. ; WATKINS, Kate E. ; CICCARELLI, Olga ; CADER, M Z. ; MATTHEWS, Paul M. ; BEHRENS, Timothy E J.: Tract-based spatial statistics: Voxelwise analysis of multi-subject diffusion data. In: *NeuroImage* 31 (2006), Juli, Nr. 4, 1487–1505. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroimage.2006.02.024>. DOI 10.1016/j.neuroimage.2006.02.024
- [Smith u. a. 2004] SMITH, Stephen M. ; JENKINSON, Mark ; WOOLRICH, Mark W. ; BECKMANN, Christian F. ; BEHRENS, Timothy E J. ; JOHANSEN-BERG, Heidi ; BANNISTER, Peter R. ; DE LUCA, Marilena ; DROBNJAK, Ivana ; FLITNEY, David E. ; NIAZY, Rami K. ; SAUNDERS, James ; VICKERS, John ; ZHANG, Yongyue ; DE STEFANO, Nicola ; BRADY, J M. ; MATTHEWS, Paul M.: Advances in functional and structural MR image analysis and implementation as FSL. In: *NeuroImage* 23 Suppl 1 (2004), S208–19. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroimage.2004.07.051>. DOI 10.1016/j.neuroimage.2004.07.051
- [Sodickson u. Manning 1997] SODICKSON, D K. ; MANNING, W J.: Simultaneous acquisition of spatial harmonics (SMASH): fast imaging with radiofrequency coil arrays. In: *Magn. Reson. Med.* 38 (1997), Oktober, Nr. 4, 591–603. <http://eutils.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/eutils/elink.fcgi?dbfrom=pubmed&id=9324327&retmode=ref&cmd=prlinks>
- [Sowell u. a. 2004] SOWELL, Elizabeth R. ; THOMPSON, Paul M. ; LEONARD, Christiana M. ; WELCOME, Suzanne E. ; KAN, Eric ; TOGA, Arthur W.: Longitudinal mapping of cortical thickness and brain growth in normal children. In: *J Neurosci* 24 (2004), September, Nr. 38, S. 8223–8231. <http://dx.doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1798-04.2004>. DOI 10.1523/JNEUROSCI.1798-04.2004
- [St-Onge u. a. 2018] ST-ONGE, Etienne ; DADUCCI, Alessandro ; GIRARD, Gabriel ; DESCOTEAUX, Maxime: Surface-enhanced tractography (SET). In: *NeuroImage* 169 (2018), April, 524–539. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroimage.2017.12.036>. DOI 10.1016/j.neuroimage.2017.12.036
- [Stanfield u. a. 2008] STANFIELD, Andrew C. ; MOORHEAD, T William J. ; HARRIS, Jonathan M. ; OWENS, David G C. ; LAWRIE, Stephen M. ; JOHNSTONE, Eve C.: Increased right prefrontal cortical folding in adolescents at risk of schizophrenia for cognitive reasons. In: *Biol Psychiatry* 63 (2008), Nr. 1, 80–85. <http://dx.doi.org/10.1016/j.biopsych.2007.04.012>. DOI 10.1016/j.biopsych.2007.04.012
- [Steenwijk u. a. 2013] STEENWIJK, Martijn D. ; POWELS, Petra J W. ; DAAMS, Marita ; DALEN, Jan W. ; CAAN, Matthian W A. ; RICHARD, Edo ; BARKHOF, Frederik ; VRENKEN, Hugo: Accurate white matter lesion segmentation by k nearest neighbor classification with tissue type priors (kNN-TTPs). In: *NeuroImage Clin.* 3 (2013), 462–469. <http://dx.doi.org/10.1016/j.nicl.2013.10.003>. DOI 10.1016/j.nicl.2013.10.003
- [Stocker u. a. 2005] STÖCKER, Tony ; SCHNEIDER, Frank ; KLEIN, Martina ; HABEL, Ute ; KELLERMANN, Thilo ; ZILLES, Karl ; SHAH, N J.: Automated quality assurance routines for fMRI data applied to a multicenter study. In: *HBM* 25 (2005), Nr. 2, 237–246. <http://dx.doi.org/10.1002/hbm.20096>. DOI 10.1002/hbm.20096
- [Stokking u. a. 2000] STOKKING, R ; VINCKEN, Koen L. ; VIERGEVER, Max A.: Automatic morphology-based brain segmentation (MBRASE) from MRI-T1 data. In: *NeuroImage* 12 (2000), Dezember, Nr. 6, 726–738. <http://dx.doi.org/10.1006/nimg.2000.0661>. DOI 10.1006/nimg.2000.0661



- [Szilágyi u. a. 2008] SZILÁGYI, László ; SZILÁGYI, Sándor M ; DÁVID, László ; BENYÓ, Zoltán: Inhomogeneity compensation for MR brain image segmentation using a multi-stage FCM-based approach. In: *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc* Budapest University of Technology and Economics, Hungary. lalo@ms.sapientia.ro, 2008, 3896 3899
- [Tallinen u. Biggins 2015] TALLINEN, Tuomas ; BIGGINS, John S.: Mechanics of invagination and folding: Hybridized instabilities when one soft tissue grows on another. In: *Phys. Rev. E* 92 (2015), August, Nr. 2, 022720. <http://dx.doi.org/10.1103/PhysRevE.92.022720>. DOI 10.1103/PhysRevE.92.022720
- [Tallinen u. a. 2014] TALLINEN, Tuomas ; CHUNG, Jun Y. ; BIGGINS, John S. ; MAHADEVAN, L: Gyrification from constrained cortical expansion. In: *Proc Natl Acad Sci USA* 111 (2014), September, Nr. 35, 12667 12672. <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.1406015111>. DOI 10.1073/pnas.1406015111
- [Tallinen u. a. 2016] TALLINEN, Tuomas ; CHUNG, Jun Y. ; ROUSSEAU, Francois ; GIRARD, Nadine ; LEFÈVRE, Julien ; MAHADEVAN, L: On the growth and form of cortical convolutions. In: *Nat Phys* 12 (2016), Februar, Nr. 6, 588 593. <http://dx.doi.org/10.1038/nphys3632>. DOI 10.1038/nphys3632
- [Tardif u. a. 2015] TARDIF, Christine L. ; SCHÄFER, Andreas ; WAEHNERT, Miriam ; DINSE, Juliane ; TURNER, Robert ; BAZIN, Pierre-Louis: Multi-contrast multi-scale surface registration for improved alignment of cortical areas. In: *NeuroImage* 111 (2015), Mai, 107 122. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroimage.2015.02.005>. DOI 10.1016/j.neuroimage.2015.02.005
- [Thompson u. a. 2004] THOMPSON, Paul M. ; HAYASHI, Kiralee M. ; SOWELL, Elizabeth R. ; GOGTAY, Nitin ; GIEDD, Jay N. ; RAPOPORT, Judith L. ; ZUBICARAY, Greig I. ; JANKE, Andrew L. ; ROSE, Stephen E. ; SEMPLE, James ; DODDRELL, David M. ; WANG, Yalin ; ERP, Theo G M. ; CANNON, Tyrone D. ; TOGA, Arthur W.: Putting our heads together: a consensus approach to brain/non-brain segmentation in T1-weighted MR volumes. In: *NeuroImage* 23 Suppl 1 (2004), Nr. 2, 1060 1075. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroimage.2004.07.019>. DOI 10.1016/j.neuroimage.2004.07.019
- [Thompson u. a. 2005a] THOMPSON, Paul M. ; LEE, Agatha D. ; DUTTON, Rebecca A. ; GEAGA, Jennifer A. ; HAYASHI, Kiralee M. ; ECKERT, Mark A. ; BELLUGI, Ursula ; GALABURDA, Albert M. ; KORENBERG, Julie R. ; MILLS, Debra L. ; TOGA, Arthur W. ; REISS, Allan L.: Abnormal cortical complexity and thickness profiles mapped in Williams syndrome. In: *Journal of Neuroscience* 25 (2005), April, Nr. 16, 4146 4158. <http://dx.doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0165-05.2005>. DOI 10.1523/JNEUROSCI.0165 05.2005
- [Thompson u. a. 1996] THOMPSON, Paul M. ; SCHWARTZ, Craig ; LIN, Robert T. ; TOGA, Arthur W. ; KAHN, Aelia R.: Three-dimensional statistical analysis of sulcal variability in the human brain. In: *J Neurosci* 16 (1996), Juli, Nr. 13, 4261 4274. <http://www.jneurosci.org/cgi/content/full/16/13/4261>
- [Thompson u. a. 2005b] THOMPSON, Paul M. ; SOWELL, Elizabeth R. ; GOGTAY, Nitin ; GIEDD, Jay N. ; VIDAL, Christine N. ; HAYASHI, Kiralee M. ; LEOW, Alex D. ; NICOLSON, Rob ; RAPOPORT, Judith L. ; TOGA, Arthur W.: Structural MRI and brain development. In: *Int. Rev. Neurobiol.* 67 (2005), 285 323. [http://dx.doi.org/10.1016/S0074-7742\(05\)67009-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0074-7742(05)67009-2). DOI 10.1016/S0074 7742(05)67009 2
- [Thyreau u. a. 2013] THYREAU, Benjamin ; TAKI, Yasuyuki ; YOKOTA, Susumu ; HASHIZUME, Hiroshi ; KAWASHIMA, Ryuta: Practical impact of MRI parameters on the VoxelBased-Morphometry measures in SPM. In: HBM (Hrsg.) ; HBM (Veranst.): *HBM*. Seattle, Juni 2013
- [Toga u. Dinov 2015] TOGA, Arthur W. ; DINOV, Ivo D.: Sharing big biomedical data. In: *Journal of Big Data* 2015 2:1 2 (2015), Dezember, Nr. 1, 7. <http://dx.doi.org/10.1186/s40537-015-0016-1>. DOI 10.1186/s40537 015 0016 1
- [Tohka u. a. 2004] TOHKA, Jussi ; ZIJDENBOS, Alex P. ; EVANS, Alan C.: Fast and robust parameter estimation for statistical partial volume models in brain MRI. In: *NeuroImage* 23 (2004), September, Nr. 1, 84 97. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroimage.2004.05.007>. DOI 10.1016/j.neuroimage.2004.05.007
- [Toro u. Burnod 2003] TORO, Roberto ; BURNOD, Yves: Geometric atlas: modeling the cortex as an organized surface. In: *NeuroImage* 20 (2003), November, Nr. 3, 1468 1484. [http://www.sciencedirect.com/science?\\_ob=ArticleURL&\\_udi=B6WNP-49S76FW-1&\\_user=6492750&\\_rdoc=1&\\_fmt=&\\_orig=search&\\_sort=d&view=c&\\_acct=C000056279&\\_version=1&\\_urlVersion=0&\\_userid=6492750&md5=885531835e8503904f96ad823a6e39ec](http://www.sciencedirect.com/science?_ob=ArticleURL&_udi=B6WNP-49S76FW-1&_user=6492750&_rdoc=1&_fmt=&_orig=search&_sort=d&view=c&_acct=C000056279&_version=1&_urlVersion=0&_userid=6492750&md5=885531835e8503904f96ad823a6e39ec)
- [Toro u. Burnod 2005] TORO, Roberto ; BURNOD, Yves: A Morphogenetic Model for the Development of Cortical Convolutions. In: *Cereb Cortex* (2005). <http://cercor.oxfordjournals.org/cgi/content/abstract/15/12/1900>

- [Toro u. a. 2008] TORO, Roberto ; PERRON, Michel ; PIKE, G B. ; RICHER, Louis ; VEILLETTE, Suzanne ; PAUSOVA, Zdenka ; PAUS, Tomás: Brain size and folding of the human cerebral cortex. In: *Cereb Cortex* 18 (2008), Oktober, Nr. 10, 2352 2357. <http://dx.doi.org/10.1093/cercor/bhm261>. DOI 10.1093/cercor/bhm261
- [Tosun u. a. 2004] TOSUN, D ; RETTMANN, Maryam E. ; HAN, Xiao ; TAO, Xiaodong ; XU, Chenyang ; RESNICK, Susan M. ; PHAM, Dzung L. ; PRINCE, Jerry L.: Cortical surface segmentation and mapping. In: *NeuroImage* 23 Suppl 1 (2004), S108 18. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroimage.2004.07.042>. DOI 10.1016/j.neuroimage.2004.07.042
- [Tosun u. a. 2006] TOSUN, D ; RETTMANN, Maryam E. ; NAIMAN, Daniel Q. ; RESNICK, Susan M. ; KRAUT, Michael A. ; PRINCE, Jerry L.: Cortical reconstruction using implicit surface evolution: accuracy and precision analysis. In: *NeuroImage* 29 (2006), Februar, Nr. 3, 838 852. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroimage.2005.08.061>. DOI 10.1016/j.neuroimage.2005.08.061
- [Trampel u. a. 2017] TRAMPEL, Robert ; BAZIN, Pierre-Louis ; PINE, Kerrin ; WEISKOPF, Nikolaus: In-vivo magnetic resonance imaging (MRI) of laminae in the human cortex. In: *NeuroImage* (2017), September. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroimage.2017.09.037>. DOI 10.1016/j.neuroimage.2017.09.037
- [Tucholka u. a. 2012] TUCHOLKA, Alan ; FRITSCH, Virgile ; POLINE, Jean-Baptiste ; THIRION, Bertrand: An empirical comparison of surface-based and volume-based group studies in neuroimaging. In: *NeuroImage* 63 (2012), November, Nr. 3, 1443 1453. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroimage.2012.06.019>. DOI 10.1016/j.neuroimage.2012.06.019
- [Tustison u. a. 2010] TUSTISON, Nicholas J. ; AVANTS, Brian B. ; COOK, Philip A. ; ZHENG, Yuanjie ; EGAN, Alexander ; YUSHKEVICH, Paul A. ; GEE, James C.: N4ITK: Improved N3 Bias Correction. In: *IEEE Transactions on Medical Imaging* 29 (2010), Juni, Nr. 6, 1310 1320. <http://dx.doi.org/10.1109/TMI.2010.2046908>. DOI 10.1109/TMI.2010.2046908
- [Tustison u. a. 2014] TUSTISON, Nicholas J. ; COOK, Philip A. ; KLEIN, Arno ; SONG, Gang ; DAS, Sandhitsu R. ; DUDA, Jeffrey T. ; KANDEL, Benjamin M. ; STRIEN, Niels van ; STONE, James R. ; GEE, James C. ; AVANTS, Brian B.: Large-scale evaluation of ANTs and FreeSurfer cortical thickness measurements. In: *NeuroImage* (2014), Mai. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroimage.2014.05.044>. DOI 10.1016/j.neuroimage.2014.05.044
- [Tzourio-Mazoyer u. a. 2002] TZOURIO-MAZOYER, Nathalie ; LANDEAU, B ; PAPATHANASSIOU, D ; CRIVELLO, F ; ETARD, O ; DELCROIX, Nicolas ; MAZOYER, Bernard ; JOLIOT, M: Automated anatomical labeling of activations in SPM using a macroscopic anatomical parcellation of the MNI MRI single-subject brain. In: *NeuroImage* 15 (2002), Nr. 1, 273 289. <http://dx.doi.org/10.1006/nimg.2001.0978>. DOI 10.1006/nimg.2001.0978
- [Valverde u. a. 2015] VALVERDE, Sergi ; OLIVER, Arnau ; ROURA, Eloy ; PARETO, Deborah ; VILANOVA, Joan C. ; RAMIÓ-TORRENTÀ, Lluís ; SASTRE-GARRIGA, Jaume ; MONTALBAN, Xavier ; ROVIRA, Alex ; LLADÓ, Xavier: Quantifying brain tissue volume in multiple sclerosis with automated lesion segmentation and filling. In: *NeuroImage Clin.* 9 (2015), 640 647. <http://dx.doi.org/10.1016/j.nicl.2015.10.012>. DOI 10.1016/j.nicl.2015.10.012
- [Van Essen 1997] VAN ESSEN, David C.: A tension-based theory of morphogenesis and compact wiring in the central nervous system. In: *Nature* 385 (1997), Januar, Nr. 6614, 313 318. <http://dx.doi.org/10.1038/385313a0>. DOI 10.1038/385313a0
- [Van Essen u. a. 2006] VAN ESSEN, David C. ; DIERKER, Donna L. ; SNYDER, Abraham Z. ; RAICHLE, Marcus E. ; REISS, Allan L. ; KORENBERG, Julie R.: Symmetry of cortical folding abnormalities in Williams syndrome revealed by surface-based analyses. In: *J Neurosci* 26 (2006), Mai, Nr. 20, 5470 5483. <http://dx.doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4154-05.2006>. DOI 10.1523/JNEUROSCI.4154 05.2006
- [Van Essen u. Drury 1997] VAN ESSEN, David C. ; DRURY, Heather A.: Structural and functional analyses of human cerebral cortex using a surface-based atlas. In: *J Neurosci* 17 (1997), September, Nr. 18, 7079 7102. <http://eutils.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/eutils/elink.fcgi?dbfrom=pubmed&id=9278543&retmode=ref&cmd=prlinks>
- [Van Essen u. a. 2001] VAN ESSEN, David C. ; DRURY, Heather A. ; DICKSON, James ; HARWELL, John ; HANLON, Donna ; ANDERSON, Charles H.: An integrated software suite for surface-based analyses of cerebral cortex. In: *J Am Med Inform Assoc* 8 (2001), September, Nr. 5, 443 459. <http://eutils.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/eutils/elink.fcgi?dbfrom=pubmed&id=11522765&retmode=ref&cmd=prlinks>

- [Van Essen u. a. 1998] VAN ESSEN, David C. ; DRURY, Heather A. ; JOSHI, S ; MILLER, Michael I.: Functional and structural mapping of human cerebral cortex: solutions are in the surfaces. In: *Proc Natl Acad Sci USA* 95 (1998), Februar, Nr. 3, 788 795. <http://eutils.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/eutils/elink.fcgi?dbfrom=pubmed&id=9448242&retmode=ref&cmd=prlinks>
- [Van Essen u. Maunsell 1980] VAN ESSEN, David C. ; MAUNSELL, J H R.: Two-dimensional maps of the cerebral cortex. In: *Journal of Comparative Neurology* 191 (1980), Mai, Nr. 2, 255 281. <http://dx.doi.org/10.1002/cne.901910208>. DOI 10.1002/cne.901910208
- [Van Horn u. Toga 2009] VAN HORN, John D. ; TOGA, Arthur W.: Is it time to re-prioritize neuroimaging databases and digital repositories? In: *NeuroImage* 47 (2009), Oktober, Nr. 4, 1720 1734. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroimage.2009.03.086>. DOI 10.1016/j.neuroimage.2009.03.086
- [Van Leemput u. a. 1999] VAN LEEMPUT, Koen ; MAES, F F. ; VANDERMEULEN, Dirk ; SUETENS, Paul: Automated model-based bias field correction of MR images of the brain. In: *IEEE Transactions on Medical Imaging* 18 (1999), September, Nr. 10, 885 896. <http://dx.doi.org/10.1109/42.811268>. DOI 10.1109/42.811268
- [Vickery u. a. 2018] VICKERY, Sam ; DAHNKE, Robert ; GASER, Christian ; EICKHOFF, Simon B.: Design and Application of a Chimpanzee Template for SPM/CAT. In: *HBM*. Singapore, Mai 2018
- [Vokurka u. a. 2012] VOKURKA, E ; THACKER, N A. ; JACKSON, A: A Fast Model Independent Method for Automatic Correction of Intensity Non-Uniformity in MRI Data. In: *Tina Memo* (2012), Marz, S. 1 11
- [Volke 1993] VOLKE, Klaus: Die Chemie der Mumifizierung im alten Agypten. In: *Chemie in unserer Zeit* 27 (1993), Februar, Nr. 1, 42 47. <http://dx.doi.org/10.1002/ciuz.19930270106>. DOI 10.1002/ciuz.19930270106
- [Vovk u. a. 2006] VOVK, Uros ; PERNUS, Franjo ; LIKAR, Bostjan: Intensity inhomogeneity correction of multispectral MR images. In: *NeuroImage* 32 (2006), August, Nr. 1, S. 54 61. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroimage.2006.03.020>. DOI 10.1016/j.neuroimage.2006.03.020
- [Vovk u. a. 2007] VOVK, Uros ; PERNUS, Franjo ; LIKAR, Bostjan: A Review of Methods for Correction of Intensity Inhomogeneity in MRI. In: *IEEE Transactions on Medical Imaging* 26 (2007), Marz, Nr. 3, 405 421. <http://dx.doi.org/10.1109/TMI.2006.891486>. DOI 10.1109/TMI.2006.891486
- [Waehnert u. a. 2014] WAEHNERT, M D. ; DINSE, J ; WEISS, M ; STREICHER, M N. ; WAEHNERT, P ; GEYER, Stefan ; TURNER, Robert ; BAZIN, P L.: Anatomically motivated modeling of cortical laminae. In: *NeuroImage* 93 Pt 2 (2014), Juni, 210 220. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroimage.2013.03.078>. DOI 10.1016/j.neuroimage.2013.03.078
- [Wan u. Schlaug 2010] WAN, C Y. ; SCHLAUG, Gottfried: Music Making as a Tool for Promoting Brain Plasticity across the Life Span. In: *The Neuroscientist* 16 (2010), Oktober, Nr. 5, 566 577. <http://dx.doi.org/10.1177/1073858410377805>. DOI 10.1177/1073858410377805
- [Wang u. a. 2013] WANG, Li ; SHI, Feng ; YAP, Pew-Thian ; LIN, Weili ; GILMORE, John H. ; SHEN, Dinggang: Longitudinally guided level sets for consistent tissue segmentation of neonates. In: *HBM* 34 (2013), April, Nr. 4, 956 972. <http://dx.doi.org/10.1002/hbm.21486>. DOI 10.1002/hbm.21486
- [Wardlaw u. a. 2013] WARDLAW, Joanna M. ; SMITH, Eric E. ; BIESSELS, Geert J. ; CORDONNIER, Charlotte ; FAZEKAS, Franz ; FRAYNE, Richard ; LINDLEY, Richard I. ; O'BRIEN, John T. ; BARKHOF, Frederik ; BENAVENTE, Oscar R. ; BLACK, Sandra E. ; BRAYNE, Carol ; BRETHER, Monique ; CHABRIAT, Hugues ; DECARLI, Charles S. ; DE LEEUW, Frank E. ; DOUBAL, Fergus ; DUERING, Marco ; FOX, Nick C. ; GREENBERG, Steven ; HACHINSKI, Vladimir ; KILIMANN, Ingo ; MOK, Vincent ; OOSTENBRUGGE, Robert v. ; PANTONI, Leonardo ; SPECK, Oliver ; STEPHAN, Blossom C M. ; TEIPEL, Stefan ; VISWANATHAN, Anand ; WERRING, David ; CHEN, Christopher ; SMITH, Colin ; BUCHEM, Mark van ; NORRVING, Bo ; GORELICK, Philip B. ; DICHGANS, Martin: Neuroimaging standards for research into small vessel disease and its contribution to ageing and neurodegeneration. In: *The Lancet Neurology* 12 (2013), August, Nr. 8, 822 838. [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(13\)70124-8](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(13)70124-8). DOI 10.1016/S1474 4422(13)70124 8
- [Warfield u. a. 2004] WARFIELD, Simon K. ; ZOU, Kelly H. ; WELLS, William M.: Simultaneous truth and performance level estimation (STAPLE): an algorithm for the validation of image segmentation. In: *IEEE Transactions on Medical Imaging* 23 (2004), Juli, Nr. 7, 903 921. <http://dx.doi.org/10.1109/TMI.2004.828354>. DOI 10.1109/TMI.2004.828354
- [Weiskopf u. a. 2013] WEISKOPF, Nikolaus ; SUCKLING, John ; WILLIAMS, Guy B. ; CORREIA, Marta M. ;

- INKSTER, Becky ; TAIT, Roger ; OOI, Cinly ; BULLMORE, Edward T. ; LUTTI, Antoine: Quantitative multi-parameter mapping of R1, PD(\*), MT, and R2(\*) at 3T: a multi-center validation. In: *Front. Neurosci.* 7 (2013), 95. <http://dx.doi.org/10.3389/fnins.2013.00095>. DOI 10.3389/fnins.2013.00095
- [Welker 1990] WELKER, Wally: *Cerebral Cortex*. Bd. 8B: *Why Does Cerebral Cortex Fissure and Fold?* Boston, MA : Springer US, 1990. [http://dx.doi.org/10.1007/978-1-4615-3824-0\\_1](http://dx.doi.org/10.1007/978-1-4615-3824-0_1). [http://dx.doi.org/10.1007/978-1-4615-3824-0\\_1](http://dx.doi.org/10.1007/978-1-4615-3824-0_1). ISBN 978 1 4613 6706 2
- [Westlye u. a. 2010] WESTLYE, Lars T. ; WALHOVD, Kristine B. ; DALE, Anders M. ; BJØRNERUD, Atle ; DUE-TØNNESEN, Paulina ; ENGVIG, Andreas ; GRYDELAND, Håkon ; TAMNES, Christian K. ; OSTBY, Ylva ; FJELL, Anders M.: Differentiating maturational and aging-related changes of the cerebral cortex by use of thickness and signal intensity. In: *NeuroImage* 52 (2010), August, Nr. 1, 172 185. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroimage.2010.03.056>. DOI 10.1016/j.neuroimage.2010.03.056
- [Wilke 2018] WILKE, Marko: A spline-based regression parameter set for creating customized DARTEL MRI brain templates from infancy to old age. In: *Data Brief* 16 (2018), Februar, 959 966. <http://dx.doi.org/10.1016/j.dib.2017.12.001>. DOI 10.1016/j.dib.2017.12.001
- [Wilke u. a. 2008] WILKE, Marko ; HOLLAND, Scott K. ; ALTAYE, Mekibib ; GASER, Christian: Template-O-Matic: A toolbox for creating customized pediatric templates. In: *NeuroImage* 41 (2008), Juli, Nr. 3, 903 913. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroimage.2008.02.056>. DOI 10.1016/j.neuroimage.2008.02.056
- [Winkler u. a. 2017] WINKLER, Anderson M. ; GREVE, Douglas N. ; BJULAND, Knut J. ; NICHOLS, Thomas E. ; SABUNCU, Mert R. ; HABERG, Asta K. ; SKRANES, Jon ; RIMOL, Lars M.: Joint analysis of area and thickness as a replacement for the analysis of cortical volume. In: *bioRxiv* (2017), April, 074666. <http://dx.doi.org/10.1101/074666>. DOI 10.1101/074666
- [Winterburn u. a. 2013] WINTERBURN, Julie L. ; PRUESSNER, Jens C. ; CHAVEZ, Sofia ; SCHIRA, Mark M. ; LOBAUGH, Nancy J. ; VOINESKOS, Aristotle N. ; CHAKRAVARTY, M M.: A novel in vivo atlas of human hippocampal subfields using high-resolution 3 T magnetic resonance imaging. In: *NeuroImage* 74 (2013), Juli, 254 265. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroimage.2013.02.003>. DOI 10.1016/j.neuroimage.2013.02.003
- [Wolz u. a. 2010] WOLZ, Robin ; HECKEMANN, Rolf A. ; ALJABAR, Paul ; HAJNAL, Joseph V. ; HAMMERS, Alexander ; LÖTJÖNEN, Jyrki M. ; RUECKERT, Daniel ; INITIATIVE, Alzheimer s Disease N.: Measurement of hippocampal atrophy using 4D graph-cut segmentation: application to ADNI. In: *NeuroImage* 52 (2010), August, Nr. 1, 109 118. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroimage.2010.04.006>. DOI 10.1016/j.neuroimage.2010.04.006
- [Wong u. Chung 2004] WONG, W ; CHUNG, A: Trilateral filtering: a non-linear noise reduction technique for MRI. In: *Proc Intl Soc Mag Reson Med* (2004). <http://www2.cse.ust.hk/faculty/achung/ismrm04-wong-chung.pdf>
- [Woolrich u. a. 2009] WOOLRICH, Mark W. ; JBABDI, Saad ; PATENAUDE, Brian ; CHAPPELL, Michael ; MAKNI, Salima ; BEHRENS, Timothy E J. ; BECKMANN, Christian F. ; JENKINSON, Mark ; SMITH, Stephen M.: Bayesian analysis of neuroimaging data in FSL. In: *NeuroImage* 45 (2009), Marz, Nr. 1 Suppl, S173 86. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroimage.2008.10.055>. DOI 10.1016/j.neuroimage.2008.10.055
- [Wright u. a. 2015] WRIGHT, R ; MAKROPOULOS, A ; KYRIAKOPOULOU, V ; PATKEE, P A. ; KOCH, L M. ; RUTHERFORD, Mary A. ; HAJNAL, Joseph V. ; RUECKERT, D ; ALJABAR, Paul: Construction of a fetal spatio-temporal cortical surface atlas from in utero MRI: Application of spectral surface matching. In: *NeuroImage* 120 (2015), Oktober, 467 480. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroimage.2015.05.087>. DOI 10.1016/j.neuroimage.2015.05.087
- [Wu u. a. 2006] WU, Minjie ; ROSANO, Caterina ; BUTTERS, Meryl ; WHYTE, Ellen ; NABLE, Megan ; CROOKS, Ryan ; MELTZER, Carolyn C. ; REYNOLDS, Charles F. ; AIZENSTEIN, Howard J.: A fully automated method for quantifying and localizing white matter hyperintensities on MR images. In: *Psychiatry Res* 148 (2006), Dezember, Nr. 2-3, 133 142. <http://dx.doi.org/10.1016/j.psychres.2006.09.003>. DOI 10.1016/j.psychres.2006.09.003
- [Xi u. Duan 2008] XI, Y ; DUAN, Y: A novel region-growing based iso-surface extraction algorithm. In: *Computers & Graphics* 32 (2008), Nr. 6, S. 647 654
- [Xing u. a. 2011] XING, Xiu-Xia ; ZHOU, You-Long ; ADELSTEIN, Jonathan S. ; ZUO, Xi-Nian: PDE-based spatial smoothing: a practical demonstration of impacts on MRI brain extraction, tissue segmentation and registration. In: *MRI* 29 (2011), Juni, Nr. 5, 731 738. <http://dx.doi.org/10.1016/j.mri.2011.02.007>. DOI

10.1016/j.mri.2011.02.007

- [Xu u. a. 1999] XU, Chenyang ; PHAM, Dzung L. ; RETTMANN, Maryam E. ; YU, D N. ; PRINCE, Jerry L.: Reconstruction of the human cerebral cortex from magnetic resonance images. In: *IEEE Transactions on Medical Imaging* 18 (1999), Juni, Nr. 6, 467 480. <http://dx.doi.org/10.1109/42.781013>. DOI 10.1109/42.781013
- [Yang u. a. 2015] YANG, Guang ; JONES, Timothy L. ; HOWE, Franklyn A. ; BARRICK, Thomas R.: Morphometric model for discrimination between glioblastoma multiforme and solitary metastasis using three-dimensional shape analysis. In: *MRI* (2015), Juli, n/a n/a. <http://dx.doi.org/10.1002/mrm.25845>. DOI 10.1002/mrm.25845
- [Yendiki u. a. 2014] YENDIKI, Anastasia ; KOLDEWYN, Kami ; KAKUNOORI, Sita ; KANWISHER, Nancy ; FISCHL, Bruce R.: Spurious group differences due to head motion in a diffusion MRI study. In: *NeuroImage* 88 (2014), Marz, 79 90. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroimage.2013.11.027>. DOI 10.1016/j.neuroimage.2013.11.027
- [Yezzi u. Prince 2003] YEZZI, Anthony J. ; PRINCE, Jerry L.: An Eulerian PDE approach for computing tissue thickness. In: *IEEE Transactions on Medical Imaging* 22 (2003), Oktober, Nr. 10, 1332 1339. <http://dx.doi.org/10.1109/TMI.2003.817775>. DOI 10.1109/TMI.2003.817775
- [Yotter u. a. 2009] YOTTER, Rachel A. ; DAHNKE, Robert ; GASER, Christian: Topological Correction of Brain Surface Meshes Using Spherical Harmonics. In: *MICCAI* (2009), S. 125 132
- [Yotter u. a. 2011a] YOTTER, Rachel A. ; DAHNKE, Robert ; THOMPSON, Paul M. ; GASER, Christian: Topological correction of brain surface meshes using spherical harmonics. In: *HBM* 32 (2011), Juli, Nr. 7, 1109 1124. <http://dx.doi.org/10.1002/hbm.21095>. DOI 10.1002/hbm.21095
- [Yotter u. a. 2011b] YOTTER, Rachel A. ; NENADIC, Igor ; ZIEGLER, Gabriel ; THOMPSON, Paul M. ; GASER, Christian: Local cortical surface complexity maps from spherical harmonic reconstructions. In: *NeuroImage* 56 (2011), Juni, Nr. 3, 961 973. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroimage.2011.02.007>. DOI 10.1016/j.neuroimage.2011.02.007
- [Yotter u. a. 2011c] YOTTER, Rachel A. ; THOMPSON, Paul M. ; GASER, Christian: Algorithms to improve the reparameterization of spherical mappings of brain surface meshes. In: *J. Neuroimaging* 21 (2011), April, Nr. 2, e134 47. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1552-6569.2010.00484.x>. DOI 10.1111/j.1552 6569.2010.00484.x
- [Yousefi u. a. 2012] YOUSEFI, Sahar ; AZMI, Reza ; ZAHEDI, Morteza: Brain tissue segmentation in MR images based on a hybrid of MRF and social algorithms. In: *Medical Image Analysis* 16 (2012), Mai, Nr. 4, 840 848. <http://dx.doi.org/10.1016/j.media.2012.01.001>. DOI 10.1016/j.media.2012.01.001
- [Yushkevich u. a. 2006] YUSHKEVICH, Paul A. ; PIVEN, Joseph ; HAZLETT, Heather C. ; SMITH, Rachel G. ; HO, Sean ; GEE, James C. ; GERIG, Guido: User-guided 3D active contour segmentation of anatomical structures: significantly improved efficiency and reliability. In: *NeuroImage* 31 (2006), Juli, Nr. 3, 1116 1128. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroimage.2006.01.015>. DOI 10.1016/j.neuroimage.2006.01.015
- [Zeng u. a. 1998] ZENG, X ; STAIB, Lawrence H. ; SCHULTZ, Robert T. ; DUNCAN, James S.: Segmentation and Measurement of the Cortex from 3D MR Images. In: *LNCS* (1998). <http://www.springerlink.com/index/D237KRMPDNA7G26W.pdf>
- [Zeng u. a. 1999] ZENG, X ; STAIB, Lawrence H. ; SCHULTZ, Robert T. ; DUNCAN, James S.: Segmentation and measurement of the cortex from 3-D MR images using coupled-surfaces propagation. In: *IEEE Transactions on Medical Imaging* 18 (1999), Oktober, Nr. 10, 927 937. <http://dx.doi.org/10.1109/42.811276>. DOI 10.1109/42.811276
- [Zhang u. a. 2007] ZHANG, Luduan ; DEAN, David ; LIU, Jing Z. ; SAHGAL, Vinod ; WANG, Xiaofeng ; YUE, Guang H.: Quantifying degeneration of white matter in normal aging using fractal dimension. In: *Neurobiol. Aging* 28 (2007), Oktober, Nr. 10, 1543 1555. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2006.06.020>. DOI 10.1016/j.neurobiolaging.2006.06.020
- [Zhang u. a. 2008] ZHANG, Weihong ; OLIVI, Alessandro ; HERTIG, Samuel J. ; ZIJL, Peter C M. ; MORI, Susumu: Automated fiber tracking of human brain white matter using diffusion tensor imaging. In: *NeuroImage* 42 (2008), August, Nr. 2, 771 777. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroimage.2008.04.241>. DOI 10.1016/j.neuroimage.2008.04.241
- [Zhang u. a. 2010] ZHANG, Yajing ; ZHANG, Jiangyang ; OISHI, Kenichi ; FARIA, Andreia V. ; JIANG, Hangyi ; LI, Xin ; AKHTER, Kazi ; ROSA-NETO, Pedro ; PIKE, G B. ; EVANS, Alan C. ; TOGA, Arthur W. ; WOODS,

- Roger P. ; MAZZIOTTA, John C. ; MILLER, Michael I. ; ZIJL, Peter C M. ; MORI, Susumu: Atlas-guided tract reconstruction for automated and comprehensive examination of the white matter anatomy. In: *NeuroImage* 52 (2010), Oktober, Nr. 4, 1289 1301. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroimage.2010.05.049>. DOI 10.1016/j.neuroimage.2010.05.049
- [Zhang u. a. 2000] ZHANG, Yongyue ; BRADY, J M. ; SMITH, Stephen M.: Hidden Markov random field model for segmentation of brain MR image. In: *Proc. SPIE* (2000). <http://link.aip.org/link/?PSISDG/3979/1126/1>
- [Zhang u. a. 2001] ZHANG, Yongyue ; BRADY, J M. ; SMITH, Stephen M.: Segmentation of brain MR images through a hidden Markov random field model and the expectation-maximization algorithm. In: *IEEE Transactions on Medical Imaging* 20 (2001), Januar, Nr. 1, 45 57. <http://dx.doi.org/10.1109/42.906424>. DOI 10.1109/42.906424
- [Zhou u. a. 2001] ZHOU, L Q. ; ZHU, Y M. ; BERGOT, C ; LAVAL-JEANTET, A M. ; BOUSSON, V ; LAREDO, J D. ; LAVAL-JEANTET, M: A method of radio-frequency inhomogeneity correction for brain tissue segmentation in MRI. In: *Computerized Medical Imaging and Graphics* 25 (2001), September, Nr. 5, 379 389. <http://eutils.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/eutils/elink.fcgi?dbfrom=pubmed&id=11390192&retmode=ref&cmd=prlinks>
- [Zhuang u. a. 2006] ZHUANG, Audrey H. ; VALENTINO, Daniel J. ; TOGA, Arthur W.: Skull-stripping magnetic resonance brain images using a model-based level set. In: *NeuroImage* 32 (2006), August, Nr. 1, 79 92. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroimage.2006.03.019>. DOI 10.1016/j.neuroimage.2006.03.019
- [Ziegler u. a. 2012a] ZIEGLER, Gabriel ; DAHNKE, Robert ; GASER, Christian ; INITIATIVE, Alzheimer s Disease N.: Models of the aging brain structure and individual decline. In: *Front. Neuroinform.* 6 (2012), 3. <http://dx.doi.org/10.3389/fninf.2012.00003>. DOI 10.3389/fninf.2012.00003
- [Ziegler u. a. 2012b] ZIEGLER, Gabriel ; DAHNKE, Robert ; JANCKE, Lutz ; YOTTER, Rachel A. ; MAY, Arne ; GASER, Christian: Brain structural trajectories over the adult lifespan. In: *HBM* 33 (2012), Oktober, Nr. 10, 2377 2389. <http://dx.doi.org/10.1002/hbm.21374>. DOI 10.1002/hbm.21374
- [Ziegler u. a. 2014] ZIEGLER, Gabriel ; RIDGWAY, Gerard R. ; DAHNKE, Robert ; GASER, C ; INITIATIVE, Alzheimer s Disease N.: Individualized Gaussian process-based prediction and detection of local and global gray matter abnormalities in elderly subjects. In: *NeuroImage* 97 (2014), August, 333 348. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroimage.2014.04.018>. DOI 10.1016/j.neuroimage.2014.04.018
- [Zilles u. a. 1988] ZILLES, Karl ; ARMSTRONG, Este ; SCHLEICHER, Axel ; KRETSCHMANN, Hans-Joachim: The human pattern of gyrification in the cerebral cortex. In: *Anat Embryol.* 179 (1988), Nr. 2, 173 179. <http://dx.doi.org/10.1007/BF00304699>. DOI 10.1007/BF00304699

# Anhang A

## Zusatzabbildungen

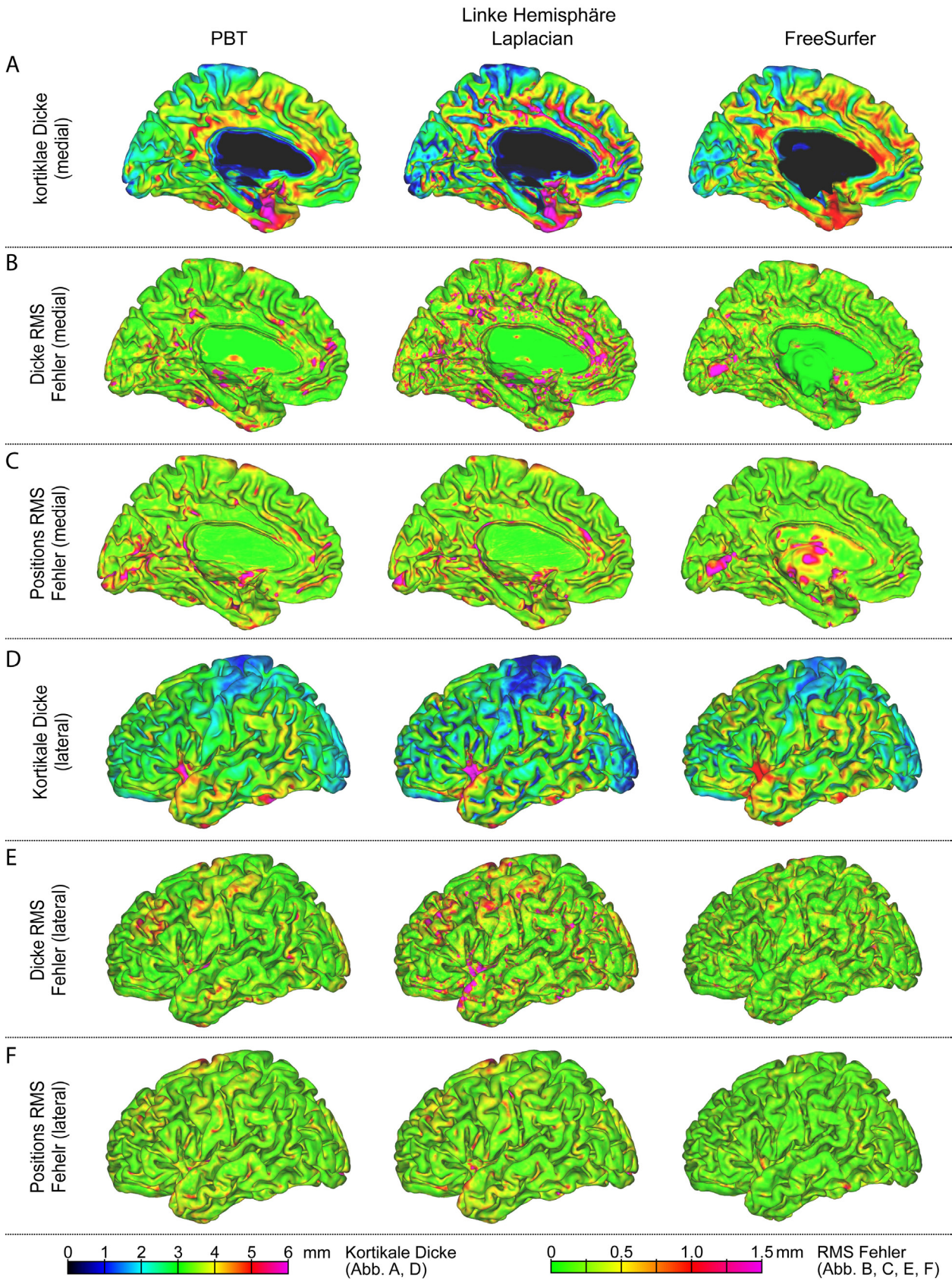


Abbildung A.1: Resultate Collins Phantom der linken Hemisphäre.



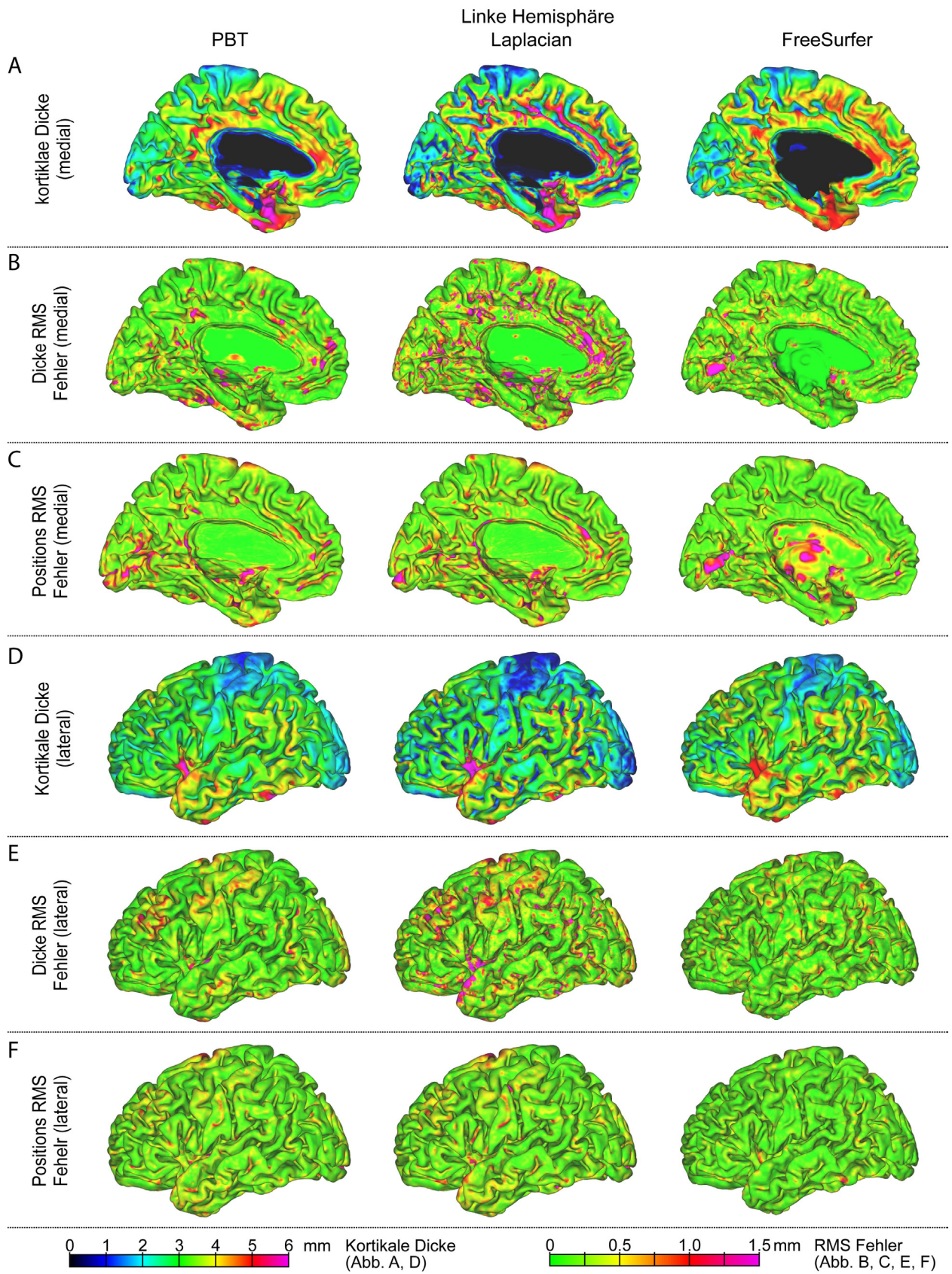


Abbildung A.2: Resultate Collins Phantom der rechten Hemisphäre.

