

DIE AUFNAHME ULTRAHOCHAUFGELÖSTER
MAGNETRESONANZTOMOGRAPHIEDATEN DES
MENSCHLICHEN GEHIRNS *IN VIVO* UND DEREN
QUANTITATIVE ANALYSE

Dissertation

zur Erlangung des akademischen Grades

doctor rerum naturalium (Dr. rer. nat.)

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

von B. Sc. M. Sc. Jann Falk Silvester Lüsebrink
geb. am 31.12.1982 in Lüdenscheid

Gutachter: Prof. Dr. rer. nat. habil. Oliver Speck
Prof. Dr. rer. nat. Christian Gaser

eingereicht am: 05.06.2019

verteidigt am: 10.05.2020

EIDESSTATTLICHE ERKLÄRUNG

Hiermit versichere ich, dass ich die vorliegende Arbeit ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe; verwendete fremde und eigene Quellen sind als solche kenntlich gemacht.

Ich habe insbesondere nicht wissentlich:

- Ergebnisse erfunden oder widersprüchlich Ergebnisse verschwiegen,
- Statistische Verfahren absichtlich missbraucht, um Daten in ungerechtfertigter Weise zu interpretieren,
- Fremde Ergebnisse oder Veröffentlichungen plagiiert,
- Fremde Forschungsergebnisse verzerrt wiedergegeben.

Mit ist bekannt, dass Verstöße gegen das Urheberrecht Unterlassungs- und Schadensersatzansprüche des Urhebers sowie eine strafrechtliche Ahndung durch die Strafverfolgungsbehörden begründen kann.

Ich erkläre mich damit einverstanden, dass die Arbeit ggf. mit Mitteln der elektronischen Datenverarbeitung auf Plagiate überprüft werden kann.

Die Arbeit wurde bisher weder im Inland noch Ausland in gleicher oder ähnlicher Form als Dissertation eingereicht und ist als Ganzes auch noch nicht veröffentlicht.

Ort, Datum

Jann Falk Silvester Lüsebrink

ZUSAMMENFASSUNG

In neurowissenschaftlichen und klinischen Studien werden zur quantitativen Bestimmung von Gehirnstrukturen üblicherweise *in vivo* T₁-gewichteten Magnetresonanztomographiedaten mit einer isotropen Auflösung von 1 mm und in Ausnahmefällen bis zu 500 µm akquiriert. Basierend auf diesen Bilddaten wird die orthologische Entwicklung des Gehirns oder die Progression von neurodegenerativen sowie psychiatrischen Erkrankungen untersucht. Eine Erhöhung der Messauflösung sollte die Genauigkeit bei der Quantifizierung verbessern und damit auch subtile Veränderungen aufzeigen können, da der Partialvolumeneffekt reduziert ist und mehr Messpunkte zur Verfügung stehen. Dies könnte für die personalisierte Medizin, insbesondere bei der Frühdiagnostik und Verlaufskontrolle bei Therapien von Wichtigkeit sein. Daher ist eines der Hauptziele der hier vorliegenden Dissertation ultrahochaufgelöste MRT Daten des gesamten menschlichen Gehirns *in vivo* aufzunehmen. Um ein akzeptables Signal zu Rausch Verhältnis zu erreichen werden insgesamt acht Datensätze mit einem 7 T MRT aufgenommen. Aufgrund der sehr langen Akquisitionszeit wird die Aufnahme auf fünf verschiedene Sitzungen über einen Zeitraum von drei Monaten aufgeteilt. Zur Vermeidung von Bewegungsartefakten wird eine prospektive Bewegungskorrektur verwendet, die selbst kleinste rigide Bewegungen aufgrund des Herzschlags während der Datenakquisition korrigieren kann. Um schließlich die Daten der verschiedenen Sitzungen zu kombinieren wird eine Methode zur retrospektiven Mittelung von Daten etabliert. Die somit gewonnenen Daten haben eine *in vivo* bisher unerreichte nominelle isotrope Auflösung von 250 µm und sind damit 64-Mal höher aufgelöst im Vergleich zur Standardauflösung von 1 mm. Damit gewähren sie einerseits einen detaillierten Einblick der ansonsten nur in *post mortem* Studien möglich ist. Andererseits wird eine Brücke zwischen MRT und Mikroskopie geschlagen, welche die Transponierung von histologischen Ergebnissen auf *in vivo* MRT ermöglichen kann. Der klinische Einsatz solch hochaufgelöster Daten ist noch weit entfernt, aber sie zeigen was durch noch höhere Feldstärken und Verbesserungen von Methoden zur Akquisition sowie Rekonstruktion zukünftig in neurowissenschaftlichen Studien möglich sein könnte. Aktuell können die Daten zur Erstellung einer akkuraten Kartographierung von Hirnstrukturen oder zur Verbesserung von bestehenden Algorithmen verwendet werden. Der Datensatz, bestehend sowohl aus Rohdaten als auch rekonstruierten sowie verarbeiteten Daten, wurde der Öffentlichkeit im März 2017 ohne jegliche Einschränkungen frei zur Verfügung gestellt und seither über 60.000-Mal heruntergeladen.