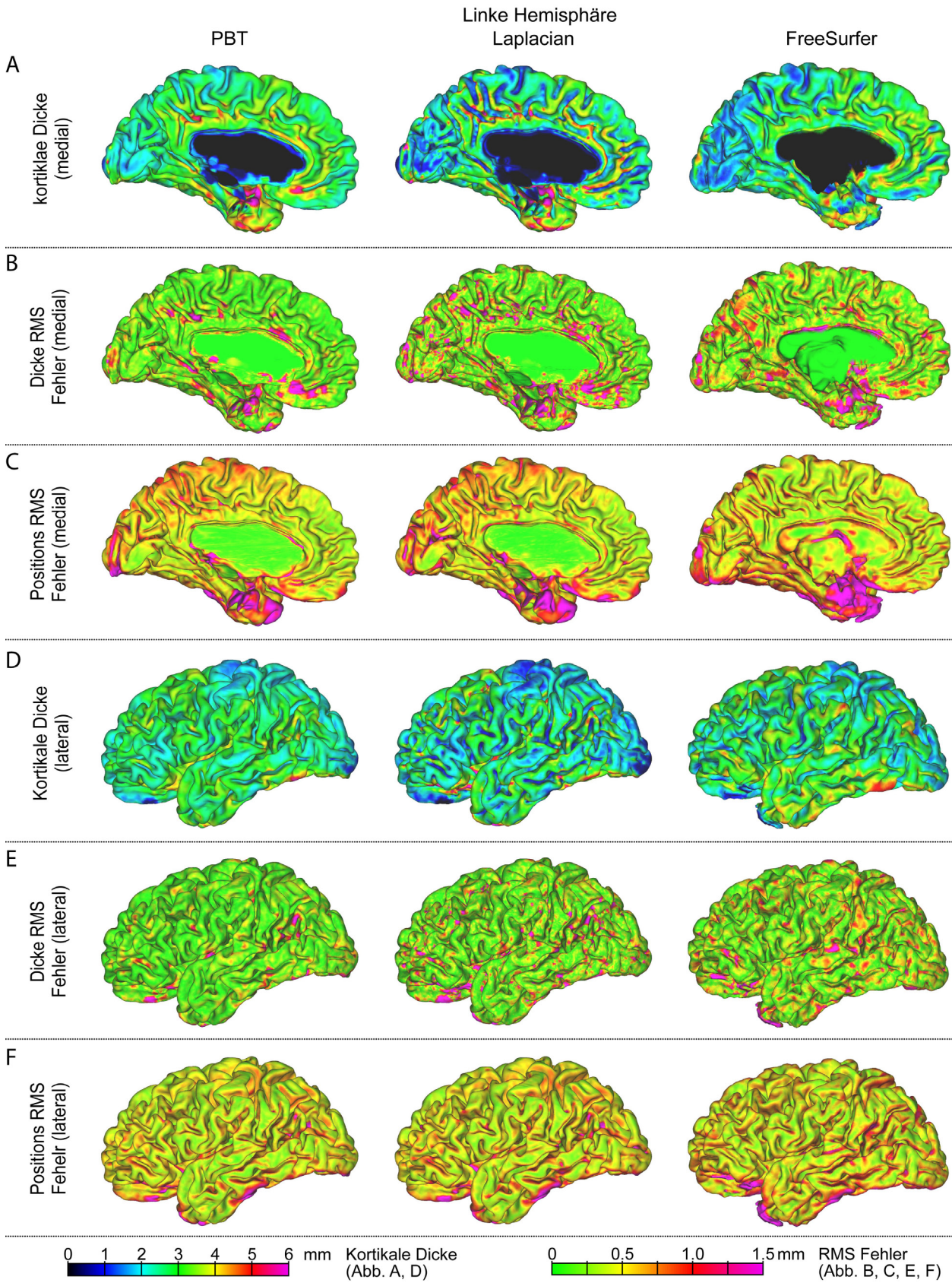


Abbildung A.3: Resultate Scan-Rescan der linken Hemisphäre.

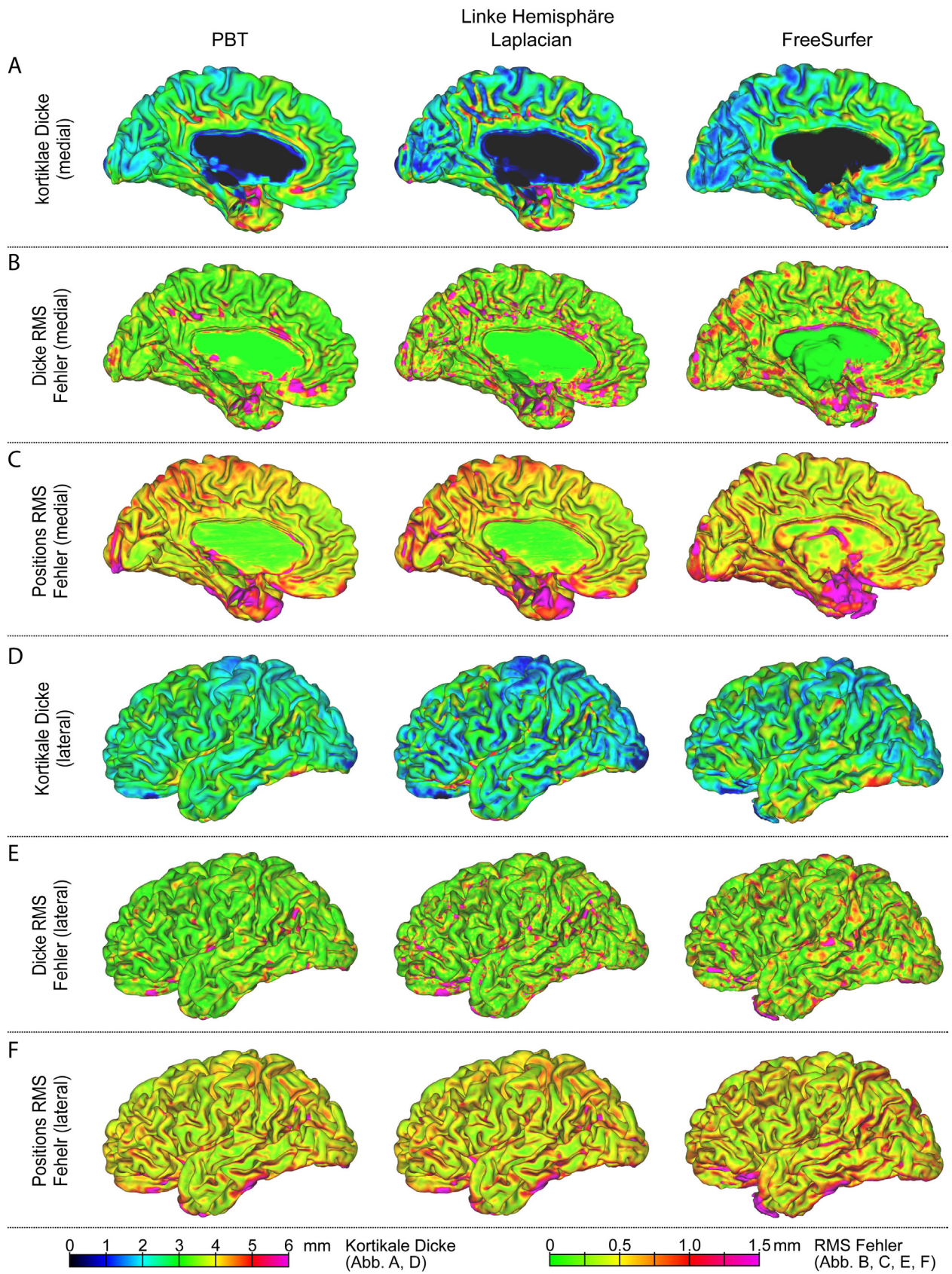


Abbildung A.4: Resultate Scan-Rescan der rechten Hemisphäre.

**Segmentation: ..ta/vbm12tst/results/deffiles/cg\_vbm\_defaults/BO/Collins.nii**

Versions Matlab / SPM12 / CAT12:

Tissue Probability Map:

Spatial Normalization Template:

Spatial Normalization Method:

Affine regularization:

Noise reduction:

NCstr / LASstr / GCUTstr / CLEANUPstr:

APP / WMHC / WMHCstr:

Voxel resolution (original > intern > PBT):

8.2 / 6470 / 814

..s/dahnke/Neuroimaging/spm12/tpm/TPM.nii

..tes\_1.50mm/Template\_1\_IXI555\_MNI152.nii

Dartel

mni

SANLM + MRF(0.13)

0.50 / 0.50 / 0.50 / 0.50

0 / 3 / 0.50

1.00x1.00x1.00 mm<sup>3</sup> > 1.00x1.00x1.00 mm<sup>3</sup> > 0.50 mm

**Image and Preprocessing Quality:**

Resolution: 85.00 rps (B)  
 Noise: 95.27 rps (A+)  
 Bias: 90.74 rps (A-)  
 Weighted average (IQR): 86.65 rps (B+)

**Volumes:**

	CSF	GM	WM	WMH
Absolute volume:	405	834	722	0 cm <sup>3</sup>
Relative volume:	20.6	42.5	36.8	0.0 %
TIV:	1961 cm <sup>3</sup>			
Thickness:	2.92± 0.80 mm			
Gyruswidth:	3.15± 1.15 mm			
Sulcuswidth:	0.86± 0.89 mm			

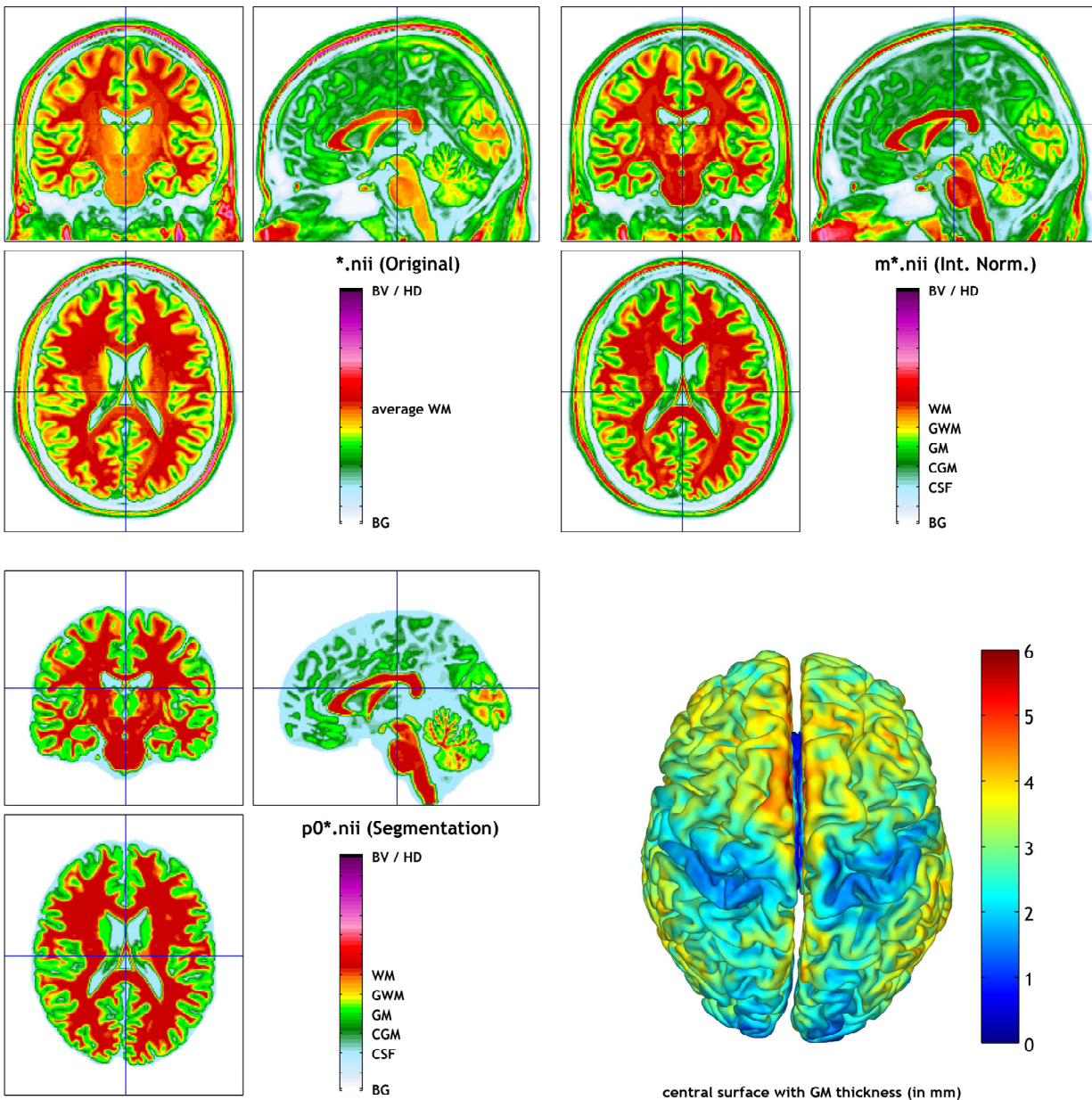


Abbildung A.5: CAT Standardreport Collins.

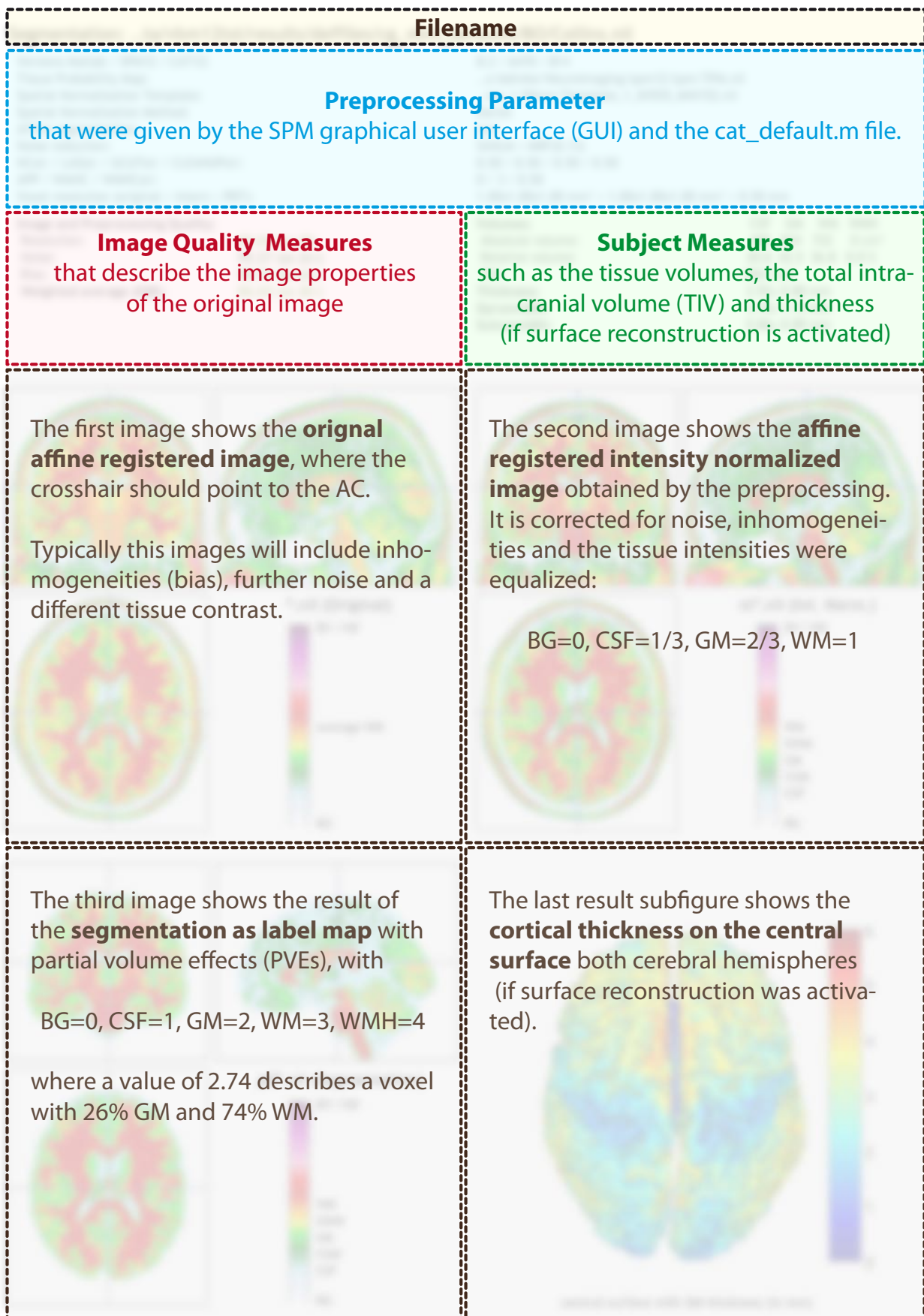


Abbildung A.6: CAT-Standardreportbeschreibung.

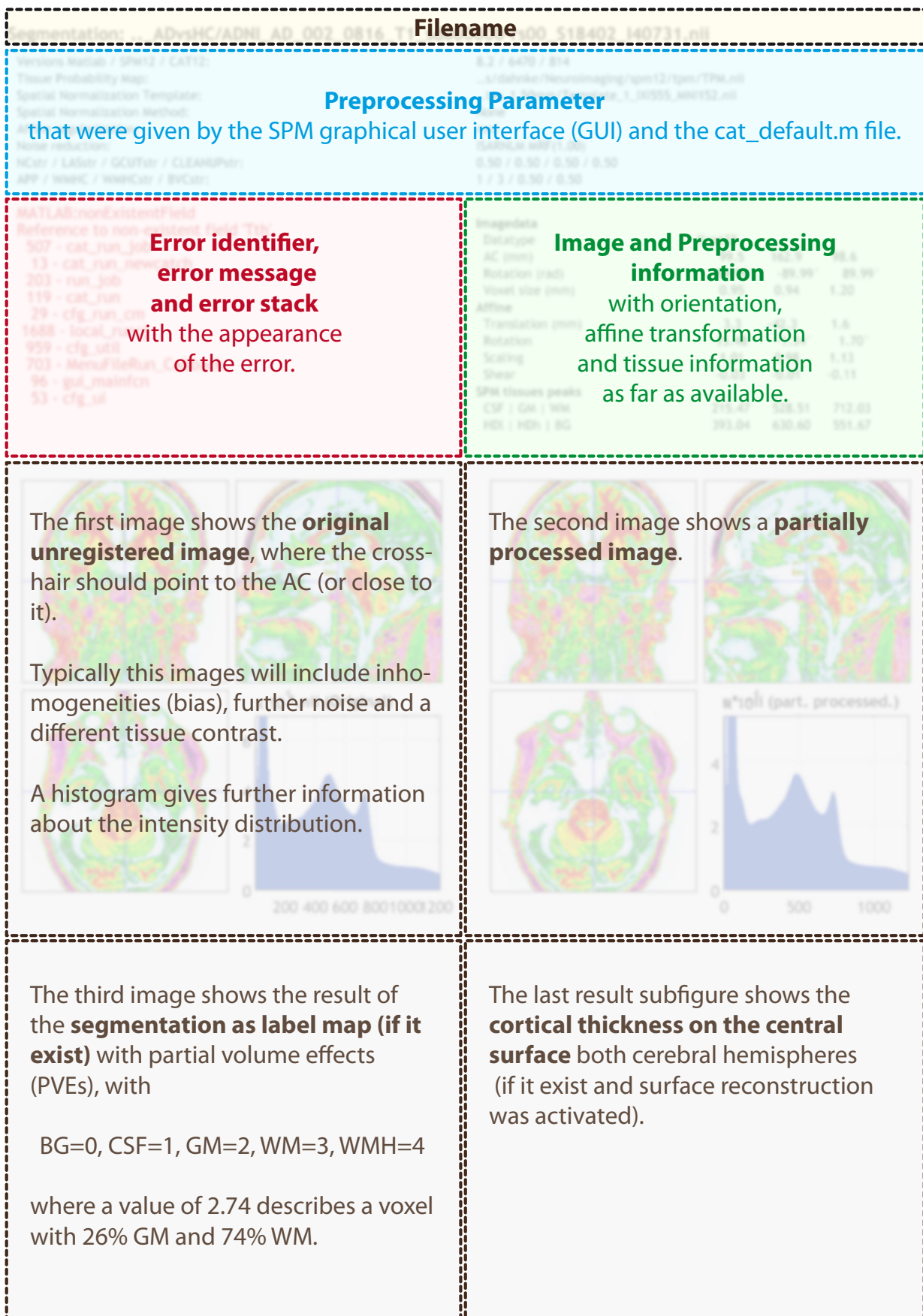
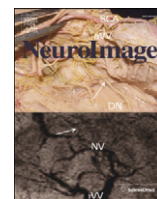


Abbildung A.7: CAT-Fehlerreportbeschreibung.

# Anhang B

## Fachzeitschriften und Buchpublikationen

Das in Kapitel 4 beschriebene PBT Verfahren zur Bestimmung der kortikalen Dicke und Rekonstruktion der zentralen Oberfläche und der Validierungstechniken aus 3 wurde 2013 publiziert und ist elementarer Bestandteil der CAT-Oberflächenpipeline.



## Cortical thickness and central surface estimation

Robert Dahnke<sup>\*</sup>, Rachel Aine Yotter<sup>1</sup>, Christian Gaser<sup>1</sup>

Department of Psychiatry, University of Jena, Jahnstrasse 3, D-07743 Jena, Germany

### ARTICLE INFO

#### Article history:

Accepted 20 September 2012

Available online 3 October 2012

#### Keywords:

MRI  
Cortical thickness  
Central surface  
Surface reconstruction  
Brain  
Phantom  
Validation

### ABSTRACT

Several properties of the human brain cortex, e.g., cortical thickness and gyrification, have been found to correlate with the progress of neuropsychiatric disorders. The relationship between brain structure and function harbors a broad range of potential uses, particularly in clinical contexts, provided that robust methods for the extraction of suitable representations of the brain cortex from neuroimaging data are available. One such representation is the computationally defined central surface (CS) of the brain cortex. Previous approaches to semi-automated reconstruction of this surface relied on image segmentation procedures that required manual interaction, thereby rendering them error-prone and complicating the analysis of brains that were not from healthy human adults. Validation of these approaches and thickness measures is often done only for simple artificial phantoms that cover just a few standard cases. Here, we present a new fully automated method that allows for measurement of cortical thickness and reconstructions of the CS in one step. It uses a tissue segmentation to estimate the WM distance, then projects the local maxima (which is equal to the cortical thickness) to other GM voxels by using a neighbor relationship described by the WM distance. This projection-based thickness (PBT) allows the handling of partial volume information, sulcal blurring, and sulcal asymmetries without explicit sulcus reconstruction via skeleton or thinning methods. Furthermore, we introduce a validation framework using spherical and brain phantoms that confirms accurate CS construction and cortical thickness measurement under a wide set of parameters for several thickness levels. The results indicate that both the quality and computational cost of our method are comparable, and may be superior in certain respects, to existing approaches.

© 2012 Elsevier Inc. All rights reserved.

### Introduction

The cerebral cortex is a highly folded sheet of gray matter (GM) that lies inside the cerebrospinal fluid (CSF) and surrounds a core of white matter (WM). Besides the separation into two hemispheres, the cortex is macroscopically structured into outwardly folded gyri and inwardly folded sulci (Fig. 1). The cortex can be described by the outer surface (or boundary) between GM and CSF, the inner surface (or boundary) between GM and WM, and the central surface (CS) (Fig. 1). Cortical structure and thickness were found to be an important biomarker for normal development and aging (Fjell et al., 2006; Sowell et al., 2004, 2007) and pathological changes (Kuperberg et al., 2003; Rosas et al., 2008; Sailer et al., 2003; Thompson et al., 2004) in not only humans, but also other mammals (Hofman, 1989; Zhang and Sejnowski, 2000).

Although MR images allow in vivo measurements of the human brain, data is often limited by its sampling resolution that is usually around 1 mm<sup>3</sup>. At this resolution, the CSF is often hard to detect in sulcal areas due to the partial volume effect (PVE). The PVE comes into effect for voxels that contain more than one tissue type and have

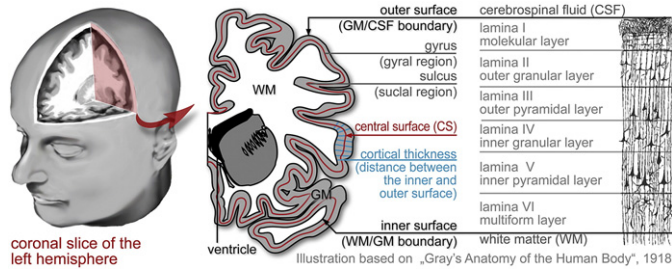
an intensity gradient that lies somewhere between that of the pure tissue classes. Normally, the PVE describes the boundary with a sub-voxel accuracy, but within a sulcus the CSF volume is small and affected by noise, rendering it difficult to describe the outer boundary in this region (blurred sulcus, Fig. 2). Thus, to obtain an accurate thickness measurement, an explicit reconstruction of the outer boundary based on the inner boundary is necessary. This can be done by skeleton (or thinning) methods or alternatively by model-based deformation of the inner surface. Skeleton-based reconstruction of the outer boundary is used by CLASP (Kim et al., 2005; Lee et al., 2006a, 2006b; Lerch and Evans, 2005), CRUISE (Han et al., 2004; Tosun et al., 2004; Xu et al., 1999), Caret (Van Essen et al., 2001), the Laplacian approach (Acosta et al., 2009; Haidar and Soul, 2006; Hutton et al., 2008; Jones et al., 2000; Rocha et al., 2007; Yezzi and Prince, 2003), and other volumetric methods (Eskildsen and Ostergaard, 2006, 2007; Hutton et al., 2008; Lohmann et al., 2003). Methods without sulcal modeling will tend to overestimate thickness in blurred regions (Jones et al., 2000; Lohmann et al., 2003) or must concentrate exclusively on non-blurred gyral regions (Sowell et al., 2004). Alternatively, cortical thickness may be estimated via deformation of the inner surface (FreeSurfer (Dale et al., 1999; Fischl and Dale, 2000), DiReCT (Das et al., 2009), Brainvoyager (Kriegeskorte and Goebel, 2001), Brainsuite (Shattuck and Leahy, 2001; Zeng et al., 1999) or coupled surfaces (ASP (Kabani et al., 2001; MacDonald et al., 2000)). Considering that the accuracy of

<sup>\*</sup> Corresponding author. Fax: +49 3641 934755.

E-mail addresses: [robert.dahnke@uni-jena.de](mailto:robert.dahnke@uni-jena.de) (R. Dahnke), [rachel.yotter@uni-jena.de](mailto:rachel.yotter@uni-jena.de) (R.A. Yotter), [christian.gaser@uni-jena.de](mailto:christian.gaser@uni-jena.de) (C. Gaser).

<sup>1</sup> Fax: +49 3641 934755.





**Fig. 1.** The cortex: Shown is an illustration of the cortical macro- and microstructure. The cerebral cortex is a highly folded sheet of gray matter (GM) that lies inside the cerebrospinal fluid (CSF) and surrounds a core of white matter (WM). Inwardly folded regions are called sulci whereas outwardly folded areas are denoted as gyri. There are three common surfaces to describe this sheet: the outer surface, the inner surface, and the central surface (CS). The CS allows a better representation of the cortical GM sheet and improved accuracy of cortical surface measurements. Cortical thickness describes the distance between the inner surface and the outer surface and is related to cortical development and diseases such as Alzheimer's.

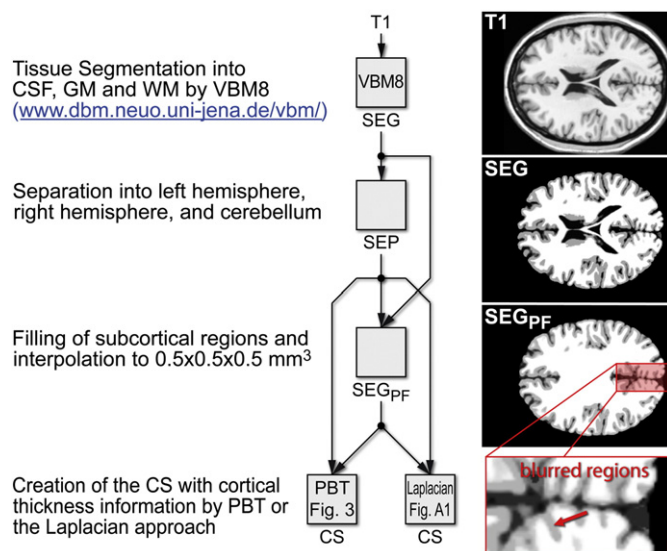
the measurement depends strongly upon the precision of cortical surface reconstruction at the inner and outer boundaries, and that the computation time is often related to the anatomical accuracy of the reconstruction, such measurements may require intensive computational resources in order to achieve the final measurement.

Here, we present a new volume-based algorithm, PBT (Projection Based Thickness), that uses a projection scheme which considers blurred sulci to create a correct cortical thickness map. For validation, we compare PBT to the volumetric Laplacian approach and the surface-based approach included in the FreeSurfer (v 4.5) software package. If the results from PBT are approximately the same as that achieved by FreeSurfer and a significant improvement over the Laplacian approach, it may be concluded that PBT is a highly accurate volume-based method for measuring cortical thickness. For situations

in which extensive surface analysis is not required, PBT would allow the exclusion of cortical surface reconstruction steps with no loss of accuracy for cortical thickness measurements.

We also propose a suite of test cases using a variety of phantoms with different parameters as a suggestion for how a cortical thickness measurement approach could be rigorously tested for validity and stability. Previously published validation approaches that used a spherical phantom (Acosta et al., 2009; Das et al., 2009) often addressed only one thickness and curvature (radii) of the inner and outer boundary. The problem is that the measure may work well for this special combination of parameters, but performance can change for different radii. Another limitation is that this phantom describes only areas where the CSF intensity is high enough, but most sulcal areas (that comprise over half of the human cortex) are blurred. Our test suite directly addresses these concerns.

The cortical thickness map may also be subsequently used to generate a reconstruction of the CS. Compared to the inner or outer surface, the CS allows a better representation of the cortical sheet (Van Essen et al., 2001), since neither sulcal or gyral regions are over- or underestimated (Scott and Thacker, 2005). As the average of two boundaries, it is less error-prone to noise and it allows a better mapping of volumetric data (Liu et al., 2008; Van Essen et al., 2001). Generally, a surface reconstruction allows surface-based analysis that is not restricted to the grid and allows metrics, such as the gyrification index (Schaer et al., 2008) or other convolution measurements (Luders et al., 2006; Mietchen and Gaser, 2009; Rodriguez-Carranza et al., 2008; Toro et al., 2008), that can only be measured using surface meshes (Dale et al., 1999). It provides surface-based smoothing that gives results superior to that obtained from volumetric smoothing (Lerch and Evans, 2005). Furthermore, surface meshes allow a better visualization of structural and functional data, especially when they are inflated (Fischl et al., 1999) or flattened (Van Essen and Drury, 1997). Due to these considerations, we have explored the quality of the cortical surface reconstructions.



**Fig. 2.** Main flow diagram: Shown is a flow diagram of the pre-processing steps of the CS and thickness estimation. A tissue segmentation algorithm (from VBM8) is used to create a segmentation image SEG from an anatomical image. This segmentation image is used for (manual) separation of the cortex into two hemispheres and removal of the cerebellum with hindbrain, resulting in a map SEP. This map creates the map SEG<sub>PPF</sub>, a masked version of SEG with filled ventricular and subcortical regions. Both approaches used an interpolated version of the map SEG<sub>PPF</sub> to create a CS with a cortical thickness value of each vertex. The red subfigure shows blurred sulcal regions, where CSF voxels were detected as GM due to noise removal included in the segmentation algorithm. These blurred regions need an explicit reconstruction of the outer surface for the Laplacian approach (Fig. 4), whereas PBT uses an inherent scheme to account for these regions (Fig. 3).

## Material and methods

We start with a short overview about the main steps of our method and the Laplacian approach; algorithmic details are separately described in the following subchapters.

MRI images are first segmented into different tissue classes using VBM8<sup>2</sup> (Fig. 2; see Segmentation). This segmentation is used for (manual) separation of the hemispheres and removal of the cerebellum with hindbrain, resulting in a map SEP. This map creates the map SEG<sub>PPF</sub>, a masked version of SEG with filled ventricular and subcortical regions. To take into account the small sulci with thicknesses of around 1 mm, SEG<sub>PPF</sub> was linearly interpolated to  $0.5 \times 0.5 \times 0.5 \text{ mm}^3$  (Hutton et al., 2008; Jones et al., 2000).

For each GM voxel, the distance from the inner boundary was estimated within the GM using a voxel-based distance method (see Distance measure). The result is a WM distance map WMD, whose values at the outer GM boundary represent the GM thickness. These values at the outer boundary were then projected back to the inner boundary, resulting in a GM thickness map GMT. The relation between the WMD and GMT maps creates the percentage position map PP that is used to create the CS at the 50% level (see Projection-based thickness).

As a basis of comparison, we constructed another CS using the Laplacian-based thickness measure (Jones et al., 2000) on the filled tissue segmentation map to create another set of GMT and PP maps. This method requires an explicit sulcal reconstruction step (Bouix and Kaleem, 2000) (see Laplacian-based thickness).

<sup>2</sup> <http://dbm.neuro.uni-jena.de/vbm/>

A topology correction based on spherical harmonics was used to correct the topology of the surfaces generated with the PBT and the Laplacian approach (Yotter et al., 2011).

For validation, a set of spherical (SP; see Spherical phantoms) and brain phantoms (BP; see Brain phantoms) with uniform thickness were used to simulate different curvature, thickness, noise, and resolution levels. Since thickness and the location of the cortical surfaces were known, the two data sets could be directly compared. For thickness RMS error, the measured thickness was reduced by the expected thickness.

In addition to the spherical phantoms with equal thickness, we used the Collins brain phantom with different noise levels<sup>3</sup>(Collins et al., 1998) and a real data set of 12 scans of the same subject of our database (see Real data) to compare our results to FreeSurfer 4.5. Because the real thickness of both data sets is unknown, we compare the results of each tested surface to the results of a surface that was generated on an averaged scan. RMS error was calculated for all vertices of a surface, including vertices of the filled subcortical regions and the corpus callosum. For these data sets, we evaluated the number of topological errors using Caret. To count the number of defects, the uncorrected CS was used for PBT and Laplacian, whereas for FreeSurfer the uncorrected WM surface was used. The CS of FreeSurfer was generated via Caret, where the positions of CS vertices were given by the mean positions of corresponding vertices of the inner and outer surface. Thickness RMS error was estimated based on the original FreeSurfer thickness results.

### Segmentation

To achieve exact and stable results for thickness measures, the segmentation plays an important role. In principle, any segmentation for GM, WM, and CSF can be used. The segmentation could be binary maps, but to achieve more stable and exact results, it is important to use probability maps that are able to describe the boundary positions with sub-voxel accuracy (Hutton et al., 2008). Furthermore, inclusion of an additional noise removal step increases the accuracy and stability of the thickness measurements (Coupe et al., 2008). We used the VBM8<sup>4</sup>toolbox (revision 388) for SPM8<sup>5</sup>(Ashburner and Friston, 2005) (revision 4290) for segmentation of all T1 images, which includes an optimized Rician non-local mean (ORNLM) (Coupe et al., 2008) and a Gaussian Hidden Markov Random Field (GHMRF) (Cuadra et al., 2005) filter for noise reduction (NR). The probability tissue maps CSF, GM, and WM are combined in one probability image SEG (Tohka et al., 2004). Pure tissue voxels are coded with integers (background = 0, CSF = 1, GM = 2, WM = 3), whereas values between integers describe the percentile relation between the tissues. For example, a voxel with an intensity of 2.56 contains 44% GM and 56% WM and a value of 1.92 contains 92% GM and 8% CSF. Hence, tissue boundaries are at 0.5 between background and CSF, 1.5 between CSF and GM and 2.5 between GM and WM. Note that this map is only able to describe two tissue classes per voxel. However, this does not degrade our analyses, because most anatomical images do not provide more information for the segmentation. Furthermore, most regions with no GM layer, such as the brainstem or the near the ventricles, are cut or filled and thus are not included in the analysis.

### Distance measure

To take into account the asymmetrical structures, we used the Eikonal equation with a non-uniform speed function  $F(x)$  to find the closest boundary voxel  $B(x)$  of a GM voxel  $x$  without passing a different boundary. To allow sub-voxel accuracy, the normalized vector

between  $B(x)$  and  $x$  is used to find a point  $G(x)$  between  $x$  and  $B(x)$ . The intensity gradient between  $B(x)$  and  $G(x)$  allows a precise estimation of the boundary point  $P(x)$ , which is used to estimate the distance of  $x$  to the boundary.

In a more formal way, we solved the following Eikonal equation:

$$\begin{aligned} F(x) \|\nabla D_{\text{Ei}}(x)\| &= 1, \text{ for } x \in \Omega, \\ D_{\text{Ei}}(x) &= 0, \text{ for } x \in \Gamma, \end{aligned} \quad (1)$$

where  $x$  is a voxel,  $\Omega$  is given by the GM,  $\Gamma$  is the object (the WM or the CSF and background),  $D_{\text{Ei}}$  is the Eikonal distance map, and  $F(x)$  is the non-uniform speed map ( $F_{\text{WM}}(x)$  for the WM distance and  $F_{\text{CSF}}(x)$  for the CSF distance) that is given by the image intensity of  $\text{SEG}_{\text{PF}}$ :

$$\begin{aligned} F_{\text{WM}}(x) &= \min(1, \max(0, \text{SEG}_{\text{PF}}(x) - 1)), \\ F_{\text{CSF}}(x) &= \min(1, \max(0, 3 - \text{SEG}_{\text{PF}}(x))). \end{aligned} \quad (2)$$

In GM areas,  $F_{\text{WM}}(x)$  has a high “speed” which results in shorter distances, whereas in CSF areas the “speed” is very low and thus results in longer distances, whereas  $F_{\text{CSF}}(x)$  allows high speeds in GM and CSF areas, but not in WM regions. Because the distance map  $D_{\text{Ei}}$  contains distortions, it is only used to find the closest object voxel for each GM voxel  $x \in \Omega$ :

$$B_{\text{Ei}}(x, \Omega, \Gamma, F), \quad (3)$$

and to calculate the Euclidean distance  $D_{\text{Eu}}$  between the GM voxel  $x$  and its nearest WM voxel  $B_{\text{Ei}}(x, \Omega, \Gamma, F)$ :

$$D_{\text{Eu}}(x, \Omega, \Gamma, F) = \|x, B_{\text{Ei}}(x, \Omega, \Gamma, F)\|_2. \quad (4)$$

We solve the above equations as follows: By solving the Eikonal equation within  $\Omega$ , we also note the closest WM voxel  $B_{\text{Ei}}$ . To allow sub-voxel accuracy, the normalized vector between  $x$  and  $B_{\text{Ei}}(x, \Omega, \Gamma, F)$  is used to estimate a point  $G(B_{\text{Ei}}(x, \Omega, \Gamma, F))$  within one voxel distance to  $B_{\text{Ei}}(x, \Omega, \Gamma, F)$ . The intensity gradient between  $B_{\text{Ei}}(x, \Omega, \Gamma, F)$  and  $G(B_{\text{Ei}}(x, \Omega, \Gamma, F))$  can then be used to estimate the exact boundary of  $\Gamma$ .

### Projection-based thickness

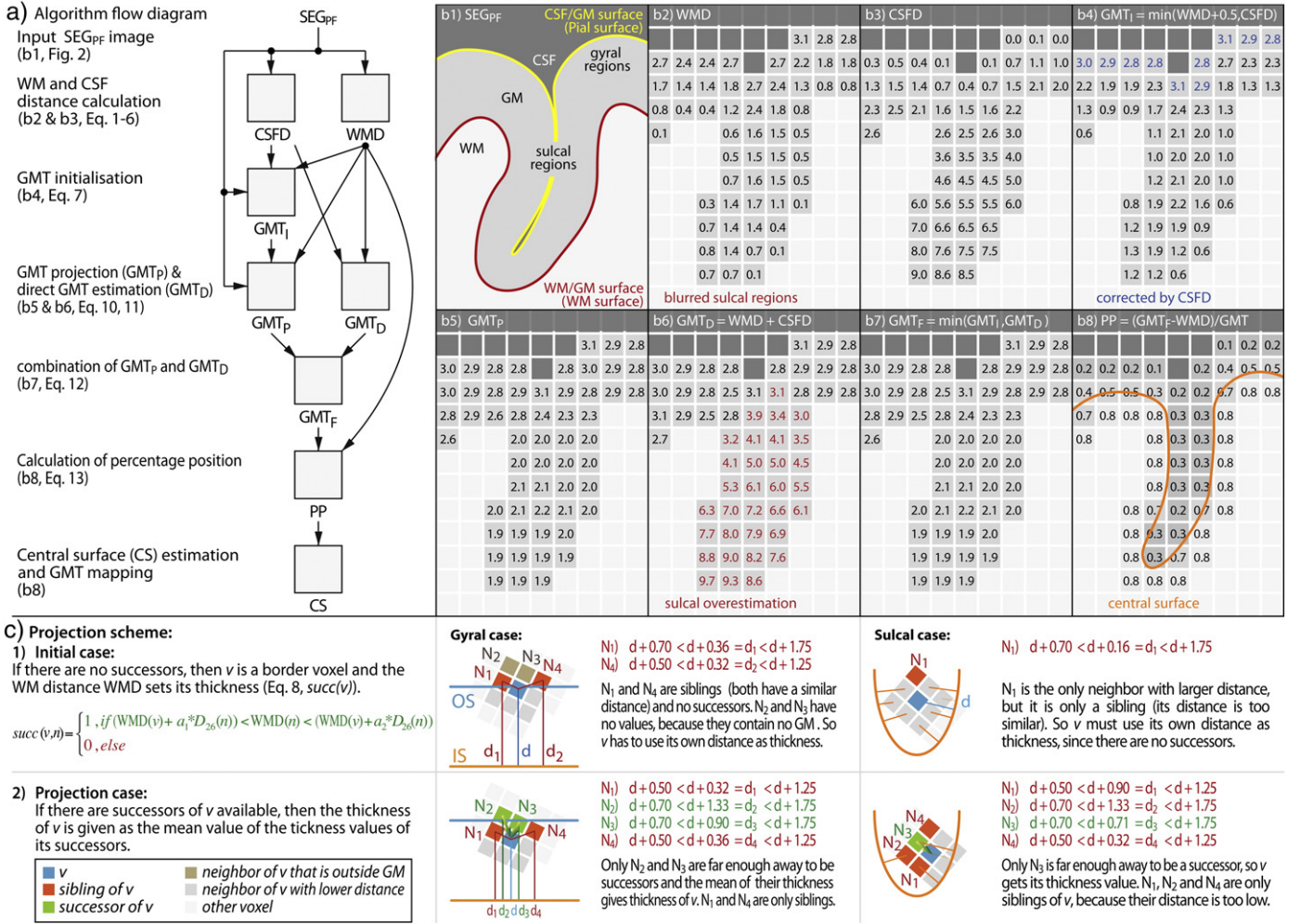
For simplification we will use the terms of the GM, WM, and CSF probability maps for the operations, even though only the map  $\text{SEG}_{\text{PF}}$  is used. Cortical thickness can be described as the sum of the inner (WMD, Fig. 3b2) and outer (CSFD, Fig. 3b3) boundary distance. Blurring of the outer boundary in sulcal regions due to the PVE leads to an overestimation of the CSFD. To avoid the explicit reconstruction of the outer boundary by a skeleton, we focus on the information given by the WMD. At the outer boundary, and also within blurred regions, the GMT is fully described by the WMD, because the CSFD is zero (Lohmann et al., 2003; Sowell et al., 2004). In other words, the highest local WMD within the GM is identical to the GMT of this area, and it is only necessary to project this information to other GM voxels.

This can be done using the successor relationship of the WMD. A neighbor voxel  $v_2$  of a voxel  $v_1$  is a successor of  $v_1$ , if the WMD of  $v_2$  is around one voxel greater than the WMD of  $v_1$ . Similarly, if the WMD of  $v_2$  is around one voxel smaller than  $v_1$ ,  $v_2$  is labeled as the parent voxel. In this case,  $v_1$  gets the thickness value of  $v_2$ . Neighbor voxels with a WMD similar to  $v_1$  that are too close to be either a parent or a successor are called siblings, and their thicknesses remain unrelated to  $v_1$ . If  $v_1$  has no successor, then it is a local maximum that is located at the CSF boundary and its GMT is given by its WMD.

<sup>3</sup> <http://mouldy.bic.mni.mcgill.ca/brainweb/>

<sup>4</sup> <http://dbm.neuro.uni-jena.de/vbm/>

<sup>5</sup> <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/>



**Fig. 3.** PBT: Subfigure (a) shows a flow diagram of the PBT approach, whereas subfigure (b1–b8 with simplified titles) shows 2D illustrations of the volume maps of (a). In subfigure (c), we illustrate the most relevant cases of our PBT method – a gyral and a blurred sulcal case with initialization and projection step. For distance calculations, the Eikonal equation is solved to account for partial volume information. PBT starts with the (interpolated) masked segmentation image  $SEG_{PF}$  shown in Fig. 2 and estimates the distance to the inner (b2) and outer (b3) boundary. The blurring of outer boundary in sulcal regions leads to strong overestimation of the real distance and finally to an overestimation of the cortical thickness. To get the correct values in these regions, PBT uses a modified version GMT<sub>I</sub> (b4) of the WMD, in which the local maximum describes the position of the outer boundary and the correct thickness. It now uses the successor relation  $succ(v)$  of a voxel  $v$  (Eq. (8)), given by the WM distance WMD (b2), to project thickness values from the outer boundary (b4) over the whole GM (b5). PBT additionally uses the direct GM thickness GMT<sub>D</sub> (b6) – which is overestimated in blurred areas, but helps to reduce artifacts such as blood vessels – to create a final map GMT<sub>F</sub> (b7) of the minimum thickness from both thickness maps. After estimation of cortical thickness, a percentage position map PP is generated to create the CS and map cortical thickness onto it. The projection scheme shown in subfigure (c) uses the WM distance map to project the maximum local WM distance that is equivalent to the local thickness to other voxels. The WM distance map allows the definition of successors (neighbors of a voxel  $v$  with a slightly larger distance than  $v$ ) and siblings (neighboring voxel with a similar distance to  $v$ ), and a voxel  $v$  gets the mean thickness of its successors. If a voxel has no successors, then it is located at the outer boundary and its WM distance is related to its size.

We now want to describe this process in a more formal way, starting with the WMD:

$$WMD(v) = \begin{cases} D_{Eu}(v, GM > 0, WM, F_{WM}) & , \text{if } GM(v) > 0 \\ 0 & , \text{otherwise} \end{cases} \quad (5)$$

where  $D_{Eu}$  gives the Euclidean distance of a voxel  $v$  to the nearest WM boundary that was found by solving the Eikonal equation for the speed map  $F_{WM}$  (Eq. (2)). The distance to the CSF boundary is now given by:

$$CSFD(v) = \begin{cases} -D_{Eu}(v, CSF \& GM, CSF, \& BG, 1) & , \text{if } GM(v) > 0 \& CSF(v) > 0 \\ D_{Eu}(v, GM > 0, CSF\&BG, F_{CSF}) & , \text{if } GM(v) > 0 \\ 0 & , \text{otherwise} \end{cases} \quad (6)$$

where BG (background) describes all voxels that contain no tissue. The cortical thickness map GMT<sub>I</sub> is initialized as a modified version of the WMD, because the WMD describes the distance only to the

center of a GM voxel. GM voxels with more than 50% CSF need additional correction by the CSFD, in which the minimum correction is half of the voxel resolution  $res$ :

$$GMT_I(v) = WMD(v) + \min(CSFD(v), res/2). \quad (7)$$

Let  $N_{26}$  be the 26-neighborhood of a voxel  $v$ , and  $D_{26}$  the associated distance of  $v$  to its neighbors. A voxel  $n \in N_{26}(v)$  is a successor of the voxel  $v$  if the WM distance of  $s$  meets the following conditional:

$$succ(v, n) = \begin{cases} 1 & , \text{if } (WMD(v) + a_1 * D_{26}(n)) < WMD(n) < (WMD(v) + a_2 * D_{26}(n)) \\ 0 & , \text{otherwise} \end{cases} \quad (8)$$

where  $0 < a_1 \leq 1 \leq a_2 < 2$  are weights depending on the used distance metric; these weights allow the inclusion of more thickness information from neighboring voxels to achieve a smoother thickness map. If there are no successors, then  $v$  is a border voxel and the WM distance

sets its thickness. The lower threshold  $a_1$  defines the boundary between siblings and successors, whereas the higher threshold  $a_2$  is a limit for direct successors. An  $a_1$  threshold that is too low will create too many siblings and lead to smoother results, while an  $a_1$  threshold that is too high will lead to coarser results. Likewise, an  $a_2$  threshold that is too low will exclude more neighbors of  $v$  from the successor relationship and lead to less smooth images and in the worst-case to a breaking of the projection because all possible successors are excluded, whereas an  $a_2$  threshold that is too high will lead to oversmoothed results with overestimation in gyral regions. For a quasi-Euclidean metric, which is not useful for cortical thickness but acceptable for the PP map,  $a_1$  and  $a_2$  are equal and can be set by the distance of  $v$  to its neighbors. Good results with minimal smoothing were achieved using  $a_1 = 0.5$  and  $a_2 = 1.25$ . If there are no successors, then  $v$  is a border point and the WM distance sets its thickness, else it uses the mean of all successors:

$$pt(v) = \frac{\sum_{n \in N_{26}(v)} succ(v, n) * GMT_I(n)}{\sum_{n \in N_{26}(v)} succ(v, n)}. \quad (9)$$

The initial thickness  $GMT_I$  can now be used to estimate the final projection-based thickness map  $GMT_p$ , by projecting the values over the GM region:

$$GMT_p(v) = \max(GMT_I(v), pt(v)), \quad (10)$$

This mapping can be done in  $O(n)$  time using the same principle described for voxel-based distance calculation (Rosenfeld and John, 1966). To reduce overestimations in the  $GMT_p$  map due to GM fragments such as blood vessels or dura mater, the direct thickness map:

$$GMT_D(v) = CSFD(v) + WMD(v), \quad (11)$$

is used to create the final thickness map:

$$GMT_F(v) = \min(GMT_p(v), GMT_D(v)) / res, \quad (12)$$

that is corrected for the voxel resolution  $res$ . The percentage position map PP can now be described as:

$$PP(v) = (GMT_F(v) - WMD(v) / res) / GMT_F(v) + (SEG_{PF}(v) \geq 2.5). \quad (13)$$

Finally, the CS is generated from the PP map and reduced to around 300,000 nodes using standard Matlab functions. Each vertex of the mesh is assigned a thickness value via linear interpolation of the closest GM thickness map values. Fig. 3 shows the flow diagram of our method and illustrates the idea for most relevant examples in 2D.

PBT was used to reconstruct problematic regions in an additional preprocessing step that estimates the cortical thickness in the GM with flipped boundaries. These problematic regions are those that are highly susceptible to errors due to the PVE, which creates problems in both gyral and sulcal regions. In the gyral case, thin WM structures are blurred rather than the CSF blurring that occurs in narrow sulcal regions. This occurs most frequently in the superior temporal gyrus, the cingulate gyrus, and the insula, and may be addressed similarly to the idea proposed in (Cardoso et al., 2011) for segmentation refinement. If a voxel of the inverse thickness map has lower thickness than the original thickness map and if the thickness of both is larger than 2 mm while  $SSEG > 2.0$ , we expect that the inverse thickness map has identified a gyrus that is blurred by the PVE. For these blurred regions, the thickness and percentage position of the inverse maps are used.

### Laplacian-based thickness

The Laplacian approach requires an explicit sulcal reconstruction step (Jones et al., 2000; Tosun et al., 2004) that uses a skeleton map to reconstruct the outer boundary in blurred regions of the segment image  $SEG_{PF}$  (Fig. 4b2) by changing the tissue class of the reconstructed boundary voxels from GM to CSF resulting in a map  $SEG_{PFS}$  (Figs. 4b3, 4a). To create the skeleton map  $S$ , we first generate WM and CSF distance maps with the same distance measure used for PBT to allow asymmetrical structures. We then find areas with high divergence of the gradient field, resulting in a map  $SR$ . This map is normalized with a low and a high boundary  $s_{low} = 0.5$  and  $s_{high} = 1.0$  resulting in the skeleton map  $S$  (Bouix and Kaleem, 2000), with  $\&$  as a logical AND operator:

$$SR = \nabla \Delta(WMD) \\ S = (SR * ((SR > s_{low}) \& (SR < s_{high}))) - s_{low} * (s_{high} - s_{low}) + (SR \geq s_{high}). \quad (14)$$

The skeleton map accurately represents the sulci that have been blurred in the tissue segmentation process. We correct all voxels of  $SEG \geq 1$  by:

$$SEG_{PFS} = SEG_{PF} - \max(1, 2 - S) * (SEG_{PF} \geq 1) \quad (15)$$

(Fig. 4b3). The changing of GM voxels to CSF voxels leads to an underestimation of the GM volume and local thickness, which will be considered later. The corrected segment map  $SEG_{PFS}$  can now be used to solve the Laplace equation between the GM/WM and GM/CSF boundary:

$$\nabla^2 \psi = \frac{\partial^2 \psi}{\partial x^2} + \frac{\partial^2 \psi}{\partial y^2} + \frac{\partial^2 \psi}{\partial z^2} = 0. \quad (16)$$

The above equation is solved iteratively using an initial potential image with Dirichlet boundary conditions. The WM ( $SEG_{PFS} \geq 2.5$ ) forms the higher potential boundary with values of 1, whereas the CSF ( $SEG_{PFS} \leq 1.5$ ) represents the lower potential boundary with values of 0. To accelerate convergence, all GM voxels are initialized with a potential of 0.5. Eq. (17) is applied only to GM voxels ( $SEG_{PFS} > 1.5$  and  $SEG_{PFS} < 2.5$ ) and simply describes the mean of the six direct neighbors of a voxel:

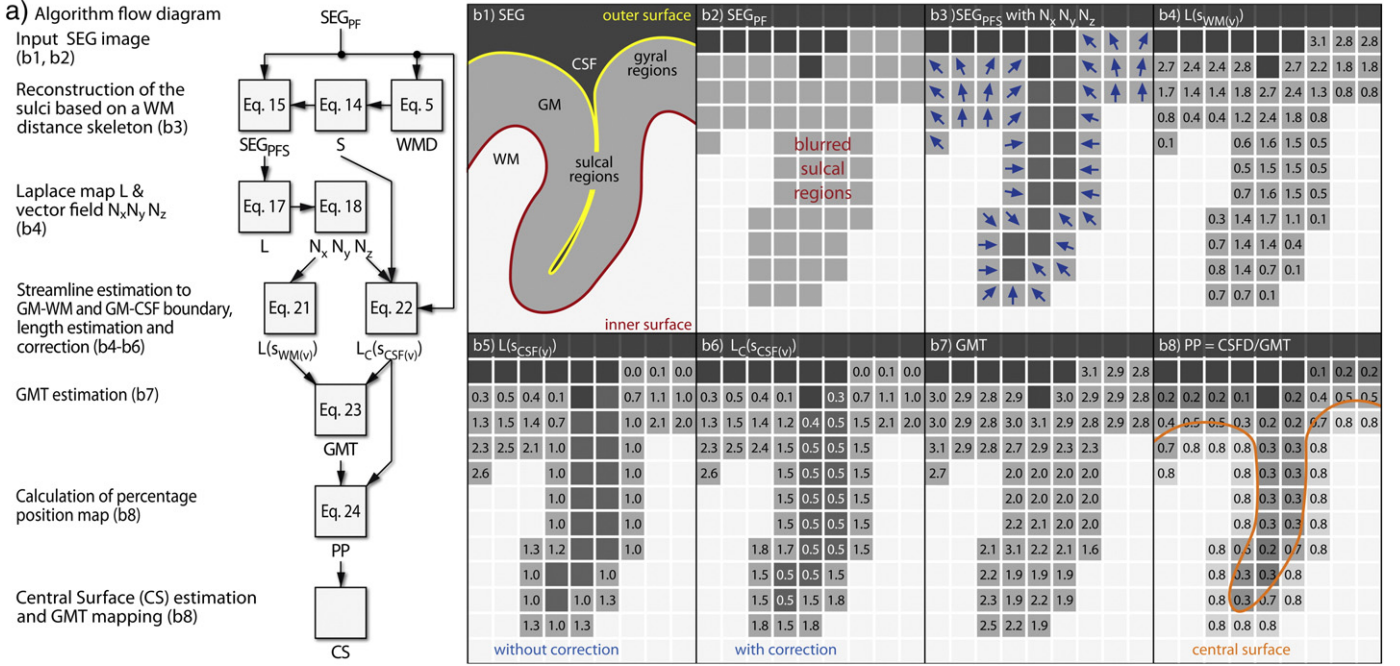
$$\psi_i + 1(x, y, z) = \frac{1}{6} * \left[ \begin{array}{l} \psi_i(x + \Delta x, y, z) + \psi_i(x - \Delta x, y, z) + \\ \psi_i(x, y + \Delta y, z) + \psi_i(x, y - \Delta y, z) + \\ \psi_i(x, y, z + \Delta z) + \psi_i(x, y, z - \Delta z) \end{array} \right]. \quad (17)$$

The solution has converged when the error  $\varepsilon = (\psi_{i-1} - \psi_i) / \psi_{i-1}$  is below a threshold value of  $10^{-3}$ . After generating the potential image, we calculate the gradient field  $N$  of the Laplace map as the simple normalized two-point difference for each dimension. For example, along the  $x$ -direction the normalized potential difference  $N_x$  is calculated as follows:

$$N_x = (\Delta \psi / \Delta x) / \sqrt{(\Delta \psi / \Delta x)^2 + (\Delta \psi / \Delta y)^2 + (\Delta \psi / \Delta z)^2}, \quad (18)$$

$$\Delta \psi(x, y, z) / \Delta x = [\psi(x + \Delta x, y, z) - \psi(x - \Delta x, y, z)] / 2. \quad (19)$$

Three normalized potential difference maps are then created:  $N_x$ ,  $N_y$ , and  $N_z$  (Fig. 4b3 – blue vectors). From these maps, we calculate gradient streamlines for every GM voxel. A streamline  $s$  is a vector of points  $s_1, \dots, s_n$  that describes the path from the starting point  $s_1$  to



**Fig. 4.** Subfigure (a) shows a flow diagram of the Laplacian approach, where subfigure (b1–b8 with simplified titles) shows 2D illustrations of the volume maps of subfigure (a). First, a skeleton based on the WM distance map (see Fig. 3b2) is used to reconstruct blurred sulcal regions (b1–b3). Next, the Laplace equation is solved in the GM area and a vector field  $N$  is generated (b3). This vector field allows the creation of streamlines that follow the vectors to each boundary to measure the distance (b4–b6). To avoid an underestimation due to sulcus reconstruction (b5), the CSF distance  $L(s_{CSF(v)})$  was corrected for changes from the sulcus reconstruction (Eq. (22)). The addition of both distance maps gives the cortical thickness map GMT that allows the creation of the percentage position map PP, which in turn is used to create the CS and map cortical thickness onto the surface.

a border. The following point,  $s_{i+1}$ , of  $s_i$  is estimated by using the Euler's method, or by adding the weighted normalized gradient  $N(s_i)$  to  $s_i$ :

$$s_{i+1} = s_i + hN_x(s_i) + hN_y(s_i) + hN_z(s_i). \quad (20)$$

The weight  $h$  describes the step size of the streamline calculation and was set to 0.1 mm as a compromise between speed and quality. For every GM voxel  $v$ , we calculate the streamline  $s_{WM}(v)$  starting at the position of  $v$  to the WM boundary and other streamline  $s_{CSF}(v)$  from  $v$  to the CSF boundary. To calculate  $s_{CSF}(v)$ , it is necessary to use the inverse gradient field. The length of a streamline  $L(s)$  can be found by summing the Euclidean distance of all points  $s_i$  to their successor  $s_{i+1}$ :

$$L(s) = \sum_{i=1}^{n-1} \sqrt{(s_{i+1,x} - s_{i,x})^2 + (s_{i+1,y} - s_{i,y})^2 + (s_{i+1,z} - s_{i,z})^2}. \quad (21)$$

We correct for errors introduced by the skeleton  $S$  using the volume difference between the uncorrected tissue segment  $SEG_{PF}$  and the corrected tissue segment  $SEG_{PFC}$ .

$$L_C(s) = L(s) + SEG_{PF}(s_{n,x}, s_{n,y}, s_{n,z}) - SEG_{PFC}(s_{n,x}, s_{n,y}, s_{n,z}). \quad (22)$$

The summation of the length of both streamlines  $s_{WM}(v)$  and  $s_{CSF}(v)$  gives the GM thickness at voxel  $v$  (Figs. 4b5 and b6). The RPM can also be calculated using the values for the lengths of  $s_{WM}(v)$  and  $s_{CSF}(v)$ , with all WM voxels set to one:

$$GMT(v) = L(s_{WM}(v)) + L_C(s_{CSF}(v)), \quad (23)$$

$$PP(v) = L_C(s_{CSF}(v)) / GMT(v) + (SEG_{PFC}(v) > 2.5). \quad (24)$$

(Figs. 4b7 and b8). Finally, the CS surface is generated at a resolution of 0.5 mm from the PP map and reduced to around 300,000 nodes

using standard Matlab functions. Each vertex of the mesh is assigned a thickness value via a linear interpolation of the closest GMT map values.

### Spherical phantoms

A variety of spherical phantoms were used for validation. For the standard gyral case, the spherical phantom consisted of a cortical GM ribbon around a WM sphere in the center of the tissue map (Fig. 5). To explore the ability to reconstruct blurred sulcal regions, a second spherical phantom was constructed such that it contained a cortical GM ribbon sandwiched in between two WM regions: the center sphere and an outer shell. Between the ribbon boundaries, a small gap allows testing of the influence of the presence of CSF. To simulate asymmetrical structures, the size of the second ribbon was defined as a ratio of the size of the first GM ribbon. To realize this phantom with PVE, a distance map SPD that measures the distance from the center of the volume at a resolution of  $1 \times 1 \times 1 \text{ mm}^3$  is used to create the tissue map TS:

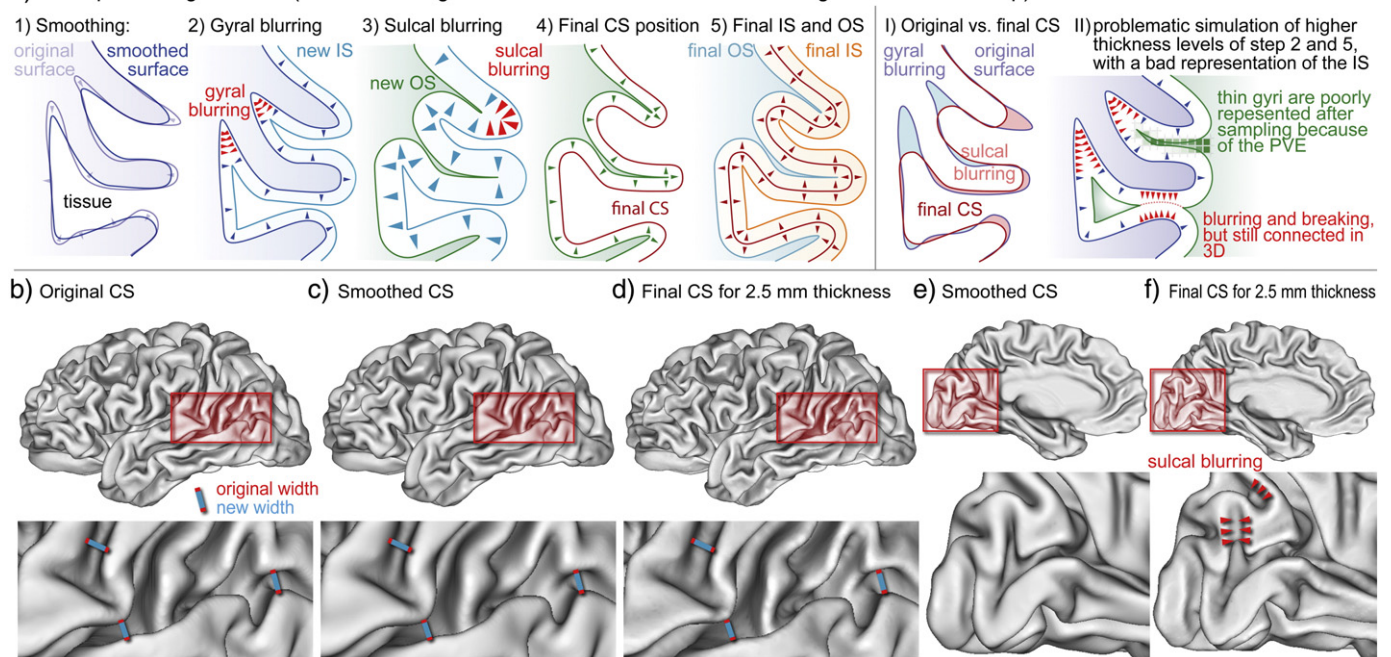
$$T_{PVE}(v, r) = \begin{cases} 1 & , \text{if } SPD(v) \leq (r - 0.5) \\ r + 0.5 - SPD(v) & , \text{if } SPD(v) > (r - 0.5) \ \& \ SPD(v) < (r + 0.5) \\ 0 & , \text{if } SPD(v) \geq (r + 0.5) \end{cases} \quad (25)$$

$$TS_{PVE}(v, r, t, sw, rsp) = \text{inner - WM - sphere} + \text{inner - GM - sphere} + \text{CSF - sphere} + \text{outer - GM - sphere} + \text{outer - WM - sphere} \\ = T_{PVE}(v, r) + T_{PVE}(v, r + t) + 1 \\ + (1 - T_{PVE}(v, r + t + sw)) + \\ (1 - T_{PVE}(v, r + t + sw + ((t/rsp) * (1 - rsp)))) \quad (26)$$

where  $v$  is voxel of TS,  $r$  gives the inner boundary radius,  $t$  describes the thickness,  $sw$  is the sulcus width, and  $rsp$  is the relative sulcus position. Thickness is only evaluated for the inner ribbon because for asymmetrical structure the outer ribbon has a different thickness and curvature.

Table 1 shows the values of each parameter to be tested. To test one parameter, all other parameters were fixed to standard values.

a) Brain phantom generation (with CSF/background on the left side and WM on the right hand of each step):



**Fig. 5.** Spherical phantom validation matrix: Two spherical phantom types – one for the gyral case (CGW) and one for the blurred sulcal case (WGW) – were used with different parameters for each method. The rows and columns are used to describe curvature (given by inner radius) and thickness values under varying conditions (see Table 1 and Fig. 7).

The range of values chosen for the parameters was based on anatomical and technical considerations.

### Brain phantoms

To ensure an equal thickness for the brain phantom, it is necessary to expand sulcal regions such that they are able to achieve full thickness without intersections. To accomplish this, a CS of a healthy adult test subject was generated with Caret (Van Essen et al., 2001) and manually corrected for geometrical and topological errors (Fig. 6b). Twenty iterations of weighted nearest neighbor surface-based smoothing (included in the Caret package) were used to remove high frequency structures that can lead to problems in later manipulation steps (Figs. 6c, a1). A graph-based distance measure  $D_{gb}$  is used to create a distance map that describes the distance with sub-voxel accuracy to a given iso-surface that was generated via Matlab iso-surface functions. The initial surface was linearly interpolated once to reduce missed measurements. This distance map allows finding the new inner boundary at half distance (Fig. 6a2). From this new inner boundary, we estimated the new outer boundary based on the distance map generated from the inner boundary. If a sulcus is too small to allow increased thickness without intersections, then it is blurred (Fig. 6a3). From this

new outer boundary, a new distance map allows the creation of the final central boundary (Fig. 6a4). The distance map BPD from the central boundary now allows the creation of a segment image with WM, GM, and CSF (Fig. 5a5) (for a resolution of  $0.5 \times 0.5 \times 0.5 \text{ mm}^3$ ):

$$TB_{PVE}(v, r) = \begin{cases} 3 & , \text{ if } BPD(v) \geq (-t/2 - 0.25) \\ -t/2 - 0.25 + BPD(v) & , \text{ if } BPD(v) < (-t/2 - 0.25) \ \& \ BPD(v) > (-t/2 + 0.25) \\ 2 & , \text{ if } BPD(v) \leq (-t/2 + 0.25) \ \& \ BPD(v) \geq (t/2 - 0.25) \\ t/2 + 0.25 - BPD(v) & , \text{ if } BPD(v) < (t/2 - 0.25) \ \& \ BPD(v) > (t/2 + 0.25) \\ 1 & , \text{ if } BPD(v) \leq (t/2 + 0.25) \end{cases} \quad (27)$$

The default parameters (2.5 mm thickness,  $1 \times 1 \times 1 \text{ mm}^3$  resolution, 0% noise) were modified individually, resulting in 14 thickness levels, 9 noise degrees, and 7 isotropic and 7 anisotropic grid resolutions. The dataset is available under <http://dbm.neuro.uni-jena.de/phantom/>.

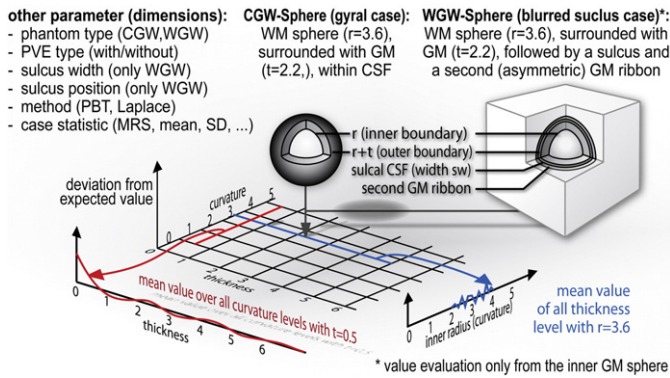
### Collins phantoms

To test different thickness levels on one surface and stability for images interferences, 6 BrainWeb T1-weighted phantom datasets (1-mm resolution) with 1%, 3%, 5%, 7%, 9% noise and 20% inhomogeneity

**Table 1**

Overview of parameters for the brain phantom test cases. For each test case, the anatomically expected range of each parameter was tested while all other parameters remained constant. The bracketed values give the number of test cases for each parameter. In most cases, only one default value was used. Because the cortex contains both blurred (CGW) and non-blurred (WGW) regions, both cases were tested. When testing sulcal width and position, more than one default value was necessary due to high variance in the results. For example, a symmetrical sulcus will produce better results than an asymmetric sulcus.

Parameter	Curvature	Thickness	PVE vs no PVE	V vs. S	Type	Sulcus width	rel. sulcus pos
Ranges	1.0:0.01:5.0 (401)	0.0:0.01:5.0 (501)	0 1 (2)	V S (2)	CGW WGW (2)	0.0:0.01:2.0 (200)	0.2:0.001:0.8 (601)
Defaults	2.5 (1)	2.5 (1)	1 (1)	S (1)	CGW WGW (2)	0.0:0.50:1.0 (3)	0.3:0.2:0.7 (3)



**Fig. 6.** Brain phantom generation: Subfigure (a) illustrates the generation process for the brain phantom, the difference between the original and final surface (a.1), and problems for higher thickness levels (a.11), whereas (b) to (f) show the changes from the individual surface to the brain phantom. A smoothed individual surface of a healthy adult (a.1) is transformed by distance operations to a surface that allows the creation of a  $t$ -mm thick cortical ribbon (a.5). This process removes high-frequency WM structures (a.2) and enlarges sulcal regions (a.3) to ensure an actual thickness level between 0.5 and 4.0 mm. Larger thicknesses destroy most of sulcal structures of a normally folded brain (a.11).

were compared to a dataset without noise and inhomogeneity (Collins et al., 1998).

**Real data**

The sample data set included 12 brain scans of the same healthy adult subject performed on two different 1.5 T Siemens Vision scanners within one year. Both scanners used 3D magnetization prepared gradient echo (MP-RAGE) T1-weighted sequences of 160 sagittal slices with voxel dimensions  $1 \times 1 \times 1$  mm and FOV = 256 mm. Scanner 1 parameters were TR/TE/FA = 11.4 ms/4.4 ms/15°, and Scanner 2 parameters were TR/TE/FA = 15 ms/5 ms/30°.

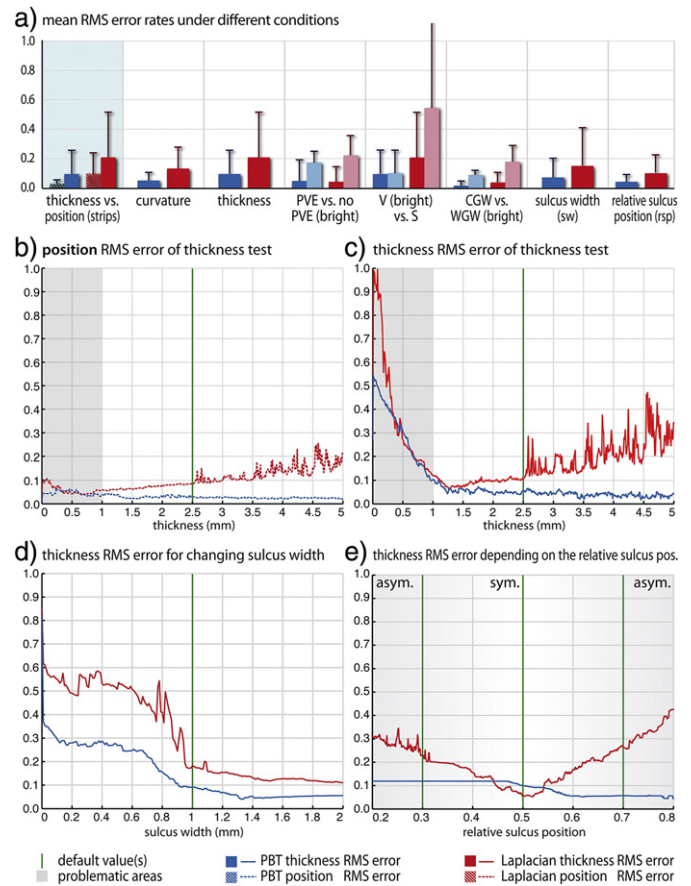
Each reconstructed surface of the 12 scans was compared to an average scan to estimate the surface reconstruction and thickness errors, similar to the analysis used for the Collins phantom. Ideally, all reconstructions should be identical, and they should produce identical thickness measurements.

**Results**

Four different test matrices were used to validate PBT; these results were then compared to the Laplacian approach and, wherever applicable, to FreeSurfer. The first test consisted of the set of spherical phantoms, which were used to test the approaches over a wide set of parameters under simple but precise conditions. The second test, consisting of the brain phantoms, was used to explore the performance of the approaches under the more realistic condition of a highly convoluted surface with equal thickness. For the third test, we used the Collins phantom with different noise levels, both to add more realism and to directly compare the results to the FreeSurfer software package. Finally, we used real MR data of one subject for a test–retest of all three methods.

**Spherical phantoms**

Over all test parameters, PBT shows better results than the Laplacian approach for both thickness estimation and surface generation (Fig. 7a). As expected, both methods have higher RMS error for thickness estimation than for surface generation, both produce better results with PVE, and both perform better for the simpler gyral case compared to the sulcal case. The voxel-based results of the Laplacian approach are much worse than after projection to the surface, whereas PBT produced equally accurate results due to the smoothness parameter of the projection.



**Fig. 7.** Spherical phantom: PBT results in lower RMS error for all test categories, compared to the Laplacian approach (a). Below sampling resolution, both methods show a predictable increase of thickness measurement error due to the sampling theorem (c), whereas the position error stays stable (b). Most errors happen for sulcal cases with low sulcus width (d) and higher asymmetries (e).

Compared to gyral regions, sulcal regions show higher RMS error, which is strongly related to the width of the sulcal gap and its relative position.

Predicted by the sampling theorem, both show a strong increase of RMS error below sampling resolution for thickness measurements, but not for surface generation (Figs. 7b and c).

Furthermore, the Laplacian approach had larger fluctuations of error across the test cases. Relatively small variations of the test parameters led to vastly different error values (Fig. 7c above 2.5 mm). This strong variation can only be found if the step size of the parameter is very small – around 0.01 mm. Especially, asymmetrical structures (Fig. 7d) and small sulcal gaps (Fig. 7e) vastly increase the RMS error of the Laplacian approach.

For the Laplacian approach, we were able to produce good results such as those published in the literature only for cases with relatively large CSF regions and low asymmetry, whereas PBT produced more exact and stable results over the full range of test parameters.

**Brain phantoms**

For the brain phantoms, if the two approaches are compared, the PBT method has much lower RMS error for the thickness measurements and similar RMS error for the surface position compared to the Laplacian method (Fig. 8). The errors occur mostly in sulcal regions where the sulcus reconstruction step cut strongly into the fundi of the sulci such that a complete correction was not possible (Fig. 8a). However, using a weaker sulcus reconstruction step or stronger corrections led to thickness overestimation, more defects, and greater RMS errors, thus it was

impossible to circumvent this problem. Generally, the largest errors occurred for anisotropic resolutions, thickness levels below the sampling resolution, and higher noise levels. It can be assumed that these factors would apply to any cortical data set, and thus should be considered before applying any cortical reconstruction method.

#### Collins phantom

The advantage of using an additional Collins phantom is that the two approaches described here (PBT and Laplacian) can be compared to a commonly used approach for both reconstructing cortical surfaces and measuring thickness, e.g., FreeSurfer. To summarize the findings, the PBT approach had comparable or lower RMS error compared to both the Laplacian and FreeSurfer approaches (Fig. 7, Supplementary Fig. A1). If the noise level is increased, all thickness measures also had increasing error. A two-sample unpaired *t*-test showed no significant differences of the RMS position error between PBT and Laplacian ( $t = -0.048$ ,  $df = 8$ ,  $p = 0.963$ ) and PBT and FreeSurfer ( $t = 1.348$ ,  $df = 8$ ,  $p = 0.215$ ). A significant difference in thickness between PBT and Laplacian was found ( $t = -2.95$ ,  $df = 8$ ,  $p = 0.019$ ), but not for PBT vs. FreeSurfer ( $t = -0.944$ ,  $df = 8$ ,  $p = 0.374$ ). Furthermore, the PBT method provides an advantage in terms of reduced numbers of topological defects (an average of 15.1 for PBT, compared to 28.2 for Laplacian and 18.5 for FreeSurfer). PBT had significantly fewer defects compared to the Laplacian approach ( $t = -8.656$ ,  $df = 10$ ,  $p < 0.001$ ), but not compared to FreeSurfer ( $t = -1.481$ ,  $df = 10$ ,  $p = 0.182$ ). The defects associated with the Laplacian and PBT approaches were mostly bridges between two gyri and were removed by the topology correction. These results were highly dependent upon the quality of the initial tissue segmentation, the implications of which are discussed more fully in the Discussion section (Fig. 9).

Inline supplementary Fig. A1 can be found online at <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroimage.2012.09.050>.

#### Twelve scans of one subject

As a final approach for quantifying the performance of three approaches (PBT, Laplacian, FreeSurfer), we analyzed twelve separate scans of a single brain, then compared the results to an averaged scan of the same brain. Since the elapsed time between scans was less than one year, cortical thickness should be unchanged. Again, the PBT approach provided some advantages over the other methods (Fig. 10, Supplementary Fig. A2). First, the PBT approach is comparable to or better than other approaches in terms of the RMS thickness measurement errors (Fig. 10c; PBT:  $0.39 \pm 0.02$  mm; Laplacian:  $0.64 \pm 0.02$  mm; FreeSurfer:  $0.53 \pm 0.05$  mm), and the RMS position error of the CS reconstructions was similar to the other two approaches (Fig. 10d; PBT:  $0.50 \pm 0.05$  mm; Laplacian:  $0.54 \pm 0.05$  mm; FreeSurfer:  $0.60 \pm 0.23$  mm). There was no significant difference in the RMS position error between PBT and the Laplacian approach ( $t = -1.922$ ,  $df = 22$ ,  $p = 0.067$ ) and PBT and FreeSurfer ( $t = -1.409$ ,  $df = 22$ ,  $p = 0.172$ ), whereas the difference of the RMS thickness error was significant ( $t = -8.177$ ,  $df = 22$ ,  $p < 0.001$ ). A major difference between the PBT and Laplacian approaches compared to FreeSurfer is a general underestimation of thickness in the motor cortex (Fig. 10b). Finally, the PBT approach produced far fewer topological defects per hemisphere compared to Laplacian ( $t = -6.036$ ,  $df = 24$ ,  $p < 0.001$ ) and FreeSurfer ( $t = -4.030$ ,  $df = 24$ ,  $p < 0.001$ ) (Fig. 10a; PBT: 21.5; Laplacian: 34.6; FreeSurfer: 54.6).

Inline supplementary Fig. A2 can be found online at <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroimage.2012.09.050>.

All calculations were done on an iMac 3.4 GHz Intel Core i7 with 8 GB RAM and Matlab 7.12. For both hemispheres with a resolution of 0.5 mm and with topology error correction, PBT needed around 20 min, whereas the Laplacian approach takes around 2 h. Although the FreeSurfer processing pipeline is structured differently than the

PBT and Laplacian approaches, rendering comparison difficult, an estimate of the time to perform cortical reconstruction and thickness measurement is several hours.<sup>6</sup>

## Discussion

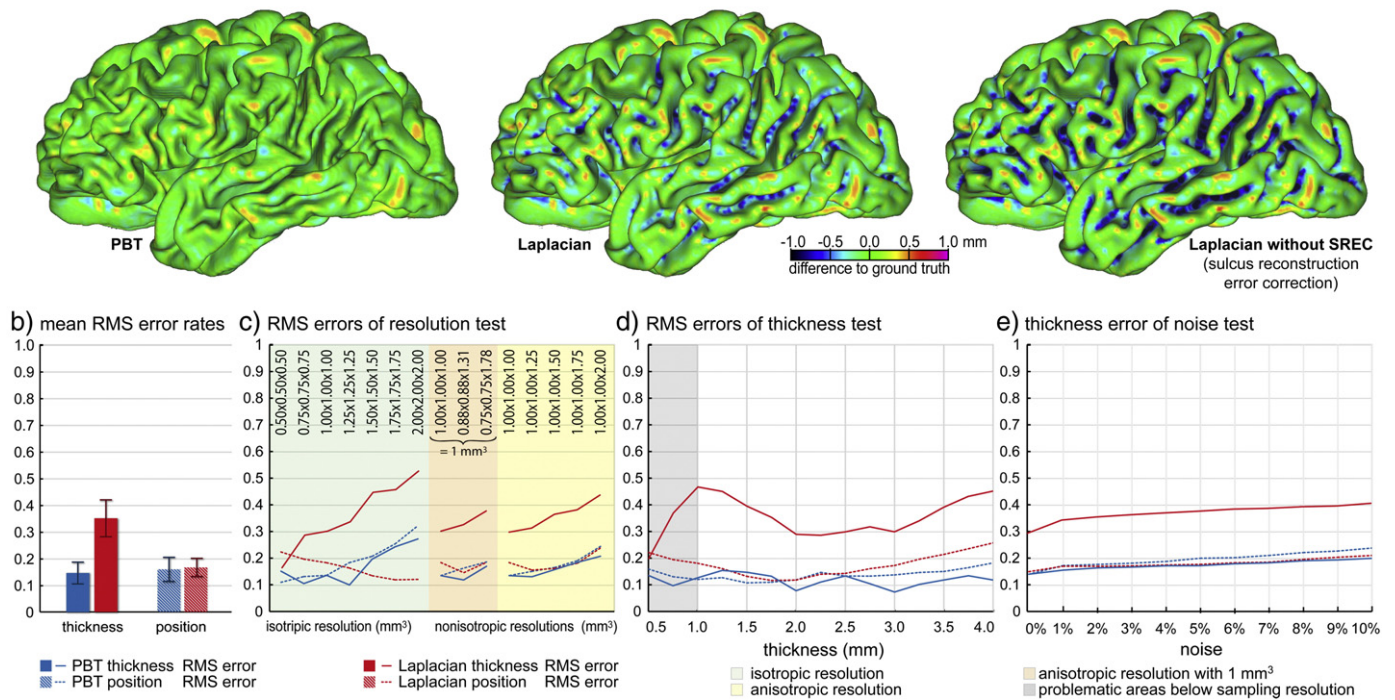
For nearly all test cases, PBT had much lower thickness and position errors than the Laplacian approach, because PBT uses an inherent model that detects sulci, whereas the Laplacian method requires an explicit sulcus reconstruction step that changes the tissue class of sulcal voxels and may lead to the introduction of additional errors, even if these tissue class changes are compensated for within the algorithm. The different tests of the spherical phantom clearly show that the strong errors of the Laplacian approach only happen in asymmetric sulcal regions, although both methods are based on the same Eikonal distance measure that accounts for the sulcal gap. Because the real cortex also contains asymmetrical structures, it is important that the thickness measure is able to accurately evaluate these asymmetries (Das et al., 2009; Fischl and Dale, 2000; Kim et al., 2005). In addition, the brain phantoms indicate errors on the fundi of the sulci for the Laplacian method, whereas the continuous model of PBT allows a stable estimation over the whole cortex.

The correct reconstruction of blurred sulci is still a challenging process, since the result depends strongly on the used method and its parameters (Acosta et al., 2008, 2009; Cardoso et al., 2011; Dale et al., 1999; Das et al., 2009; Han et al., 2004; Hutton et al., 2008; Kim et al., 2005; MacDonald et al., 2000; Scott and Thacker, 2005). The shown results of the different methods allow only a rough impression about the quality of the sulcus reconstruction step, by showing that the modeling of sulcal blurring leads to results that are closer to the simulated cortical thickness. Most differences in these methods are visible especially on the fundi of the sulci, which is where some approaches have thickness over- or underestimation. Although other authors, i.e. (Das et al., 2009; Hutton et al., 2008; Kim et al., 2005), illustrate the reconstruction of blurred regions for principle examples, this is the first paper that introduces a way to numerically validate an algorithm using not only simple cases with well-known parameters and without fundi, but also for highly convoluted surfaces with fundi.

Compared to surface-based approaches, PBT does not need extensive surface deformation or self-intersection tests, which are necessary for both FreeSurfer (Dale et al., 1999) and CLASP (Kim et al., 2005). In contrast to FreeSurfer, PBT is able to use tissue segmentation images produced using any segmentation approach, allowing a separate development of the segmentation algorithms and thus making this process more transparent. Furthermore, this allows the use of segmentation images for other imaging modalities such as T2, PD (Ashburner and Friston, 2005; Zhang et al., 2001), DTI (Liu et al., 2007), and other methods that take account of special contrast properties in disease states such as multiple sclerosis (Khayati et al., 2008; Wu et al., 2006), white matter hyper-intensities (Admiraal-Behloul et al., 2005; Gibson et al., 2010), or tumors (Kaus et al., 2001; Prastawa et al., 2004), or for other species (Andersen et al., 2002). As a result, the input of PBT and other segment-based methods depends strongly on the results of the segmentation. The tests with the spherical and brain phantoms were independent from the segmentation process, because the segmentation images were directly simulated, whereas the Collins phantom and the real dataset include a segmentation step. Evidence of the strong influence of the segmentation algorithm on results may be seen with the Collins phantom. Since the tissue boundaries are simulated, these phantoms included artificially precise tissue classification and resulted in much more similar thickness measurements for all methods than for the real data set (especially in the motor cortex).

<sup>6</sup> <https://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/fswiki/ReconAllRunTimes>



a) thickness measurement errors of PBT and the Laplacian approach to the ground truth (brain phantom with 2.5 mm, 1x1x1 mm<sup>3</sup>, 0% noise)

**Fig. 8.** Brain phantom: Subfigure (a) shows the resulting surfaces for a simulated thickness of 2.5 mm, with an isotropic resolution of  $1 \times 1 \times 1 \text{ mm}^3$  and no noise. PBT produced overall good results (left), whereas the Laplacian approach showed strong underestimation in sulcal regions due to the sulcus reconstruction step (right), even if sulcus error correction was used (middle). The Laplacian approach (b – red) produced much higher thickness RMS errors than PBT (b – blue). Low sample resolution, anisotropic resolutions, and noise may increase the RMS error for both thickness measurements as well as CS position (c–e).

Furthermore, PBT allows a direct voxel-based analysis, potentially in combination with other voxel-based data (Hutton et al., 2009), and it may also be used to measure the thickness of the WM and CSF [HBM2010]. The voxel-based thickness estimation of PBT and other methods allows the easy creation of the central surface, which has better properties than the WM or pial surface. Previous approaches generally reconstruct a surface at a tissue boundary, which is either the WM surface or the pial surface. In one sense, such a reconstruction makes sense, since the intensity gradient in these regions can be used to estimate the position of the surface. However, due to the PVE, the boundaries often contain voxels with more than one tissue class and thus render it impossible to determine the precise location of the surface within that voxel. In the approach suggested here, the effect of PVE is somewhat reduced, since the central surface is reconstructed simply at the 50% distance boundary between the GM/WM and GM/CSF boundaries. This effect is responsible for the constant RMS position error below the sampling resolution, whereas thickness errors grow much stronger, because the PVE and neighbor information can only code the exact position of one boundary. For instance, for the 1D case of a voxel  $v$  and its left and right neighbors  $v_l$  and  $v_r$ , where  $v = 2.25$ ,  $v_l = 2$ , and  $v_r = 3$ , the WM boundary is exactly described between  $v$  and  $v_r$ , but if  $v_l = 1$ , then there are two boundaries within  $v$  and it is unclear how much GM is within  $v$ . It is possible that there is only GM and WM in  $v$ , the WM boundary is at the same position, and the CSF boundary is exactly between  $v$  and  $v_l$ . But it is also possible that there is some CSF in  $v$ , and  $v$  contains three tissue classes and both boundaries. As a result, thickness RMS errors grow strongly for thickness levels below the sampling resolution.

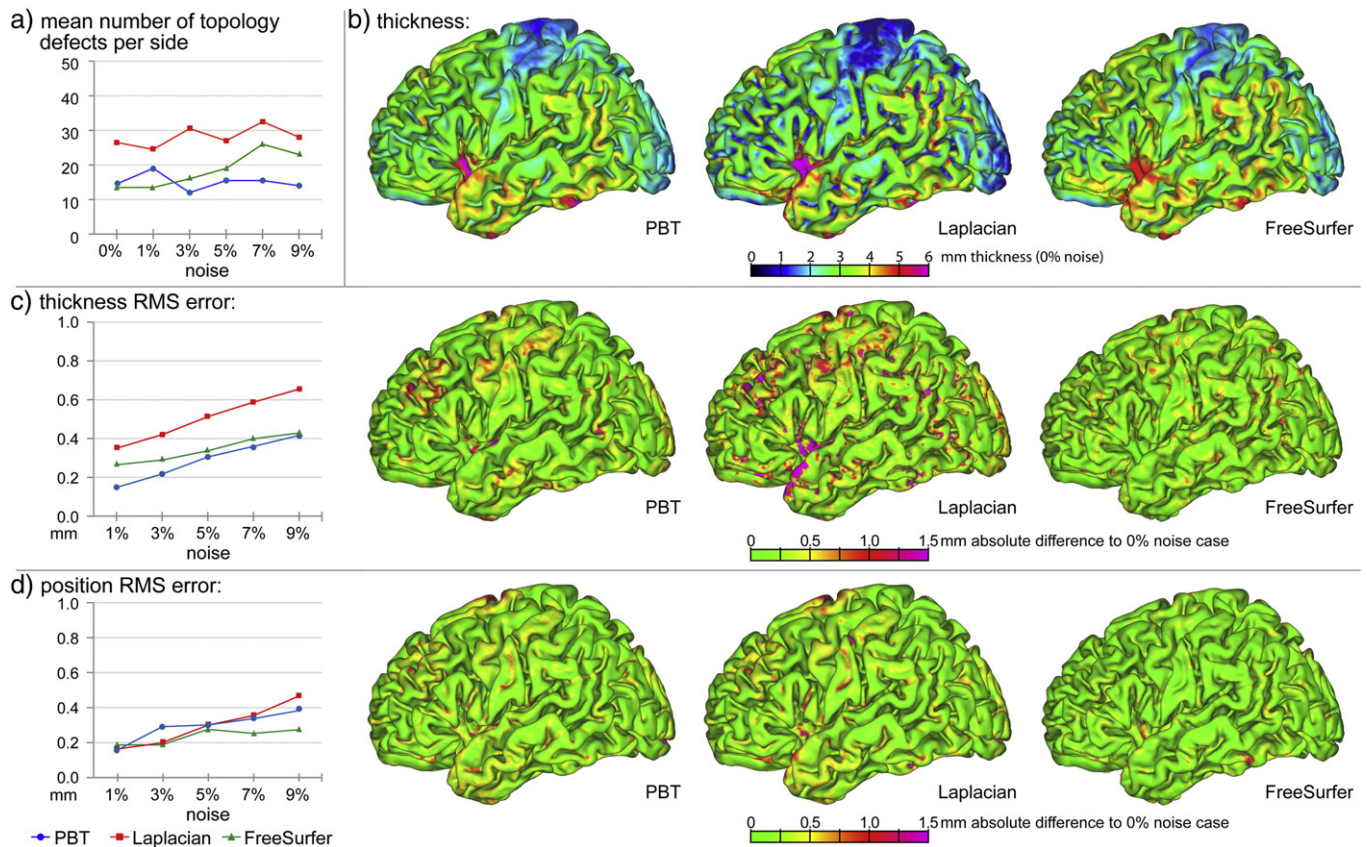
Independent of the chosen reconstruction method, the general structure of the CS lends advantages that do not exist in the other surface reconstructions. First, the CS has a lower “frequency” content, or fewer finely detailed regions, since it is the average of the WM structure with its strong gyri and the pial surface with its deep sulci. Due to this characteristic of the CS, it may have fewer topological defects and it tends to lose

less anatomical detail when smoothed. Since brain surfaces usually must be smoothed to remove stair artifacts and noise, the CS provides a distinct advantage over the other reconstructions. Secondly, another advantage of the CS is that it may be directly reconstructed from the data and thus leads to a more uniform distribution of vertices across the surface, which may be perturbed in a method that uses a deformation process to reconstruct a surface at a tissue boundary.

Before performing intersubject comparisons, the brain surface meshes must usually be free of topological defects, and there are several approaches available to retrospectively correct topological errors either in volume space or directly on the surface (Kriegeskorte and Goebel, 2001; Segonne et al., 2007; Shattuck and Leahy, 2001; Yotter et al., 2009, 2011). Despite the availability of these correction methods, it is desirable to minimize both the size and number of topological defects, since non-idealities in the correction step can often introduce errors. In this respect, the PBT approach is the best choice, since it produced the lowest number of defects, and the defects were also relatively small. Despite using the same segmentation images, the Laplacian approach resulted in a large number of defects, mostly due to overestimation of thickness in sulcal regions and thus the formation of bridges. A detailed discussion of the corrections of topology defects via spherical harmonics can be found in (Yotter et al., 2011).

#### Necessity of a full phantom test suite

Comparing different software packages is never easy, because there will always remain some differences in processing the data, i.e. the restriction of FreeSurfer to 1.0 mm resolution for all volumes whereas PBT and the Laplacian approach can also use higher resolutions (here 0.5 mm). Especially, the different segmentation routines limited the comparison between FreeSurfer and both other approaches. Furthermore, all methods based on different thickness definitions can also lead to slightly different results (Lerch and Evans, 2005; MacDonald et al., 2000).



**Fig. 9.** Collins phantom: Diagram (a) shows the mean number of defects per hemisphere for PBT (blue), Laplacian (red), and FreeSurfer (green). Subfigures (b–d) show the ground truth surface of the Collins phantom noise test for PBT (left surface), Laplacian (middle surface), and FreeSurfer (right surface), in which the color map codes the cortical thickness of the ground truth surface (b), the mean thickness RMS error of all noise levels compared to the ground truth surface (c), and the mean distance RMS error of all noise levels to the ground truth surface (d). A supplementary figure, including medial and lateral views of both hemispheres, is available online.

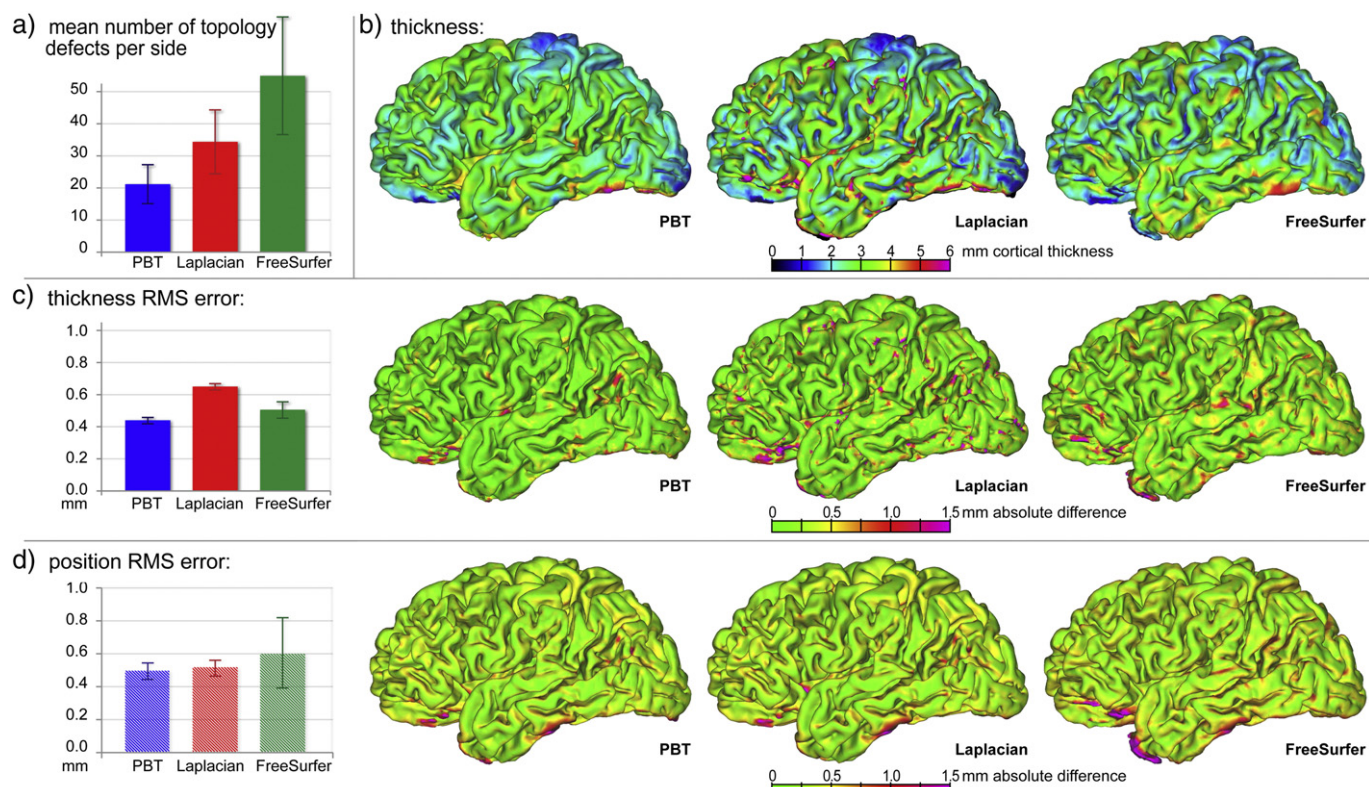
Because visual inspection of surfaces gives only subjective, badly reproducible, and often limited impressions of the reconstruction quality (Kabani et al., 2001; Xu et al., 1999), we developed a complete test suite containing several parameters that could be varied to fully characterize both surface reconstruction and thickness measurement approaches. Although previous approaches tested a small number of phantom objects (Acosta et al., 2009; Das et al., 2009; Miller et al., 2000), it is apparent from our results that it is necessary to test several parameters to gain information about an algorithm's performance, especially for special cases such as sulcal blurring. It could be further argued that simple geometrical objects provide only limited information about performance that cannot be extrapolated to cortical surfaces, thus it is appropriate to include pseudo-cortical surfaces with constant thickness over the whole cortex in the test suite. Unlike the previous methods (Liu et al., 2008), our cortical ribbon has an equal thickness and a more realistic structure. This constant thickness theoretically allows a direct comparison between different thickness measurement algorithms.