Ultrahochaufgelöste Daten können innerhalb eines realistischen Zeitraums derzeit nur mit Hilfe von ultrahohen Feldstärken ab 7 T aufgenommen werden. Da mit höheren Feldstärken die Ho-

mogenität des Bildes abnimmt, werden in dieser Dissertation Bild- und Software-basierte Methoden der Inhomogenitätskorrektur untersucht. Dabei wird ein Fokus darauf gelegt subkortikale Strukturen nicht zu überkorrigieren. Die Anpassung der Parameter an die Gegebenheiten von 7 T Daten ermöglicht erheblich bessere Ergebnisse. Insbesondere sollte bei den Algorithmen N3 und N4 eine Gehirnmaske zur Verbesserung der Inhomogenitätskorrektur verwendet werden. Von den Software-basierten Methoden schneidet SPM am besten ab, allerdings wird die größte Homogenität durch Kombination der Software-basierten Methode mit der Bild-basierten Methode erzielt. Allerdings kann dadurch die Akquisitionszeit verdoppelt werden und Rauschen des zweiten Datensatzes propagiert in das finale Bild. Entsprechend ist diese Methode ungeeignet für die Aufnahme von ultrahocho aufgelösten Daten. Trotz der Aufnahme von acht Datensätzen ist das Signal zu Rausch Verhältnis der ultrahocho aufgelösten Daten vergleichsweise gering. Daher wird die Anfälligkeit der retrospektiven Mittelung gegenüber Rauschen untersucht, eine Methode zur komplexen Mittelung von Daten über verschiedene Sitzungen hinweg etabliert und es wird eine Methode zur Rauschfilterung während der Rekonstruktion samt eigener Rekonstruktionspipeline aufgebaut. Bei der retrospektiven Mittelung zeigt sich, dass diese nahezu invariant gegenüber Rauschen ist. Die komplexe Mittelung der Daten bietet quantitativ keinen Vorteil, qualitativ nimmt die Datenqualität in Bereichen mit niedrigem SNR, wie den Temporallappen aber zu. Mit der Rauschfilterung während der Rekonstruktion kann die Datenqualität um bis zu 40 % gesteigert werden ohne feine Strukturen zu kompromittieren.