Using phantoms with equal thickness has the fundamental advantage that an equal ribbon allows theoretically similar thickness measurements, independent of the definition of the thickness measure. An illustration may clarify this point. Let  $t$  be the simulated thickness of a convoluted brain-like ribbon with equal thickness. First, for nearest-neighbor-based methods (i.e.  $T_{\text{near}}$  (MacDonald et al., 2000) for surface-based methods or nearest voxel for voxel-based methods), it is obvious that the nearest connection between both sides is given by the defined thickness  $t$ . Second, the  $T_{\text{normal}}$  (MacDonald et al., 2000) metric that measures the distance between

both sides of the ribbon via the surface normal will measure the same thickness  $t$ , because of the well-defined structure of this ribbon, i.e., both boundaries have the same curvature by definition. Third, the streamline of the Laplacian approach will be equal to the surface normal, because they depend on the vector field given by the Laplace filter, which in turn depends on the curvature of both boundaries that are equal by definition. Fourth, the  $T_{\text{link}}$  (MacDonald et al., 2000) metric is defined for surfaces with equal numbers of vertices. Here, one surface is the result of a deformation of the other surface. The deformation is mostly based upon a field given by the intensity and/or by the surface normal or another Laplace vector field (Kim et al., 2005). Because the intensity is equal within the ribbon, only the surface normal or the vector field can be used for the deformation. As a result, the deformation is similar to the streamlines of the Laplacian approach that are similar to the surface normal.

The PVE approximation of the phantom generation based on distance maps leads to errors that depend on the resolution, the intensity (given by the distance), and the angles of the voxel to the coordinate system. The highest possible error for a resolution of  $1 \times 1 \times 1 \text{ mm}^3$  happens for a diagonal voxel within the middle slice, and is, with a volume error below  $0.05 \text{ mm}^3$ , comparable to other approximation methods (Acosta et al., 2009) in which the object is rendered first to  $0.1 \times 0.1 \times 0.1 \text{ mm}^3$  and then down-sampled back to  $1 \times 1 \times 1 \text{ mm}^3$ . The advantage of using distance maps is the much lower memory demand and faster computation.

In the approach used here, segmentation images were directly simulated to avoid influences from the segmentation algorithm. However, it is possible to simulate a T1 image based on the tissue



**Fig. 10.** Real data: Diagram (a) show the mean number of defects per hemisphere for PBT (blue), Laplacian (red), and FreeSurfer (green). Shown in (b–d) are PBT (left column), Laplacian (middle column), and FreeSurfer (right column) surfaces with (b) cortical thickness calculated for the average surface, (c) mean thickness RMS error of all scans compared to the thickness of the average surface, and (d) mean distance RMS error of all scans to the average surface. Strong differences are visible in the thickness measurements for the motor cortex, which depended mostly on the segmentation algorithm (VBM8) and thus was similar for PBT and Laplacian, whereas FreeSurfer used internal routines. A supplementary figure, including medial and lateral views of both hemispheres, is available online.

maps (Aubert-Broche et al., 2006), which would be useful for testing other methodological approaches using this test suite.

## Conclusion

In this paper, we have presented a new method that allows for the simultaneous reconstruction of the CS and measurement of cortical thickness. Our PBT method is based on (probability) maps of a standard CSF–GM–WM tissue segmentation and has several advantages over the previous methods, such as direct estimation of the CS, comparable or lower errors, and fewer topological defects. We introduce a framework for thoroughly validating methods developed for surface reconstruction and thickness estimation, which quantifies the performance of the methods over a wide range of thickness levels and other parameters such as sampling resolution, noise, curvature, and PVE. The test framework explores performance both for the simple case of a sphere and also for nearly normal folded cortices with uniform thickness. Finally, we used real MR images from several scans of the same subject to compare both methods to FreeSurfer. The results indicate that the quality of our CS reconstructions and thickness estimations is comparable, and may be superior in certain respects, to other methods.

## Acknowledgments

This work was supported by the following grants: BMBF 01EV0709 and BMBF 01GW0740.

## References

Acosta, O., Bourgeat, P., Frripp, J., Bonner, E., Ourselin, S., Salvado, O., 2008. Automatic delineation of sulci and improved partial volume classification for accurate 3D

voxel-based cortical thickness estimation from MR. *Med. Image Comput. Comput. Assist. Interv.* 11, 253–261.

Acosta, O., Bourgeat, P., Zuluaga, M.A., Frripp, J., Salvado, O., Ourselin, S., 2009. Automated voxel-based 3D cortical thickness measurement in a combined Lagrangian–Eulerian PDE approach using partial volume maps. *Med. Image Anal.* 13, 730–743.

Admiraal-Behloul, F., van den Heuvel, D.M., Olofsen, H., van Osch, M.J., van der Grond, J., van Buchem, M.A., Reiber, J.H., 2005. Fully automatic segmentation of white matter hyperintensities in MR images of the elderly. *NeuroImage* 28, 607–617.

Andersen, A.H., Zhang, Z., Avison, M.J., Gash, D.M., 2002. Automated segmentation of multispectral brain MR images. *J. Neurosci. Methods* 122, 13–23.

Ashburner, J., Friston, K.J., 2005. Unified segmentation. *NeuroImage* 26, 839–851.

Aubert-Broche, B., Evans, A.C., Collins, L., 2006. A new improved version of the realistic digital brain phantom. *NeuroImage* 32, 138–145.

Bouix, S.S., Kaleem, 2000. Divergence-based medial surfaces: ECCV, 1, pp. 603–618.

Cardoso, M.J., Clarkson, M.J., Ridgway, G.R., Modat, M., Fox, N.C., Ourselin, S., 2011. LoAd: A locally adaptive cortical segmentation algorithm. *NeuroImage* 56 (3), 1386–1397. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroimage.2011.02.013> (Electronic publication ahead of print 2011 Feb 23) (Jun 1).

Collins, D.L., Zijdenbos, A.P., Kollokian, V., Sled, J.G., Kabani, N.J., Holmes, C.J., Evans, A.C., 1998. Design and construction of a realistic digital brain phantom. *IEEE Trans. Med. Imaging* 17, 463–468.

Coupe, P., Yger, P., Prima, S., Hellier, P., Kervrann, C., Barillot, C., 2008. An optimized blockwise nonlocal means denoising filter for 3-D magnetic resonance images. *IEEE Trans. Med. Imaging* 27, 425–441.

Cuadra, M.B., Cammoun, L., Butz, T., Cuisenaire, O., Thiran, J.P., 2005. Comparison and validation of tissue modelization and statistical classification methods in T1-weighted MR brain images. *IEEE Trans. Med. Imaging* 24, 1548–1565.

Dale, A.M., Fischl, B., Sereno, M.I., 1999. Cortical surface-based analysis. I. Segmentation and surface reconstruction. *NeuroImage* 9, 179–194.

Das, S.R., Avants, B.B., Grossman, M., Gee, J.C., 2009. Registration based cortical thickness measurement. *NeuroImage* 45, 867–879.

Eskildsen, S.F., Ostergaard, L.R., 2006. Active surface approach for extraction of the human cerebral cortex from MRI. *Med. Image Comput. Comput. Assist. Interv.* 9, 823–830.

Eskildsen, S.F., Ostergaard, L.R., 2007. Quantitative comparison of two cortical surface extraction methods using MRI phantoms. *Med. Image Comput. Comput. Assist. Interv.* 10, 409–416.

Fischl, B., Dale, A.M., 2000. Measuring the thickness of the human cerebral cortex from magnetic resonance images. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 97, 11050–11055.

Fischl, B., Sereno, M.I., Dale, A.M., 1999. Cortical surface-based analysis. II: inflation, flattening, and a surface-based coordinate system. *NeuroImage* 9, 195–207.

- Fjell, A.M., Walhovd, K.B., Reinvang, I., Lundervold, A., Salat, D., Quinn, B.T., Fischl, B., Dale, A.M., 2006. Selective increase of cortical thickness in high-performing elderly—structural indices of optimal cognitive aging. *NeuroImage* 29, 984–994.
- Gibson, E., Gao, F., Black, S.E., Lobaugh, N.J., 2010. Automatic segmentation of white matter hyperintensities in the elderly using FLAIR images at 3T. *J. Magn. Reson. Imaging* 31 (6), 1311–1322. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20512882> (Jun).
- Haidar, H., Soul, J.S., 2006. Measurement of cortical thickness in 3D brain MRI data: validation of the Laplacian method. *J. Neuroimaging* 16, 146–153.
- Han, X., Pham, D.L., Tosun, D., Rettmann, M.E., Xu, C., Prince, J.L., 2004. CRUISE: cortical reconstruction using implicit surface evolution. *NeuroImage* 23, 997–1012.
- Hofman, M.A., 1989. On the evolution and geometry of the brain in mammals. *Prog. Neurobiol.* 32, 137–158.
- Hutton, C., De Vita, E., Ashburner, J., Deichmann, R., Turner, R., 2008. Voxel-based cortical thickness measurements in MRI. *NeuroImage* 40, 1701–1710.
- Hutton, C., Draganski, B., Ashburner, J., Weiskopf, N., 2009. A comparison between voxel-based cortical thickness and voxel-based morphometry in normal aging. *NeuroImage* 48, 371–380.
- Jones, S.E., Buchbinder, B.R., Aharon, I., 2000. Three-dimensional mapping of cortical thickness using Laplace's equation. *Hum. Brain Mapp.* 11, 12–32.
- Kabani, N., Le Goualher, G., MacDonald, D., Evans, A.C., 2001. Measurement of cortical thickness using an automated 3-D algorithm: a validation study. *NeuroImage* 13, 375–380.
- Kaus, M.R., Warfield, S.K., Nabavi, A., Black, P.M., Jolesz, F.A., Kikinis, R., 2001. Automated segmentation of MR images of brain tumors. *Radiology* 218, 586–591.
- Khayati, R., Vafadust, M., Towhidkhal, F., Nabavi, M., 2008. Fully automatic segmentation of multiple sclerosis lesions in brain MR FLAIR images using adaptive mixtures method and Markov random field model. *Comput. Biol. Med.* 38, 379–390.
- Kim, J.S., Singh, V., Lee, J.K., Lerch, J., Ad-Dab'bagh, Y., MacDonald, D., Lee, J.M., Kim, S.I., Evans, A.C., 2005. Automated 3-D extraction and evaluation of the inner and outer cortical surfaces using a Laplacian map and partial volume effect classification. *NeuroImage* 27, 210–221.
- Kriegeskorte, N., Goebel, R., 2001. An efficient algorithm for topologically correct segmentation of the cortical sheet in anatomical mr volumes. *NeuroImage* 14, 329–346.
- Kuperberg, G.R., Broome, M.R., McGuire, P.K., David, A.S., Eddy, M., Ozawa, F., Goff, D., West, W.C., Williams, S.C., van der Kouw, A.J., Salat, D.H., Dale, A.M., Fischl, B., 2003. Regionally localized thinning of the cerebral cortex in schizophrenia. *Arch. Gen. Psychiatry* 60, 878–888.
- Lee, J., Lee, J.M., Kim, J.H., Kim, I.Y., Evans, A.C., Kim, S.I., 2006a. A novel quantitative validation of the cortical surface reconstruction algorithm using MRI phantom: issues on local geometric accuracy and cortical thickness. *Med. Image Comput. Comput. Assist. Interv. Int. Conf. Med. Image Comput. Comput. Assist. Interv.* 9, 183–190.
- Lee, J.K., Lee, J.M., Kim, J.S., Kim, I.Y., Evans, A.C., Kim, S.I., 2006b. A novel quantitative cross-validation of different cortical surface reconstruction algorithms using MRI phantom. *NeuroImage* 31, 572–584.
- Lerch, J.P., Evans, A.C., 2005. Cortical thickness analysis examined through power analysis and a population simulation. *NeuroImage* 24, 163–173.
- Liu, T., Li, H., Wong, K., Tarokh, A., Guo, L., Wong, S.T., 2007. Brain tissue segmentation based on DTI data. *NeuroImage* 38, 114–123.
- Liu, T., Nie, J., Tarokh, A., Guo, L., Wong, S.T., 2008. Reconstruction of central cortical surface from brain MRI images: method and application. *NeuroImage* 40, 991–1002.
- Lohmann, G., Preul, C., Hund-Georgiadis, M., 2003. Morphology-based cortical thickness estimation. *Inf. Process. Med. Imaging* 18, 89–100.
- Luders, E., Thompson, P.M., Narr, K.L., Toga, A.W., Jancke, L., Gaser, C., 2006. A curvature-based approach to estimate local gyrification on the cortical surface. *NeuroImage* 29, 1224–1230.
- MacDonald, D., Kabani, N., Avis, D., Evans, A.C., 2000. Automated 3-D extraction of inner and outer surfaces of cerebral cortex from MRI. *NeuroImage* 12, 340–356.
- Mietchen, D., Gaser, C., 2009. Computational morphometry for detecting changes in brain structure due to development, aging, learning, disease and evolution. *Front. Neuroinform.* 3, 25.
- Miller, M.I., Massie, A.B., Ratnanather, J.T., Botteron, K.N., Csernansky, J.G., 2000. Bayesian construction of geometrically based cortical thickness metrics. *NeuroImage* 12, 676–687.
- Prastawa, M., Bullitt, E., Ho, S., Gerig, G., 2004. A brain tumor segmentation framework based on outlier detection. *Med. Image Anal.* 8, 275–283.
- Rocha, K.R., Yezzi Jr., A.J., Prince, J.L., 2007. A hybrid Eulerian–Lagrangian approach for thickness, correspondence, and gridding of annular tissues. *IEEE Trans. Image Process.* 16, 636–648.
- Rodriguez-Carranza, C.E., Mukherjee, P., Vigneron, D., Barkovich, J., Studholme, C., 2008. A framework for in vivo quantification of regional brain folding in premature neonates. *NeuroImage* 41, 462–478.
- Rosas, H.D., Salat, D.H., Lee, S.Y., Zaleta, A.K., Pappu, V., Fischl, B., Greve, D., Hevelone, N., Hersch, S.M., 2008. Cerebral cortex and the clinical expression of Huntington's disease: complexity and heterogeneity. *Brain* 131, 1057–1068.
- Rosenfeld, A.P., John, L., 1966. Sequential operations in digital picture processing. *J. Assoc. Comput. Machinery* 13 (4), 471–494.
- Sailer, M., Fischl, B., Salat, D., Tempelmann, C., Schonfeld, M.A., Busa, E., Bodammer, N., Heinze, H.J., Dale, A., 2003. Focal thinning of the cerebral cortex in multiple sclerosis. *Brain* 126, 1734–1744.
- Schaer, M., Cuadra, M.B., Tamarit, L., Lazeyras, F., Eliez, S., Thiran, J.P., 2008. A surface-based approach to quantify local cortical gyrification. *IEEE Trans. Med. Imaging* 27, 161–170.
- Scott, M.L., Thacker, N.A., 2005. Robust tissue boundary detection for cerebral cortical thickness estimation. *Med. Image Comput. Comput. Assist. Interv. Int. Conf. Med. Image Comput. Comput. Assist. Interv.* 8, 878–885.
- Segonne, F., Pacheco, J., Fischl, B., 2007. Geometrically accurate topology-correction of cortical surfaces using nonseparating loops. *IEEE Trans. Med. Imaging* 26, 518–529.
- Shattuck, D.W., Leahy, R.M., 2001. Automated graph-based analysis and correction of cortical volume topology. *IEEE Trans. Med. Imaging* 20, 1167–1177.
- Sowell, E.R., Thompson, P.M., Leonard, C.M., Welcome, S.E., Kan, E., Toga, A.W., 2004. Longitudinal mapping of cortical thickness and brain growth in normal children. *J. Neurosci.* 24, 8223–8231.
- Sowell, E.R., Peterson, B.S., Kan, E., Woods, R.P., Yoshii, J., Bansal, R., Xu, D., Zhu, H., Thompson, P.M., Toga, A.W., 2007. Sex differences in cortical thickness mapped in 176 healthy individuals between 7 and 87 years of age. *Cereb. Cortex* 17, 1550–1560.
- Thompson, P.M., Hayashi, K.M., Sowell, E.R., Gogtay, N., Giedd, J.N., Rapoport, J.L., de Zubicaray, G.I., Janke, A.L., Rose, S.E., Semple, J., Doddrell, D.M., Wang, Y., van Erp, T.G., Cannon, T.D., Toga, A.W., 2004. Mapping cortical change in Alzheimer's disease, brain development, and schizophrenia. *NeuroImage* 23 (Suppl. 1), S2–S18.
- Tohka, J., Zijdenbos, A., Evans, A., 2004. Fast and robust parameter estimation for statistical partial volume models in brain MRI. *NeuroImage* 23, 84–97.
- Toro, R., Perron, M., Pike, B., Richer, L., Veillette, S., Pausova, Z., Paus, T., 2008. Brain size and folding of the human cerebral cortex. *Cereb. Cortex* 18 (10), 2352–2357. <http://cercor.oxfordjournals.org/content/18/10/2352.short>.
- Tosun, D., Rettmann, M.E., Han, X., Tao, X., Xu, C., Resnick, S.M., Pham, D.L., Prince, J.L., 2004. Cortical surface segmentation and mapping. *NeuroImage* 23 (Suppl. 1), S108–S118.
- Van Essen, D.C., Drury, H.A., 1997. Structural and functional analyses of human cerebral cortex using a surface-based atlas. *J. Neurosci.* 17, 7079–7102.
- Van Essen, D.C., Drury, H.A., Dickson, J., Harwell, J., Hanlon, D., Anderson, C.H., 2001. An integrated software suite for surface-based analyses of cerebral cortex. *J. Am. Med. Inform. Assoc.* 8, 443–459.
- Wu, Y., Warfield, S.K., Tan, I.L., Wells III, W.M., Meier, D.S., van Schijndel, R.A., Barkhof, F., Guttman, C.R., 2006. Automated segmentation of multiple sclerosis lesion subtypes with multichannel MRI. *NeuroImage* 32, 1205–1215.
- Xu, C., Pham, D.L., Rettmann, M.E., Yu, D.N., Prince, J.L., 1999. Reconstruction of the human cerebral cortex from magnetic resonance images. *IEEE Trans. Med. Imaging* 18, 467–480.
- Yezzi Jr., A.J., Prince, J.L., 2003. An Eulerian PDE approach for computing tissue thickness. *IEEE Trans. Med. Imaging* 22, 1332–1339.
- Yotter, R.A., Dahnke, R., Gaser, C., 2009. Topological correction of brain surface meshes using spherical harmonics. *Med. Image Comput. Comput. Assist. Interv.* 12, 125–132.
- Yotter, R.A., Dahnke, R., Gaser, C., 2011. Topological Correction of Brain Surface Meshes Using Spherical Harmonics. *Hum. Brain Mapp.* 32 (7), 1109–1124. <http://dx.doi.org/10.1002/hbm.21095> (Electronic publication ahead of print 2010 Jul 27) (Jul).
- Zeng, X., Staib, L.H., Schultz, R.T., Duncan, J.S., 1999. Segmentation and measurement of the cortex from 3-D MR images using coupled-surfaces propagation. *IEEE Trans. Med. Imaging* 18, 927–937.
- Zhang, K., Sejnowski, T.J., 2000. A universal scaling law between gray matter and white matter of cerebral cortex. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 97, 5621–5626.
- Zhang, Y., Brady, M., Smith, S., 2001. Segmentation of brain MR images through a hidden Markov random field model and the expectation-maximization algorithm. *IEEE Trans. Med. Imaging* 20, 45–57.

Das Buchkaptitel ([Dahnke u. Gaser, 2018](#)) beschäftigt sich mit der Oberflächenrekonstruktion des Gehirns und den Möglichkeiten morphometrische Eigenschaften durch mannigfaltige Metriken zu erfassen, um damit die evolutionären und individuellen Veränderungen des Gehirns beschreiben zu können.

## 1.4 Surface and Shape Analysis

Robert Dahnke and Christian Gaser

### Abstract

During evolution, the brain becomes more and more complex. With increasing volume, the surface area expands to a disproportionately greater extent through the development of a species-specific but individual folding pattern. As shaping of the brain is virtually complete in early development, this permits the adult brain to be the subject of shape analysis to investigate its development. Other surface properties such as thickness alter significantly over the entire lifetime and in diseases, and reflect the current state of the brain. This chapter offers an introduction to individual development theories and models, surface reconstruction techniques, and shape measures to describe surfaces properties.

Key words: surface, shape, measures, folding, gyrification, MRI, brain, thickness, curvature, development, aging, evolution, morphometry, structure

### 1. The mammalian brain

The beginning of systematic studies of the human brain in the 19th century raised questions about the link between anatomical structure and its function and how obvious folding affects its abilities<sup>1-9</sup>. During evolution and development, the enlargement of the brain coincides with increased and more individual folding that comprises a non-linear enlargement of surface area that correlates with increased intellectual capabilities<sup>6-9</sup>. The individual shape of the brain, especially for larger species, requires nonlinear registration techniques to compare different brain structures<sup>10-12</sup>. Besides highly individual pattern folding, population- and disease-specific pattern have been found that are the product of early development<sup>8,9,13-15</sup>.

The brain is arranged in two major classes of tissue, gray matter (GM) and white matter (WM), which are surrounded by cerebrospinal fluid (CSF) and packed within the skull (Figure 1A). The GM can be seen as the processing region with a large number of neurons that are connected by myelinated dendrites that form WM fiber tracts and allow high-speed connection between different regions. In contrast, CSF serves as a physical buffer that allows geometrical changes in brain development and aging. The surface area of the cortex, a strong folded ribbon of GM that surrounds the WM, is particularly increased during both individual and evolutionary development<sup>5-9,14</sup> (Figure 1B and 1C). The cortex can be described as an organized surface whose folding allows a large surface to fit compactly within the cranium<sup>7,13,16-18</sup>. The gyrification process that creates outward (gyri) and inward (sulci) folding during embryogenesis is still under discussion<sup>9,14,15,18,19</sup>. The closer connectivity within the gyri and the obvious similarities in the folding pattern of smaller species and major structures led to the expectation that the gyri process related things<sup>8,13,18</sup>. The cortex of the cerebrum (neocortex) is organized into six layers with regional variation in thickness and different functional processing. Its structure further depends on the local folding and compensate for the number of layer specific neurons, where imaginary cortical units contain the same amount of neurons per layer<sup>1,5,13,20</sup> (GM blocks A, B, C in Figure 2B). I.e., a cortical unit on top of a gyrus has a larger outer and smaller inner surface area with thicker inner and thinner outer layer (region C in Figure 2C), whereas a cortical unit on the bottom of a sulcus has a smaller outer and larger inner surface area with thicker outer and thinner inner layer (region B in Figure 2C). It can

therefore be expected that local folding only has a limited influence on function and can be seen as a simple product of energy-minimizing processes related to brain growth<sup>14,15,19,21</sup>.

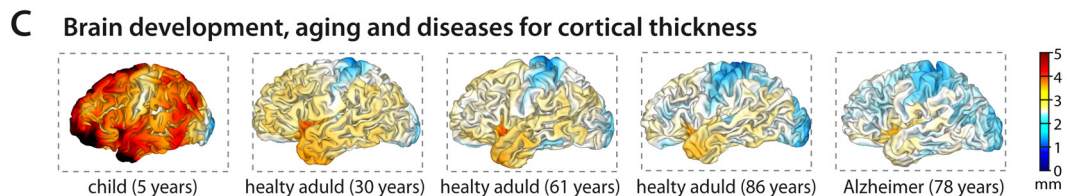
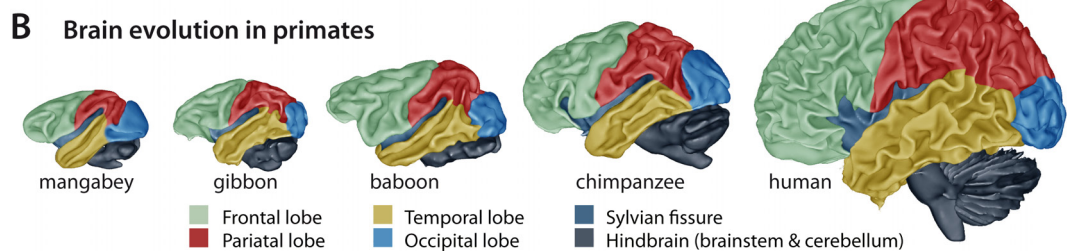
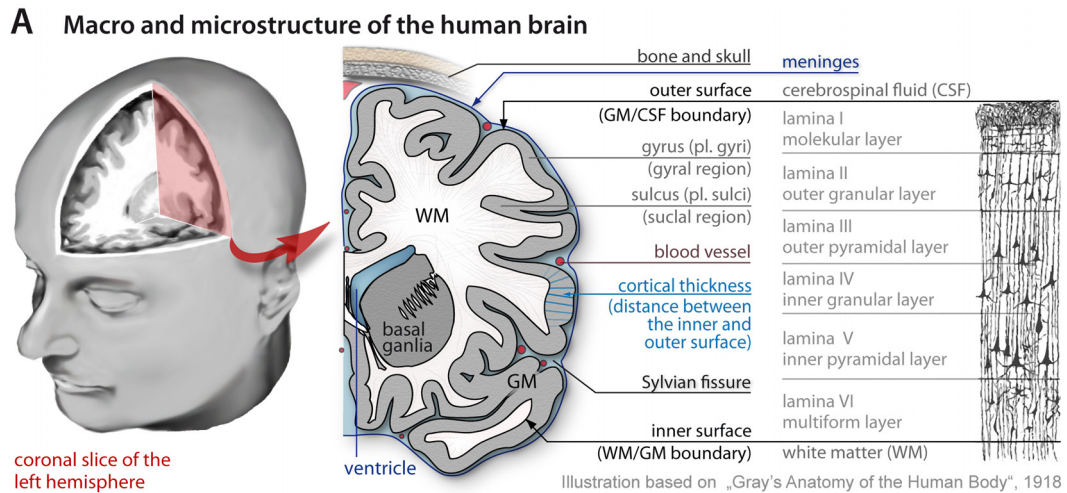


Figure 1: The human cerebrum (A) is a highly folded structure that can be macroscopically described as a ribbon of gray matter (GM) that surrounds a core of white matter (WM). This GM ribbon (neocortex) is around 2 to 4 mm thick and organized into six regions- and function-specific layers that contain different types of neurons and can be simply described as a processing region, whereas the WM is a high-speed connection between different brain regions. With increasing size, the brain evolves in a species-specific folding pattern (B) with increased individual influences (C) that occur early during an individual’s development and stay relatively constant over an individual’s lifetime, whereas other parameters such as thickness change significantly during development and aging (C).

Magnetic resonance imaging (MRI) and automatic preprocessing techniques allow *in vivo* analysis of the macroscopic brain structure in the field of computational morphometry of even large cohorts<sup>10,22</sup>. Early regional manual measures were extended to automatic whole brain techniques such as voxel-based (VBM)<sup>10</sup>, region-based (RBM)<sup>23-25</sup>, deformation-based (DBM)<sup>26</sup>, and surface-based morphometry (SBM)<sup>12,22,23,27</sup> that allow the detection of even subtle changes in the brain structure. In the last decade, the volume of the GM in particular as well as the cortical thickness has become an important biomarker for development<sup>28</sup>, aging<sup>29,30</sup>, plasticity<sup>31</sup>, and a number of different diseases<sup>32</sup>. At this point, SBM allows essential

improvements compared to VBM or DBM by (i) additional measures that describe the shape of the brain<sup>18,33,34</sup>, (ii) dissection of GM volume into thickness and area<sup>35</sup>, (iii) improved registration and partitioning (region alignment)<sup>36</sup>, (iv) correct anatomical smoothing<sup>32,37,38</sup>, (v) mathematical shape modeling<sup>14,15,18,21,39</sup>, and (vi) combining different MRI modalities such as functional imaging (fMRI) that focuses on task-specific activation of cortical areas<sup>38</sup>, diffusion imaging (dMRI) to analyze WM fiber tracts<sup>40</sup>, and structural weightings such as T1, T2, PD, and quantitative imaging (qMRI)<sup>41</sup> to analyze tissue-specific properties such as myelination<sup>42</sup>, WM hyperintensities or lesions in multiple-sclerosis<sup>43</sup>. Although VBM is very sensitive to subtle GM changes in brain plasticity, it lacks the function to describe complex folding pattern and its development, whereas DBM partially covers folding differences as well as volume changes that impede analysis. RBM on the other hand allows the combination of different techniques but depends on the atlas maps.

Prior to the technical description of surface reconstruction, modification, and measures, a small introduction to brain development, its underlying biomechanical processes, and modeling will be described here. For a detailed introduction, see [chapter 2.2 \(development\)](#) and [chapter 2.3 \(normal aging\)](#).

## 2. Brain development, plasticity, and aging

It is expected that brain folding follows the same biomechanical rules in all mammals, but the process itself is still undergoing significant research<sup>6,8,9,14,19,44</sup>. The development of the cerebrum undergoes three major periods: (i) the ballooning stage, (ii) the gyrification phase, and (iii) a subsequent scaling in childhood and adolescence. Further changes in the healthy adult brain are recognized as plasticity (short-time) and aging (long-time). The early ballooning phase is relatively similar between species including an enlargement by radial and tangential tissue growth (Figure 2), whereas gyrification is species-specific and shows higher tangential than radial growth that causes folding with more individual patterns in larger brains<sup>8,9,14</sup>.

### Phase I: ballooning

The ballooning phase from human gestation week (HW) 0 to 15 is described by an intensive radial enlargement of the ventricle that compensates the simultaneous tangential growth of the intermediate zone and increases the brain surface without significant folding, where only the longitudinal and Sylvian fissures become prominent by bending<sup>a</sup>. In HW 5 to 20, neurons are generated in the ventricular zone and migrate to the skull, where they create the structure of the cortical layer. At this time, the cortex shows a radial dMRI pattern, indicating low connectivity within the cortex<sup>9,14,44</sup>, with the first large fiber tracts becoming visible in the WM<sup>40</sup>.

### Phase II: gyrification

After ballooning and layer building, the neurons in the cortex start forming connections and the radial dMRI pattern gets lost<sup>40</sup>. Without intensive ventricular enlargement, the tangential growth becomes prominent and causes buckling<sup>b</sup>. Gyrification starts with major structures such as the central sulcus<sup>14</sup>. External forces due to limitations of the skull and

---

<sup>a</sup> bending = forces **below** the developing cortex ([in the WM](#))

<sup>b</sup> buckling = forces **within** the developing cortex ([in the GM](#))



meninges were found to have minor effects <sup>2,9,14,15,19</sup>, and it is presumed that gyrification depends on internal forces of WM connectivity (the axial tension theory <sup>13</sup>) or tangential growth of the GM (the buckling theory) <sup>3,7</sup>. Recent experimental and computational growth models <sup>15,18,19,39</sup> have shown promising results to explain the natural folding as an energy-minimizing process of surface expansion that relies on the stiffness of the inner core, the growing-rate, and local thickness, where thinner regions and faster growing rates increase folding and stiffer cores trigger more complex structures <sup>15,19,39</sup>. As far as the cortex, it has a lower limit of thickness of about 0.4 mm <sup>6</sup>, gyrification generally only occurring for brains larger than 3 cm (about 10 cm<sup>3</sup>).

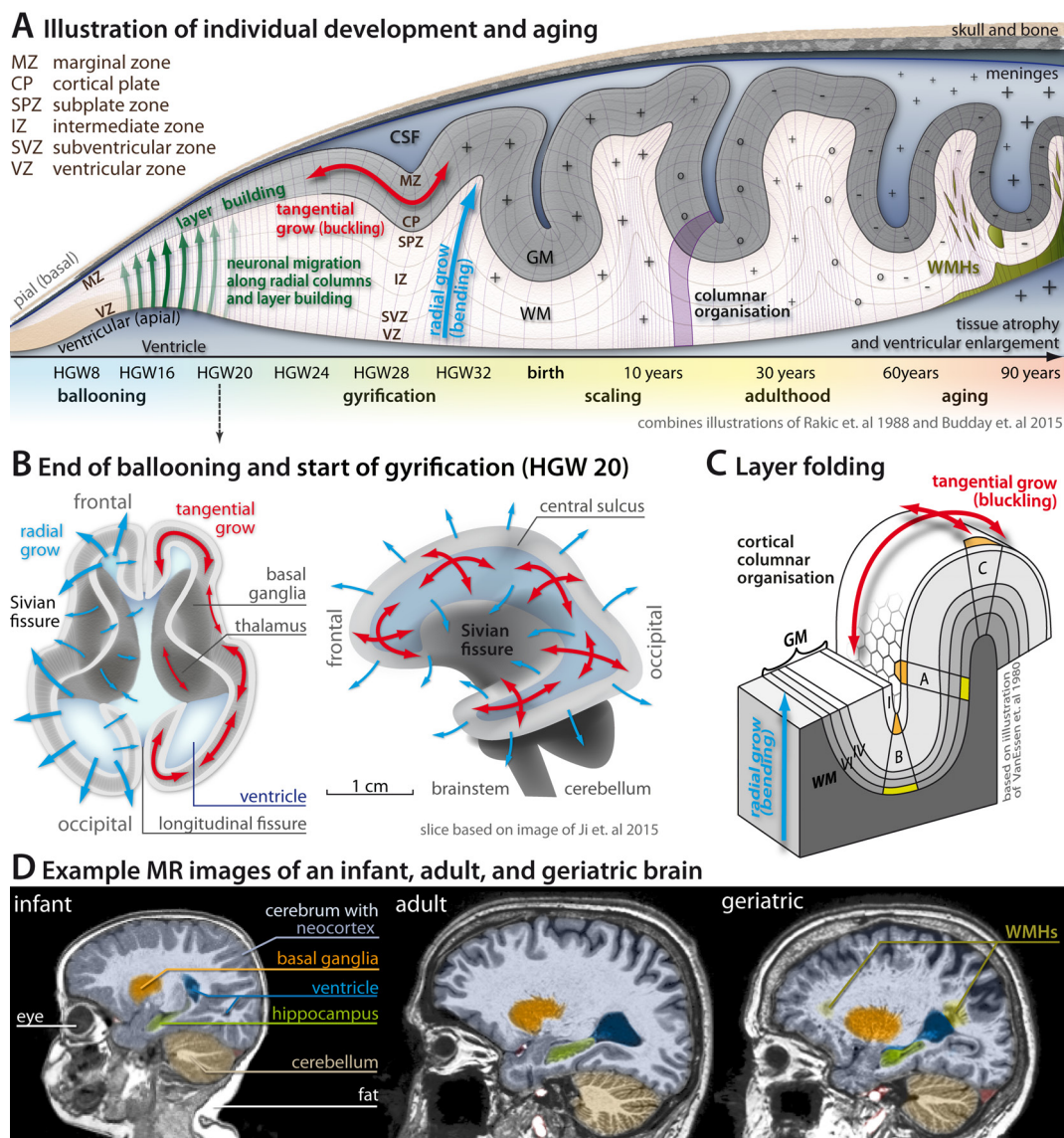


Figure 2: An illustration of human brain development and aging (A). It is initiated with the ballooning phase that strongly increases the area of the ventricular zone by both radial and tangential growth, where neuroepithelial cells are generated by cell division and migrate to the marginal zone forming a columnar migration and cortical layer pattern <sup>1,5,45</sup>. The ongoing migration and initiation of the cortical connection increase the tangential growth by about HGW 20 (B) and gyrfication shapes major structures such as the central sulcus. Because the Sylvian fissure lies hidden behind the subcortical structures, such as the basal ganglia and the thalamus, it profits less from neuronal migration and is finally overgrown by the surrounding brain regions (B). In humans, gyrfication has nearly finished

around birth and radial and tangential growth is balanced again, leading to a scaling of brain size with tissue growth and surface area enlargement (A). Over an individual's lifetime, the WM keeps growing up to the age of around 40 years, whereas the cortex shrinks slightly every year. In aging, the WM also shrinks and shows tissue degeneration that appears in MRIs as WM hyperintensities (WMHs) with GM-like intensities. Overall, the tissue atrophy is accompanied by an enlargement of the ventricle, that helps to keep the shape of the brain relatively constant. The local folding (bending and buckling) compresses and stretches the cortical layers shown in (C) by keeping the volumes of each layer of the imaginary cortical columnar units A, B, and C relatively similar and facilitates the increasing individual local folding pattern in higher species<sup>1,5,45</sup>. For comparison colorized real MR slices are shown in subfigure D.

### Phase III: further scaling

The folding is nearly completed around birth in humans<sup>46</sup> and both tangential and radial growth is balanced again<sup>47</sup>, whereas gyrification starts after birth in other species such as ferrets<sup>19</sup>.

### Adulthood and aging

Over an individual's lifetime, the cortex shrinks slowly every year, whereas the WM continues to grow up to the age of around 40 years. The WM can show further degeneration as evidenced by MRI as WM hyperintensity with GM-like intensities in aging, as well as in diseases such as multiple sclerosis. Beside the global trend of tissue atrophy, brain plasticity allows an increase in local tissue volume. For elderly and people with neurodegenerative diseases such as Alzheimer's disease, accelerated tissue atrophy was reported<sup>30</sup>. Overall, tissue atrophy accompanies an enlargement of the ventricle and sulcal CSF that keeps the brain in a general shape within the skull.

### Interim conclusion

Finally, we can conclude that the gyrification of the cortex in most mammals occurs most significantly during the second and third trimester of pregnancy most likely by local tangential growth of GM tissue after initial lamination at the end of the first trimester. As far as the fact that the folding pattern stays relatively constant over an individual's lifetime, it is expected to be possible to understand developmental processes and diseases even in the adult brain. For further information about development and aging, refer to [chapter 2.2 \(development\)](#) and [chapter 2.3 \(normal aging\)](#).

## 3. Folding theories and models

Folding processes can be found in most biological structures that require area enlargement, and it was shown that brain folding is also driven by biomechanical concepts that can be described by mathematical models<sup>3,6,15,19</sup>. It is assumed that the surface structure is driven by the organization of processing<sup>13,18,48</sup>, that it is similar in mammals<sup>6,8,9,19</sup>, and that folding abnormality such as lissencephaly or polygyria can help to understand the gyrification process<sup>3,13,14,19</sup>. A summary of mammal brain evolutionary and abstract brain structure modeling is presented by Hofman<sup>6</sup>, whereas a good introduction of up-to-date folding models can be found in previous reports<sup>8,9,19</sup>. There are two major types of gyrification theories: (i) the axonal tension theorem and (ii) the active growth models.

The axonal tension model <sup>13</sup> is based on the idea that neurological processing is more strongly correlated to gyri than sulci and that both sides of a gyrus are strongly connected by fibers that trigger the folding process to minimize connectivity costs. Although this theory looks elegant and has garnered support <sup>17</sup>, it has four major drawbacks: (i) the predicted radial connections have not been observed macroscopically <sup>19</sup>, rather in diffusion images <sup>49</sup>, where most fibers run in radial direction, rather between the opposing sides of gyri, (ii) the predicted tension has not been observed in macroscopic cuts <sup>21</sup>, (iii) perforation of the WM after neuronal migration and before the onset of gyrification did not lead to less folding <sup>2</sup>, and finally (iv) mathematical folding models without the simulation of axonal fiber tensions <sup>15,18</sup> have proved to be successful.

In active growth models, cortical folding is just a side product of cortical enlargement and external and internal constraints <sup>3,7,9,15,18,19,39</sup>. In recent years, different computational folding models were introduced with varying combinations of radial and tangential growth <sup>14,15,18,21,39,49</sup>, thickness <sup>39</sup>, stiffness <sup>19,39</sup>, growing speed <sup>19</sup>, and external constraints such as the skull or meninges <sup>9,49</sup>.

The work of Tallinen <sup>15</sup> was especially noteworthy and he investigated the development of specific folding patterns depending on WM stiffness, GM thickness, and the growing speed that allowed the creation of a naturally 3D folding pattern. It is further supported by the continuous work of the groups of Budday <sup>14,39</sup>, Bayly <sup>19</sup>, Toro <sup>18</sup>, and Nie <sup>49</sup>. The idea of folding prediction based on real MRIs that allows validation by longitudinal studies in neonates is also remarkable <sup>49</sup>.

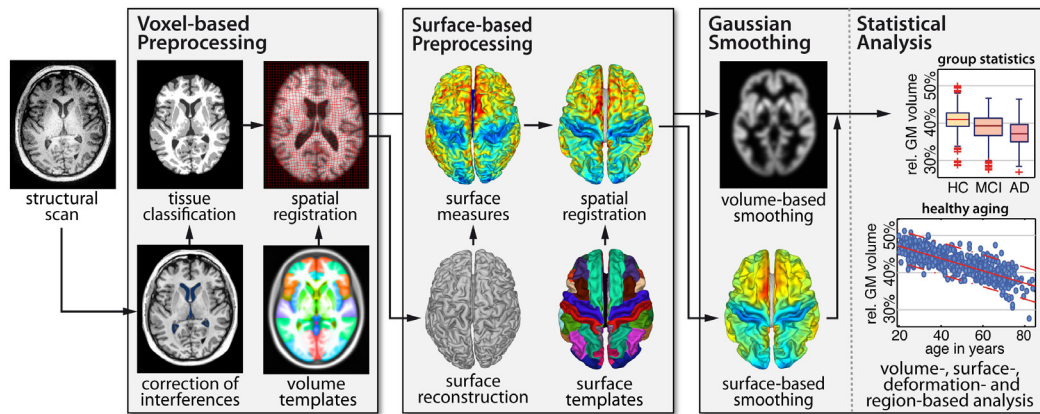
## 4. Surface creation

The development of the brain as an organized surface has clearly outlined the potential of surface-based analysis, leading to the development of several software packages for automatic surface reconstruction and analysis of MRIs. Surface meshes are graph structures that describe a shape by a set of vertices  $V$  and faces  $F$  that connect the vertices.  $V$  is a  $n_v \times 3$  vector of the  $xyz$ -coordinates of each point, whereas  $F$  describes the triangles by a  $n_f \times 3$  vector of vertex-indices (Figure 3):

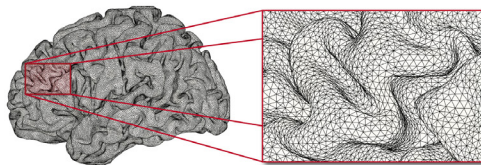
$$S = [V, F]. \quad (1.1)$$

Individual meshes can be generated on a regular volume grid by marching cubes or isosurface algorithms that generally require further pre- and post-processing. Surface measures are stored as vertex or face-wise vectors  $C$  that can be visualized as surface textures and analyzed similarly to VBM. Validation of surface reconstruction and measures is typically part of the method proposal and often includes simulated <sup>50,51</sup>, scan-rescan <sup>51</sup>, expert-classification <sup>36</sup>, or large-scale datasets <sup>52</sup>. The quality of the generated meshes and measures depends on the method used <sup>27</sup>, the reconstructed structure and region <sup>11,20</sup>, as well as the quality of the input data <sup>47,53</sup>. In general, structural data that is suitable for VBM analysis also allows an adequate SBM analysis. The generation and analysis of surface measures will be part of sections [5](#) and [6](#), as the focus in this chapter is on mesh generation, modification, and mapping. Surfaces are usually generated using volumetric scans and require three major processing steps: (i) voxel-based preprocessing, (ii) the generation and optimization of individual meshes, and (iii) the registration to common templates (Figure 3A).

## A Structural preprocessing and analysis



## B Individual surface mesh



## C Volume vs. surface-based smoothing

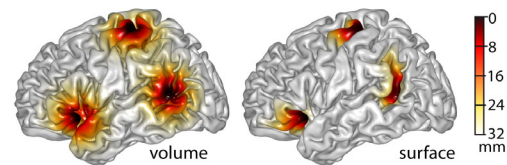


Figure 3: The preprocessing of structural MRIs often contains a voxel-based part that classifies the tissues and registers each brain to a template (A). The processed images support the reconstruction of surfaces that facilitates further surface-based measures. Similar to the voxel-based processing, a registration to a template mesh is required. For the final analysis, the VBM, DBM, and SBM data are smoothed to reduce individual variance and guarantee Gaussian distribution for statistical testing or average region-wise RBM analysis. (B) Surface meshes consist of vertices that are connected by faces and include multiple surface measures. (C) Smoothing on the surfaces is closer to the anatomical structure of the cortex and can improve analysis, especially in regions with deep folds<sup>32,37</sup>.

### 4.1. Voxel-based preprocessing

The voxel-based preprocessing is required to estimate mappings between individual and common brain templates (registration, see chapter 1.1), to classify different tissues (segmentation, see chapter 1.2) and prepare data for surface reconstruction.

The classification of WM, GM, and CSF is driven by image intensity and *a priori* knowledge<sup>10,22,54</sup> and generally comprehends the extraction of the brain<sup>10,54</sup>, the handling of image interferences such as noise<sup>10,55</sup> and inhomogeneity<sup>10</sup>, and in some cases also the registration<sup>54</sup>. Popular software packages such as BrainSuite<sup>c</sup>, FSL<sup>d</sup>, MIPAV<sup>e</sup>, SPM<sup>f</sup><sup>10,54</sup>, and VBM8/CAT<sup>g</sup> applied common Gaussian-mixture, maximum-likelihood, maximum *a posteriori* probability, and expectation maximization models<sup>10,40,54,56</sup>. To increase accuracy and stability, recent approaches use brain-specific properties such as topological constraints<sup>57</sup>, multimodal input images<sup>10,54</sup>, longitudinal modeling<sup>58</sup>, species or aging-specific templates and parameters<sup>12,58</sup>, or other concepts entirely<sup>59</sup>. The segmentation can further be used for intensity normalization of MRIs<sup>43</sup>.

<sup>c</sup> <https://www.nitrc.org/projects/brainsuite>

<sup>d</sup> <http://fsl.fmrib.ox.ac.uk/fsl/fslwiki/>

<sup>e</sup> <https://www.nitrc.org/projects/mipav>

<sup>f</sup> <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm>

<sup>g</sup> <http://dbm.neuro.uni-jena.de/cat12>

Spatial registration estimates a mapping between the individual brain and common templates<sup>60</sup>. They are typically realized as iterative processes and start with affine transformations and low frequency deformations that are systematically increased to reduce the anatomical variance of the subjects<sup>46</sup>. Atlas maps that partition brains into different regions are often manually obtained in the native (subject) space and mapped to an average template space<sup>24</sup> or are directly generated in the template space<sup>25</sup>. Besides manual-defined atlas maps, automatic parceling methods e.g., fMRI and dMRI connectivity maps have also been suggested<sup>61,62</sup>.

## 4.2. Mesh generation

Shape analysis requires surfaces with identical topology with the same faces and a similar number of vertices that can be achieved in two manners. The direct approach (top-down) uses an existing template mesh and deforms it to the individual anatomy<sup>63-65</sup>. This type of surface deformation works well for simple unfolded objects such as the skull<sup>66</sup>, but runs into problems in the case of strongly folded structures<sup>27</sup>. Therefore, bottom-up methods dominate surface reconstruction with the creation of individual objects and registrations to an average mesh, typically a sphere<sup>11,12,21,22,27,51,56,67,68</sup>.

Due to its wide set of cognitive function, the reconstruction of the neocortex of both cerebral hemispheres is most relevant and different reconstruction pipelines have been purposed, such as BrainSuite<sup>69</sup>, BrainVoyager<sup>h</sup><sup>68</sup>, Caret<sup>i</sup><sup>12</sup>, CAT<sup>j</sup>, ASP/CLASP<sup>k</sup><sup>27,63</sup>, FreeSurfer<sup>l</sup><sup>11</sup>, and MIPAV<sup>m</sup><sup>67</sup>. Most methods reconstruct the GM-WM (inner/WM) surface that allows a better initial representation of the folded brain than the GM-CSF (outer/Pial) boundary that is often blurred in sulcal regions<sup>22,27,56,63,67,68,70</sup>. They fixed and optimized the mesh topology and deformed it to the CSF-GM boundary to estimate cortical thickness<sup>27,37,63,71</sup>. Some methods prefer the central surface to represent the cortex<sup>12,51,67</sup>. The central surface runs in the middle of the cortex and is the average of the inner and outer surface and is therefore less noisy compared to either the inner or outer surface.