Das zweite Hauptziel der Dissertation ist die Quantifizierung von Gehirnstrukturen basierend auf ultrahocho aufgelösten Daten. Daher wird die kortikale Dicke und die Volumina von sowohl der weißen als auch grauen Substanz sowie von subkortikalen Strukturen in Abhängigkeit der Messauflösung mit CAT12 und FreeSurfer quantifiziert. Bei den Volumina kann widererwartend kein auflösungsbedingter Unterschied festgestellt werden. Hingegen zeigt sich bei der Bestimmung der kortikalen Dicke eine Reduktion der gemessenen Dicke mit besser werdender Auflösung. Die Reduktion der über den Kortex gemittelten Dicke bestimmt mit FreeSurfer beträgt fast 800 μm und entspricht damit einer Abnahme von etwa einem Drittel zwischen einer Auflösung von 1 mm und 250 μm . Bei CAT12 beträgt die Reduktion etwa 300 μm und damit 12 %. Während bei CAT12 eine lineare Korrelation zwischen den Ergebnissen der unterschiedlichen Auflösungen besteht, konnte bei FreeSurfer eine quadratische Korrelation festgestellt werden. Diese scheint aber zu einem großen Teil nicht von der Methode zur Bestimmung der kortikalen Dicke zu stammen, sondern scheint seinen Ursprung in einem allgemeinen Problem bei der Segmentierung von ultrahocho aufgelösten Daten mit FreeSurfer zu haben.

ABSTRACT

To quantify brain structures, usually *in vivo* T_1 -weighted magnetic resonance imaging data is usually acquired with an isotropic resolution of 1 mm and occasionally of up to 500 μm in clinical and neuroscientific studies. Based on these data the orthological development of the brain or the progression of neurodegenerative as well as psychiatric disorders is researched. Higher image resolution can improve the precision of the quantification and, therefore, identify even subtle changes, e.g. due to a reduced partial volume effect and more measurement points. This can potentially be of importance in personalized medicine, especially in early diagnosis or therapy progression. Therefore, one of the main goals of this dissertation is the acquisition of ultrahigh resolution MRI data *in vivo*. To achieve a reasonable signal to noise ratio eight volumes are acquired at a field strength of 7 T. Due to the exceptionally long acquisition time the acquisition is split into five sessions across three months. To remediate motion artifacts, a prospective motion correct methods is utilized, which even corrects rigid motion based on the heartbeat or breathing cycle. Finally, in order to combine the data of the different sessions, a method to average the data retrospectively is established. The resulting data has a nominal isotropic resolution of 250 μm . It has, therefore, a 64 times higher resolution than the neuroscientific standard of 1 mm and is far beyond anything published so far. On the one hand, this allows a level detail, which is otherwise achievable in *post mortem* studies only. On the other hand, this kind of data can be used to transpose findings of histology onto *in vivo* MRI data as the gap in resolution is bridged. Currently, the acquisition of data with such high resolution is beyond clinical application, however, it allows a glimpse into the future of what may become possible with even higher magnetic field strength, more advanced acquisition schemes as well as better reconstruction methods. Now, such data can be used to more accurately map brain structures or to improve existing algorithms for segmentation and quantification of brain structures. The dataset acquired within this thesis, consisting of raw, reconstructed, and processed data, was freely published in March 2017 and downloaded more than 60,000 times since then.

Ultrahigh resolution data can be acquired realistically at ultrahigh field strength only. However, with increasing field strength the image's homogeneity is reduced. Therefore, image- and software-based inhomogeneity correction methods for use on 7 T data are investigated. A special focus is placed on not overcorrecting subcortical structures. By adjusting parameters to the circumstances of 7 T data accordingly, significantly better results can be achieved. A brain mask should be used with the algorithms N3 and N4 for better inhomogeneity correction. Even better results are achieved using the correction method of SPM. By combining image- and software

based correction methods results in best correction. However, this can double acquisition times and noise propagates from the additionally acquired image into the resulting image. Thus, being an impractical approach for ultrahigh resolution imaging. Although eight ultrahigh resolution volumes are averaged the signal to noise ratio is relatively low. Therefore, the vulnerability of the retrospective averaging in relation to noise is investigated, a method to average complex data across multiple sessions is established and a method to denoise data during image reconstruction within a self-built reconstruction pipeline is shown. As a result, the retrospective averaging is nearly invariant against noise. The complex averaging does not show any advantages quantitatively. However, qualitatively data quality is improved in low SNR regions, e.g. the temporal lobes. Denoising during reconstruction yields higher data quality of up to 40 % without compromising fine details.