Another approach is applied by BrainVisa<sup>n</sup> that uses the WM surface to create independent surfaces of the major sulci to estimate and compare their morphology<sup>48,69</sup>. Besides the cortex, reconstruction of other brain structures such as ventricles<sup>72</sup>, hippocampi<sup>73</sup>, basal ganglia<sup>73</sup>, or fiber tracts<sup>74</sup> have been proposed.

## 4.3. Mesh modification

The modification of surface meshes is required to optimize the initial meshes, prepare the surface registration, and create modified meshes for specific shape measures. Surface meshes can be modified in different ways, with the most important including: (a) smoothing and inflation, (b) deformation, (c) remeshing, (d) decomposition, and (e) averaging (see Figure 4).

---

<sup>h</sup> <http://www.brainvoyager.com/>

<sup>i</sup> <http://brainvis.wustl.edu>

<sup>j</sup> <http://dbm.neuro.uni-jena.de/cat12>

<sup>k</sup> not public available

<sup>l</sup> <https://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/fswiki>

<sup>m</sup> <http://mipav.cit.nih.gov/>

<sup>n</sup> <http://brainvisa.info/>

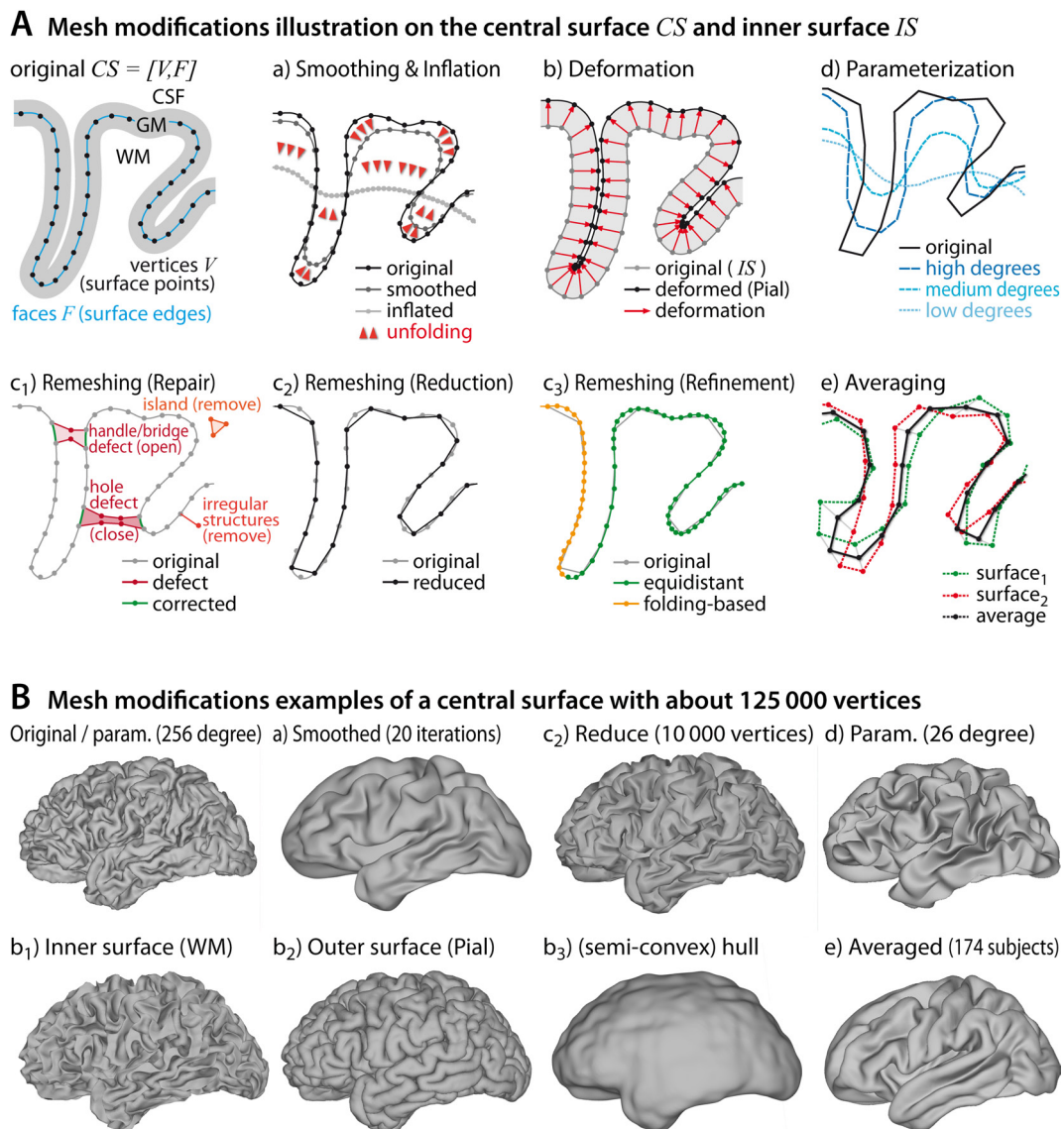


Figure 4: The surface creation and many shape measures require modification of the surface, e.g., to create smoother unfolded versions, repair the topology, or reduce the resolution for faster processing. The most typical operations are illustrated here for the central surface  $CS$  in 2D (A) and 3D (B): smoothing averages the coordinates of each vertex with its neighbors and remove artifacts, anatomical details, or the folding pattern (a). Deformation moves the vertices based on internal (e.g., mesh connectivity) and external forces (e.g., tissue intensities) (b). Remeshing (reduction/refinement/repair) changes the complexity and topology of the mesh (c). Parameterization comprises the analysis and synthesis of signals by sums of simpler trigonometric functions (d). Averaging mix normalized meshes with different vertex positions but identical structures to create a common mesh (e).

### (a) Smoothing and inflation

Smoothing of mesh geometry reduces noise and artifacts by averaging the coordinates of neighbored vertices. At the same time, it removes anatomical details and unfolds the surface with growing number of iterations<sup>12,37,75</sup>.

## (b) Deformation

The movement of mesh vertices (deformation) allows small refinements by anatomical details, e.g., to handle longitudinal changes<sup>49,64</sup>, midscale deformation such as the transformation of the brain surface position (e.g., from the GM-WM to the GM-CSF boundary<sup>22,27,56,67,70</sup>), as well as large changes such as the transformation from one individual surface to another one<sup>63,65,66</sup>. The deformation is controlled by internal (e.g., mesh connectivity) and external forces (e.g., vector fields based on image intensity).

## (c) Remeshing and Repairing

Remeshing describes the modification of the mesh structure by resolution and topology changes. Remeshing algorithms can reduce or increase the number of vertices and faces by preserving geometry, topology, and other properties to optimize computational and anatomical constraints, e.g., to guarantee a uniform sampling distance of the mesh after topology correction or deformation<sup>76</sup>. Due to noise, artifacts, blood vessels, and resolution limits, the initial surface often contains topological defects (holes and handles), islands (unconnected components), singular vertices or complex edges, gaps, overlaps, intersections, or inconsistent orientations that require repairing by geometrical or topological correction of the mesh<sup>68,77</sup>.

## (d) Parameterization

The Fourier analysis and synthesis describes the representation, approximation, and reconstruction of signals by sums of simpler (trigonometric) functions. It allows the application of spherical harmonics (a fast Fourier transformation on the sphere) for objects that can be simplified as a folded sphere such as the cortical hemispheres<sup>33,78</sup>. The fraction of specific frequency can be used for shape characterization<sup>78</sup>, specific folding measures (see section 4.5), and to remove specific frequency patterns (e.g., artifacts)<sup>33,77</sup>.

## (e) Averaging

After surface registration (see next section), the relations between the vertices of multiple meshes allow the creation of an average mesh with the topology of one of the meshes and a mix of the coordinates of the linked vertices<sup>63,67,75</sup>. The average mesh can be used for folding measures, data representation, and visualization.

## 4.4. Spatial normalization and spherical registration of meshes

To compare individual meshes, a stable mapping to a common template (e.g., a sphere) is required<sup>16,36,75</sup>. The surface registration is the minimization of surface properties and shape features<sup>o</sup> for small (intra-individual)<sup>28</sup>, medium (inter-individual)<sup>16,36,75</sup>, or large (inter-species) folding patterns<sup>16</sup>. Although voxel-based registration works with high accuracy, surface-based registration profits by the improved characterization of the cortex by surface measures and matching techniques with advanced alignment of individual structures.

---

<sup>o</sup> Mesh properties such as the area and inner angles of each face.

## 4.5. Surface measures

There are various ways to describe structural properties of one or more multiple shapes: (a) projection of volumetric data, (b) (cortical) thickness, (c) surface relations, (d) curvature, (e) depth, (f) (span) width, (g) parameterization, and (h) landmarks (see Figure 5).

### Cortical surface and shape measures

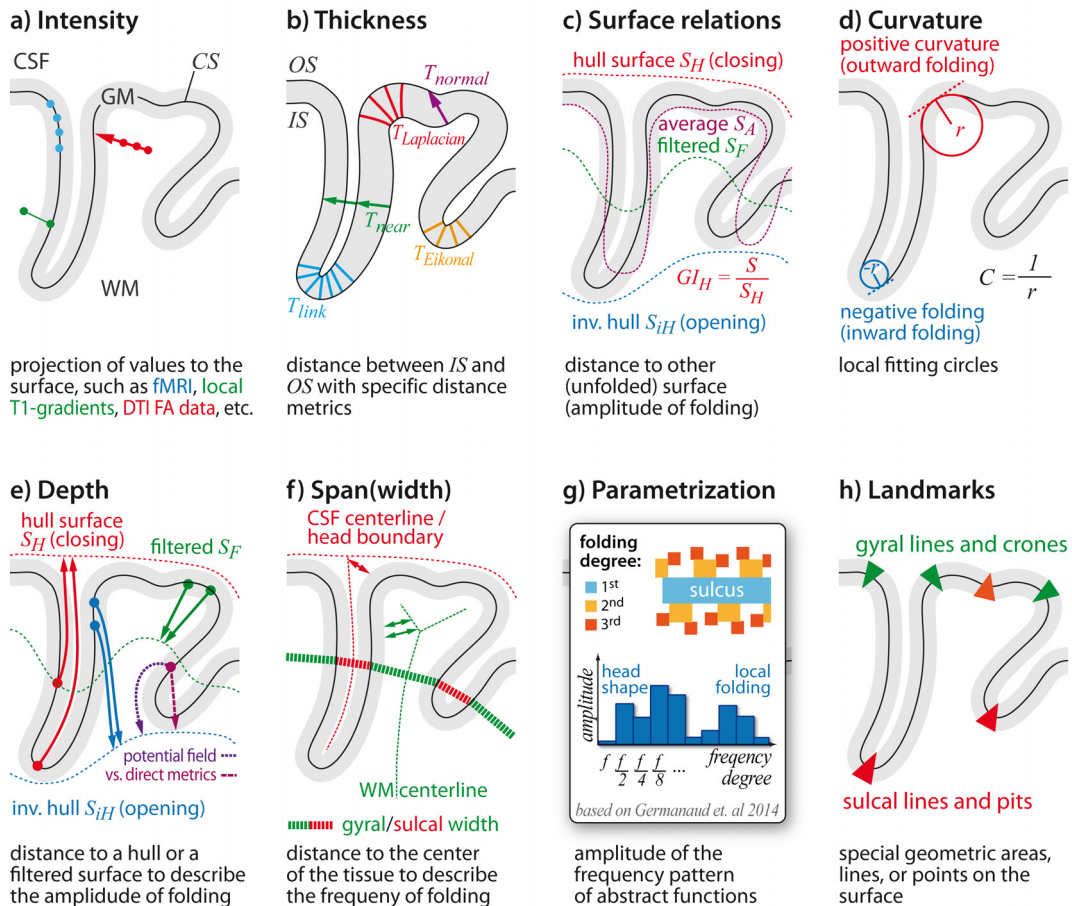


Figure 5: Conceptual surface measures: (a) intensity, (b) thickness, (c) surface relation, (d) curvature, (e) depth, (f) span(width), (g) parameterization, and (h) landmarks. Shown is the 2D illustration of the central (CS), inner (IS), outer surface (OS), and unfolded versions such as the hull surface  $S_H$ , its counterpart  $S_{iH}$ , and the filtered unfolded surface  $S_F$ .

### (a) Value extraction

The extraction of intensity can be used to process volumetric data from different MRI-modalities such as T1, T2, PD, dMRI, qMRI, or fMRI at different layer-specific positions, e.g., to characterize local myelinization<sup>42</sup>, fiber orientation (DTI tensor field vs. surface normal)<sup>79</sup>, fiber density<sup>80</sup>, or tract geometry<sup>81</sup>. For further information and discussion, see [chapter 2.4 \(cytoarchitectonic tissues and MRI-based signal intensities\)](#).

### (b) Thickness

One of the best known and most frequently used shape measures is the cortical thickness (sometimes also named cortical depth) that describes the width of the GM ribbon as the voxel-



or surface-based distance between the inner and outer boundary. There are multiple metrics to estimate the thickness, most important are the (average) nearest neighbor  $T_{near}$  (FreeSurfer)<sup>37,63,71</sup>, the surface normal  $T_{normal}$ <sup>63</sup>, the coupled surface  $T_{link}$ <sup>27,37,63</sup>, the Eikonal  $T_{Eikonal}$ <sup>51,67</sup>, and the Laplacian metric  $T_{Laplacian}$ <sup>51,82</sup>. Although these metrics lead to slightly different results that should not be confused, similar patterns have been observed<sup>29,32,35,51,52,63,80,83</sup>. For further information and discussion, see [chapter 1.2 \(cortical thickness\)](#).

### (c) Surface relations

The complexity of a shape can be measured in relation to simplified unfolded version(s) with removed local details by (i) smoothing, (ii) morphologic operations such as closing or opening, (iii) averaging, (iv) down-sampling, or (v) other low-frequency representations such as spherical harmonics<sup>84</sup>. The most famous surface relation-based complexity measures are the gyrification index (GI) and the fractal dimension (FD).

The GI was first defined as the relation between the length of the folded contour and its envelope contour within a slice<sup>85</sup>. With growing computational possibilities, the GI was automated regional surface-based<sup>86</sup> and continuous surface-based measures<sup>18,87</sup>. The GI was applied in the context of evolution<sup>17</sup>, development, aging, and diseases<sup>18</sup>.

The FD is a complexity ratio that describes how details in a pattern change with the scale at which it is measured<sup>88</sup>. The classic example is given by measuring the coastline of England that increases with finer scaling, recording more and more local details. In a similar way, the cortical folding of the brain can be partially characterized by describing the local enlargements by increased folding<sup>89</sup>. The FD of the brain can be defined by reducing volume<sup>89</sup> or mesh resolution<sup>84</sup>. FD has been applied to normal development and aging<sup>89</sup>, as well as in the context of diseases<sup>84</sup>.

The principle advantage of these measures is the intrinsic handling of the object size that allows simple comparisons for different individual and evolutionary development stages<sup>85,88</sup>. Interestingly, GI and FD end up with a similar complexity of about 2.5 for the human brain<sup>84,87</sup>.

### (d) Curvature

The local curvature of a surface can be illustrated in 2D as a circle that fits the local contour. In 3D, the so-called principal curvatures<sup>p</sup> are estimated for each vertex and allow the definition of a wide set of folding measures, with the four most prominent: (i) the (absolute) mean curvature<sup>q</sup><sup>90,91</sup>, (ii) the Gaussian curvature<sup>r</sup><sup>86,90</sup>, (iii) the shape index<sup>s</sup><sup>90</sup>, and (iv) the curvedness<sup>t</sup><sup>90</sup>. In most cases, the cortical curvature is described as the average of the curvature of the inner and outer surface that is equivalent to the curvature of the central surface<sup>91</sup>. Because the principle curvatures depend on brain size<sup>78,91</sup>, more complex measures try to incorporate normalization factors<sup>86,90</sup>. Nevertheless, most curvature measures correlate strongly, and restriction to the best fitting and simplest measures is recommended. Curvature

<sup>p</sup> the minimum and maximum fitting circle  $k_{min}$  and  $k_{max}$

<sup>q</sup>  $C_{mean} = H = (k_{min} + k_{max})/2$

<sup>r</sup>  $C_{gaussian} = K = k_{min} * k_{max}$

<sup>s</sup>  $C_{shapeindex} = 2/\pi * \arctan(k_{max} + k_{min}) / (k_{max} - k_{min})$

<sup>t</sup>  $C_{curvedness} = \sqrt{(k_{min} + k_{max})/2}$

measures were successfully used to describe changes in normal development, aging, and various diseases<sup>86,90,91</sup>.

### (e) Depth

The brain surface can be seen as a 3D signal<sup>84</sup> and its folding can be described by its frequency and amplitude. The amplitude can be characterized as the distance to a simplified surface, typically the hull surface of each hemisphere<sup>82</sup>. Similar to thickness, multiple distance metrics are available: the nearest neighbor<sup>16</sup>, the Eikonal<sup>67</sup>, the Laplacian<sup>82</sup>, and the geodesic distance metric<sup>92</sup>. The nearest neighbor metric can cross sulci and gyri and therefore have lower values (especially in the Sylvian fissure), whereas the geodesic distance have the highest values<sup>92</sup>. Sulcal depth changes have been found in normal development, aging, and in various diseases<sup>92</sup>.

### (f) (Span)width

Besides the sulcal depth as a folding amplitude, the frequency of folds is also an interesting parameter that allows various measures including width, span, diameter, or thickness that describe the full or half distance between two sides of a gyrus or sulcus<sup>6,83,93</sup>. The width of the WM of a gyrus describes the local amount of myelinated fibers and how strong a region is connected to other regions<sup>83</sup>, whereas the width of the CSF within a sulcus facilitates the investigation of local atrophy of WM and GM<sup>93</sup>.

### (g) Parameterization

A more abstract way of describing the folding is given by the spectral analysis of shape features<sup>46,78</sup>. Even complex signals can be described by simpler signals, e.g., the decomposition into a set of cosine or sine waves of different wavelength. This can be done by analyzing stepwise unfolded versions of the surface by Laplace-Beltrami<sup>94</sup>, Spherical Harmonic<sup>33,34,84</sup>, or Wavelet decomposition<sup>34</sup>. The spectral analysis of shape features allows a focus on specific spatial frequency bands that give the most important information to describe differences in the folding pattern<sup>46,78</sup>, where especially the second and third folding degree is relevant and not the basic shape of the brain or head<sup>78</sup>. It is important to mention that low folding reconstruction (Fourier synthesis, see Figure 4B) creates an abstract pattern that supports no straightforward interpretation e.g., as a development pattern<sup>95</sup>. Parameterization has been applied in the context of development, aging, and various diseases<sup>46,78</sup>.

### (h) Landmarks

Besides global and continuous measurement, the subdivision of the cortex into gyral and sulcal regions<sup>62,96</sup>, or the extraction of surface landmarks such as sulcal bottom lines and pits, or gyral crones and peaks<sup>97-99</sup> were developed to support region-based analysis<sup>69,96</sup>, to extract further anatomical features<sup>97,98</sup>, or to improve registration accuracy<sup>36</sup>. The classification of special regions and structures can be further improved by other modalities such as dMRI<sup>61</sup> and fMRI<sup>62</sup>. In particular, BrainVisa focuses on the analysis of sulcal surfaces and allows the estimation of sulcus-specific measures of length, width, and folding<sup>23,93,99</sup>.

### Interim conclusion

There are many approaches that describe different properties of the surface shape, reflecting new opportunities, as well as challenges for morphologic brain analysis, due to overlapping and similar measures, variable dependency of brain size (scaling invariance), and highly abstract measures that do not allow straightforward interpretation. A clear theory about

the anatomical background of shape changes and the behavior of the applied measures is therefore essential.

#### 4.6. Surface analysis (SBM)

Surface analysis, especially the cortical thickness and folding measures, have become an important aspect of structural brain imaging. Similar to VBM, SBM can be evaluated globally, by regions, or continuously over the whole surface. Beyond that, it allows new and more subtle measures, anatomical correct registration and smoothing, and direct interaction with mathematical folding models.

In the previous chapter, several different types of surface measures were introduced. In particular, shape measures allow questions to be answered that VBM does not support. SBM allows the simplified decomposition of the GM volume  $V_{GM}$  into surface area  $A_{GM}$  and thickness  $T_{GM}$ :

$$V_{GM} = A_{GM} \cdot T_{GM}, \quad (1.2)$$

where the local folding can be neglected due to the expected compensation by the alteration of the cortical layers<sup>1,13,20</sup>. The decomposition of volume is especially important in brain development, with increasing surface area (tangential growth), but decreasing cortical thickness due to WM formation that impedes GM volume analysis.

The cortex is an organized surface<sup>13,18,48</sup> making surface registration preferable compared to volume-based methods. Besides, the registration and, in particular, the smoothing benefit from the surface-based organization of the brain, where the surface distance between the top of opposing gyri is in most cases more than twice the direct distance<sup>32,37,38</sup> and a typical 8 mm volume-based smoothing blurred opposing sulci and gyri<sup>37,71,75</sup> (see Figure 3). Smoothing has the general effect of rendering the data to be more normally distributed and thereby increases the validity of the subsequent statistical tests and reduces outliers by noise, artifacts, or preprocessing errors<sup>32,37,38</sup>.

Recent computational folding models demonstrated that gyrification depends on surface properties and that such models are capable of forecasting individual folding pattern development<sup>15,18,19,39,49</sup>. Hence, they also predict which circumstances lead to current folding patterns and can be used to understand developmental diseases such as autism spectrum disorder, or schizophrenia<sup>18,84</sup>. Surface measures are therefore an important source of validating and improving cortical folding models. On the other hand, folding models can help to refine surface generation by further constraints or improve brain phantoms such as the brain web phantom<sup>50</sup> by supporting anatomical changing (longitudinal) phantoms for method evaluation.

The major drawbacks of SBM are: (i) the high complexity, which makes it vulnerable to noise, artifacts, and errors, (ii) the considerable computational demands, and (iii) the sophisticated interpretation of some folding measures. Surface preprocessing is more complex and therefore in general more error-prone and it is expected to be less sensitive (due to its constraints), as well as less robust (because of its complexity), especially for subtle changes in brain plasticity. On the other hand, constraints can improve the robustness and the increased complexity comes along with more characteristic measures, anatomical advanced registration and smoothing that may compensate this handicap<sup>35,84</sup>. Because of the high amount of available measures, the challenge is to focus on measures that describe the expected changes or the use of big data techniques. A general limit of some gyrification measures is given by the arbitrary definition of unfolded structures, different metrics, and normalization factors. Many

folding measures use unfolded structures that include the Sylvian but not the inter-hemispheric fissure, which might therefore bias the results. Furthermore, some folding measures are limited in describing the correct localization of changes that depend on deep WM tracts or the ventricle. Different metrics, e.g., for thickness or curvature, lead to slightly varying results, that limit the comparisons of different studies. It is also relevant to know if the used measures are intrinsic scaling invariant such as most relation measures that compare a folded and unfolded surface of the same subject, in contrast to most absolute measures, such as thickness, curvature, folding depth, and width, that depend on brain size and require covariates such as the total intra-cranial volume (TIV) for scaling normalization in the analysis<sup>83</sup>.

Similar to VBM, SBM relies on the quality of the original data, with recent studies showing a clear influence of image quality on structural measures, with lower quality leading to GM underestimation<sup>100</sup> making quality assurance an important side aspect of the analysis<sup>47,53</sup>.

## 4.7. Conclusion

Shape properties are one of the key factors to understand the causes and effects of individual and evolutionary folding development<sup>14,15,18,19,21,22</sup>. Because folding is mostly affected by early development, shape measures have a high potential to investigate developmental dysfunctions even in the adult brain. Surfaces come along with a wide set of new or improved measures and an anatomical convenient registration and smoothing model. The description of surface characteristics by surface measures is essential for enhanced mathematical folding models that can simultaneously improve surface reconstruction, measures, and their validation<sup>15,18,19,84</sup>. Surface analysis offers a number of new measures with various definitions and properties that require careful evaluation, especially of abstract shape measures<sup>46,78,84</sup>.

## References

- 1 Bok, S. T. Der Einfluss der in den Furchen und Windungen auftretenden Krümmungen der Grosshirnrinde auf die Rindenarchitektur. *Zeitschrift für die gesamte Neurologie und Psychiatrie* **121**, 682-750, doi:10.1007/BF02864437 (1929).
- 2 Barron, D. H. An experimental analysis of some factors involved in the development of the fissure pattern of the cerebral cortex. *Journal of Experimental Zoology* **113**, 553-581, doi:10.1002/jez.1401130304 (1950).
- 3 Richman, D. P., Stewart, R. M. & Hutchinson, J. W. Mechanical mode of brain convolutional development. *Science* **189** (1975).
- 4 Mietchen, D. & Gaser, C. Computational morphometry for detecting changes in brain structure due to development, aging, learning, disease and evolution. *Frontiers in Neuroinformatics* (2009).
- 5 Rakic, P. Evolution of the neocortex: a perspective from developmental biology. *Nature reviews Neuroscience* **10**, 724-735, doi:10.1038/nrn2719 (2009).
- 6 Hofman, M. A. On the evolution and geometry of the brain in mammals. *Progress in neurobiology* **32**, 137-158 (1989).
- 7 Welker, W. in *Why Does Cerebral Cortex Fissure and Fold?* Vol. 8B 3-136 (Springer US, 1990).
- 8 Lewitus, E., Kelava, I. & Huttner, W. B. Conical expansion of the outer subventricular zone and the role of neocortical folding in evolution and development. *Frontiers in Human Neuroscience* **7**, doi:10.3389/fnhum.2013.00424 (2013).
- 9 Striedter, G. F., Srinivasan, S. & Monuki, E. S. Cortical Folding: When, Where, How, and Why? *Annual Review of Neuroscience* **38**, 291-307, doi:10.1146/annurev-neuro-071714-034128 (2015).

- 10 Ashburner, J. & Friston, K. J. Voxel-based morphometry--the methods. *NeuroImage* **11**, 805-821, doi:10.1006/nimg.2000.0582 (2000).
- 11 Fischl, B. R. FreeSurfer. *NeuroImage* **62**, 774-781, doi:10.1016/j.neuroimage.2012.01.021 (2012).
- 12 Van Essen, D. C. *et al.* An integrated software suite for surface-based analyses of cerebral cortex. *Journal of the American Medical Informatics Association : JAMIA* **8**, 443-459 (2001).
- 13 Van Essen, D. C. A tension-based theory of morphogenesis and compact wiring in the central nervous system. *Nature* **385**, 313-318, doi:10.1038/385313a0 (1997).
- 14 Budday, S., Steinmann, P. & Kuhl, E. Physical biology of human brain development. *Frontiers in Cellular Neuroscience* **9**, 257, doi:10.3389/fncel.2015.00257 (2015).
- 15 Tallinen, T. *et al.* On the growth and form of cortical convolutions. *Nature Physics*, doi:10.1038/nphys3632 (2016).
- 16 Van Essen, D. C. Surface-based approaches to spatial localization and registration in primate cerebral cortex. *NeuroImage* **23 Suppl 1**, S97-107, doi:10.1016/j.neuroimage.2004.07.024 (2004).
- 17 Hilgetag, C. C. & Barbas, H. Role of mechanical factors in the morphology of the primate cerebral cortex. *PLoS computational biology* **2**, e22, doi:10.1371/journal.pcbi.0020022 (2006).
- 18 Toro, R. On the possible shapes of the brain. *Evolutionary Biology* (2012).
- 19 Bayly, P. V., Taber, L. A. & Kroenke, C. D. Mechanical forces in cerebral cortical folding: a review of measurements and models. *Journal of the mechanical behavior of biomedical materials* **29**, 568-581, doi:10.1016/j.jmbbm.2013.02.018 (2014).
- 20 Amunts, K. & Zilles, K. Architectonic Mapping of the Human Brain beyond Brodmann. *Neuron* **88**, 1086-1107, doi:10.1016/j.neuron.2015.12.001 (2015).
- 21 Xu, G. *et al.* Axons pull on the brain, but tension does not drive cortical folding. *Journal of Biomechanical Engineering* **132**, 071013, doi:10.1115/1.4001683 (2010).
- 22 Dale, A. M., Fischl, B. R. & Sereno, M. I. Cortical surface-based analysis. I. Segmentation and surface reconstruction. *NeuroImage* **9**, 179-194, doi:10.1006/nimg.1998.0395 (1999).
- 23 Rivière, D. *et al.* Automatic recognition of cortical sulci of the human brain using a congregation of neural networks. *Medical Image Analysis* **6**, 77-92 (2002).
- 24 Hammers, A. *et al.* Three-dimensional maximum probability atlas of the human brain, with particular reference to the temporal lobe. *Human Brain Mapping* **19**, 224-247, doi:10.1002/hbm.10123 (2003).
- 25 Shattuck, D. W. *et al.* Construction of a 3D probabilistic atlas of human cortical structures. *NeuroImage* **39**, 1064-1080, doi:10.1016/j.neuroimage.2007.09.031 (2008).
- 26 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, doi:10.1006/nimg.1999.0458 (1999).
- 27 Kim, J. S. *et al.* Automated 3-D extraction and evaluation of the inner and outer cortical surfaces using a Laplacian map and partial volume effect classification. *NeuroImage* **27**, 210-221, doi:10.1016/j.neuroimage.2005.03.036 (2005).
- 28 Li, G. *et al.* Measuring the dynamic longitudinal cortex development in infants by reconstruction of temporally consistent cortical surfaces. *NeuroImage* **90**, 266-279, doi:10.1016/j.neuroimage.2013.12.038 (2014).
- 29 Fjell, A. M. *et al.* High consistency of regional cortical thinning in aging across multiple samples. *Cerebral Cortex* **19**, 2001-2012, doi:10.1093/cercor/bhn232 (2009).
- 30 Ziegler, G., Ridgway, G. R., Dahnke, R., Gaser, C. & Initiative, A. a. s. D. N. Individualized Gaussian process-based prediction and detection of local and global gray matter abnormalities in elderly subjects. *NeuroImage* **97**, 333-348, doi:10.1016/j.neuroimage.2014.04.018 (2014).
- 31 Maguire, E. A. *et al.* Navigation-related structural change in the hippocampi of taxi drivers. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* **97**, 4398-4403, doi:10.1073/pnas.070039597 (2000).

- 32 Spjuth, M. S., Gravesen, F. H., Eskildsen, S. F. & Østergaard, L. R. Early detection of AD using cortical thickness measurements. *Medical Imaging* **6512**, 65120L-65120L-65129, doi:10.1117/12.709806 (2007).
- 33 Shen, L. & Chung, M. K. Large-Scale Modeling of Parametric Surfaces Using Spherical Harmonics. *International Symposium on 3D Data Processing, Visualization, and Transmission*, 294-301 (2006).
- 34 Yu, P. *et al.* Cortical surface shape analysis based on spherical wavelets. *IEEE Transactions on Medical Imaging* **26**, 582-597, doi:10.1109/TMI.2007.892499 (2007).
- 35 Winkler, A. M. *et al.* Cortical thickness or grey matter volume? The importance of selecting the phenotype for imaging genetics studies. *NeuroImage*, doi:10.1016/j.neuroimage.2009.12.028 (2009).
- 36 Tardif, C. L. *et al.* Multi-contrast multi-scale surface registration for improved alignment of cortical areas. *NeuroImage* **111**, 107-122, doi:10.1016/j.neuroimage.2015.02.005 (2015).
- 37 Lerch, J. P. & Evans, A. C. Cortical thickness analysis examined through power analysis and a population simulation. *NeuroImage* (2005).
- 38 Anticevic, A. *et al.* Comparing surface-based and volume-based analyses of functional neuroimaging data in patients with schizophrenia. *NeuroImage* **41**, 835-848, doi:10.1016/j.neuroimage.2008.02.052 (2008).
- 39 Budday, S., Raybaud, C. & Kuhl, E. A mechanical model predicts morphological abnormalities in the developing human brain. *Scientific reports* **4**, 5644, doi:10.1038/srep05644 (2014).
- 40 Huang, H. Structure of the fetal brain: what we are learning from diffusion tensor imaging. *The Neuroscientist* **16**, 634-649, doi:10.1177/1073858409356711 (2010).
- 41 Weiskopf, N. *et al.* Quantitative multi-parameter mapping of R1, PD(\*), MT, and R2(\*) at 3T: a multi-center validation. *Frontiers in Neuroscience* **7**, 95, doi:10.3389/fnins.2013.00095 (2013).
- 42 Deoni, S. C. L., Dean, D. C., Remer, J., Dirks, H. & O’Muircheartaigh, J. Cortical maturation and myelination in healthy toddlers and young children. *NeuroImage* **115**, 147-161, doi:10.1016/j.neuroimage.2015.04.058 (2015).
- 43 Shah, M. *et al.* Evaluating intensity normalization on MRIs of human brain with multiple sclerosis. *Medical Image Analysis* **15**, 267-282, doi:10.1016/j.media.2010.12.003 (2011).
- 44 Jiang, X. & Nardelli, J. Cellular and molecular introduction to brain development. *Neurobiology of disease*, doi:10.1016/j.nbd.2015.07.007 (2015).
- 45 Van Essen, D. C. & Maunsell, J. H. R. Two-dimensional maps of the cerebral cortex. *Journal of Comparative Neurology* **191**, 255-281, doi:10.1002/cne.901910208 (1980).
- 46 Wright, R. *et al.* Construction of a fetal spatio-temporal cortical surface atlas from in utero MRI: Application of spectral surface matching. *NeuroImage* **120**, 467-480, doi:10.1016/j.neuroimage.2015.05.087 (2015).
- 47 Evans, A. C. & Group, B. D. C. The NIH MRI study of normal brain development. *NeuroImage* **30**, 184-202, doi:10.1016/j.neuroimage.2005.09.068 (2006).
- 48 Régis, J. *et al.* "Sulcal root"; generic model: a hypothesis to overcome the variability of the human cortex folding patterns. *Neurologia medico-chirurgica* **45**, 1-17 (2005).
- 49 Nie, J. *et al.* A computational growth model for measuring dynamic cortical development in the first year of life. *Cerebral Cortex* **22**, 2272-2284, doi:10.1093/cercor/bhr293 (2012).
- 50 Collins, D. L. *et al.* Design and construction of a realistic digital brain phantom. *IEEE Transactions on Medical Imaging* **17**, 463-468, doi:10.1109/42.712135 (1998).
- 51 Dahnke, R., Yotter, R. A. & Gaser, C. Cortical thickness and central surface estimation. *NeuroImage* **65**, 336-348, doi:10.1016/j.neuroimage.2012.09.050 (2013).
- 52 Tustison, N. J. *et al.* Large-scale evaluation of ANTs and FreeSurfer cortical thickness measurements. *NeuroImage*, doi:10.1016/j.neuroimage.2014.05.044 (2014).
- 53 Poldrack, R. A. & Gorgolewski, K. J. Making big data open: data sharing in neuroimaging. *Nature Neuroscience* **17**, 1510-1517, doi:10.1038/nn.3818 (2014).
- 54 Ashburner, J. & Friston, K. J. Unified segmentation. *NeuroImage* **26**, 839-851, doi:10.1016/j.neuroimage.2005.02.018 (2005).

- 55 Coupé, P., Yger, P. & Barillot, C. Fast non local means denoising for 3D MR images. *Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention* **9**, 33-40 (2006).
- 56 Shattuck, D. W. & Leahy, R. M. BrainSuite: an automated cortical surface identification tool. *Medical Image Analysis* **6**, 129-142, doi:10.1016/S1361-8415(02)00054-3 (2002).
- 57 Bazin, P.-L. & Pham, D. L. Homeomorphic brain image segmentation with topological and statistical atlases. *Medical Image Analysis* **12**, 616-625, doi:10.1016/j.media.2008.06.008 (2008).
- 58 Wang, L. *et al.* Longitudinally guided level sets for consistent tissue segmentation of neonates. *Human Brain Mapping* **34**, 956-972, doi:10.1002/hbm.21486 (2013).
- 59 Mendrik, A. M. *et al.* MRBrainS Challenge: Online Evaluation Framework for Brain Image Segmentation in 3T MRI Scans. *Computational intelligence and neuroscience* **2015**, 813696-813616, doi:10.1155/2015/813696 (2015).
- 60 Ou, Y., Akbari, H., Bilello, M., Da, X. & Davatzikos, C. Comparative Evaluation of Registration Algorithms in Different Brain Databases with Varying Difficulty: Results and Insights. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, doi:10.1109/TMI.2014.2330355 (2014).
- 61 Anwander, A., Tittgemeyer, M., von Cramon, D. Y., Friederici, A. D. & Knösche, T. R. Connectivity-Based Parcellation of Broca's Area. *Cerebral Cortex* **17**, 816-825, doi:10.1093/cercor/bhk034 (2007).
- 62 Schubotz, R. I., Anwander, A., Knösche, T. R., von Cramon, D. Y. & Tittgemeyer, M. Anatomical and functional parcellation of the human lateral premotor cortex. *NeuroImage* **50**, 396-408, doi:10.1016/j.neuroimage.2009.12.069 (2010).
- 63 MacDonald, D., Kabani, N. J., Avis, D. & Evans, A. C. Automated 3-D extraction of inner and outer surfaces of cerebral cortex from MRI. *NeuroImage* **12**, 340-356, doi:10.1006/nimg.1999.0534 (2000).
- 64 Nakamura, K., Fox, R. & Fisher, E. CLADA: Cortical longitudinal atrophy detection algorithm. *NeuroImage* **54**, 278-289, doi:10.1016/j.neuroimage.2010.07.052 (2011).
- 65 Xu, C., Pham, D. L., Rettmann, M. E., Yu, D. N. & Prince, J. L. Reconstruction of the human cerebral cortex from magnetic resonance images. *IEEE Transactions on Medical Imaging* **18**, 467-480, doi:10.1109/42.781013 (1999).
- 66 Smith, S. M. Fast robust automated brain extraction. *Human Brain Mapping* **17**, 143-155, doi:10.1002/hbm.10062 (2002).
- 67 Tosun, D. *et al.* Cortical surface segmentation and mapping. *NeuroImage* **23 Suppl 1**, S108-118, doi:10.1016/j.neuroimage.2004.07.042 (2004).
- 68 Kriegeskorte, N. & Goebel, R. An efficient algorithm for topologically correct segmentation of the cortical sheet in anatomical mr volumes. *NeuroImage* **14**, 329-346, doi:10.1006/nimg.2001.0831 (2001).
- 69 Cachia, A. *et al.* A generic framework for the parcellation of the cortical surface into gyri using geodesic Voronoi diagrams. *Medical Image Analysis* **7**, 403-416 (2003).
- 70 Eskildsen, S. F. & Ostergaard, L. R. Active surface approach for extraction of the human cerebral cortex from MRI. *Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention* **9**, 823-830 (2006).
- 71 Fischl, B. R. & Dale, A. M. Measuring the thickness of the human cerebral cortex from magnetic resonance images. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* **97**, 11050-11055, doi:10.1073/pnas.200033797 (2000).
- 72 Paniagua, B. *et al.* Lateral ventricle morphology analysis via mean latitude axis. *Proceedings of SPIE--the International Society for Optical Engineering* **8672**, 86720M, doi:10.1117/12.2006846 (2013).
- 73 Qiu, A. & Miller, M. I. Multi-structure network shape analysis via normal surface momentum maps. *NeuroImage* **42**, 1430-1438, doi:10.1016/j.neuroimage.2008.04.257 (2008).
- 74 Qiu, A. *et al.* Surface-based analysis on shape and fractional anisotropy of white matter tracts in Alzheimer's disease. *PLoS one* **5**, e9811, doi:10.1371/journal.pone.0009811 (2010).

- 75 Fischl, B. R., Sereno, M. I. & Dale, A. M. Cortical surface-based analysis. II: Inflation, flattening, and a surface-based coordinate system. *NeuroImage* **9**, 195-207, doi:10.1006/nimg.1998.0396 (1999).
- 76 Frey, P. J. *Anisotropic surface remeshing*. (Elsevier, 2001).
- 77 Yotter, R. A., Dahnke, R., Thompson, P. M. & Gaser, C. Topological correction of brain surface meshes using spherical harmonics. *Human Brain Mapping* **32**, 1109-1124, doi:10.1002/hbm.21095 (2011).
- 78 Germanaud, D. *et al.* Larger is twistier: spectral analysis of gyrification (SPANGY) applied to adult brain size polymorphism. *NeuroImage* **63**, 1257-1272, doi:10.1016/j.neuroimage.2012.07.053 (2012).
- 79 Kleinnijenhuis, M. *et al.* Diffusion tensor characteristics of gyrencephaly using high resolution diffusion MRI in vivo at 7T. *NeuroImage* **109**, 378-387, doi:10.1016/j.neuroimage.2015.01.001 (2015).
- 80 Nie, J. *et al.* Longitudinal development of cortical thickness, folding, and fiber density networks in the first 2 years of life. *Human Brain Mapping* **35**, 3726-3737, doi:10.1002/hbm.22432 (2014).
- 81 Savadjiev, P. *et al.* Fusion of white and gray matter geometry: a framework for investigating brain development. *Medical Image Analysis* **18**, 1349-1360, doi:10.1016/j.media.2014.06.013 (2014).
- 82 Jones, S. E., Buchbinder, B. R. & Aharon, I. Three-dimensional mapping of cortical thickness using Laplace's equation. *Human Brain Mapping* **11**, 12-32 (2000).
- 83 Im, K. *et al.* Sulcal morphology changes and their relationship with cortical thickness and gyral white matter volume in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *NeuroImage* **43**, 103-113, doi:10.1016/j.neuroimage.2008.07.016 (2008).
- 84 Yotter, R. A., Nenadic, I., Ziegler, G., Thompson, P. M. & Gaser, C. Local cortical surface complexity maps from spherical harmonic reconstructions. *NeuroImage* **56**, 961-973, doi:10.1016/j.neuroimage.2011.02.007 (2011).
- 85 Zilles, K., Armstrong, E., Schleicher, A. & Kretschmann, H.-J. The human pattern of gyrification in the cerebral cortex. *Anatomy and Embryology* **179**, 173-179, doi:10.1007/BF00304699 (1988).
- 86 Rodriguez-Carranza, C., Mukherjee, P., Vigneron, D. B., Barkovich, A. J. & Studholme, C. A framework for in vivo quantification of regional brain folding in premature neonates. *NeuroImage* **41**, 462-478, doi:10.1016/j.neuroimage.2008.01.008 (2008).
- 87 Schaer, M. *et al.* A surface-based approach to quantify local cortical gyrification. *IEEE Transactions on Medical Imaging* **27**, 161-170, doi:10.1109/TMI.2007.903576 (2008).
- 88 Mandelbrot, B. How long is the coast of Britain? Statistical self-similarity and fractional dimension. *Science* **156**, 636-638, doi:10.1126/science.156.3775.636 (1967).
- 89 Jiang, J. *et al.* A robust and accurate algorithm for estimating the complexity of the cortical surface. *Journal of Neuroscience Methods* **172**, 122-130, doi:10.1016/j.jneumeth.2008.04.018 (2008).
- 90 Pienaar, R., Fischl, B. R., Caviness, V. S., Makris, N. & Grant, P. E. A methodology for analyzing curvature in the developing brain from preterm to adult. *International Journal of Imaging Systems and Technology* (2008).
- 91 Luders, E. *et al.* A curvature-based approach to estimate local gyrification on the cortical surface. *NeuroImage* **29**, 1224-1230, doi:10.1016/j.neuroimage.2005.08.049 (2006).
- 92 Yun, H. J., Im, K., Yang, J.-J., Yoon, U. & Lee, J.-M. Automated sulcal depth measurement on cortical surface reflecting geometrical properties of sulci. *PloS one* **8**, e55977, doi:10.1371/journal.pone.0055977 (2013).
- 93 Kochunov, P. V. *et al.* Relationship among neuroimaging indices of cerebral health during normal aging. *Human Brain Mapping* **29**, 36-45, doi:10.1002/hbm.20369 (2008).
- 94 Levy-Cooperman, N., Ramirez, J., Lobaugh, N. J. & Black, S. E. Misclassified tissue volumes in Alzheimer disease patients with white matter hyperintensities: importance of lesion segmentation procedures for volumetric analysis. *Stroke* **39**, 1134-1141, doi:10.1161/STROKEAHA.107.498196 (2008).



- 95 Shishegar, R., Britto, J. M. & Johnston, L. A. in *Conference proceedings : Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society IEEE Engineering in Medicine and Biology Society Conference* Vol. 2014 1525-1528 (2014).
- 96 Desikan, R. S. R. *et al.* An automated labeling system for subdividing the human cerebral cortex on MRI scans into gyral based regions of interest. *NeuroImage* **31**, 968-980, doi:10.1016/j.neuroimage.2006.01.021 (2006).
- 97 Li, G., Guo, L., Nie, J. & Liu, T. Automatic cortical sulcal parcellation based on surface principal direction flow field tracking. *NeuroImage* **46**, 923-937, doi:10.1016/j.neuroimage.2009.03.039 (2009).
- 98 Meng, Y., Li, G., Lin, W., Gilmore, J. H. & Shen, D. Spatial distribution and longitudinal development of deep cortical sulcal landmarks in infants. *NeuroImage* **100**, 206-218, doi:10.1016/j.neuroimage.2014.06.004 (2014).
- 99 Hopkins, W. D. *et al.* Evolution of the central sulcus morphology in primates. *Brain, Behavior and Evolution* **84**, 19-30, doi:10.1159/000362431 (2014).
- 100 Reuter, M. *et al.* Head motion during MRI acquisition reduces gray matter volume and thickness estimates. *NeuroImage* **107**, 107-115, doi:10.1016/j.neuroimage.2014.12.006 (2015).



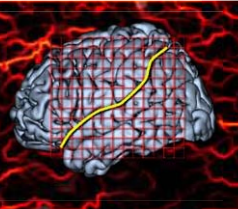
# Anhang C

## Posterbeiträge

Erstautorbeiträge bei der Human Brain Mapping Konferenz von 2009 bis 2018:

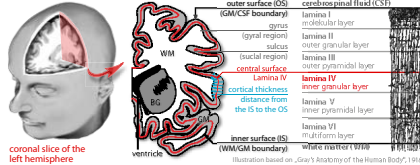
Dahnke u. a. (2009)	Seite 278
Dahnke u. a. (2010b)	Seite 279
Dahnke u. a. (2010c)	Seite 280
Dahnke u. a. (2010a)	Seite 281
Dahnke u. a. (2011)	Seite 283
Dahnke u. Gaser (2012)	Seite 284
Dahnke u. a. (2012)	Seite 285
Dahnke u. Gaser (2013)	Seite 286
Dahnke u. a. (2013b)	Seite 287
Dahnke u. a. (2014)	Seite 288
Dahnke u. a. (2015)	Seite 289
Dahnke u. Gaser (2016)	Seite 290
Dahnke u. Gaser (2017)	Seite 291
Entwurf HBM 2018	Seite 292





## INTRODUCTION

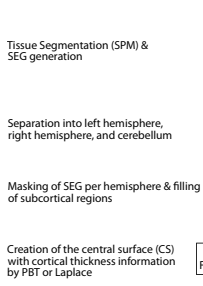
The central surface (CS) of the brain cortex may have analytical advantages compared to boundary surfaces between the gray matter (GM) and either the white matter (WM) or cerebrospinal fluid (CSF) (Liu et al., 2008). Here, we present a new method that allows an anatomically correct reconstruction of the CS using a projection-based thickness (PBT) algorithm. It is based on CSF-GM-WM tissue segmentation and requires no explicit sulcal reconstruction. A test suite of phantoms with known thickness, resolution, and noise levels is used for validation.



**Fig. 1:** Cortical macro- and microstructure of the cerebral cortex, a highly folded sheet of gray matter (GM), lies inside the cerebrospinal fluid (CSF) and surrounds a core of white matter (WM). Inwardly folded regions are called sulci whereas outwardly folded areas are denoted as gyri. There are three common surfaces to describe this sheet: the outer surface (OS), the inner surface (IS), and the central surface (CS). The CS roughly corresponds to the cytological lamina (or layer) IV and allows a better representation of the cortical GM sheet and improved accuracy of cortical surface measurements.

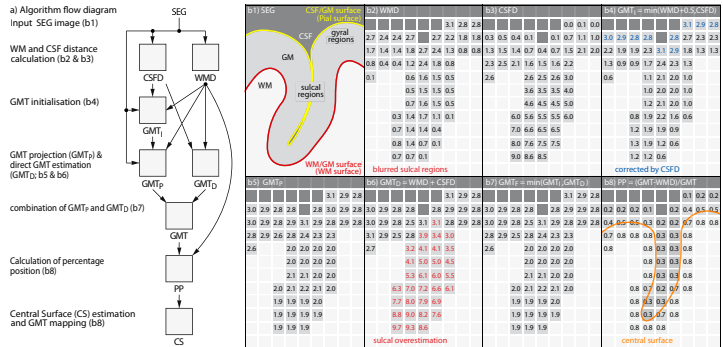
## METHODS

MRI images are first segmented into different tissue classes using toolbox (<http://dbm.neuro.uni-jena.de>). The resulting segmentation is first manually separated into hemispheres and filled in the ventricular and subcortical regions. For each GM voxel, the distance from the GM/WM boundary is projected through the GM using a standard graph-based distance method (Figures 3b2 & 3b3). The result is a GM distance map whose values at the GM/CSF boundary represent the GM thickness. These values at the GM/CSF boundary are then projected back to the GM/WM boundary (Figure 3b5). The voxels with the median GM thickness, found by examining the ratios of the forward- and reverse-projected maps, can then be used to locate the central surface.

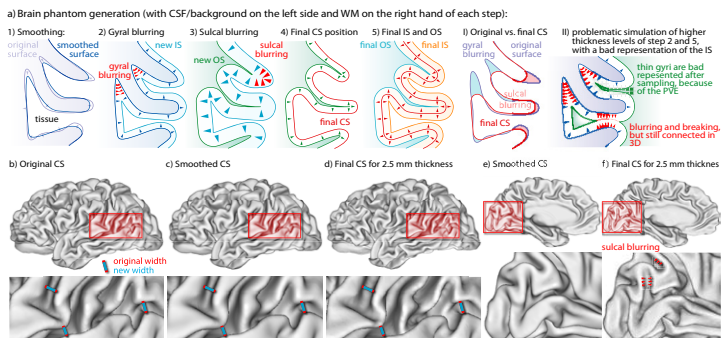


**Fig. 2:** Flow diagram of major processing steps.

As a basis for comparison, we constructed another CS using a Laplace-based thickness measure on the original filled tissue segmentation map (Jones et al., 2001). This method requires an explicit sulcal reconstruction step (Bouix et al., 2000) and a correction step for underestimated measurements. The thickness map is generated by calculating the length of the Laplace streamlines that traverse the GM band. For validation, there were two types of spherical phantoms: a "gyral" case with WM/GM/CSF and a "sulcal" case WM/GM/WM. Furthermore, a brain phantom with high convolution and uniform thickness is used to simulate different thickness, noise, and resolution levels (Figure 4). All phantoms were processed using the PBT method and Laplace method. Three different surfaces were identified in the volumetric data: the GM/WM boundary, the GM/CSF boundary, and the CS. Since the location of these surfaces in the volumetric data of the phantoms is known, the two data sets could be directly compared.



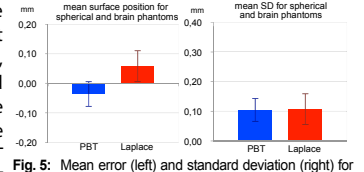
**Fig. 3:** Subfigure (a) shows a flow diagram of the PBT approach, where subfigure (b) shows 2D illustrations of the volume maps of (a). Our method used the successor relation given by the WM distance (b2) to project thickness values from the outer boundary (b4) over the whole GM (b5). WM distance is estimated with a graph-based method that allows using of PVE information's. We additionally use the direct GM thickness GMTD (b6) – which is overestimated in blurred areas, but helps to reduce artifacts like blood vessels – to create a final map GMTF (b7) with minimal thickness of both thickness maps. If  $v$  has no successors, it uses its own distance as thickness, else it uses the mean thickness of its successors. After estimation of cortical thickness, a percentage position map PP is generated to create the CS and a cortical thickness map.



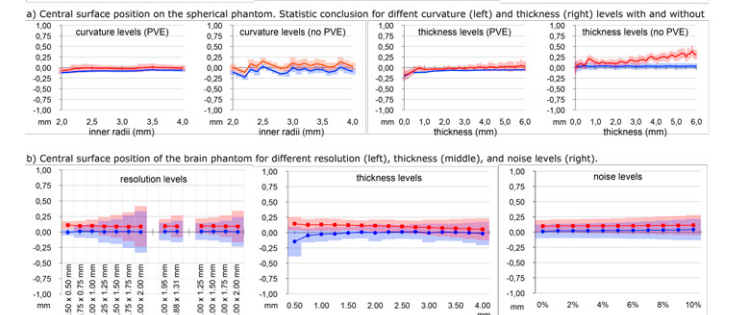
**Fig. 4:** Illustration of the brain phantom generation (a1 - a5), the major changes (all & all), and real changes of the phantom surface (b-f).

## RESULTS

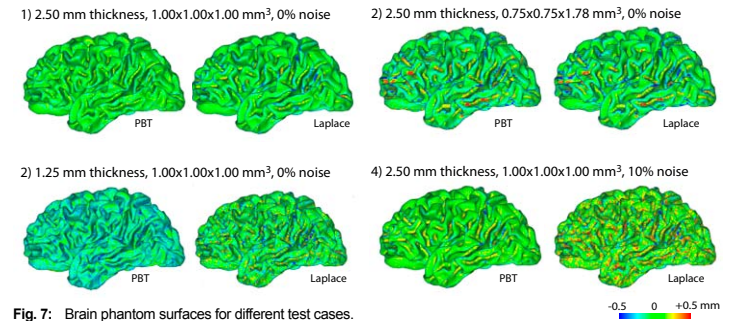
The location of the CS in volumetric space identified using the PBT method is exact and stable over a wide range of resolution, thickness, and noise levels, when compared with the original location of the CS in the phantoms (Figure 5 & 6). Figure 7 shows surface maps of the distance error for both the PBT and Laplace method. For most cases, the PBT method outperforms the Laplace method; however, for lower thickness values, there is a slight underestimation. Figure 7 shows the results of CS reconstruction. Figure 5 shows the mean distance error and standard deviation for the suite of phantoms. Lowering the resolution results in the same mean distance error but with higher standard deviation (i.e., more noise). The addition of Gaussian noise leads to both a higher standard deviation and an underestimation of mean values, if no noise correction during segmentation is used. Overall, the PBT method allows an accuracy comparable or better to the Laplace method for gyral regions, because the used distance measure overcomes grid restrictions of standard voxel-based distance measures. In sulcal regions, the PBT method produces more exact and stable results than the Laplace method, because it does not require the error-prone sulcus reconstruction step. Misdetections for thickness levels below sampling resolution are expected due to the sampling theorem. To get a correct topology for further analysis a topology correction (Yotter et al., 2010) is necessary.



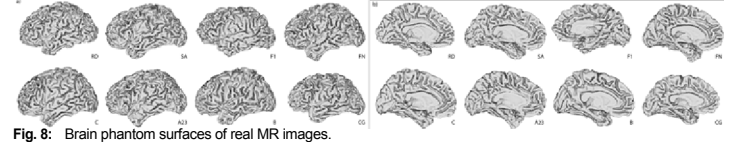
**Fig. 5:** Mean error (left) and standard deviation (right) for all phantoms.



**Fig. 6:** Results of the spherical (a) and brain phantoms (b) for different different parameter (blue = PBT, red = Laplace).



**Fig. 7:** Brain phantom surfaces for different test cases.



**Fig. 8:** Brain phantom surfaces of real MR images.

## CONCLUSIONS

We have presented a new method that allows an exact, stable and fast estimation of the CS within MRI volumetric data. As an additional benefit, the PBT method also delivers an accurate GM thickness measurement (Dahnke et al., 2010). Future work involves developing an automatic method to fill the ventricular and subcortical regions. It may also be of interest to compare surface reconstructions directly using a metric such as the Hausdorff distance.

## ACKNOWLEDGEMENTS

R.D., R.Y., & C.G. are supported by the German BMBF grants 01EV0709 & 01GW0740.

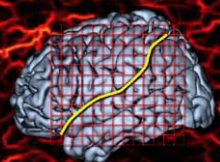
## REFERENCES

Bouix, B. (2000), 'Divergence-Based Medial Surfaces', Lecture notes in computer science, pp. 2228.  
Dahnke, R. (2010), 'Brain tissue thickness estimation using projection scheme', HBM2010, no. 1810.  
Jones, S. (2000), 'Three-dimensional mapping of cortical thickness using Laplace's equation', Human brain mapping, vol. 11, no. 1, pp. 12-32.  
Liu, T. (2008), 'Reconstruction of central cortical surface from brain MRI images: method and application', Neuroimage, vol. 40, no. 3, pp. 999-1002.  
Yotter, R. (2010), 'Topological correction of brain surface meshes using spherical harmonics', HBM2010, no. 1342



# Brain Tissue Thickness Estimation using a Projection Scheme

Robert Dahnke, Rachel Aine Yotter, Gabriel Ziegler, Christian Gaser  
Structural Brain Mapping Group, Department of Psychiatry  
Friedrich-Schiller-University of Jena, Germany



## INTRODUCTION

Cortical thickness estimation can provide clinically relevant information with respect to several neurodegenerative diseases, such as Alzheimer's disease (Thompson et al., 2004) and schizophrenia (Kuperberg et al., 2003). Previously, most cortical thickness measurements have focused solely on grey matter (GM) thickness. Here, we present a method that allows, besides GM thickness, also the thickness estimation of white matter (WM) and cerebrospinal fluid (CSF). All thickness measurements are projected onto a common surface (the central surface, or CS), allowing direct comparison of thicknesses of all tissue classes. A test suite of phantoms is used for validation.

## METHODS

A projection-based thickness (PBT) method was first used to locate and reconstruct the CS from volumetric data (Dahnke et al., 2010). Briefly, the PBT method uses a graph-based method on tissue segmentation images to find the median GM thickness location and reconstruct the CS. An additional benefit of this method is the generation of an accurate GM thickness measurement. The thickness measurements for the CSF and the WM are also found using a similar projection-based thickness measurement (Figure 1). To estimate the WM thickness, a graph-based method is used to project the thickness values from the WM/GM boundary to the inner space. Since only the WM thickness in gyral regions are of interest, the values were thresholded to 2 mm. These values are then projected back towards the WM/GM boundary, such that the WM voxels at the boundary are labeled with the local WM thickness. By accounting for the thickness of the GM between the CS and the WM/GM boundary, these values can then be further projected onto the CS directly. The thickness of the CSF is projected onto the CS similarly, with the skull as the outer boundary. These CSF thickness measurements also required an additional correction of half of the local GM thickness, due to blurring near the skull boundary. It may also be desirable to smooth the thickness measurements to reduce inter-subject variability. The type of smoothing would depend on the type of analysis being conducted. For these simulations, an optional Gaussian smoothing step was used. For validation, there were two types of spherical phantoms: a "gyral" case with WM/GM/CSF and a "sulcal" case with WM/GM/WM. Furthermore, a brain phantom with high convolution and uniform thickness is used to simulate different thickness, noise, and resolution levels. The thickness values for all tissue classes were known for the phantoms, allowing for direct evaluation of the thickness measures using the PBT method.

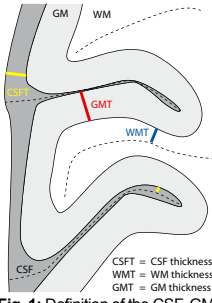


Fig. 1: Definition of the CSF, GM and WM thickness.

By examining surface maps of all three thickness measures, preliminary results suggest that atrophy from disease states can be highlighted. In Figures 5 and 7, subject A23 is from a scan of a schizophrenic patient, and the thickness pattern of this subject deviates from the thickness pattern of healthy subjects. It may also be possible to examine inter-species differences between the ratios of the three thickness measures (Figure 5b).

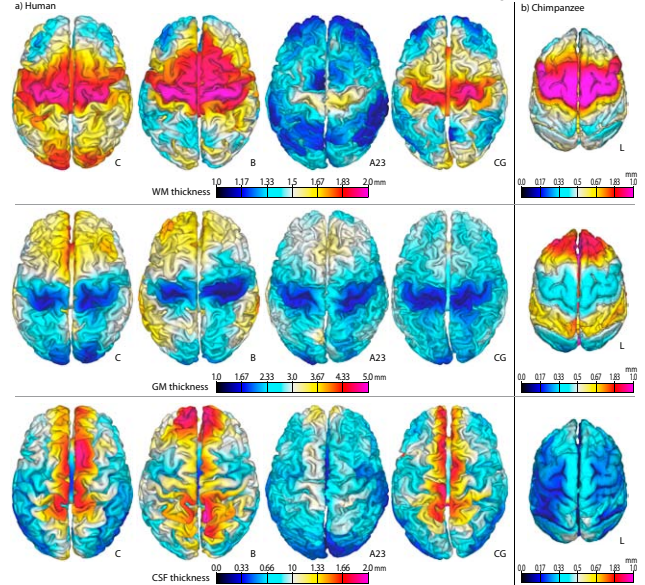


Fig. 5: Dorsal view of WM, GM, and CSF thickness maps for four different subjects (a) and a chimpanzee (b) with 200 iterations of Gaussian smoothing.

Smoothing helps to reduce the variability arising from individual folding patterns, especially for WM and CSF thickness measurements (Figure 6). By smoothing, variability that arises from imaging quality is also reduced (Figure 7).

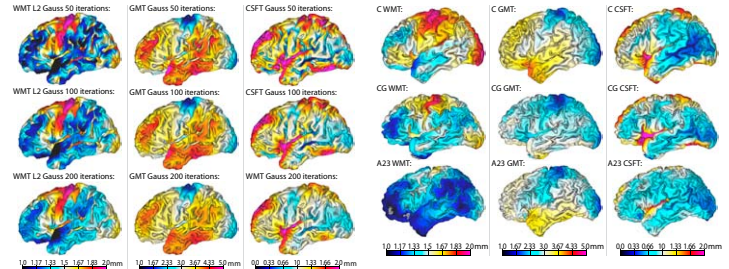


Fig. 6: WM, GM and CSF thickness maps with varying iterations of Gaussian smoothing. Fig. 7: WM, GM and CSF thickness maps for three different subjects with 200 iterations of Gaussian smoothing.

## RESULTS

Figures 2 and 3 show the results of our PBT and the Laplace method. PBT produces more exact and stable results for nearly all phantoms and parameters. All thickness values are normalized by the expected thickness value. Figure 4 shows the resulting brain phantom surface with their normalized thickness for different parameter.

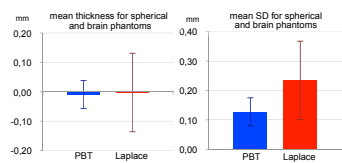


Fig. 2: Normalized thickness error (left) and standard deviation (right) for all phantoms.

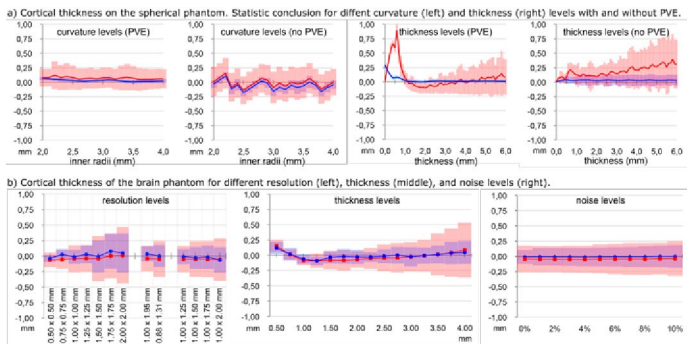


Fig. 3: Results of the spherical (a) and brain phantoms (b) (blue = PBT, red = Laplace).

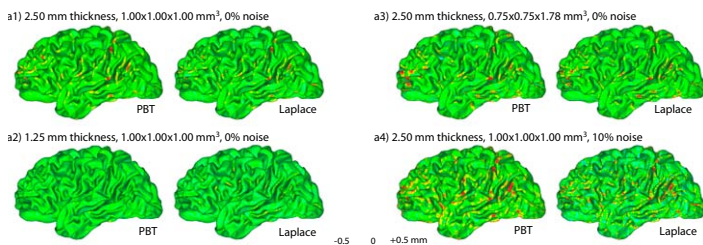


Fig. 4: Brain phantom surfaces for different test cases.

## CONCLUSIONS

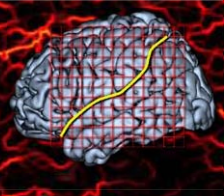
We have presented a new method that allows estimation of all brain tissue classes that allows a more complete description of cortical change based on local thickness of CSF, GM, and WM. Cortical thickness has been found to correlate with the progress of neuropsychiatric disorders. Usually, the local thicknesses of different tissue classes have not been directly compared. Since the projection-based thickness method can measure the thickness of all tissue classes locally, it is possible to extract the ratio of thicknesses across the brain surface. For instance, atrophy could be marked not only by a decrease in GM thickness, but also an increase in CSF thickness (Kochunov, 2010). By examining the ratios between all three tissue classes, it may be possible to extract more subtle patterns of structural brain changes due to disease or environmental manipulation. Preliminary results suggest that this may be the case, but more subjects are needed before drawing a definite conclusion.

## ACKNOWLEDGEMENTS

R.D, R.Y., G.Z., & C.G. are supported by the German BMBF grants 01EV0709 & 01GW0740.

## REFERENCES

Dahnke, R. (2010), 'Central surface reconstruction using projection scheme', HBM2010, no. 1809.  
Kochunov, P. (2009), 'Loss of cerebral white matter structural integrity tracks the gray matter metabolic decline in normal aging', Neuroimage, vol. 45, no. 1, pp. 17-28.  
Im (2008), 'Sulcal morphology changes and their relationship with cortical thickness and gyral white matter volume in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease', Neuroimage, vol. 43, no. 1, pp. 103-113.  
Thompson, P. (2004), 'Mapping cortical change in Alzheimer's disease, brain development, and schizophrenia', Neuroimage, vol. 23, no. 1, pp. 2-18.  
Kuperberg, G. (2003), 'Regionally localized thinning of the cerebral cortex in schizophrenia', Arch Gen Psychiatry, vol. 60, pp. 878-88.



## INTRODUCTION

A strong relation between cortical convolution and cognitive development is known to exist between species (Hoffmann et al., 1989). However, a relevant problem is how to quantify brain convolution accurately. To describe brain convolution, Zilles et al. defined the gyrfication index (GI) as the relation between the inner and outer contour within a slice of a brain (Zilles et al., 1988). Most previous approaches to measure the GI or other metrics related to convolution have some sort of drawback, for instance, requiring manual interaction which reduces measurement repeatability, using only coronal slices which may introduce an acquisition bias, etc. Here, we present a fully automatic method that overcomes these limitations. Furthermore, this method includes a local estimation of the GI that can be used to analyze brain subregions selectively.

## METHODS

The algorithm uses a novel approach that relies on solving the Laplace equation. First, the MRI data is segmented using VBM8 into three different tissue classes: white matter (WM), grey matter (GM), and cerebrospinal fluid (CSF). Although any boundary can be used to measure GI, we chose to use the central surface (CS). The tissue segmentation maps are used to locate the CS within the GM using a projection-based thickness method (Dahnke et al., 2010). A hull volume is then created from the CS using a morphometric closing operation (Figure 1).

Using the CS and hull volume maps, the Laplace equation is solved for the spaces between the two surfaces in volumetric space (Jones et al., 2001), such that a one-to-one vertex mapping between the CS and the hull surfaces is created. Figure 1 illustrates the method for a 2D slice. Calculation of the GI takes advantage of the fact that the Laplace equation field lines increase in density in regions of high convolution. To calculate the GI, these vertices are transformed into mesh representations of the two surfaces. For each vertex, an area value is assigned based on the average area of neighboring polygons. Finally, the local GI is calculated by calculating the area ratio of corresponding vertices. When calculated directly, this GI measure contains large values due to the inclusion of high-frequency folding patterns. These large values distort the GI estimation such that it no longer provides valid information. Gaussian smoothing of sulcal/gyral areas reduces the effect of the high-frequency contributions and provides a more representative GI measure.

For validation, the global GI is calculated using the ratio of total surface areas of the CS mesh and an isosurface. The isosurface is found by first calculating the average MRI intensity value from the volumetric hull surface, then creating a new surface at that intensity value. The global GI is then compared to the local vertex-specific GI values.

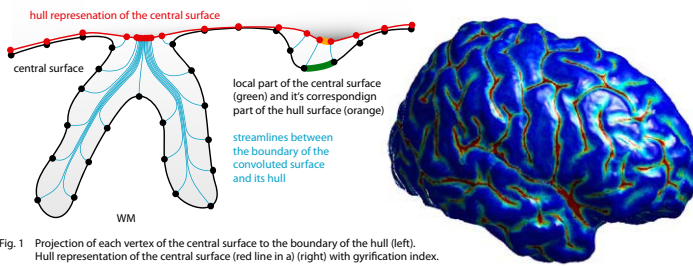


Fig. 1 Projection of each vertex of the central surface to the boundary of the hull (left). Hull representation of the central surface (red line in a) (right) with gyrfication index.

## RESULTS

Global GI is around 2.25, whereas local values strongly depend on the regional folding pattern. The Laplace field forces all streamlines to the center of the sulci, which leads to highly nonlinear increases in GI values. Gaussian smoothing of the areas reduces the nonlinearity, thus improving the results. Figure 3 shows different test surfaces after Gaussian smoothing with 50, 200, and 800 iterations.

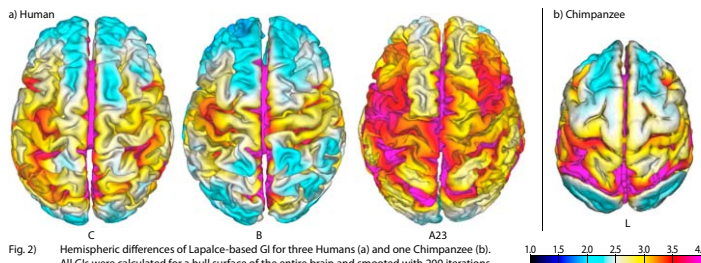


Fig. 2 Hemispheric differences of Laplace-based GI for three Humans (a) and one Chimpanzee (b). All GIs were calculated for a hull surface of the entire brain and smoothed with 200 iterations.

Qualitatively, the local GI provides information about the convolution in various brain regions. Figure 2 shows a surface map of the local GI values for three human subjects and a chimpanzee, while Figure 4 shows sagittal surface maps of three human subjects. Inter-subject variations are clear, but a general pattern is common among the healthy human subjects. Subject A23, a schizophrenic patient, also shows a large difference in local GI compared to healthy subjects, but this is a preliminary result which cannot be generalized to other schizophrenic patients without further study.

Promisingly, computation times were reasonable, requiring around 15 minutes for a surface with 150,000 nodes on an iMac 2.4 GHz with 4 GB RAM and Matlab 2008b.

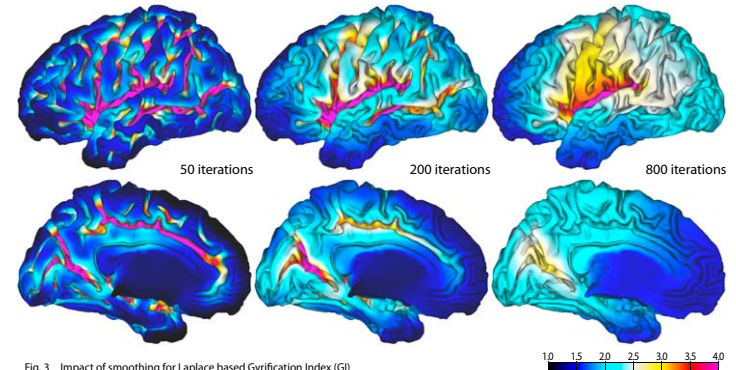


Fig. 3 Impact of smoothing for Laplace based Gyrfication Index (GI)

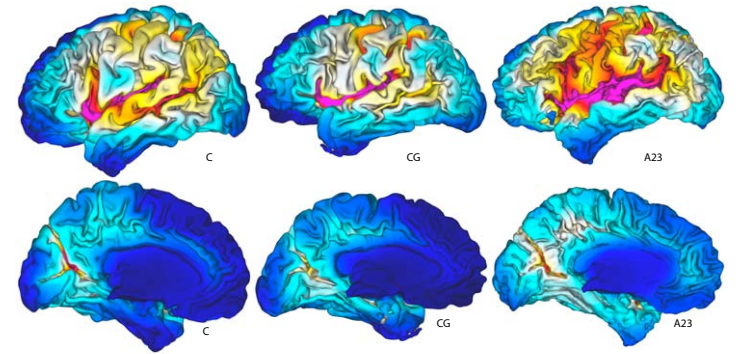


Fig. 4 Laplace based Gyrfication Index of three subjects with 400 iterations of surface based Gaussian smoothing

## CONCLUSIONS

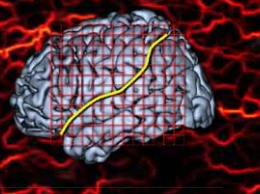
We have presented a new method that allows the estimation of the gyrfication index on a local level for 3D surfaces to describe brain convolution. In comparison to other local curvature measures, this method allows a one-to-one connection between the cortical surface and the hull. Previous measures often did not have a direct correspondence between the cortical surface and the hull (Schaer et al., 2008), while others relied on other shapes such as sphere or triangles (Toro et al. 2008). As a side note, although the hull was generated using a morphometric closing operation, it is possible to generate a hull using the skull or by using another approach such as spherical harmonics (Yotter et al. 2010). In conclusion, these initial results suggest that it may be possible to extract meaningful convolution information within highly specific brain subregions.

## Acknowledgements

R.D, R.Y., & C.G. are supported by the German BMBF grants 01EV0709 & 01GW0740.

## REFERENCES

- Dahnke, R. (2010), 'Central surface reconstruction using projection scheme', HBM2010, no. 1809.
- Jones, S. (2000), 'Three-dimensional mapping of cortical thickness using Laplace's equation', Human brain mapping, vol. 11, no. 1, pp. 12-32.
- Schaer, M. (2008), 'A surface-based approach to quantify local cortical gyrfication', IEEE transactions on medical imaging, vol. 27, no. 2, pp. 161-170.
- Toro, R. (2008), 'Brain size and folding of the human cerebral cortex', Cereb Cortex, vol. 18, no. 10, pp. 2352-2357.
- Yotter, R. (2010), 'Surface Fractal Dimension Metric from Spherical Harmonic Analysis', HBM2010.
- Zilles, K. (1988), 'The human pattern of gyrfication in the cerebral cortex', Anatomy and Embryology, vol. 179, no. 2, pp. 173-179.



## INTRODUCTION

MR techniques have delivered images of brains from a wide array of species, ranging from invertebrates to birds to elephants and whales. However, their potential to serve as a basis for comparative brain morphometric investigations has rarely been tapped so far (Christidis and Cox, 2006; Van Essen & Dierker, 2007), which also hampers a deeper understanding of the mechanisms behind structural alterations in neurodevelopmental disorders (Kochunov et al., 2010). One of the reasons for this is the lack of computational tools suitable for morphometric comparisons across multiple species. In this work, we aim to characterize this gap, taking the surface morphology of primate brains as an example.

## METHODS

Using a legacy dataset comprising MR scans from eleven species of haplorhine primates acquired on the same scanner (Rilling & Insel, 1998), we tested different automated processing streams, focusing on denoising and brain segmentation. Newer multi-species datasets are not currently available, so our experiments with this decade-old dataset (which had a very low signal-to-noise ratio by contemporary standards) can serve to highlight the lower boundary of the current possibilities of automated processing pipelines. After manual orientation into Talairachspace, an automated bias correction was performed using CARET (Van Essen et al., 2001) before the brains were extracted with FSL BET (Smith, 2002; Fig. 1) and either smoothed by an isotropic Gaussian Kernel, FSL SUSAN (Smith, 1996), an anisotropic diffusion filter (Perona & Malik, 1990), an optimized Rician non-local means filter (Gaser & Coupé, 2010), or not at all (Fig. 2 & 3). Segmentation of the brains (Fig. 2 & 4) was performed separately by either FSL FAST (Zhang, 2001) without atlas priors, or using an Adaptive Maximum A Posteriori Approach (Rajapakse et al., 1997). Finally, the white matter surface was extracted with CARET, and inspected for anatomical and topological correctness.

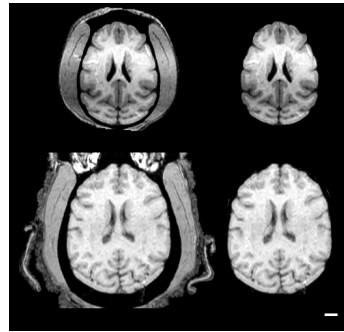


Fig. 1: Brains before (left) and after (right) brain extraction with FSL-BET. Top row: Capuchin monkey (Vincent). Bottom: Chimpanzee (Lulu; scanned with a different coil on the same scanner). Scale bar: 1 cm.

Denoising	Segmentation
None	FSL-FAST
CARET +volum-blur	MRF neighbourhood beta value
FSL-SUSAN	number of iterations
anisotropic diffusion	iterations for bias correction field smoothing
Rician NL-MEANS	MINCNUMAP
	Number of iterations for anisotropic diffusion filter

Fig. 2: The denoising and segmentation parts of the processing streams tested on the Rilling and Insel dataset. Initially, they were run with the default settings, and the parameters then systematically varied to identify settings that were robust and applicable across the range of tested species.

## RESULTS

Figure 3 shows that noise reduction was generally necessary but, at least for these noisy data, anisotropic filtering (SUSAN, diffusion filter, Rician filter) provided little improvement over simple isotropic filtering. While several segmentations worked well in individual species, our focus was on cross-species optimization of the processing pipeline, and none of the tested segmentations performed uniformly well in all 11 species. The performance could be improved by some of the denoising approaches and by deviating systematically from the default parameters recommended for processing human brains (cf. Fig. 4). Depending on the size of the brains and on the processing path, it took a double-core 2.4GHz iMac from about two minutes (squirrel monkeys) to half an hour (humans) to generate the white matter surface from the  $T_1$  image. Nonetheless, the resulting surfaces always necessitated topology correction and - often considerable - manual cleanup.

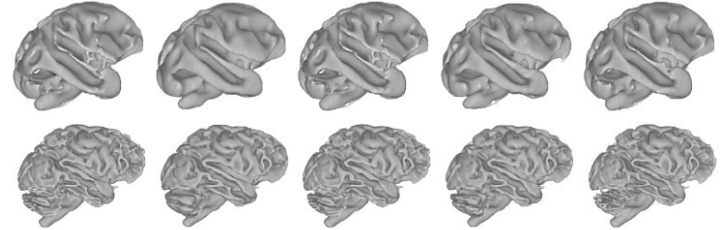


Fig. 3: Noise reduction (see also Fig. 2). From left to right: None, isotropic Gaussian Kernel, FSL-SUSAN, anisotropic diffusion filter, optimized Rician non-local means filter. Top row: Capuchin monkey. Bottom: Chimpanzee.

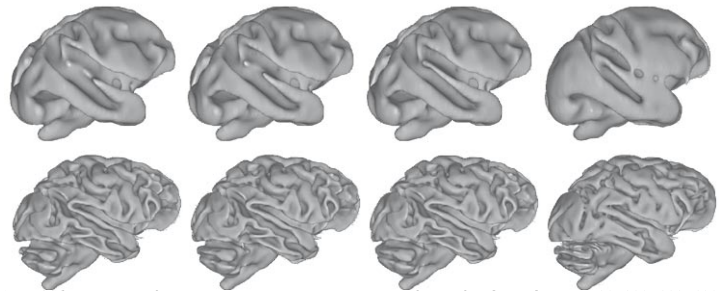


Fig. 4: Comparison of segmentation algorithms. First three from left: FSL FAST with 400+200, 200+100 and 400+200+200+100 iterations for bias correction field smoothing. Right: Adaptive Maximum A Posteriori Approach (AMAP). Top row: Capuchin monkey. Bottom: Chimpanzee.

## CONCLUSIONS

Automated processing pipelines for surface-based morphometry still require considerable adaptations to reach optimal performance across brains of multiple species, even within primates (cf. Fig. 5). However, most contemporary datasets have a better signal-to-noise ratio than the ones used here, which provides for better segmentations and cortical surface reconstructions. Considering further that cross-scanner variability is well below within-species differences (Stonnington, 2008), the prospects look good for comparative evolutionary analyses of cortical parameters, and gyrification in particular. In order to succeed, however, computational efforts on comparative morphometry depend on high-quality imaging data from multiple species being more widely available.

## Acknowledgements

D.M, R.D, & C.G are supported by the German BMBF grants 01EV0709.

## REFERENCES

- Christidis, P & Cox, RW (2006), A Step-by-Step Guide to Cortical Surface Modeling of the Nonhuman Primate Brain Using FreeSurfer, Proc Human Brain Mapping Annual Meeting, pp. <http://afni.nimh.nih.gov/sscc/posters/file.2006-06-01.4536526043>.
- Gaser, C & Coupé, P (2010), Impact of Non-local Means filtering on Brain Tissue Segmentation, OHBM 2010, Abstract 1770.
- Kochunov, P & al. (2010), Mapping primary gyrogenesis during fetal development in primate brains: high-resolution in utero structural MRI study of fetal brain development in pregnant baboons. Frontiers in Neurogenesis, in press, DOI: 10.3389/fnins.2010.00020.
- Perona, P & Malik J (1990), Scale space and edge detection using anisotropic diffusion, IEEE Trans Pattern Anal Machine Intell, vol. 12, no. 7, pp. 629-639.
- Rajapakse, JC & al. (1997), Statistical approach to segmentation of single-channel cerebral MR images, IEEE Trans Med Imaging, vol. 16, no. 2, pp. 176-186.
- Rilling, JK & Insel TR (1998), Evolution of the cerebellum in primates: differences in relative volume among monkeys, apes and humans. Brain Behav. Evol. 52, 308-314 doi:10.1159/00006575. Dataset available at <http://www.fmridc.org/fmridc/77.html>.
- Smith, SM (1996), Flexible filter neighbourhood designation, Proc. 13th Int. Conf. on Pattern Recognition, vol. 1, pp. 206-212.
- Smith, SM (2002), Fast robust automated brain extraction, Hum Brain Mapp, vol. 17, no. 3, pp. 143-155.
- Stonnington, CM & al. (2008), Interpreting scan data acquired from multiple scanners: a study with Alzheimers disease, Neuroimage, vol. 39, no. 3, pp. 1180-1185.
- Van Essen, DC & al. (2001), An Integrated Software System for Surface-based Analyses of Cerebral Cortex, J Am Med Inform Assoc, vol. 8, no. 5, pp. 443-459.
- Van Essen, DC & Dierker DL (2007), Surface-based and probabilistic atlases of primate cerebral cortex, Neuron, vol. 56, no. 2, pp. 209-225.
- Zhang, Y & al. (2001), Segmentation of brain MR images through a hidden Markov random field model and the expectation maximization algorithm, IEEE Trans Med Imaging, vol. 20, no. 1, pp. 45-57.

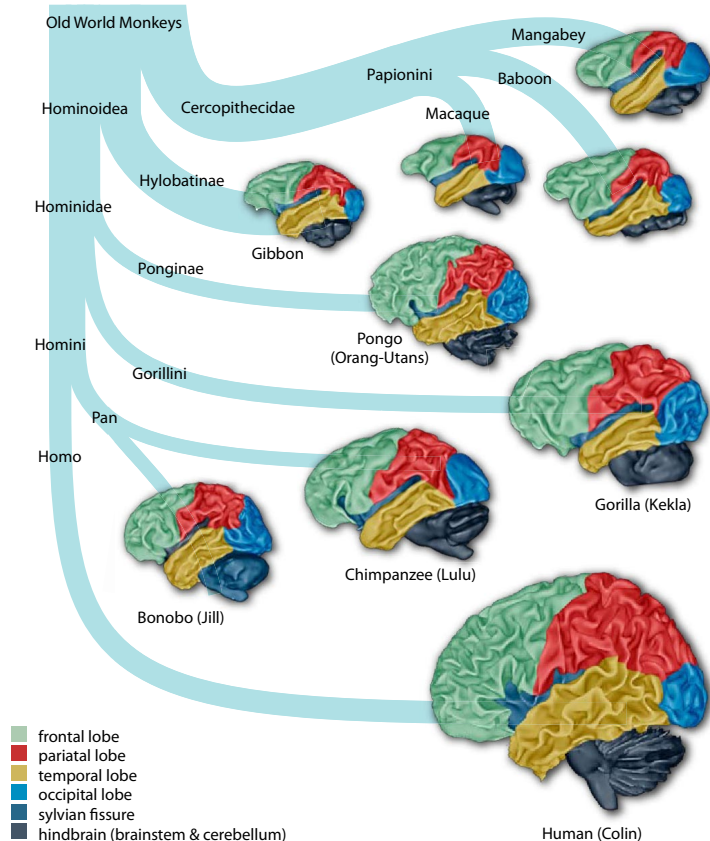


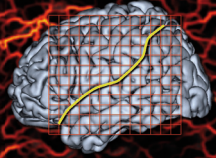
Fig. 5: Brain surface morphology of individual subjects, as obtained from the automated processing pipeline, arranged within a schematic primate phylogeny. Cerebral lobes and the cerebellum are coloured uniformly to illustrate some of the challenges posed by cross-species morphometry - namely, to identify, delineate and compare homologous structures.





# Partitioning of the brain using graph-cut

Robert Dahnke, Rachel Aine Yotter, Christian Gaser  
Structural Brain Mapping Group, Department of Psychiatry  
Friedrich-Schiller-University of Jena, Germany



## INTRODUCTION

Skull-stripping and partitioning in major regions are important tasks for further analysis of MRI data that still allows improvements (Han et al., 2007; Sadananthan et al. 2010; Zhao et al., 2010). We have developed a new method to refine the SPM8 segmentation (Ashburner et al., 2005) by an improved removal of non-brain tissues, and to separate the brain into major regions. The method uses atlas, distance and intensity information, and was validated for normal and abnormal brains of subjects with different age.

## METHODS

As input, the label map SEG and the anatomical bias corrected T1 image of the VBM8 toolbox (<http://dbm.neuro.uni-jena.de>) of SPM8 (Ashburner et al., 2005) are required (Figure 1). DARTel normalization (Ashburner et al., 2007) is used to project the atlas map ALAB onto subject space. It allows identification of major WM regions, and creation of an individual atlas map SLAB.

After this first alignment, a graph-cut algorithm is used to allocate GM/WM voxels around these regions. To remove blood vessels and meninges the graph-cut of cerebral structures only allows small increases of the image intensity for clustered of neighbors to the start voxels. Remaining voxels are set to GM if they are close to the WM or added as blood vessel to the SLAB map. For further blood vessel detection, morphological operations, distance, and thickness information are used.

To find the ventricle, the bottleneck method (Mangin et al., 1996) is used. CSF voxels in the ventricular ALAB regions get a high potential, whereas voxels that belong to the background, cerebellum or brainstem represent low potential. The Laplace equation is solved within the CSF with Dirichlet boundary conditions. The biggest left and right component of voxels with more than 70% of the high potential were added as ventricle to the SLAB map.

For subcortical structures, GM and WM voxels of subcortical and ventricular ALAB regions get high potential, whereas non-ventricular CSF is used as the negative potential. A threshold of 95% for the high potential is used to locate subcortical regions in the GM and update the SLAB map.

For surface reconstruction, ventricles and subcortical structures are filled and non-brain tissues are removed, resulting in a map  $SEG_{pp}$ . Morphological operations are used in the neighborhood of the corrected regions to allow continuous structures.

Finally, the graph-cut algorithm divides each region into its left and right component, starting from the highest tissue class in  $SEG_{pp}$ .

Input images: T1 image, VBM8 segment map SEG and atlas map ALAB.



Creation of TSEG image as a combination of the T1 and SEG image.



DARTel projection of the atlas map to subject space.

Identification of main structures in the TSEG images with help of atlas information. Alignment of WM tissue with graph-cut.



Estimation of GM tissues around the main structures with graph-cut. Detection of blood vessels and meninges.



Identification of the ventricle and deep GM structures, and alignment of CSF. Closing of the ventricle and deep GM structures for later surface reconstruction.



Removal of blood vessels and meninges. Morphological operations for continuous structures.



Bilateral alignment of all structures using graph-cut.

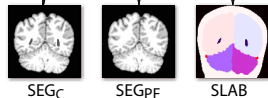


Figure 1: Algorithm flow diagram (with input and output images and sub-steps)

## REFERENCES

Ashburner, J. (2005), 'Unified segmentation', *Neuroimage*, vol. 26 (3) pp. 839-51  
 Ashburner, J. (2007), 'A fast diffeomorphic image registration algorithm', *Neuroimage*, vol. 38 (1) pp. 95-113  
 Dahnke, R. (2010), 'Central Surface Reconstruction using a Projection Scheme', *HBM* 2010  
 Han, X. (2007) 'Atlas renormalization for improved brain MR image segmentation across scanner platforms', *IEEE transactions on medical imaging*, vol. 26 (4) pp. 479-86  
 Liang, L. (2007), 'Automatic segmentation of left and right cerebral hemispheres from MRI brain volumes using the graph cut algorithm', *Neuroimage*, vol. 34 (3) pp. 1160-1170  
 Mangin, F.R. (1996), 'Shape Bottlenecks and Conservative Flow', *IEEE Work. MMBIA*, San Francisco, CA, pp. 319-328.  
 Rehm, K. (2004), 'Putting our heads together: a consensus approach to brain/non-brain segmentation in T1-weighted MR volumes', *Neuroimage*, vol. 22 (3) pp. 1262-70  
 Sadananthan, S.A. 2010, 'Skull stripping using graph cuts', *Neuroimage*, vol. 49 (1) pp. 225-39  
 Shattuck, D.W. (2009), 'Online resource for validation of brain segmentation methods', *Neuroimage*, vol. 45 (2) pp. 431-9.  
 Zhao, L. (2010), 'Automatic cerebral and cerebellar hemisphere segmentation in 3D MRI: Adaptive disconnection algorithm', *Medical Image Analysis*, vol. 14 (3) pp. 360-72.

## RESULTS

We test our method for normal adult and child brains, but also for extremely deformed brains with large ventricles. Figure 2 shows slices of different subjects with the T1-data as background and the personal atlas SLAB as colored overlay. The SEGPF map was used to generate surfaces with PBT (Dahnke et al. 2010). Figure 3 shows improvements of our method compared to VBM8.

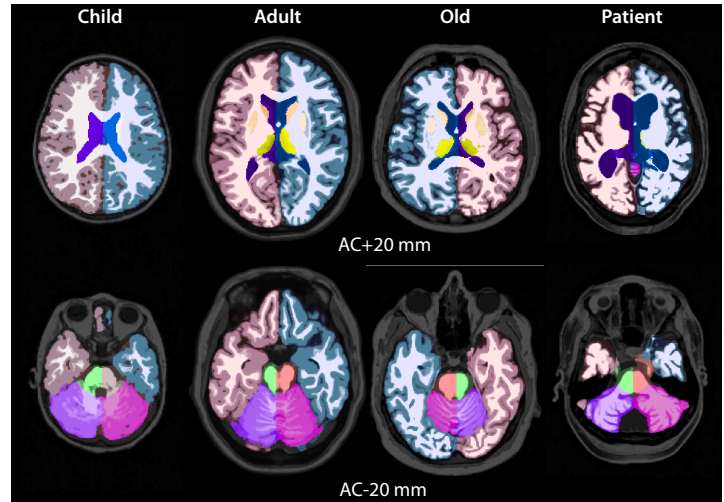


Figure 2: Volumes of a healthy child (far left), a healthy adult (middle left), a healthy old (middle right), and a patient (far right) at different axial levels (top row: AC+20 mm, bottom row: AC-20 mm).

The Segmentation Validation Engine (Shattuck et al. 2009) was used for further evaluation (Figure 4). Because the manual tracing method of blood vessels, meninges and CSF is not fully clear an interpretation of the results is problematic. In (Rehm et al., 2003) two experts created tracings with and without blood vessels, leading to big visible results in the volume rendering, but only small differences in Dice similarity (below 0.02).

Calculation times are around 8 minutes on a 2.4 GHz iMac.

Standard VBM8 segmentation (left) contains more blood vessels (manually colored) than our method (right). Further colors on the right surface indicate the different regions.

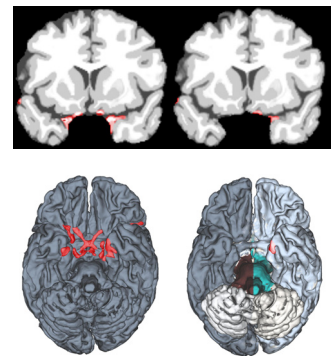


Figure 3: Standard VBM8 segmentation (left) contains more blood vessels (manually colored) than our method (right). Further colors on the right surface indicate the different regions.

**SVE results for study #221:**  
 Dice coefficient 0.9706 ± 0.0041  
 Jaccard index 0.9430 ± 0.0076  
 Sensitivity 0.9542 ± 0.0105  
 Specificity 0.9979 ± 0.0009

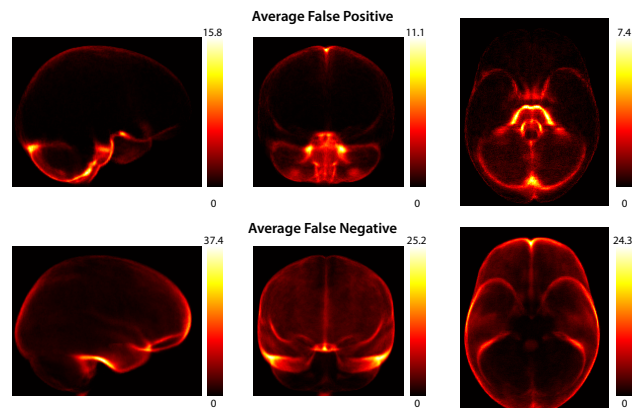


Figure 3: Shown are results for 40 subjects processed using the SVE (Segmentation Validation Engine). More detailed results are available at <http://sve.loni.ucla.edu/archive/study/?id=221>.

## CONCLUSIONS

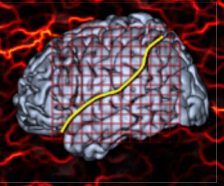
The new introduced method is able to improve the results of the default SPM8 segmentation and allows the separation of the brain into different atlas-based regions. Due to the DARTel normalization, regional alignments have a high accuracy. Compared to Zhao et al., 2010, and Liang et al., 2007, it allows the alignment of major structures, as well as the correction for blood vessels and meninges and filling of subcortical structures and ventricles.

## ACKNOWLEDGEMENTS

R.D, R.Y., & C.G. are supported by the German BMBF grants 01EV0709 & 01GW0740.

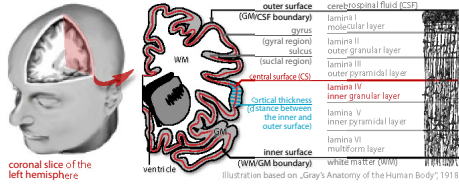
# Tissue thickness and central surface estimation using a projection scheme

Robert Dahnke, Christian Gaser  
Structural Brain Mapping Group, Department of Psychiatry  
Friedrich-Schiller-University of Jena, Germany



## INTRODUCTION

Several properties of the human brain cortex, e.g., cortical thickness and gyrification, have been found to correlate with the progress of neuropsychiatric disorders. The central surface (CS) of the brain cortex has analytical advantages compared to boundary surfaces between the gray matter (GM) and either the white matter (WM) or cerebrospinal fluid (CSF) (Liu et al., 2008). Here we present an improved version of our PBT method (Projection Based Thickness; Dahnke et al., 2010) that allows an anatomically correct estimation of the cortical thickness and reconstruction of the CS that is based on a CSF-GM-WM tissue segmentation without explicit use of a sulcus reconstruction. A framework with different kinds of phantoms is used for validation.



**Figure 1:** THE CORTX. Shown is an illustration of the cortical macro- and microstructure. The cerebral cortex is a highly folded sheet of gray matter (GM) that lies inside the cerebrospinal fluid (CSF) and surrounds a core of white matter (WM). Inwardly folded regions are called sulci whereas outwardly folded areas are denoted as gyri. There are three common surfaces to describe this sheet: the outer surface, the inner surface, and the central surface (CS). The CS roughly corresponds to the cytoarchitectural lamina (or layer) IV and allows a better representation of the cortical GM sheet and improved accuracy of cortical surface measurements. Cortical thickness describes the distance between the inner surface and outer surface and is related to cortical development and diseases such as Alzheimer's.

## METHODS

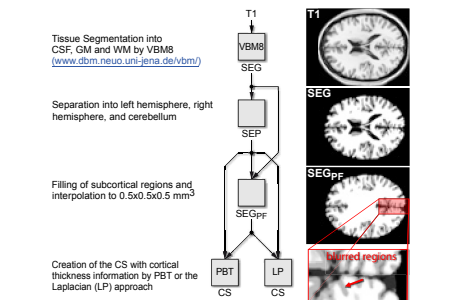
VBM8 tissue segmentation (<http://dbm.neuro.uni-jena.de>) is used to create a segmented image SEG from an anatomical image. SEG is separated into left and right hemispheres, and ventricular and sub-cortical regions were filled (Dahnke et al., 2011).