The second major goal of this thesis is the quantification of brain structures based on ultrahigh resolution MRI data. Therefore, cortical thickness and volumes of white and grey matter as well as subcortical structures is quantified as a function of imaging resolution with CAT12 and FreeSurfer. Unexpectedly, no resolution-induced bias is found in the quantification of volumes. Contrary to that, a reduction in cortical thickness measurements is found with increasing resolution. The averaged cortical thickness is reduced by nearly 800 μm in measurements of 250 μm data compared to 1 mm data with FreeSurfer. This relates to a reduction in thickness of approximately one third. With CAT12 this reduction is much less pronounced. Between the 250 μm and 1 mm data, the average cortical thickness is reduced by less than 0.3 mm and, therefore, by roughly 12 %. While a linear correlation between the results as a function of imaging resolution is found with CAT12, a quadratic correlation was identified for FreeSurfer. A closer look reveals that this may not be entirely related to the quantification method solely. The effect seems to originate from issues in segmenting the pial surface correctly using ultrahigh resolution data with FreeSurfer.

INHALTSVERZEICHNIS

1	EINLEITUNG	1
2	MAGNETRESONANZTOMOGRAPHIE	5
2.1	MAGNETISCHE KERNSPINRESONANZ	5
2.2	RELAXATION	10
2.3	ORTSKODIERUNG	13
2.4	PULSSEQUENZEN	16
2.5	BILDREKONSTRUKTION	20
2.6	ARTEFAKTE	31
3	QUANTIFIZIERUNG KORTIKALER STRUKTUREN	39
3.1	NEUROANATOMIE	39
3.2	VERMESSUNG DES KORTEX	43
4	AKQUISITION ULTRAHOCHAUFGEÖSTER MRT DATEN	49
4.1	DATENAKQUISITION	49
4.2	VERARBEITUNGSPipeline	51
5	REKONSTRUKTION	59
5.1	REKONSTRUKTIONSPipeline	59
5.2	RAUSCHFILTERUNG WÄHREND DER REKONSTRUKTION	65
6	INHOMOGENITÄTSKORREKTUR	73
7	RETROSPEKTIVE MITTELUNG	83
7.1	ITERATIVES REGISTRIERUNGSVERFAHREN	84
7.2	RAUSCHFILTERUNG VOR REGISTRIERUNG	87
7.3	KOMPLEXE MITTELUNG VON MRT DATEN	88
8	QUANTITATIVE ANALYSE ULTRAHOCHAUFGEÖSTER MRT DATEN	93
8.1	VOLUMETRIE	94
8.2	KORTIKALE DICKE	96
9	KONKLUSION UND AUSBLICK	107
10	LITERATURVERZEICHNIS	115
11	ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	133
12	ABBILDUNGSVERZEICHNIS	135
13	TABELLENVERZEICHNIS	143

1 EINLEITUNG

Die zu Beginn des 20. Jahrhunderts veröffentlichten Arbeiten von Brodmann [1] sowie Economo und Koskinas [2] sind bis heute Grundlage vieler neurowissenschaftlicher Studien und wurden in den vergangenen Jahren weiter ergänzt. Brodmann klassifizierte den aus grauer Substanz bestehenden Kortex des menschlichen Gehirns aufgrund seiner zytologischen Unterschiede in die bekannten Brodmann-Areale (BA). Economo und Koskinas veröffentlichten eine noch detailliertere Beschreibung der Zytoarchitektur und bestimmten zudem die kortikale Dicke verschiedener Bereiche anhand histologischer Schnitte. Sie fanden heraus, dass die Dicke über den Kortex hinweg variiert und sowohl von seiner Position als auch Faltung abhängig ist. Dabei wiesen sie auf die methodologischen Schwierigkeiten ihrer Herangehensweise hin: Schnitte müssen rechtwinkelig zu der gefalteten Struktur des Kortex angefertigt werden, wodurch es unmöglich ist die Dicke des gesamten Kortex aus einem einzelnen Gehirn bestimmen zu können. Darüber hinaus ist die manuelle Messung sehr subjektiv und überaus zeitaufwändig.