PBT uses the successor relationship of the WM distance (WMD) to project the values from the CSF boundary – that describe the local thickness – over the whole GM, resulting in a GM thickness map GMT. The relation between the GMT and WMD maps allow the creation of a percentage position (PP) map that is used to create the CS in the middle of the GM.

To take better into account asymmetrical regions and partial volume information, the graph-based distance measure was replaced by an eikonal-based distance measure. Furthermore, PBT now also corrects blurred gyri that may be addressed, similarly to the idea proposed in (Cardosos et al., 2011) for segmentation refinement.

For comparison, an implementation of the Laplacian thickness measure (LP) (Jones et al., 2001) is used on the same input map SEGPF, but includes a sulcus reconstruction scheme (Bouix et al., 2000).

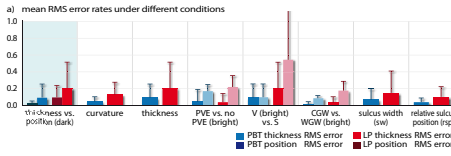
For validation, a set of spherical phantom with varying radius, thickness, sulcus position, and sulcus width, and a set of brain phantom with varying thickness, noise, and resolution are tested. In addition we compare the Collins brain phantom with different noise levels (Collins et al., 1998), and a real data set of 12 scans of the same healthy subject to FreeSurfer (FS) (Fischl et al., 1999).



**Figure 2:** MAIN FLOW DIAGRAM: Shown is a flow diagram of the pre-processing steps of the CS and thickness estimation. A tissue segmentation algorithm (from VBM8) is used to create a segmentation image SEG from an anatomical image. This segmentation image is used for (manual) separation of the cortex into two hemispheres and removal of the cerebellum with hdbrian, resulting in a map SEP. This map creates the map SEGPF, a masked version of SEG with filled ventricular and subcortical regions. Both approaches used an interpolated version of the map SEGPF to create a CS with a cortical thickness value of each vertex. The red subfigure shows blurred sulcal regions, where CSF voxels were detected as GM due to noise removal included in the segmentation algorithm. These blurred regions need an explicit reconstruction of the outer surface for the Laplacian approach, whereas PBT uses an inherent scheme to account for these regions.

## RESULTS

As expected, both methods have a higher RMS error for thickness estimation than for surface generation, both produce better results with PVE, and both perform better for the simpler gyral case compared to the sulcal case especially with small sulcal gap or strong asymmetries. Predicted by the sampling theorem, both show a strong increase of RMS error below sampling resolution for thickness measurements, but not for surface generation.

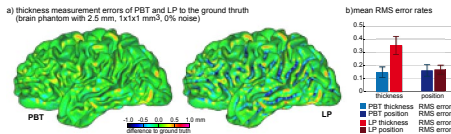


**Figure 3:** Two spherical phantom types – one for the gyral case (CGW) and one for the blurred sulcal case (WGW) – were used with different parameters for each method. The rows and columns are used to describe curvature (given by inner radius) and thickness values under varying conditions (Table 1).

parameter	curvature	thickness	PVE vs. no PVE	V vs. S	type	sulcus width	rel. sulcus pos.
ranges	1.0,0.01,0.04,0.1	0.0,0.01,0.5,0.501	0 1 (2)	V S(2)	CGW WGW(2)	0.0,0.1,2,2.0,200	0, 0.2, 0.01, 0.8, 0.601
defaults	2.5 (1)	2.5 (1)	1 (1)	S (1)	CGW WGW(2)	0.0,0.5,0.1,0 (3)	0.3,0.2,0.7 (3)

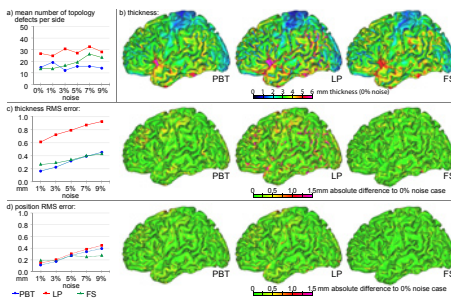
**Table 1:** Overview of parameters for the brain phantom test cases. For each test case, the anatomically expected range of each parameter was tested while all other parameters remained constant. The bracketed values give the number of test cases for each parameter. In most cases, only one default value was used. Because the cortex contains both blurred (CGW) and non-blurred (WGW) regions, both cases were tested. When testing sulcal width and position, more than one default value was necessary due to high variance in the results. For example, a symmetrical sulcus will produce better results than an asymmetric sulcus.

For the brain phantoms, the largest errors occurred for anisotropic resolutions, thickness levels below the sampling resolution, and higher noise levels (Figure 4). Compared to the LP it shows much better results in sulcal regions where it does not need the explicit sulcus reconstruction.

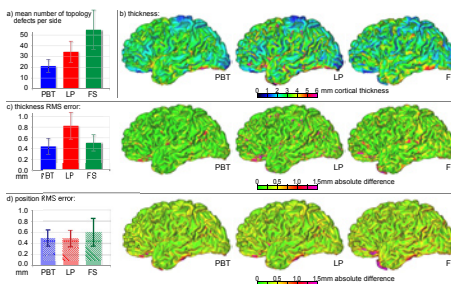


**Figure 4:** BRAIN PHANTOM: Subfigure (a) shows the resulting surfaces for a simulated thickness of 2.5 mm, with an isotropic resolution of 1x1x1 mm<sup>3</sup> and no noise. PBT produced overall good results (left), whereas the LP approach showed strong underestimation in sulcal regions due to the sulcus reconstruction step (right), even if sulcus error correction was used (middle). LP (b-d) produced much higher thickness RMS errors than PBT (b-d).

On the Collins phantom (Figure 5) and the real dataset (Figure 6), PBT had comparable or lower RMS error and less topology defects compared to both the LP and FS.



**Figure 5:** COLLINS PHANTOM: Diagram (a) shows the mean number of defects per hemisphere for PBT (blue), LP (red), and FS (green). Subfigures (b-d) show the ground truth surface of the Collins phantom noise test for PBT (left surface), LP (middle surface), and FS (right surface), in which the color map codes the cortical thickness of the ground truth surface (b), the mean thickness RMS error of all noise levels compared to the ground truth surface (c), and the mean distance RMS error of all noise levels to the ground truth surface (d).



**Figure 6:** REAL DATA: Diagram (a) shows the mean number of defects per hemisphere for PBT (blue), LP (red), and FS (green). Shown in (b-d) are PBT (left column), LP (middle column), and FS (right column) surfaces with (b) cortical thickness calculated for the average surface, (c) mean thickness RMS error of all scans compared to the thickness of the average surface, and (d) mean distance RMS error of all scans to the average surface.

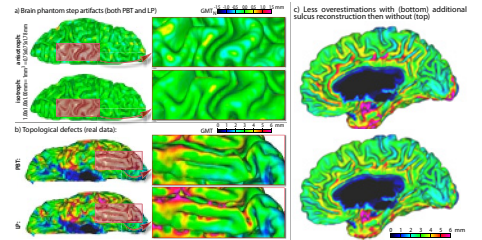
A major difference between the PBT and LP approaches compared to FS is a general underestimation of thickness in the motor cortex of the real dataset that depends on the different segmentation of FS (Figure 6).

In contrast to FS, PBT is able to use tissue segmentation images produced using any segmentation approach, allowing a separate development of the segmentation algorithms and thus making this process more transparent. Furthermore, this allows the use of segmentation images for other imaging modalities such as T2, PD or DTI, and other methods that take account of special contrast properties in disease states.

Furthermore, PBT allows a direct voxel-based analysis, potentially in combination with other voxel-based data (Hutton et al., 2009), and it may also be used to measure the thickness of the WM and CSF (Dahnke et al., 2010).

Before performing intersubject comparisons, the brain surface meshes must usually be free of topological defects, and there are several approaches available to retrospectively correct topological errors (Kriegeskorte et al., 2001; Segonne et al., 2007; Yotter et al., 2010).

Besides the implicit reconstruction of the outer boundary, PBT allows also a similar reconstruction of the inner boundary (Figure 7c). This helps especially for thin WM structures that are due to the PVE not prominent enough and can lead to overestimation of cortical thickness in gyral regions (Figure 7c bottom). A similar idea was used in (Cardosos, et al., 2011) to increase segmentation quality.



**Figure 7:** Some problems include step artifacts for anisotropic resolutions that are not apparent when using an isotropic resolution (a), as well as topological defects for the LP approach that are not present using PBT (b). Subfigure (c) shows the PBT without (top) and with blurring (bottom) correction of WM in gyral regions.

## CONCLUSIONS

We have presented an improvement of our PBT method, which allows an exact, stable and fast estimation of the cortical thickness and the central surface.

## ACKNOWLEDGEMENTS

Robert Dahnke and Christian Gaser are supported by the German BMBF grants 01EV0709 & 01GW0740.

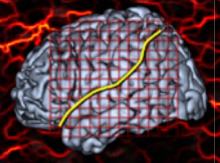
## REFERENCES

Bouix, S.S., Kaleem. (2000) 'Divergence-Based Medial Surfaces', Lecture notes in computer science, 2000, pp. 2228  
 Cardoso, et al. (2011) 'A locally adaptive cortical segmentation algorithm', Neuroimage 56, 2011, 1386-1397  
 Collins, et al. (1998) 'Design and construction of a realistic digital brain phantom', IEEE Trans Med Imaging 17, 463-468  
 Dahnke, R. et al. (2010) 'Central surface reconstruction using projection scheme', HBM2010  
 Dahnke, R. et al. (2010) 'Brain tissue thickness estimation using projection scheme', HBM2010  
 Dahnke, R. et al. (2011) 'Partitioning of the brain using graph-cut', HBM2011.  
 Fischl, B. et al. (1999) 'Cortical surface-based analysis II: Inflation, flattening, and a surface-based coordinate system', Neuroimage 9, 195-207  
 Hutton, et al. (2009) 'Voxel-based cortical thickness measurements in MRI', Neuroimage 40, 1701-1710.  
 Jones, S.E. et al. (2000) 'Three-dimensional mapping of cortical thickness using Laplace's equation', Human brain mapping, 2000 vol. 11 (1) pp. 12-32  
 Kriegeskorte, N., Goebel, R., 2001. An efficient algorithm for topologically correct segmentation of the cortical sheet in anatomical mr volumes. Neuroimage 14, 329-346.  
 Liu, T. et al. (2008) 'Reconstruction of central cortical surface from brain MRI images: method and application', Neuroimage, 2008 vol. 40 (3) pp. 991-1002  
 Segonne, . et al. (2007), Pacheco, J., Fischl, B., 'Geometrically Accurate Topology-Correction of Cortical Surfaces Using Nonseparating Loops', IEEE Transaction on Medical Imaging, Vol. 26, 518- 529.  
 Yotter, R.A., Dahnke, R., Gaser, C., 2009. Topological correction of brain surface meshes using spherical harmonics. Med Image Comput Comput Assist Interv 12, 125-132.'



# Local Adaptive Segmentation

Robert Dahnke, Gabriel Ziegler, Christian Gaser  
Structural Brain Mapping Group, Department of Psychiatry  
Friedrich-Schiller-University of Jena, Germany



## INTRODUCTION

Segmentation of brain tissue into white matter (WM), gray matter (GM) and cerebrospinal fluid (CSF) is an important issue for studying cortical morphology and brain functions (Ashburner, 2005). After removing the noise and inhomogeneity, a Gaussian mixture model allows the tissue segmentation (Ashburner, 2000). However, even if the nonuniformity was removed completely, the tissue-contrast can be very poor. GM regions with high iron concentration, like the motor cortex and the occipital regions (Haacke, 2005), often have increased intensities that lead to misclassifications.

Here we present a new method that allows adaption of local intensity differences. Since these alterations happen relatively smooth within a tissue class, a region growing approach can be used to identify the segments more correctly. The extracted intensities afford corrections of the local image intensity.

## METHODS

Input is a noise- and bias-corrected image (Figure 1a), and a brain mask (Dahnke et al., 2011). We start with clearly classifiable regions that are described by low gradients and class specific intensities that are estimated by a Gaussian mixture model (Figure 1b).

Then, a region growing that aligns voxel with similar intensity is used to dilate each class. A maximum distance and the specific intensities of other classes limit the region growing (Figure 1c). Nevertheless, it is possible that two classes align the same voxel. Because most neighborhoods contain class specific voxels, a small overlap is unproblematic and still allows a clear separation. We choose a 5x5x5 voxel box neighborhood.

After finding the major tissue segments, we can estimate the local intensity of each class voxel by averaging voxels of the same class within its neighborhood. To remove outliers only voxels within a SD below 80% of the maximum SD of the neighborhood are used.

As a result, each class voxel now contains the local intensity of its class (Figure 1d). To transfer these values to other non-class voxels, i.e. to get the GM value for a WM voxel, we estimate the hull of each class by morphological operations and set all outer voxels to the median class intensity. A Laplace filter with Dirichlet boundary condition is used to estimate the local intensity for all non-class voxels within the hull (Figure 1e). To avoid hard edges each class image is smoothed (Figure 1f). Finally, the input image T is scaled by the class maps, resulting in a map TSEG, with WM=3, GM=2, CSF=1, and background=0 (Figure 1g). After a second noise correction a CSF-GM-WM tissue segmentation with a MRF filter is used to create the final segmentation (Figure 2).

Calculation times with skull stripping, bias- and noise-correction take 4 minutes without, and 5 minutes with local adaption at 1 mm resolution.

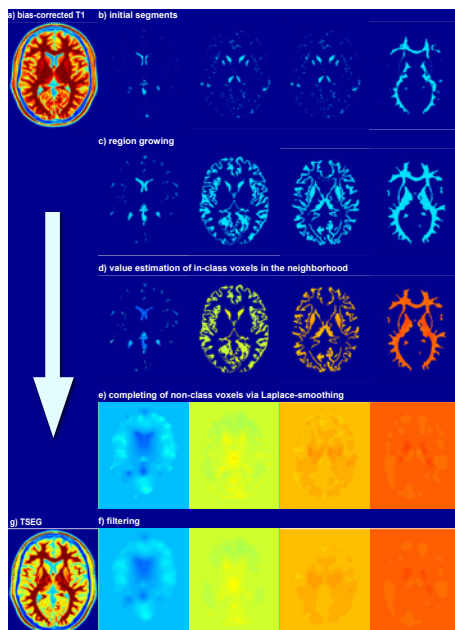


Figure 1: Main steps of the local adaptive segmentation algorithm. Initial segmentation and regions growing have the strongest influence on the final result. Overlapping of different tissue classes is possible (i.e. in subcortical structures), but unproblematic, if happens only for small areas. To control the smoothness of the results, the size of the neighborhood and the filter size are used (Figure 3). The intensity distance allows quantify the result of the segmentation (Figure 4).

## RESULTS

For validation the Collins phantom (Collins et. al. 1998) with different noise level and inhomogeneity was used (Table 1). Because the phantom based on a segmentation and has thereby a good GM-WM contrast, the results are limited to test segmentation stability (Table 1). Besides this we used the IBSR2 dataset (<http://www.cma.mgh.harvard.edu/ibsr/>) to compare the method for more realistic conditions. Further single MR scans without ground truth segmentation were used for visual tests.

dataset	Collins phantom			IBSR2		
method	kappa(CSF)	kappa(GM)	kappa(WM)	kappa(CSF)	kappa(GM)	kappa(WM)
SPM8	0.7683±0.0326	0.8770±0.0471	0.9002±0.0465	0.0750±0.0422	0.7492±0.1321	0.8095±0.0985
VBM8	0.7487±0.0213	0.9172±0.0231	0.9392±0.0194	0.1283±0.0446	0.7870±0.0235	0.8571±0.0213
Fx	0.7281±0.0507	0.8918±0.1618	0.9307±0.0469	0.1244±0.0461	0.7522±0.0238	0.8655±0.0259
our method	0.7491±0.0192	0.9014±0.0383	0.9362±0.0223	0.1387±0.0459	0.8328±0.0271	0.8330±0.0366

Table 1: Results of the segmentation of the Collins phantom\* with 0, 1, 3, 5, 7, 9% noise and 0, 20, 40, 80 % inhomogeneity, and real datasets of the IBSR2 database.

Preliminary results on real images indicate that the intensity scaling is able to improve the segmentation quality with lower underestimation of the GM in the motor cortex and a better representation of subcortical GM (Figure 2).

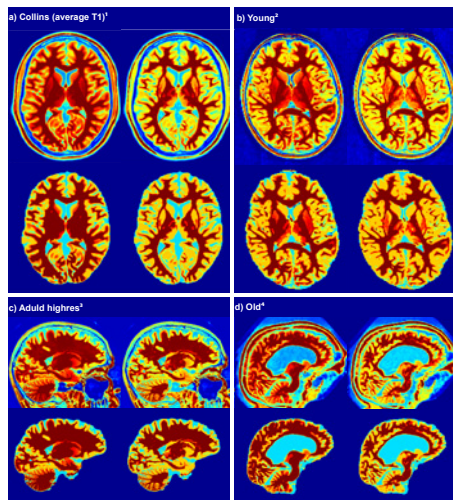


Figure 2: Results of our local adaptive segmentation for 4 persons (a-d). In each subfigure the top left images shows the original bias corrected image and its segmentation below, whereas the right side shows the intensity scaled version of the original on the top and its segmentation below. For all segment images (bottom of each subfigure) and the intensity scaled image (top left) the colors are coded in the following way: dark red is WM, yellow is GM, cyan is CSF, and dark blue is background.

Figure 3 shows the impact of the neighborhood and filter size. A small neighborhood and low smoothing lead to harder results, whereas higher values lead to smoother images with less local differences.

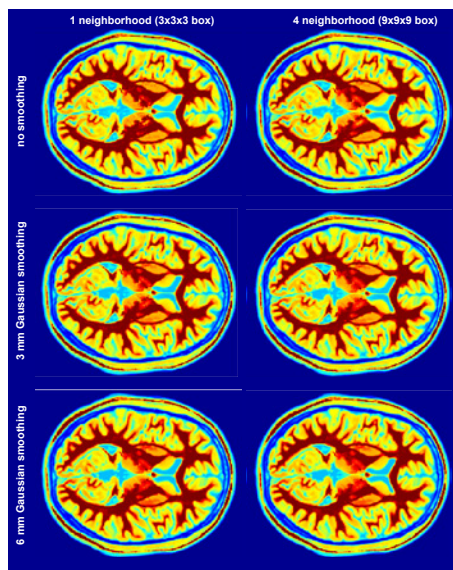


Figure 3: Besides the region initialization, and region-growing parameter, the size of the neighborhood for the class intensity estimation and the smoothing size influences the results. Small neighborhoods (left) and low smoothing (top) lead to very hard boundaries that strongly depend on the estimated segments. Higher neighborhoods and higher smoothing (bottom) reduces local sensitivity a little bit, but helps to increase the stability.

Furthermore, our method allows the description of local tissue contrast (Figure 4) that may be able to identify special regions or to quantify local segmentation quality. Higher segmentation errors are expected in regions with low contrast (red) and results have to be handled more carefully than for regions with good contrast (blue).

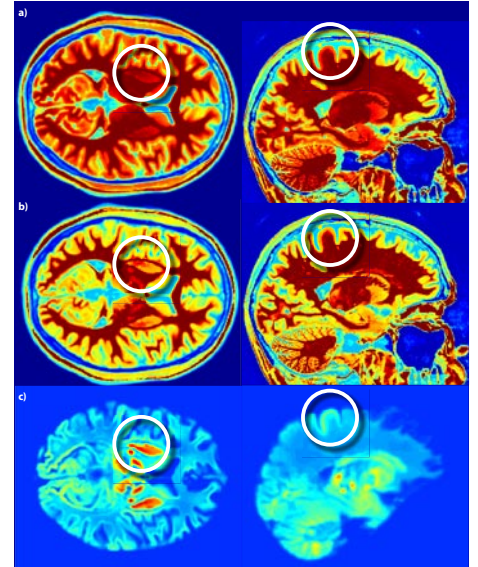


Figure 4: Shown are the original bias corrected image (a), the intensity corrected image (b) and the inverted contrast map (c) that describes the contrast between the estimated tissue classes. Higher segmentation errors are expected in regions with low contrast (red) and results have to be handled more carefully than for regions with good contrast (blue).

## CONCLUSIONS

We have presented a new method that allows a local adaptive segmentation for varying tissue contrast and a way to appraise the quality of the segmentation based on the contrast between the tissue classes.

Another similar idea of local adaptive segmentation is presented on poster 672 (Gaser et. al. 2012). Compared to the here described method, it use ROIs to locally equalize the histogram before segmentation.

Although both methods show visual improvements and good preliminary quantitative results for the Collins Phantom and IBSR database, further evaluation is necessary for a detailed understanding of the local changes of the PVE for the GM/CSF and GM/WM boundaries and depending measures like cortical thickness.

## ACKNOWLEDGEMENTS

Robert Dahnke, Gabriel Ziegler, and Christian Gaser are supported by the German BMBF grants 01EV0709 & 01GW0740.

## Data

- 1) <http://imaging.mrc-cbu.cam.ac.uk/imaging/MniTalairach>
- 2) [http://fcon\\_1000.projects.nitrc.org/indi/adhd200/](http://fcon_1000.projects.nitrc.org/indi/adhd200/)
- 3) <http://www.spl.harvard.edu/publications/item/view/2037>
- 4) <http://www.oasis-brains.org>
- 5) <http://www.cma.mgh.harvard.edu/ibsr/>

## REFERENCES

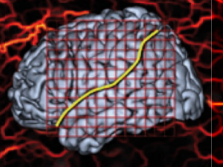
Dahnke, R. et al. (2011); Partitioning of the brain using graph-cut', HBM2011.  
Ashburner, J. (2000), 'Voxel-based morphometry-the methods', NeuroImage, 11(6 Pt 1), 805-821.  
Ashburner et al. (2005), 'Unified segmentation', Neuroimage vol. 26 (3) pp. 839-851.  
Collins, D.L. et al. (1998); Design and construction of a realistic brain phantom', IEEE trans Med Imaging 17, 463-468.  
Gaser et al. (2012), 'Local Histogram Equalization to Improve Segmentation Quality of Low Contrast Structures', HBM 2012  
Haacke et al. (2005), 'Imaging iron stores in the brain using magnetic resonance imaging', Magnetic Resonance Imaging Volume 23, Issue 1, January 2005, Pages 1-25.  
Halle M, Talos I-F, Jakob M, Farough S, Meier D, Wald L, Fischl B, Kikinis R (2011). Multi-modality MRI-based Atlas of the Brain.



# Retrospective Correction of WM Inhomogeneity and Brain Extraction of MR Images

Robert Dahnke<sup>1</sup>, Christian Gaser<sup>1</sup>

<sup>1</sup> - Structural Brain Mapping Group, Department of Psychiatry / Neurology, Jena University Hospital, Germany



## INTRODUCTION

Advantages of higher field strength scanners come along with increased intensity inhomogeneity or bias (Belaroussi 2006; Vovk 2007) that require retrospective correction due to individual dependencies (Manjon 2007).

Here we present a new, robust, accurate and reliable inhomogeneity correction for T1 weighed brain MR images. The iterative process uses a local maximum filter within a stepwise-reconstructed white matter (WM) segment to approximate the bias field. For WM estimation a brain extraction routine and a k-means classifier is used.

For validation the coefficient of variation (CV) and the tissue segments were compared to N3 (Sled 1998; Boyes 2008), N3 with FSL BET (Smith 2002) and FSL FAST, and SPM8 (new segment, Ashburner 2005) for simulated and real MR images. SVE (Segmentation Validation Engine - Shattuck 2009) was used for evaluation of the brain extraction.

## METHODS

The algorithm starts with a noise correction (Manjon 2010), assuming that "image = bias \* scan + noise" (Sled 1998).

The bias correction process contains two main components, a fast initial bias correction and brain extraction, and the final iterative bias correction procedure (Fig. 1).

The initial bias correction starts with a rough maximum-based bias correction of all low frequency objects at a resolution of around 16 mm. This allows the coarse identification of the major part of WM, as the biggest, high intensity, and low gradient region of the head at 4 mm resolution. A region growing is used to complete the brain-mask and a k-means estimation identifies the cerebrospinal fluid (CSF), gray matter (GM), and WM peaks on a resolution of 2 mm. The WM segment is used for the final maximum-based bias correction at 4 mm.

The iterative part now refines the WM segmentation to avoid overestimation in high intensity GM structures, like the basal ganglia. Furthermore, bias field smoothness is accommodated to the estimated strength of the initial correction with a low regularization for strong fields and a high regularization for low fields. The process runs until the changes of the coefficient of variation (CV) is below 0.001.

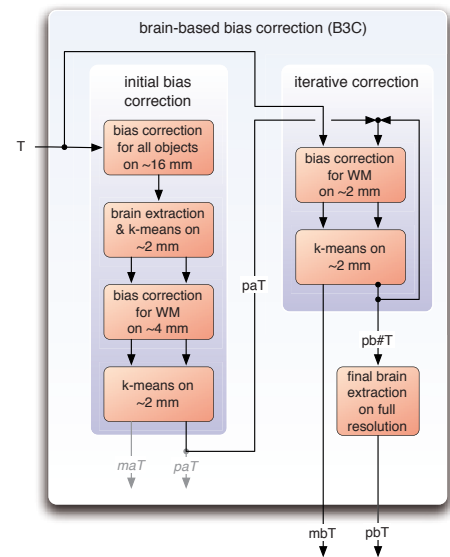


Fig. 1 Flow diagram of the brain-based bias correction (B3C) algorithm. An initial rough maximum-based bias correction of all low frequency objects of an input image (T) is used to find the brain and its tissue classes (paT) for the second bias correction (left). This segment map is refined in an iterative process (pb#T) (right). The final bias corrected image (mbT) and the final segmentation (pb#T) are used for the final brain extraction (pbT).

The CV was estimated for an eroded WM segment to avoid partial volume effects (PVE) on the GM/WM boundary.

Only the WM segment was used, because the GM segment is often affected by the PVE, depends on the subject age, and contains real intensity variations in regions like the basal ganglia, the motor cortex or the occipital lobe. After the inhomogeneity correction the final brain extraction is performed.

## RESULTS

24 simulated images of Brain Web Phantom (BWP) (Collins 1998) with varying noise (3% and 9%), fields (A, B, and C) and field strength ( $\pm 40\%$  and  $\pm 100\%$ ), were used for basic evaluation (Fig. 2).

The generated tissue segments have a good agreement with the ground truth segments (Fig. 3). Low segmentation results of FSL depend strongly on inaccurate skull-stripping of BET.

Brain extraction was tested with the SVE with quite good results for an algorithm without any prior maps (Jaccard:  $0.940 \pm 0.010$ , Dice  $0.9695 \pm 0.005$ , Sensitivity:  $0.998 \pm 0.001$ , Specificity:  $0.952 \pm 0.013$ ).

Calculation times depend on the image size and inhomogeneity, but were typically below 3 minutes on a standard computer (initialization ~30s + iterations ~90s + final brain extraction ~60s).

Figure 4 shows 3 examples of the original and the images corrected using our method. For higher field strength (7T) further improvements are necessary to avoid local undercorrections in fine structures and overcorrections in subcortical structures.

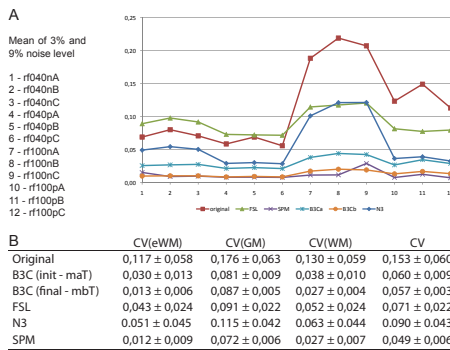


Fig. 2 Results of the inhomogeneity correction for the brain web phantom. Figure A shows the mean CV of the eroded WM segment (CV(eWM)) for both noise levels. Figure B shows the mean and standard deviation of the CV for different segments.

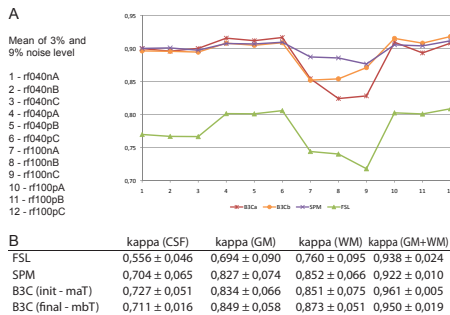


Fig. 3 Segmentation results of the inhomogeneity correction for the brain web phantom.

## CONCLUSIONS

B3C was able to produce exact and stable results for a wide set of test data. It outperforms N3 and FSL, and yields similar results to SPM, without using prior information that can produce errors for atypical anatomy. The skull stripping showed good performance.

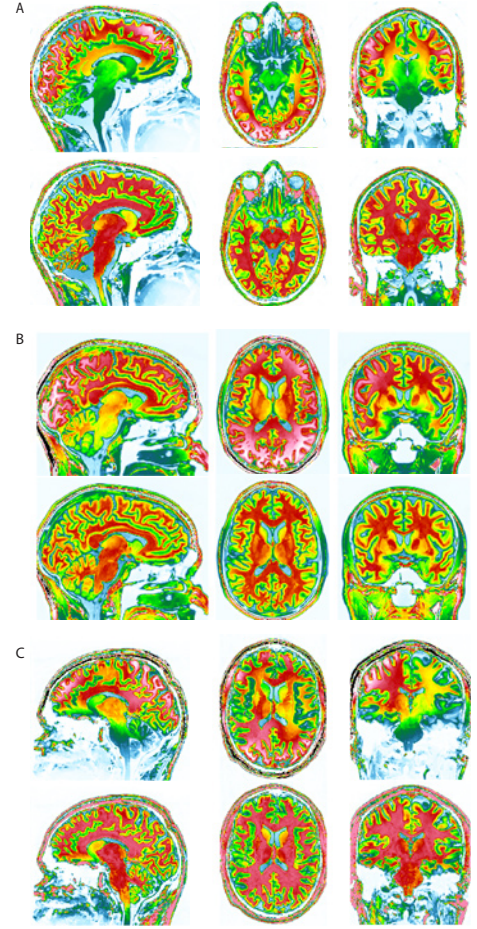


Fig. 4 Shown are the noise corrected T1 images (top row), and the results of the B3C bias correction (bottom row) for three example images with 3.0T (A,B) and 7.0T (C).

## ACKNOWLEDGEMENTS

Robert Dahnke and Christian Gaser are supported by the German BMBF grants 01EV0709.

## REFERENCES

Ashburner, J. and K. J. Friston (2005). "Unified segmentation." *NeuroImage* 26(3): 839-851.

Belaroussi, B., J. Milles, et al. (2006). "Intensity non-uniformity correction in MRI: existing methods and their validation." *Med Image Anal* 10(2): 234-246.

Boyes, R. G., J. L. Gunter, et al. (2008). "Intensity non-uniformity correction using N3 on 3-T scanners with multichannel phased array coils." *NeuroImage* 39(4): 1752-1762.

Collins, D. L., A. P. Zijdenbos, et al. (1998). "Design and construction of a realistic digital brain phantom." *IEEE Trans Med Imaging* 17(3): 463-468.

Manjon, J. V., P. Coupe, et al. (2010). "Adaptive non-local means denoising of MR images with spatially varying noise levels." *J Magn Reson Imaging* 31(1): 192-203.

Manjon, J. V., J. J. Lull, et al. (2007). "A nonparametric MRI inhomogeneity correction method." *Med Image Anal* 11(4): 336-345.

Shattuck, D. W., G. Prasad, et al. (2009). "Online resource for validation of brain segmentation methods." *NeuroImage* 45(2): 431-439.

Sled, J. G., A. P. Zijdenbos, et al. (1998). "A nonparametric method for automatic correction of intensity nonuniformity in MRI data." *IEEE Trans Med Imaging* 17(1): 87-97.

Smith, S. M. (2002). "Fast robust automated brain extraction." *Hum Brain Mapp* 17(3): 143-155.

Vovk, U., F. Pernus, et al. (2007). "A review of methods for correction of intensity inhomogeneity in MRI." *IEEE Trans Med Imaging* 26(3): 405-421.

# Retrospective Quality Assurance of MR Images

Robert Dahnke<sup>1</sup>, Gabriel Ziegler<sup>1,2</sup>, Christian Gaser<sup>1</sup>, Julian Grosskreutz<sup>3</sup>  
 1 - Structural Brain Mapping Group, Department of Psychiatry / Neurology, Jena University Hospital, Germany  
 2 - Wellcome Trust Center for Neuroimaging, Institute of Neurology, University College London, UK  
 3 - Department of Neurology, Jena University Hospital, Germany

## INTRODUCTION

Efficacy of preprocessing methods of MR images strongly depend on the quality of the input data (Collins 1998, Ashburner 2000). Higher noise or inhomogeneities (Fig. 1) leads to reduced segmentation quality (Fig. 2).

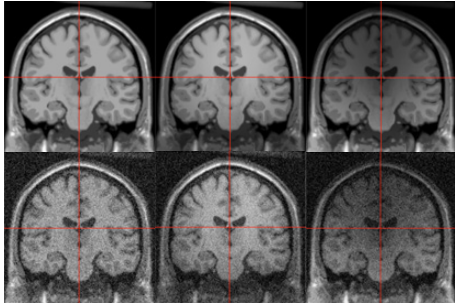


Fig. 1 Examples of the BrainWebPhantom (BWP, Collins 1998) with 0% noise (top), 9% noise (bottom), 0% inhomogeneity (left), 100% inhomogeneity field C (middle), and -100% inhomogeneity field B (right).

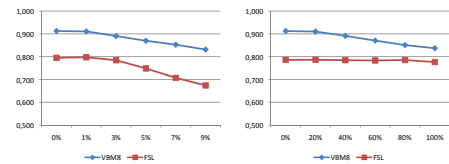


Fig. 2 Reduced segmentation quality of VBM8 and FSL FAST (N3 + BET + FAST) for increasing noise (left) and inhomogeneity (right) of the BWP.

Especially studies with imaging data from multiple sites often have varying image properties due to different manufactures, sequences, protocols, and quality assurance (QA) procedures (Kohler 2006).

As a result, large projects like ADNI ([www.adni-info.org](http://www.adni-info.org)) or NIH NBD (Evans 2006) established a strict multi center QA (MCQA). MCQA helps to increase the reproducibility, consistency, sensitivity and specificity of the acquired dataset, and reduce intra- and inter-center variance by harmonizing, optimizing and standardizing data management, routines, image protocols and image properties. Scans of an artificial phantom allows tracking of a wide set of scanner properties like signal to noise ratio (SNR) and tissue contrast.

But MCQA is a time consuming, and therefore expensive process that overshoots the possibilities of most smaller projects and it is in general not possible for data share projects like INDI ([con\\_1000.projects.nitrc.org](http://con_1000.projects.nitrc.org)) or NISALS ([medigs05.nedig.uni-jena.de](http://medigs05.nedig.uni-jena.de)).

Especially for rare diseases data sharing is the only way to increase sample size to get significant results. But also small single site studies can benefit from retrospective QA by verifying the image quality in the publication process to point out their results from previous studies.

Here we present the preliminary results of a new retrospective QA approach that quantifies image quality in terms of quality measures (QM) based on preprocessing methods. For evaluation, the QMs were tested on synthetic images with well-known properties.

## METHODS

For characterization of the preprocessing quality, both image noise and tissue inhomogeneities play prominent roles. The Brain Web Phantom (Collins 1998) allows simulation of different noises and inhomogeneities and is often used for the validation of preprocessing methods. Although, most preprocessing methods work very well, the accuracy often is reduced for higher noise levels or stronger inhomogeneities.

Noise is estimated as local standard deviation for low frequency regions and divided by the mean white matter (WM) intensity. Because the background can contain other artifacts or was set to zero by a skull stripping, the WM segment is used.

Also for inhomogeneity estimation only the WM segment is used, because it is less influenced by the partial volume effect, subject's age, and real intensity variations, e.g. often observed for the gray matter (GM) in the basal ganglia, the motor cortex or the occipital lobe. Then, the inhomogeneity is described as the standard deviation of the intensity scaled image.

## RESULTS

The test with the brain web phantom (BWP) shows that the noise and inhomogeneity measures work quite well and only require a factor to scale them (Fig. 3, Fig. 4). The estimation of the inhomogeneity shows greater differences for the negative bias field that is probably related to different intensity scaling for the phantom simulation.

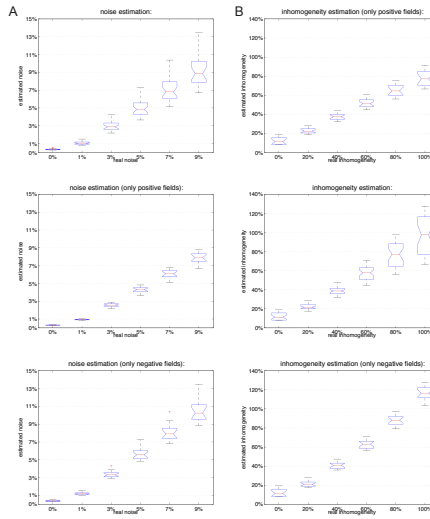


Fig. 3 Results of an ANOVA for a dataset with 186 simulated images of the Brain Web Phantom with different noise levels, inhomogeneity fields and strength. (A) presents the results for the noise estimation, (B) shows the results of the inhomogeneity.

method	noise	bias	confr	CV(G)	CV(W)	CV(GW)
Ground Truth	0.030±0.000	0.011±0.001	0.199±0.003	0.053±0.004	0.025±0.002	0.039±0.003
FSL	0.031±0.000	0.012±0.001	0.191±0.005	0.045±0.002	0.025±0.001	0.035±0.002
SPM8	0.030±0.000	0.010±0.001	0.183±0.004	0.058±0.003	0.034±0.002	0.046±0.002
VBM8	0.031±0.000	0.014±0.002	0.188±0.004	0.049±0.002	0.030±0.001	0.039±0.001

Fig. 4 Individual dependencies were tested with 20 normal simulated brains of different subjects. The QMs showed nearly no variation between the subjects and low variations between different segmentation approaches.

Preprocessing routines optimize and normalize images and are therefore a good way to compare datasets with different properties (Ashburner 2000). They remove the noise, correct for inhomogeneities, remove the non-brain tissue and classify the remaining tissue. But preprocessing can also fail or produce worse results that can be detected with a covariance analysis (CA, Fig. 5), which can help to reduce the variance within the dataset, but not to quantify the image quality.

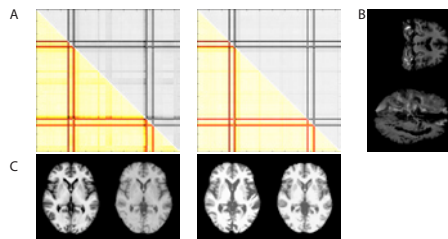


Fig. 5 (A) shows the covariance analysis of the normalized T1 data (left) and the segment images (right) that can help to identify preprocessing errors (dark lines). Two examples are shown in (B). (C) shows the variance for different contrast (left) that was removed in the segmentation process (right).

Most other preprocessing measures like volume, thickness, and folding depend strongly on the individual anatomy and have therefore only a limited value as QM. Nevertheless, the tissue classification allows a good characterization of the original image and the changes in the preprocessing.

## CONCLUSIONS

The presented quality measures are the first promising steps towards a more quality driven and transparent preprocessing of structural neuroimaging data. The retrospective quality assurance will be part of the VBM12 toolbox and should help to detect problematic datasets for manual removal and for quantification of the final dataset of a study.

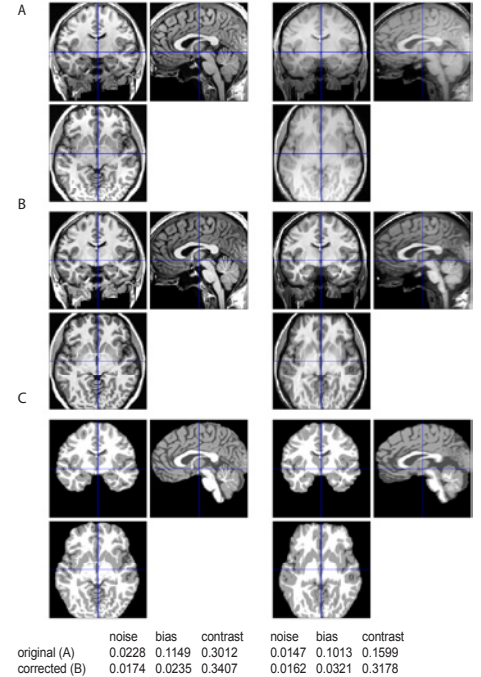


Fig. 6 Shown are 2 images of the same subject (ALVIN1 - Kempton 2011), who was scanned with different scanners and protocols (A). Noise, inhomogeneity, and global tissue intensities were corrected (B) resulting in the final segmentation (C). Although the preprocessing can reduce the variance between both images strongly, the hindbrain and the cerebellum show less details on the right side.

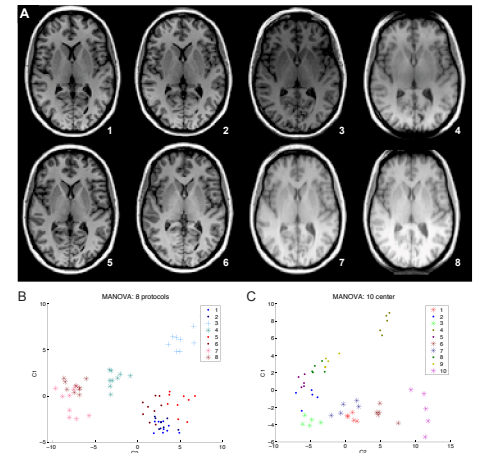


Fig. 7 (A) shows 8 axial slice of one of the 9 subject of the ALVIN dataset (Kempton 2011 - Fig. 1c) that were scanned using 8 different protocols on a 1.5T GE (top row) and a 3.0T GE scanner (bottom row). A MANOVA of noise, inhomogeneity, and contrast allows a good separation between the protocols with visual differences (B). (C) shows a MANOVA of noise, inhomogeneity and contrast of a dataset of 10 centers with 5 scans per center.

## ACKNOWLEDGEMENTS

Robert Dahnke and Christian Gaser are supported by the German BMBF grants 01EV0709.

## REFERENCES

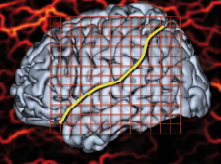
Ashburner, J. and K. J. Friston (2000). "Voxel-based morphometry - the methods." *Neuroimage* 11(6 Pt 1): 805-821.  
 Collins, D. L., A. P. Zijdenbos, et al. (1998). "Design and construction of a realistic digital brain phantom." *IEEE Trans Med Imaging* 17(3): 463-468.  
 Evans, A. C. (2006). "The NIH MRI study of normal brain development." *Neuroimage* 30(1): 184-202.  
 Kempton, M., T.S.A Underwood, et al. (2011). "A comprehensive testing protocol for MRI neuroanatomical segmentation techniques: Evaluation of a novel lateral enthalpy segmentation method." *Neuroimage* 58: 1051-1059.  
 Koller, C. J., J. P. Eatough, et al. (2006). "A survey of MRI quality assurance programmes." *Br J Radiol* 79(943): 592-596.  
 Sled, J. G., A. P. Zijdenbos, et al. (1998). "A nonparametric method for automatic correction of intensity nonuniformity in MRI data." *IEEE Trans Med Imaging* 17(1): 87-97.

# Segmentation of WM-T1-Hypointensities

Robert Dahnke<sup>1</sup>, Christian Gaser<sup>1</sup>, Julian Grosskreutz<sup>2</sup>

<sup>1</sup> - Structural Brain Mapping Group, Department of Psychiatry / Neurology, Jena University Hospital, Germany

<sup>2</sup> - Department of Neurology, Jena University Hospital, Germany



## INTRODUCTION

Detection of white matter (WM) hyperintensities (WMHs) is an important task in Multiple Sclerosis [1,2], and in elderly subjects [3,4]. Although, light WMHs can be seen in normal aging, severe WMHs are linked to cognitive deficits depending on the location of the WMHs. The neuropathology of WMHs is diverse and can be related to ischemia, demyelination, amyloidosis, inflammation, and other causes.

WMHs are visible as local increasing signal intensity of the WM in T2, PD, and especially FLAIR images or decreasing intensity in T1 images (Fig. 1A). Strong intensity changes of large regions can lead to misclassification in common tissue segmentations, and nonlinear normalization (Fig. 1B). Therefore, a correction of the WMHs for the segmentation is required. Most WMHs segmentation routines require T1 and T2/PD/FLAIR maps of the same subject. However, most anatomic datasets contain only T1 images and can not processed by these methods. Therefore, we developed a method that can detect WMHs using only T1 data. It based on the assumption that strong WMHs are located next to the ventricle, or surrounded by WM, have GM intensity, but do not belong to subcortical structures.

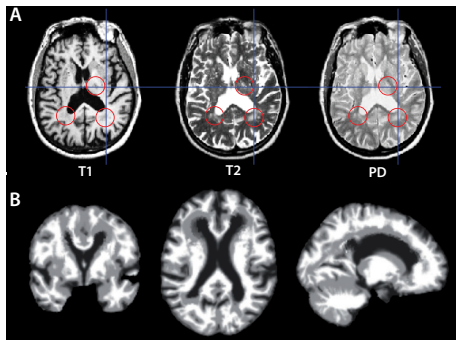


Figure 1: (A) White matter hyperintensities (WMHs; red circles) of an old male of the IXI-study (IXI497) for a T1 (left), T2 (middle), and PD MR scan(right). (B) Segmentation with failed nonlinear normalization for a subject with strong WMHs (OASIS 031).

## METHODS

Figure 2 shows a algorithm flow diagram of this method. 3 input images are required: (1) the uncorrected CSF-GM-WM segmentation; (2) the bias and noise corrected, intensity normalized T1 scan; (3) and a atlas map with labeled ventricles, subcortical structures, brainstem and cerebellum. VBM12 [5] was used for segmentation and Dartel [6] to project the atlas map into subject space.

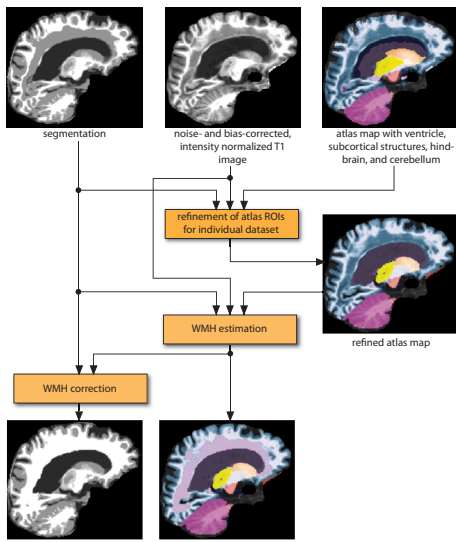


Figure 2: Algorithm flow diagram with maps of major processing steps. After refinement of the atlas map, region-growing and morphological operations are used to find and correct the WMHs.

Morphological operations and regions-growing refine the atlas regions. Now, a further region growing is used to find GM voxel between the ventricle and the normal WM that do not belong to cortical or subcortical GM. Morphological operations fill WMHs that are surrounded by WM. The detected WMHs allows a correction of the segmentation.

For validation the normal and MS BWP (Brain Web Phantom [7]) with 3%/9% noise and  $\pm 40\%/ \pm 100\%$  inhomogeneity of field A/B/C were used.

For real data evaluation, images of the OASIS database [8] were used, and visual classified in 5 WMHs groups (OWMH0 - no WMHs; ...; OWMH4 - very large WMHs; Fig. 3B). It is expected that OWMH4 disrupt the nonlinear normalization. BWP MS lesion of degree 1 and 2 are related to OWMH1, lesions of degree 3 are related to OWMH2.

## RESULTS

For the healthy BWP the mean Kappa of CSF, GM, and WM showed no difference (without WMHs correction 0.904; with WMHs correction 0.905), whereas the correction was produced slightly better results for the MS phantoms (without WMHs correction 0.858; with WMHs correction 0.860; Fig. 3A). Although, the lesions of the BWP are relatively small in size and intensity change and not comparable to the problems in real datasets, it shows that there are no big negative effects using the WMHs correction for subjects with no or less WMHs.

Figure 3B shows the results for one OASIS subject of each class. For OWMH<4 improvements in the segmentation are visible. For OWMH4 with very large ventricle and very thin WM structures, the WMHs segment show stronger false positive results. The WMHs correction lead to visual improvements of the nonlinear normalization all cases (Fig. 4A).

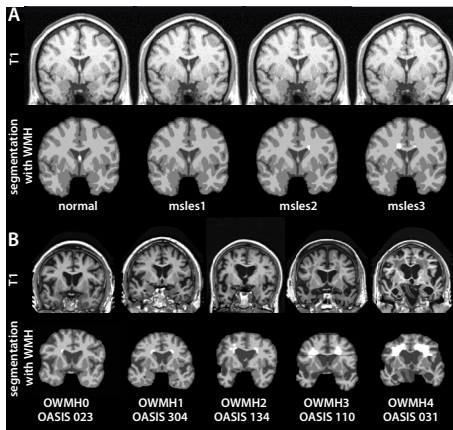


Figure 3: (A) BWP with 3% noise, 40% inhomogeneity of field A and no (normal), mild (msles1), moderate (msles2), and severe MS lesions (msles3), with the original T1 image (top row), and the corrected segmentation (CSF=1, GM=2, WM=3, WMHs=4). (B) WMHs grouping for scans of the OASIS database (OWMHs0 - no WMHs; OWMHs1 - small WMHs; OWMHs2 - medium WMHs; OWMHs3 - large WMHs; OWMHs4 - very large WMHs) with example scan of each group with original T1, and corrected segmentation. The grouping is simplified and mostly driven by the size of the lesion, the location pattern (local vs. global), and the expected preprocessing effect (separation between group 3 and 4).

Calculation time was around 30 seconds per subject.

The estimated relative WMHs volume WMHV show a significant correlation to the expert rating WMHE (ANOVA  $p < 0.0001$ , Fig. 5C). WMHE and WMHV also show significant correlations to MMSE (ANOVA  $p < 0.001$ ; no Fig.) and CDR scores (ANOVA  $p < 0.001$ ; Fig. 5A & 5B). It is expected that local analysis of the WMHs can give further information for individual changes. Also the relative CSF volume shows a high correlation (ANOVA  $p < 0.0001$ , Fig. 5D).

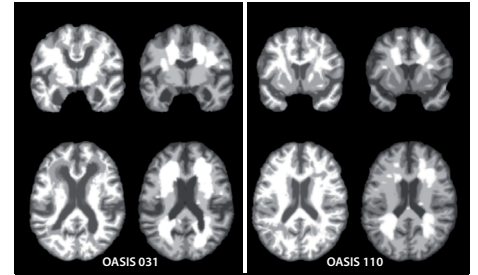


Figure 4: Normalization problem for subjects with strong WMHs without correction (left side of each subject, right side with correction).

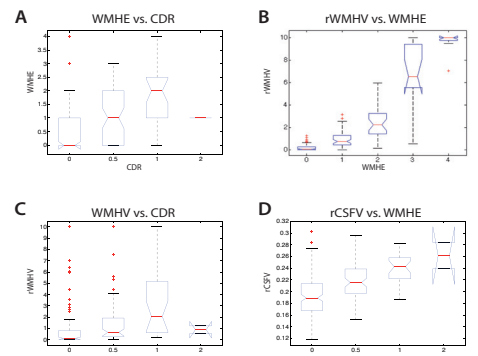


Figure 5: ANOVA to analyse the correlation of the expert (A), the automatic relative WMHs volume rating (B), and the relative CSF volume (D) for the CDR (clinical dementia rating). C shows the correlation between expert and automatic WMHs rating.

## CONCLUSIONS

The detection of WMHs is an important task in MR image processing. Especially severe WMHs require corrections for correct preprocessing. Our method was able to improve the results of the segmentation and normalization on the visual and the numeric level.

## ACKNOWLEDGEMENTS

Robert Dahnke and Christian Gaser are supported by the German BMBF grants 01EV0709. Julian Grosskreutz is supported by the SOPHIA project.

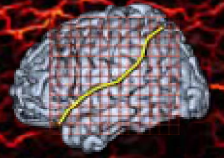
## REFERENCES

- Schmidt P. 2008, 'An automated tool for detection of FLAIR-hyperintense white-matter lesions in Multiple Sclerosis', *NeuroImage* (2011).
- Mortazavi D. (2011), 'Segmentation of multiple sclerosis lesions in MR images: a review', *Neuroradiology* 2011 p.
- Levy-Cooperman N. (2008), 'Misclassified tissue volumes in Alzheimer disease patients with white matter hyperintensities: importance of lesion segmentation procedures for volumetric analysis', *Stroke* 2008 vol. 39 (4) pp. 1134-1141.
- Maillard P. (2008), 'An automated procedure for the assessment of white matter hyperintensities by multispectral (T1, T2, PD) MRI and an evaluation of its between-centre reproducibility based on two large community databases', *Neuroradiology* 2008 vol. 50 (1) pp. 31-42.
- Gaser C, 'VBM toolbox for SPM', <http://dbm.neuro.uni-jena.de/>.
- Ashburner J. (2005), 'Unified segmentation', *NeuroImage* 26 (2005) 839-851.
- Collins D. L. (1998), 'Design and construction of a realistic digital brain phantom', *IEEE transactions on medical imaging*, 1998 vol. 17 (3) pp. 463-468.
- Marcus D. S. 2008, 'Open Access Series of Imaging Studies (OASIS): cross-sectional MRI data in Young, middle aged, nondemented, demented older adults', *J Cogn Neurosci*. 19:1498-1507.



# Quality Assurance in Structural MRI

Robert Dahnke<sup>1</sup>, Gabriel Ziegler<sup>1,2</sup>, Julian Grosskreutz<sup>3</sup>, Christian Gaser<sup>1</sup>,  
 1 - Structural Brain Mapping Group, Department of Psychiatry / Neurology, Jena University Hospital, Germany  
 2 - Wellcome Trust Centre for Neuroimaging, Institute of Neurology, University College London, United Kingdom  
 3 - Department of Neurology, Jena University Hospital, Germany



## INTRODUCTION

Accuracy and robustness of MR studies depend directly on the quality of the acquired imaging data (1-4). Furthermore, the images quality depends on imaging hardware (1-5), software (2-5), work processes (6) and specific research objectives (7-10). This is especially relevant for multi-center studies and data sharing projects that have to deal with a variety of different properties (7-10).

In (5) we showed how to measure the images quality parameters such as noise, inhomogeneity, and resolution in the preprocessing process. To simplify handling we developed a single rating (IQM) based on different quality measures (QM). We have evaluated this rating for synthetic and real data showing that it is more accurate compared to the single QMs and that it allows an objective, optimized and accelerated quality assurance even for non-experts.

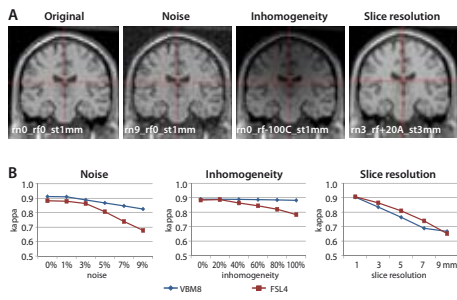


Fig 1: Examples of the BrainWebPhantom (BWP) without image interference, with 9% noise, with 100% inhomogeneity, and lower slice thickness (A). Low image quality reduced classification accuracy (B). The loss of accuracy depends on the method and the strength of the respective interference (B). Quality measures can identify and describe such systematic differences to exclude outliers.

## METHODS

First, all QMs were scaled as simple school marks (Table 1). The scaling was performed on the basis of theoretical aspects and the analysis of synthetic and real MRI data (Table 2). Finally, the QMs were merged into one single rating by using a weighted root mean square (RMS) equation to control the impact of each QM and to weight a poor measurement stronger than a good one.

Mark	Meaning
1.0 - 1.5	perfect
1.5 - 2.5	good
2.5 - 3.5	average (light interferences)
3.5 - 4.5	poor (noticeable interferences)
4.5 - 5.5	critical (low res. or problematic interferences)
>5.5	unacceptable (low res. or severe interferences)

QM	1.0	6.0	w
NCR	0.05	0.40	0.5
ICR	0.05	1.00	0.0
RES	0.50	3.00	0.5

NCR (Noise Contrast Ratio)  
 ICR (Inhomogeneity Contrast Ratio)  
 RES (resolution)

Dataset	Images	Reference	Datasource
ADHD	948	-	http://fcon.1000.projects.nitrc.org/indi/adhd200
BWP	145	Collins (1998)	http://brainweb.bic.mni.mcgill.ca/brainweb
INDI	1179	-	http://fcon.1000.projects.nitrc.org
IXI	555	-	http://www.brain-development.org
OASIS	436	Marcus (2007)	http://www.oasis-brains.org

Fig. 2: The VBM12 school mark rating system (A) is used to describe different quality measures (QM) in a common space. Different QMs can be simply averaged with a weighting  $w$  to control the influence of each QM (B). Table 3 (C) gives an overview of the used datasets.

The relation between the QM and the preprocessing quality (described by the average Kappa) was modeled as a linear equation "Kappa = QM \* w", where  $w$  describes the influence or weighting of each QM. Then the equation was solved by a least square approach for  $w$  for the BWP dataset. Thus, the results worked well for the BWP, but not for the real life data. Therefore, the simple weighting of  $w=[0.5 \ 0.0 \ 0.5]^T$  for "IQM=QM \* w" with "QM=[NCR ICR RES]" (Noise Contrast Ratio, Inhomogeneity Contrast, RESolution (5)) was used as far as the inhomogeneity had marginal effects for most preprocessing methods that allowed a nearly loss-less correction.

The average Kappa of 5 different tissue segmentations of the BWP (Brain Web Phantom) dataset with 300 images with varying noises, inhomogeneity and resolutions were used to create 3 quality levels for testing the average reconstructed quality against IQM and the single QMs.

Furthermore, a human expert classified images of 5 different sites into 3 quality levels - no, slight, and strong interferences (removing necessary) - for group wise evaluation. Then the IXI dataset was used to test for age and sex effects, whereas the OASIS and ADHD200 datasets were used to test for disease effects. Finally, the INDI dataset was used to compare the images qualities regarding different scanning sites.

To show the correlation between image quality and the final analysis parameter, we estimated the relative GM volume as global measurements.

## RESULTS

The BWP Kappa groups clearly showed that the IQM allows a better prediction of image and preprocessing qualities than a single QM and that lower image quality comes along with a slightly underestimated relative GM volume. The measurements show a similar behavior for the real expert groups like the BWP. However, one major difference is that all real dataset have nearly the same resolution around 1 mm. As a result the noise measurements NCR allow a similar good rating like the IQM. Therefore, the strong reduction of the relative GM volumes for lower image qualities is more interesting (all groups have a similar age range and health status).

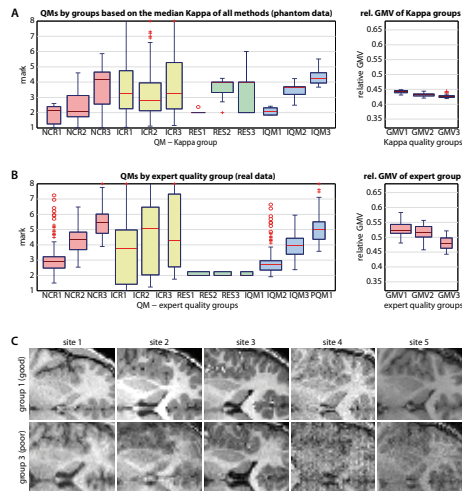


Fig. 3: The BWP data was preprocessed by 5 different segmentations (SPM8, SPM12, VBM8, VBM12, FSL4). The reconstruction quality (described by Kappa) was used to create 3 quality groups (group 1: Kappa>=0.9 with 31 images, group 2: Kappa 0.9-0.8 with 71 images, group 3: Kappa<0.8 with 43 images). (A) shows the image quality rating of different QM (left, NCR (Noise Contrast Ratio), ICR (Inhomogeneity contrast ratio, RES (RMS resolution)) and the relative GM volume. To test real data, an expert classified images of 5 different sites into 3 quality levels: no (61 images), slight (42 images), and strong interferences (31 images). Examples of the no and strong artifact groups are shown in (C). Lower image quality correlates with reduced relative GM volume in simulated and real images.

The IXI dataset clearly shows that there are no age or sex effects for the IQM. As expected a clear relative GM volume reduction in aging is visible. There are small differences between healthy and non-healthy subjects and also outliers with low image quality have often less GM. The comparison of the INDI center shows great visual and measurable differences in image quality. Because the mean age varies strongly for each site, a comparison to the relative GM volume is not applicable here.

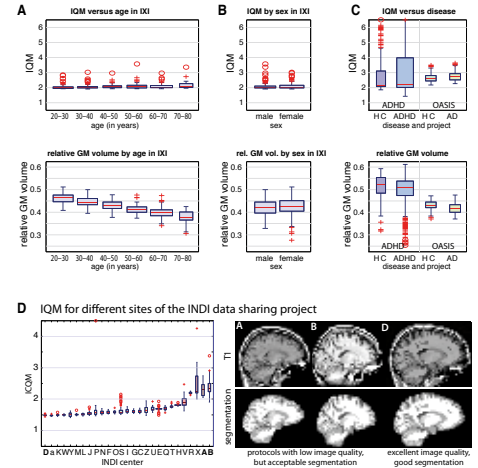


Fig. 4: For our final QM IQM (top row) we test for influences of age (A), sex (B), and health status (C) in contrast to the relative GM volume (bottom row). Especially data sharing projects like INDI have to deal with strongly varying MR protocols with very high, but also marginal image quality. (D) show the results for the renamed sites and visual examples of the worst (site A,B) and best center (site D).

## CONCLUSIONS

The detection of WMHs is an important task in MR image processing. Especially severe WMHs require corrections for correct preprocessing. Our method was able to improve the results of the segmentation and normalization on the visual and the numeric level.

## ACKNOWLEDGEMENTS

Julian Grosskreutz is supported by the SOPHIA project.

## REFERENCES

- Blaimer M., Breuer F., Mueller M., Heidemann R.M., Griswold M.A., and Jakob P.M., 'SMASH, SENSE, PILS, GRAPPA: how to choose the optimal method', Top Magn Reson Imaging, 2004 vol. 15 (4) pp. 223-236
- Collins D.L., Zijdenbos A.P., Kollokian V., Sled J.G., Kabani N.J., Holmes C.J., and Evans A.C., 'Design and construction of a realistic digital brain phantom', IEEE transactions on medical imaging, 1998 vol. 17 (3) pp. 463-468
- Sled J.G., Zijdenbos A.P., and Evans A.C., 'A Nonparametric Method for Automatic Correction of Intensity Nonuniformity in MRI Data', Medical Imaging, 1998 pp. 1-11
- Ashburner J. and Friston K.J., 'Voxel-based morphometry - the methods', NeuroImage, 2000 vol. 11 (6 Pt 1) pp. 805-821
- Dahnke R., Ziegler G., Großkreutz J., Gaser C., 'HBM 2012
- Koller C.J., 'A survey of MRI quality assurance programmes', British Journal of Radiology, 2006 vol. 79 (943) pp. 592-596
- Van Horn J.D. and Toga A.W., 'Is it time to re-prioritize neuroimaging databases and digital repositories?', NeuroImage, 2009 vol. 47 (4) pp. 1720-1734
- Poline J.B., Breeze J.L., Ghosh S., Gorgolewski K., Halchenko Y.O., Hanke M., Haselgrove C., Helmer K.G., Keator D.B., Marcus D.S., Poldrack R.A., Schwartz Y., Ashburner J., and Kennedy D.N., 'Data sharing in neuroimaging research', Frontiers in Neuroinformatics, 2012 vol. 6 p. 9
- Mortamet B., Bernstein M.A., Jack Jr. C.R., Gunter J.L., Ward C., Britson P.J., Meuli R., Thiran J.P., Krueger G., and Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative, 'Automatic quality assessment in structural brain magnetic resonance imaging', Magn Reson Med, 2009 vol. 62 (2) pp. 365-372
- Kruggel F., Turner J., Mufutler L.T., and Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative, 'Impact of scanner hardware and imaging protocol on image quality and compartment volume precision in the ADNI cohort', NeuroImage, 2010 vol. 49 (3) pp. 2123-2133



## INTRODUCTION

The correction of image interferences such as noise and inhomogeneity is an important aspect for an accurate and robust tissue classification (1-2). Here, we present a method to correct slice specific artifacts also called slice-by-slice inhomogeneity (3, Fig. 1A) that can cause severe problems during preprocessing (Fig. 1B). Although, such interferences are not common today, the correction of affected images is still essential to obtain correct classifications (3).

## METHODS

Our approach is based on the assumption that the average tissue intensity should be similar for slices next to each other (neighbor slices). We expect that the interferences then have a multiplicative character like other inhomogeneity, too. Furthermore, we assume that the artifact has a high frequency character in slice direction and a low frequency character within the slice. Therefore, we used the relation between the average intra- and inter-slice gradients within the white matter (WM) as an optimization criterion:

$$cg = \frac{\text{mean}(\text{abs}([gx(WM(:)), gy(WM(:)), gz(WM(:))]))}{\text{mean}(\text{abs}([gx(WM(:)), gy(WM(:)), gz(WM(:))]))}$$

where  $cg$  result in a 1x3 vector were values greater 1.01 mark directions with slice artifacts.

First, the average tissue intensity of the whole image has been estimated and was then used to create a lower and upper boundary of the major tissue classes that should be used to estimate the average tissue intensity and also to describe the strength of the slice artifact. Voxel outside the boundaries were set to the average slice intensity similar to (4, Fig. 2B). After that a low pass filter was used to correct the bias within the slice and the average intensity has been normalized by the average intensity of the neighbor slices. Corrections of a slice or its iteration were only applied, if the gradient of the interslice could be significantly reduced by the correction. The process can be run for each image direction (typically only for the slice direction) and its strength can be controlled by the size of the low pass filter.

For evaluation, we used the standard BWP (5) dataset (3% noise, 40% inhomogeneity, field A; Fig. 2A) and added a random 2D low-frequency interference for each slice (Fig. 2B). We created 20 modified images to compare the results of CAT12 preprocessing (6) for the images with and without correction. Furthermore, the IBSR1 dataset (7) and a MR baboon dataset (8) that show such kind of artifacts were used for visual and numerical validation.

## RESULTS

Figure 3 shows the results of the BWP validation (A) and one example record without and with slice artifact (B) and the corresponding segmentations (C). For images without interferences a small reduction of the segmentation accuracy can be measured if the correction is used (A). This mostly depend on the relative simple concept behind this correction that use the full object of a slice to estimate an average intensity of the slice. As far as the tissue distribution change slightly of each slice also small errors were introduced. Therefore, the correction should be only used for image with a slice specific interference and only for the slice direction. Because, this kind of artifacts only occurred in special MR protocols the manual correction is acceptable. Figure 4 shows the results of the correction for IBSR1 datasets (A), that also shows an improvement although most images are only available in a resampled template space. Figure 5 shows a real dataset of a baboon without and with correction (A) and their corresponding segmentations (B). In contrast to (3) our approach does not require tissue probability map and can also handle inconstant intensity offsets.

## CONCLUSIONS

We have presented a semiautomatic method that can correct slice artifacts and helps to improve preprocessing accuracy. The function is available in the CAT12 toolbox (6).

## REFERENCES

- (1) Manjon V.J., Carbonell-Caballero J., Lull J.J., Garcia-Marti G., Marti-Bonmati L., and Robles M., 'MRI denoising using non-local means', MEDICAL IMAGE ANALYSIS, 2008 vol. 12 (4) pp. 514-523
- (2) Vovk U., Pernus F., and Likar B., 'A Review of Methods for Correction of Intensity Inhomogeneity in MRI', IEEE transactions on medical imaging, 2007 vol. 26 (3) pp. 405-421
- (3) Van Leemput K., Maes F., Vandermeulen D., and Suetens P. 'Automated model-based bias field correction of MR images of the brain', Medical Imaging, IEEE Transactions on, 1999 vol. 18 (10) pp. 885-896
- (4) Cohen M.S., DuBois R.M., Zeineh M.M., 'Rapid and effective correction of RF inhomogeneity for high field magnetic resonance imaging', Hum Brain Mapp, 2000 vol. 10 (4) pp. 204-211
- (5) Collins D.L., Zijdenbos A.P., Kollokian V., Sled J.G., Kabani N.J., Holmes C.J., and Evans A.C., 'Design and construction of a realistic digital brain phantom', IEEE transactions on medical imaging, 1998 vol. 17 (3) pp. 463-468
- (6) <http://dbm.neuro.uni-jena.de/cat>
- (7) <http://www.cma.mgh.harvard.edu/ibsr>

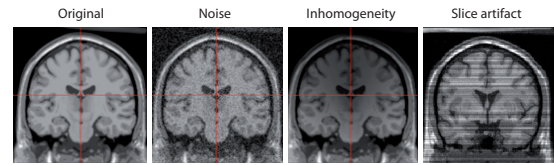


Fig. 1: Images with different interferences: noise, inhomogeneity, and slice artifacts. Although slice artifacts are relatively rare, they can reduce segmentation quality strongly.

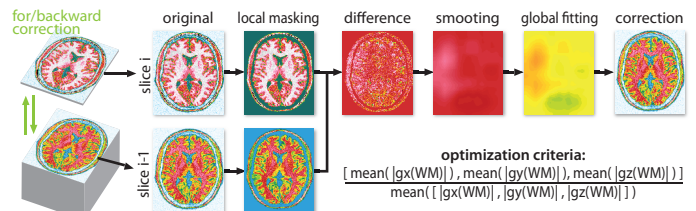


Fig. 2: Algorithm flow diagram of the slice artifact correction. Iterative processing in forward and backward direction for the most problematic image direction. The correction is only applied, if an improvement of the optimization criteria (similar strength of the xyz gradients) can be measured, because the correction of non existing artifacts can introduce further light inhomogeneities.

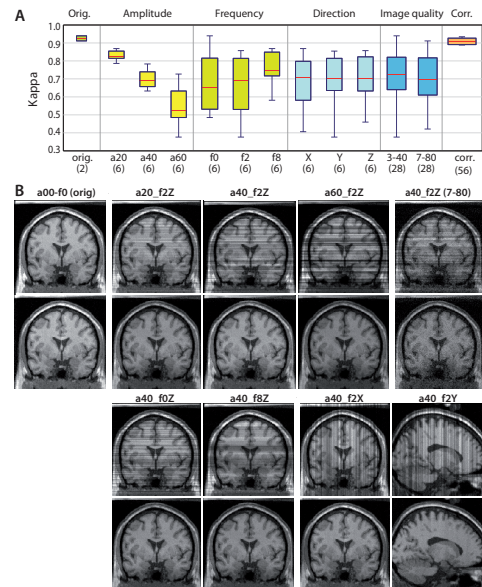


Fig. 3: The BWP was used to simulate slice specific interferences by multiplying each slice by a random 2D low-frequency inhomogeneities (2 BWP quality levels (3% noise, 40% inhomogeneity, 7% noise, 80% inhomogeneity), 3 amplitude levels, 3 frequency types, 3 directions). (A) shows the conclusion of the CAT12 segmentation accuracy (average Kappa of GM and WM) of 56 simulated datasets, whereas B shows examples of for each major test parameter. Real artifacts typically have an amplitude around 20% of the signal intensity.

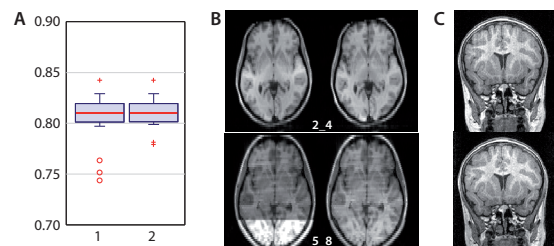


Fig. 4: A shows Kappa results of a CAT12 segmentation without and with slice correction of IBSR1 data. Examples IBSR1 images before (B-left) and after correction (B-right). The correction was limited, because only resampled data of the rotated original images was available and the overall relative poor image quality. C shows a private dataset of a child.

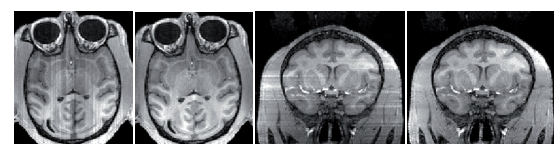


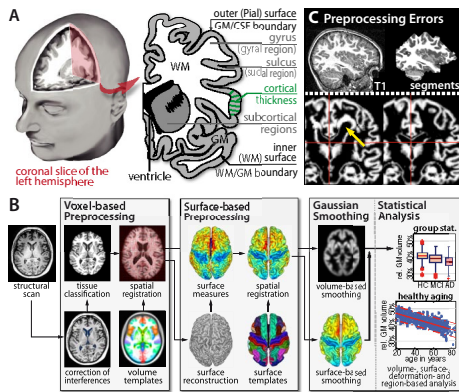
Fig. 5: Slice artifacts of three baboon datasets before (left) and after correction (right).





## INTRODUCTION

The classification of brain tissue (segmentation) and spatial normalization (registration) is one of the key issues of data preprocessing in magnetic resonance imaging (MRI) <sup>1,2</sup> to analyze structural changes in the brain in lifetime and evolution <sup>3,4</sup> (Figure 1). The continuous improvement of MRI acquisition demands the ongoing adjustment and enhancement of preprocessing methods <sup>1,2</sup>, especially of routines like the segmentation that strongly influence following stages such as surface reconstruction <sup>5</sup>. Here, we present our new segmentation pipeline of the SPM12 CAT toolbox <sup>W1,W2</sup>. For validation synthetic and real datasets were used and compared to SPM12 and VBM8 <sup>W3</sup>.

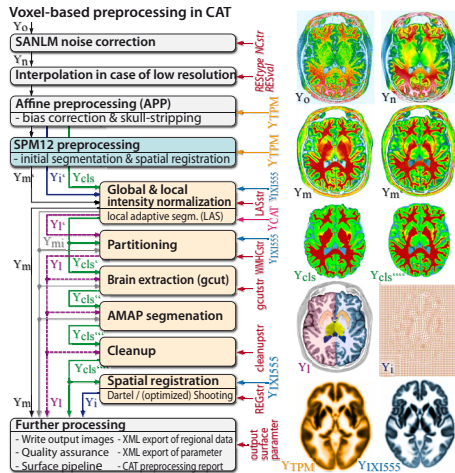


**Figure 1:** The cerebral cortex (A) is a highly folded sheet of gray matter (GM) that lies inside the cerebrospinal fluid (CSF) and surrounds a core of white matter (WM) those dramatic changes over lifetime and between species can be captured *in vivo* by magnetic resonance imaging (MRI). For statistical analysis a preprocessing (B) is required that has to classify the brain tissues (segmentation), reconstruct surfaces and shape measures and establish a mapping between individual and group space (spatial registration). Preprocessing is still a challenging process due to continuously improvements in scanner and computer technology, varying MR protocols, image interferences, and anatomical properties, where new extraordinary scans can uncover problematic behavior, e.g., problems in high contrast data such as in an older VBM8 version (C top) or incorrect classification of WM lesions as GM in older brains that trigger registration errors (C bottom yellow arrow).

## METHODS

The voxel-based preprocessing of CAT starts with a denoising and initial inhomogeneity correction to stabilize the SPM12 preprocessing that creates the initial segmentation and registration. The segmentation is refined and used for (local) intensity normalization of the anatomical image <sup>6</sup>. A template independent AMAP approach <sup>7</sup> generates the final segmentation that is used for spatial registration to the IXI555 template by Dartel or Shooting <sup>8,9</sup>.

The spatial adaptive non-local-means (SANLM) denoising filter <sup>10</sup> was further modified by a local correction field to avoid to strong filtering. Low resolution images are interpolated for more accurate and robust results. The affine preprocessing (APP) includes an initial inhomogeneity correction and brain extraction routine that increases the robustness of SPM12 preprocessing. The (local) intensity correction combines morphological operations, atlas, distance, and gradient information to revise the initial tissue maps to approximate and normalize local tissue intensity to reduce protocol and age related dependencies <sup>6</sup>, e.g., by iron quantity in basal ganglia. For further refinements and later surface reconstruction an atlas map with major brain regions (e.g., hemispheres, cerebellum) is mapped to the individual space and adapted by region growing and morphological operations for individual anatomy <sup>11</sup>. The brain extraction used morphological operations, graph-cut, and region-growing routines to improve the brain mask <sup>11</sup>. The AMAP approach includes a noise-controlled MRF-filter. Finally, a cleanup routine removes remaining blood vessels and meninges in predefined regions. The degrees of corrections are controlled by one parameter to allow small adaptations by users.



**Figure 2:** Shown is the algorithm flow diagram of the voxel-based preprocessing of CAT that starts with a correction of image interferences (denoising), interpolation, inhomogeneity correction, affine registration) followed by the initial SPM12 segmentation  $Y_{ds}$  and registration  $Y_i$  based on the SPM tissue probability map (TPM)  $Y_{TPM}$ . The tissue classification  $Y_{ds}$  is further refined and used for a global ( $Y_m$ ) and local intensity normalization ( $Y_{m,l}$ ) of the input data. The spatial registration  $Y_i$  is used to map an atlas  $Y_{CAT}$  to the individual space  $Y_i$  that is adapted and used for region specific operation and a following surface reconstruction. After brain extraction the AMAP approach of VBM8 is used to create a prior independent segmentation  $Y_{cat}$  that is further corrected by a cleanup routine that removes blood vessels and meninges. The final segmentation  $Y_{cat}$  is used for Dartel/Shooting registration to the IXI555 template  $Y_{IXI555}$ . Finally, the image quality is rated and the processed data is exported or used for surface- and region-based preprocessing.

The degree of corrections are controlled by the main parameter  $LAS_{str}$ ,  $WMHC_{str}$ ,  $gcut_{str}$ , and  $cleanup_{str}$  to allow small adaptations for experienced user.

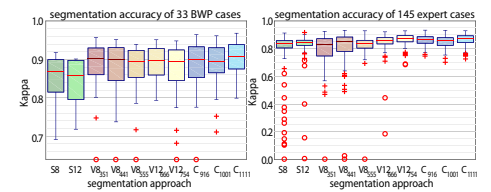
For basic validation 33 variations of the brain web phantom <sup>12</sup> (BWP) with 6 noise levels (0,1;2;9%), inhomogeneity fields with 6 levels (0:20:100%), 5 interpolated and 9 resolution levels, 2 PD, 2 T2, and 3 worst-case (WC) datasets were used. Furthermore, expert segmentations of specific slices of 145 public and private images were created to test the preprocessing under realistic conditions for multiple protocols with different contrasts, interferences and varying subject properties, e.g., age, sex, and health.

## RESULTS

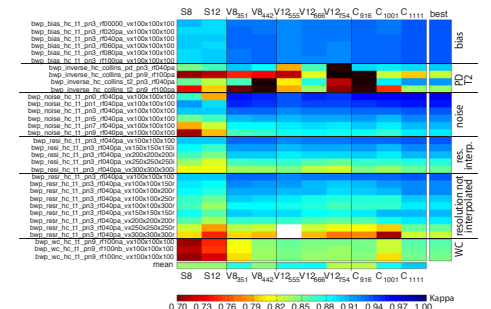
Figure 3 and 4 show the results of the validation of the BWP and expert datasets, whereas the figure 5 focus on the validation of the  $LAS_{str}$  parameter that also point out the well known limitations of the BWP to simulate the anatomical details such as GM intensity variations. For both synthetic and real datasets CAT achieved a highly accurate segmentation described by Kappa statistic of the GM tissue class. The calculation time for voxel-based preprocessing is about 15 minutes per subject for 1 mm T1 images. Examples of different datasets with different image quality and extreme individual deviations from normal healthy control subjects and major revisions is shown in figure 6.

## REFERENCES

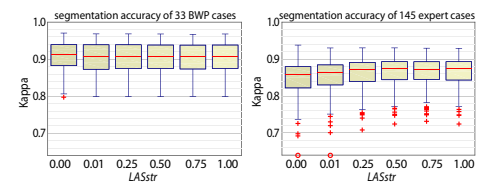
- (1) Ashburner, J. & Friston, K. J. Voxel-based morphometry - the methods. *NeuroImage* 11, 805-821, doi:10.1006/nimg.2000.0582 (2000).
- (2) Ashburner, J. Computational anatomy with the SPM software. *Magnetic Resonance Imaging*, 1-12, doi:10.1016/j.mri.2009.01.006 (2009).
- (3) Mietchen, D. & Gaser, C. Computational morphometry for detecting changes in brain structure due to development, aging, learning, disease and evolution. *Frontiers in Neuroinformatics* (2009).
- (4) Ziegler, G. et al. Brain structural trajectories over the adult lifespan. *Human Brain Mapping* 33, 2377-2389, doi:10.1002/hbm.21374 (2012).
- (5) Dahnke, R., Yotter, R. A. & Gaser, C. Cortical thickness and central surface estimation. *NeuroImage* 65, 336-348, doi:10.1016/j.neuroimage.2012.09.050 (2013).
- (6) Dahnke, R., Gaser, C. Local Adaptive Segmentation. HBM Kongress 2012.
- (7) Rajapakse, J. C., Giedd, J. N. & Rapoport, J. L. Statistical approach to segmentation of single-channel cerebral MR images. *IEEE Transactions on Medical Imaging* 16, 176-186, doi:10.1109/42.563663 (1997).
- (8) Ashburner, J. A fast diffeomorphic image registration algorithm. *NeuroImage* 38, 95-113, doi:10.1016/j.neuroimage.2007.07.007 (2007).
- (9) Ashburner, J. & Friston, K. J. Diffeomorphic registration using geodesic shooting and Gauss-Newton optimisation. *NeuroImage* 55, 954-967, doi:10.1016/j.neuroimage.2010.12.049 (2011).
- (10) Manjón, J. V., Coupé, P., Martí-Bonmati, L., Collins, D. L. & Robles, M. Adaptive non-local means denoising of MR images with spatially varying noise levels. *Journal of Magnetic Resonance Imaging* 31, 192-203, doi:10.1002/jmri.22003 (2009).
- (11) Dahnke, R., Gaser, C. Partitioning of the brain using graph-cut. HBM Kongress 2010.
- (12) Collins, D. L. et al. Design and construction of a realistic digital brain phantom. *IEEE Transactions on Medical Imaging* 17, 463-468, doi:10.1109/42.712135 (1998).



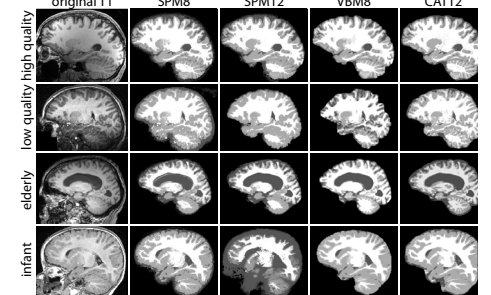
**Figure 3:** Segmentation accuracy of different preprocessing methods and version (S=SPM, V=VBM, C=CAT) on the BWP (left) and on real dataset (right). Although, most methods work well on the BWP, real images especially of unusual protocols or anatomies can lead to severe preprocessing problems (Kappa < 0.7).



**Figure 4:** Even though the BWP has its limitations is a gold standard in preprocessing validation and allows to test for specific image properties.



**Figure 5:** Using ground truth data further allows to tests specific parameter, e.g., the  $LAS_{str}$  that has no effects on the BWP but on real scans, where the GM can have varying intensities.



**Figure 6:** Preprocessing examples of SPM8, SPM12, VBM8, and CAT12 for a high and low quality image and an infant and elderly subject.

## CONCLUSIONS

The results demonstrate that CAT allows an highly accurate and robust preprocessing. In contrast to SPM12 it is less biased by the tissue probability map and allow more anatomical details (e.g., see cerebellum in figure 6) that are important for surface-based preprocessing.



## INTRODUCTION

Quantitative high-resolution magnetic resonance imaging (MRI) facilitates non-invasive mapping of myelination and iron content and supports deeper understanding of the structure-function relationship in the human cortex [10, 13, 17, 16]. The analyses of intra-cortical structures requires highly accurate image acquisition and preprocessing [13, 14, 15], where increased noise and enhanced anatomical details pose new challenges for standard processing pipelines and subsequent image analysis [7, 10, 14].

Here, we present a method to adaptively filter noise while preserving the anatomical details and reducing the influence of blood vessels in high resolution data. We validated our approach by assessing the improvements of three widely used processing software packages compared to a gold-standard segmentation.

## METHODS

Healthy volunteers were scanned on a 7 Tesla scanner (Siemens Healthineers, Germany) using a multi-parameter mapping protocol with 0.4 mm isotropic resolution [11, 14]. Four scans of 34 were selected to represent the spectrum of data quality: an average across three sessions (S1) and single-scans without (S2), with light (S3) and severe motion-artefacts (S4). Quantitative PD, R1, and R2\* maps (Fig. 1 B) were generated using the method described in [17].

### Quantitative image optimization

Signal dropout at 7 Tesla in the inferior temporal lobes and cerebellum causes remaining inhomogeneities and increases noise [14] that requires post-processing (Fig. 1 A). Our procedure starts with the Unified Segmentation scheme [1] that is used for to estimate the bias field in edge-free regions and approximate missed values by a Laplacian-filter that further guarantees field smoothness [1]. Global intensity normalization [1] and edge filters are used to identify and correct blood vessels. A skull-stripping (graph-cut) and cleanup routine removed non-brain tissue. Finally, the images were denoised with a spatial adaptive non-local means [8] and a partially adaptive median filter. The corresponding script is available in the expert mode of the Computational Anatomy Toolbox (CAT12) for the Statistical Parametric Mapping (SPM12) software package in MATLAB.

### Standard preprocessing software and parameter

For voxel- and surface-based analyses the CAT12, FreeSurfer and SPM12 software packages. In CAT12 the resolution parameter was modified to antise resolution and the light affine preprocessing (APP) was used. FreeSurfer [5] was used with the hires flag and expert-file. Because the skull-stripping failed at 0.4 mm, it was deactivated and skull-stripped data with an average white matter intensity of 200 was used. The number of smooth-

ing iterations for surface inflation was increased to 100 and the number of topology correction steps was reduced to 10. Because SPM12 does not support surface reconstruction, the CAT12 pipeline for SPM segmentation (available in the expert mode) was applied.

### Validation concept

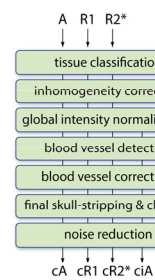
For validation, an expert segmented representative slices of four subject with the Slicer software package that were used as gold-standard (Fig. 1 C). Cohen's Kappa [2] was estimated to measure the agreement between gold-standard and each segmentation. In addition to the voxel-based preprocessing, we investigated the results of surface reconstruction and thickness estimation that is expected to show a normally distributed pattern between 2 to 4 mm in young adults [6].

## RESULTS

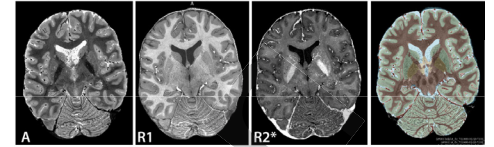
Overall, the obtained segmentations were more accurate and stable for corrected data compared to the original data, where the R1 protocol achieved the best scores (Fig. 2 A). CAT12 achieved the best Kappa score and visual results compared to the other segmentations but showed significant problems with high-intensity blood vessels in the original data. (Fig. 2 B). Especially SPM12 benefits from our corrections resulting in more accurate and robust results. In FreeSurfer the segmentation of even large white matter components were incomplete and the sub-cortical segmentation led to large differences compared to the other segmentations. The high-quality S1 scan was effected only slightly by our preprocessing, whereas low SNR single-scan data benefited strongly (Fig. 2 C). Although scan S4 was not suitable for analysis due to its strong motion artefacts, it verified that our pipeline is robust to severe image interferences.

Lacking a gold-standard the evaluation of the surface-based preprocessing focuses on expected and well-known results, such as a normally distributed thickness pattern. Overall, all methods resulted in relatively similar and plausible thickness measurements. Failed preprocessing due to blood vessels by CAT12 caused the high peak of low values of about 0.75 mm in the R1 protocol, whereas the cR1 and cIA protocol showed the most reasonable results (Fig. 3 A). Without our preprocessing SPM12 overestimated thickness (Fig. 3 B) caused by less accurate classification of gyral WM (Fig. 3 D). FreeSurfer created a noisy surface at 0.4 mm resolution, especially without our corrections (Fig. 3 D). Processing with CAT12 and SPM12 takes about two hours, whereas FreeSurfer required about one week in case of optimal image quality and multiple weeks for images with light motion artefacts that impacted the topology correction [12]. The higher visual overlap between segmentation and underlying anatomy, the sharper cortical thickness distribution and the continuous unfiltered pattern of the prepared images present a solid basis for further analysis.

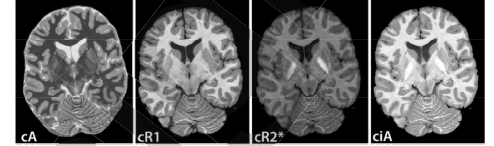
### A Data flow diagram



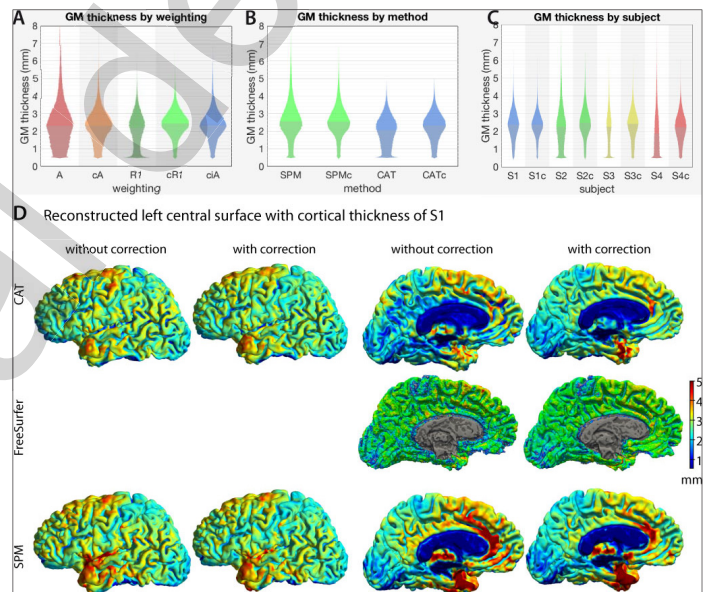
### B Input images (see Weiskopf et al, 2012)



### D Output images



**Figure 1: High-resolution data often suffer from increased inhomogeneity and noise [14] even in quantitative MRI data that affect standard preprocessing routines required for structural analyses. Therefore, a novel post-processing algorithm was developed (A) that reduces remaining noise, inhomogeneities, and blood vessels in the PD, R1, and R2\* maps (B and D). To validate the improvements and evaluate the different standard preprocessing routines, a gold-standard segmentation was generated by an expert (C).**



**Figure 2: Shown are the results of the segmentation of three different segmentation pipelines (CAT12, FreeSurfer and SPM12) on the original (A and R1) and optimized images (cA, cR1, cIA) of four different subjects with varying image quality (S1 to S4). The results sorted by weighting (A), segmentation (B) and subject (C). The results of the different segmentations for an axial slice of subject S1 (D).**

## CONCLUSIONS

We have shown that adaptive noise filtering and the correction of small-scale anatomical details (e.g. blood vessels) significantly improves segmentation accuracy on high resolution multi-parametric, quantitative maps. This is an important step towards in vivo mapping and characterization of intra-cortical structures using high-resolution, quantitative MRI. In future a general voxel-based analysis with larger sample size is planned, including the generation of high-resolution template datasets. Furthermore, a surface-based gold-standard is required to validate surface position and thickness results.

## REFERENCES

- [1] Ashburner, J., Friston, K.J.: Unified segmentation. *NeuroImage* 26(3), 839–851 (Jul 2005)
- [2] Cohen, J.: A Coefficient of Agreement for Nominal Scales. *Educational and Psychological Measurement* April 1960 vol. 20 no. 1 37–46 (Jan 1960)
- [3] Dahnke, R., Yotter, R.A., Gaser, C.: Cortical thickness and central surface estimation. *NeuroImage* 65, 336–348 (Jan 2013)
- [4] Dale, A.M., Fischl, B.R., Sereno, M.I.: Cortical surface-based analysis. I. Segmentation and surface reconstruction. *NeuroImage* 9(2), 179–194 (Feb 1999)
- [5] Fischl, B.R.: FreeSurfer. *NeuroImage* 62(2), 774–781 (Aug 2012)
- [6] Fischl, B.R., Dale, A.M.: Measuring the thickness of the human cerebral cortex from magnetic resonance images. *Proc Natl Acad Sci USA* 97(20), 11050–11055 (Sep 2000)
- [7] Lüsebrink, F., Sciarra, A., Mattern, H., Yakupov, R., Speck, O.: T1-weighted in vivo human whole brain MRI dataset with an ultrahigh isotropic resolution of 250  $\mu$ m. *Sci. Data* 4, 170032 (Mar 2017)
- [8] Manjón, J.V., Coupé, P., Buades, A., Fonov, V., Collins, D.L., Robles, M.: Non-local MRI upsampling. *Medical Image Analysis* 14(6), 784–792 (Dec 2010)
- [9] Mendrik, A.M., Vincken, K.L., Kuijff, H.J., Breeuwer, M., Bouvy, W.H., de Bresser, J., Alansary, A., de Bruijne, M., Carass, A., El-Baz, A., Jog, A., Katyal, R., Khan, A.R., van der Lijn, F., Mahmood, Q., Mukherjee, R., van Opbroek, A., Panerai, S., Pereira, S., Persson, M., Rajchl, M., Sarikaya, D., Smedbey, O., Silva, A.C., Vrooman, H.A., Vyas, S., Wang, C., Zhao, L., Biessels, G.J., Viergever, M.A.: MRBrainS Challenge: Online Evaluation Framework for Brain Image Segmentation in 3T MRI Scans. *Comput Intell Neurosci* 2015(4-5), 813696–16 (2015)
- [10] Pauli, W.M., Nili, A., Tyszka, J.M.: A High-Resolution Probabilistic In Vivo Atlas of Human Subcortical Brain Nuclei. *bioRxiv* p. 211201 (Oct 2017)
- [11] Pine, K., Edwards, L.J., Callaghan, M.F., Bazin, P.L., Weiskopf, N.: Ultra-high resolution in vivo multi-parameter mapping of the human brain. *ISMRM, Honolulu* (Apr 2017)
- [12] Ségonne, F., Pacheco, J., Fischl, B.R.: Geometrically accurate topology-correction of cortical surfaces using nonseparating loops. *IEEE Transactions on Medical Imaging* 26(4), 518–529 (Apr 2007)
- [13] Stüber, C., Morawski, M., Schäfer, A., Labadie, C., Wahnert, M., Leuze, C., Streicher, M., Barapatre, N., Reimann, K., Geyer, S., Spemann, D., Turner, R.: Myelin and iron concentration in the human brain: A quantitative study of MRI contrast. *NeuroImage* 93, 95–106 (Jun 2014)
- [14] Trampel, R., Bazin, P.L., Pine, K., Weiskopf, N.: In-vivo magnetic resonance imaging (MRI) of laminae in the human cortex. *NeuroImage* (Sep 2017)
- [15] Waehnert, M.D., Dinse, J., Weiss, M., Streicher, M.N., Waehnert, P., Geyer, S., Turner, R., Bazin, P.L.: Anatomically motivated modeling of cortical laminae. *NeuroImage* 93 Pt 2, 210–220 (Jun 2014)
- [16] Weiskopf, N., Mohammadi, S., Lutti, A., Callaghan, M.F.: Advances in MRI-based computational neuroanatomy: from morphometry to in-vivo histology. *Curr. Opin. Neurol.* 28(4), 313–322 (Aug 2015)
- [17] Weiskopf, N., Suckling, J., Williams, G.B., Correia, M.M., Inkster, B., Tait, R., Ooi, C., Bullmore, E.T., Lutti, A.: Quantitative multi-parameter mapping of R1, PD(\*), MT, and R2(\*) at 3T: a multi-center validation. *Front. Neurosci.* 7, 95 (2013)

## Anlage 1

### Erklärung

Ich versichere, dass ich die vorliegende Arbeit ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Die aus anderen Quellen direkt oder indirekt übernommenen Daten und Konzepte sind unter Angabe der Quelle gekennzeichnet.

Bei der Auswahl und Auswertung folgenden Materials haben mir die nachstehend aufgeführten Personen in der jeweils beschriebenen Weise entgeltlich/unentgeltlich<sup>1)</sup> geholfen:

1. ....
2. ....
3. ....

Weitere Personen waren an der inhaltlich-materiellen Erstellung der vorliegenden Arbeit nicht beteiligt. Insbesondere habe ich hierfür nicht die entgeltliche Hilfe von Vermittlungs- bzw. Beratungsdiensten (Promotionsberater oder anderer Personen) in Anspruch genommen. Niemand hat von mir unmittelbar oder mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen.

Die Arbeit wurde bisher weder im In- noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer Prüfungsbehörde vorgelegt.

Ich bin darauf hingewiesen worden, dass die Unrichtigkeit der vorstehenden Erklärung als Täuschungsversuch bewertet wird und gemäß § 7 Abs. 10 der Promotionsordnung den Abbruch des Promotionsverfahrens zur Folge hat.

*(Ort, Datum)*

*(Unterschrift)*

---

1) Unzutreffendes bitte streichen.