Heutzutage erlaubt die Magnetresonanztomographie (MRT), nichtinvasiv strukturelle Veränderungen und Unterschiede des Kortex in Quer- und Längsschnittstudien auf mesoskopischer Ebene zu untersuchen [3,4]. Mit der funktionellen Magnetresonanztomographie (fMRT) können zudem nichtinvasiv den verschiedenen Arealen des Kortex unterschiedliche Funktionen zugeordnet werden [5]. Die Ausprägung der kortikalen Dicke dieser Regionen korreliert dabei mit der Qualität ihrer Funktion [6–8]. Die Morphologie und damit auch die Dicke weisen zwischen Menschen ähnliche Charakteristika auf. Doch ge-

rade die sehr geringen interindividuellen Unterschiede sind es, die von wissenschaftlichem und klinischem Interesse sind. Im neurowissenschaftlichen Fokus stehen dabei unter anderem neben orthologischen Entwicklungs- und Alterungsprozessen auch pathologische Entwicklungen, wie sie beispielsweise bei neurodegenerativen oder psychiatrischen Erkrankungen auftreten.

Die am häufigsten angewandten Methoden für die Untersuchung von strukturellen Veränderungen des Gehirns sind die Voxel-basierte Morphometrie (VBM) [9] und das Vermessen der kortikalen Dicke [10]. Nach Teipel et al. [11] bildet die Bestimmung der kortikalen Dicke einen vielversprechenden Endpunkt in klinischen Studien zur Frühdiagnostik von Alzheimer, da sie ein aussagekräftiges Maß in Form einer direkten Bewertung der Effektstärke darstellt. Als Beispiele werden dafür eine fortschreitende Atrophie der kortikalen Dicke von durchschnittlich etwa 0,2 mm pro Jahr bei Alzheimer [12], eine sehr gute Unterscheidbarkeit zwischen Kohorten mit Alzheimer und frontotemporaler Demenz [13] oder einer gesunden Kontrollgruppe [14] und eine ähnliche Effektstärke bei der Vorhersage von Alzheimer im Falle einer leichten kognitiven Beeinträchtigung [15] genannt. Die Bestimmung der kortikalen Dicke hat gegenüber der Voxel-basierten Morphometrie den Vorteil, dass sie eine direkte Messung der Atrophie erlaubt [16]. Entsprechend wird die Bestimmung der kortikalen Dicke als fortschrittlicherer Weg bezeichnet, die Atrophie durch neuropathologische Veränderungen wie bei Morbus Alzheimer zu messen [12].

Die Bestimmung der kortikalen Dicke erfordert üblicherweise zwei fundamentale Komponenten [17]. Als erstes eine Methode zur Detektion der medial und lateral an die graue Substanz angrenzenden Gewebetypen, allgemein als Segmentierung bezeichnet. Als zweites ist eine Methode zur Berechnung der Distanz zwischen diesen aus der Segmentierung resultierenden Grenzflächen erforderlich. Grob können die Techniken zur Gewebesegmentierung in Oberflächen-basierte und Voxel-basierte Methoden eingeteilt werden [18–23]. Bei einer klinisch üblichen isotropen Auflösung von 1 mm erschwert der Partialvolumeneffekt (PVE) die korrekte Erkennung der Grenzen [24], da in einem Volumenelement (Voxel) nicht ausschließlich ein Gewebe, sondern eine Mischung aus Geweben vorkommen kann. Schnack et al. [25] schlussfolgern, dass die Dickenmessung erheblich durch die Segmentierung beeinflusst wird und eine geringe Verschiebung bei der Klassifizierung einen signifikanten Einfluss auf die Dickenmessung haben könnte. Bewegungen des Kopfes während der Aufnahme der MRT Daten führen zu einer signifikanten Reduktion der ge-

messen Dicke [26], was vermutlich auf eine fehlerhafte Segmentierung durch Bewegungsartefakte in den Aufnahmen zurückzuführen ist [27]. Des Weiteren wird von Lüsebrink et al. [28] angenommen, dass die Segmentierungsalgorithmen dazu neigen, einen Voxel eher als graue Substanz zu klassifizieren, weswegen eine Auflösungsabhängigkeit der kortikalen Dicke festgestellt wurde. Dies wirkt sich aufgrund einer implizit höheren Anfälligkeit gegenüber dem PVE auf Dickenmessungen mit Voxel-basierten Methoden stärker aus als bei Oberflächen-basierten Methoden [28]. Somit wird die Genauigkeit der Messergebnisse nicht nur durch die Qualität und Auflösung der Daten bestimmt, sondern auch durch die Wahl des Segmentierungsalgorithmus und der grundlegenden Messmethodik.

Obwohl die Anfertigung und Auswertung histologischer Schnitte zeitaufwändig ist, bildet die Histologie in vielen neurowissenschaftlichen Bereichen – wie auch bei der Quantifizierung der kortikalen Dicke – weiterhin den Goldstandard [29]. Allerdings ist die Übertragung auf *in vivo* Zustände alles andere als trivial aufgrund immanenter Herausforderungen bei der histologischen Aufbereitung die das Gewebe irreversibel beeinflussen. Hier sind unter anderem strukturelle Veränderungen durch die Explantation aus dem Schädel, der chemischen Veränderung und Schrumpfung durch Fixierung mit Formaldehyd, der vollständigen Dehydrierung zur Fixierung in Wachs, weiteren strukturellen Manipulationen durch das Schneiden und Aufziehen auf Objektträger sowie schließlich durch die Färbung zu nennen. Darüber hinaus besteht ein eklatanter Unterschied in der räumlichen Auflösung von histologischen und konventionellen MRT Daten. Während mit dem Lichtmikroskop Strukturen von bis zu 500 nm aufgelöst werden können, beträgt die übliche räumliche Auflösung von MRT Daten in etwa 1 mm. Ein Bindeglied zur Transponierung von Erkenntnissen aus histologischen Untersuchungen könnte daher die Aufnahme von ultrahochaufgelösten MRT Daten sein [29].

In jüngster Vergangenheit haben sich MRTs für den menschlichen Einsatz mit ultrahohen Feldstärken von 7 Tesla und mehr weiterverbreitet. Aktuell sind weltweit über 80 solcher Geräte in Betrieb. Je höher die Feldstärke ist, desto besser ist das Signal-zu-Rausch Verhältnis (SNR) [30]. Dieser Gewinn an Signal ermöglicht unter anderem die Aufnahme von Daten mit einer höheren räumlichen Auflösung [28]. Die erhöhte räumliche Auflösung von anatomischen Daten kann zu einer erhöhten Genauigkeit bei Quantifizierungsergebnissen führen [28,31,32], beispielsweise bedingt durch eine Reduktion des Partialvolumeneffekts und dementsprechend einer genaueren Segmentierung. Eine höhere räumliche Auflösung mit ausreichend hohem SNR benötigt jedoch eine sehr lange Akquisitionszeit [33].

Selbst routinierte Probanden bewegen sich wenige Millimeter innerhalb einer Stunde Messzeit, wodurch die effektive Auflösung von *in vivo* Aufnahmen limitiert wird [33,34]. Erst durch die Verwendung von besonders genauen Methoden der Bewegungskorrektur können selbst Bewegungen von bis zu zehn Mikrometer schon bei der Datenakquisition korrigiert werden [35]. Dies ermöglicht das Umgehen der biologischen Grenze verursacht durch rigide Bewegungen des Kopfes aufgrund des Herzschlages und der Atmung, welche in einer Auslenkung von ungefähr 150 μm je Herzschlag respektive 400 μm je Atmenzyklus resultiert [35]. Durch die Kombination von ultrahohen Feldstärken und Bewegungskorrektur können ultrahochoaufgelöste MRT Daten aufgenommen werden. Diese können nicht nur eine Brücke zwischen Histologie und MRT schlagen, sondern erlauben es *in vivo* Atlanten zu erstellen und sowohl eine grundlegende Weiterentwicklung von Algorithmen der Bildrekonstruktion, Bildwiederherstellung, Segmentierung als auch Quantifizierung zu ermöglichen. Dadurch können morphologische Veränderungen des Gehirns im zeitlichen Verlauf noch genauer untersucht werden.

Die Zielstellung dieser Dissertation ist es daher ultrahochoaufgelöste Daten des menschlichen Gehirns mit einem Magnetresonanztomographen zu akquirieren und quantitativ auszuwerten. In der hier vorliegenden Arbeit wird aufgezeigt, welche Herausforderungen es bei der Aufnahme der bisher höchstaufgelösten MRT Daten des Gehirns eines lebenden Menschen gibt. Es wird untersucht, ob die Qualität der aufgenommenen Daten durch Verbesserungen in der Bildrekonstruktion, der Inhomogenitätskorrektur und der retrospektiven Mittelung von Datensätzen des gleichen Probanden gesteigert werden kann. Darüber hinaus wird untersucht, wie sich die deutlich höhere Auflösung auf die Messergebnisse der Volumetrie und Bestimmung der kortikalen Dicke auswirkt. Dafür gliedert sich diese Dissertation folgendermaßen: Zunächst wird auf die notwendigen Grundlagen der Magnetresonanztomographie sowie Neuroanatomie in den Kapiteln zwei und drei eingegangen. In dem vierten Kapitel wird anschließend die Aufnahme der höchstaufgelösten *in vivo* MRT Daten des menschlichen Gehirns beschrieben, während in Kapitel fünf Methoden zur Verbesserung der Datenqualität bei der Bildrekonstruktion vorgestellt werden. In Kapitel sechs werden Untersuchungen zur Inhomogenitätskorrektur und in Kapitel sieben zur retrospektiven Mittelung von Datensätzen durchgeführt. Daran knüpft die quantitative Auswertung der höchstaufgelösten MRT Daten des menschlichen Gehirns *in vivo* an, bevor abschließend im neunten Kapitel eine gesamtheitliche Konklusion gezogen und ein Ausblick gegeben wird.

2 MAGNETRESONANZTOMOGRAPHIE

Die Magnetresonanztomographie ist ein nichtinvasives Bildgebungsverfahren und basiert auf der Wechselwirkung zwischen einem starken von außen angelegten Magnetfeld und einem Nukleus mit Spin – dem Kernspin. Eine damit erzeugte Magnetisierung vieler Kernspins wird durch einen Resonanzeffekt so manipuliert, dass die Atomkerne ein messbares Signal emittieren. Dieses MR-Signal wird in Hochfrequenz (HF)-Spulen empfangen, mittels Analog-Digital-Konverter (ADC) digitalisiert und anschließend in einem sogenannten Rekonstruktionsprozess in ein Schnittbild umgewandelt. Diese Aspekte der Magnetresonanztomographie werden in den folgenden Abschnitten grundlegend beschrieben. Dafür werden nur die für diese Arbeit wichtigen Themengebiete beschrieben. Für eine ausführliche Auseinandersetzung mit dem Thema wird auf die Fachliteratur [36–39] verwiesen, welche auch für die Ausfertigung der Grundlagen herangezogen wurde.

2.1 MAGNETISCHE KERNSPINRESONANZ

Der Spin oder Eigendrehimpuls ist eine intrinsische Eigenschaft eines Atomkerns und hängt von der Anzahl seiner Nukleonen ab. Ein Atomkern ohne Spin kann nicht mit einem äußeren Magnetfeld wechselwirken und kann daher nicht für die MRT herangezogen werden. Etwa zwei Drittel der in der Natur vorkommenden Isotope besitzen einen Nukleus mit Kernspin, allerdings sprechen einige Gründe für die Verwendung von ^1H -Wasserstoff in der medizinischen Bildgebung mittels MRT. Es ist nicht nur das am häufigsten vorkommende Isotop des Wasserstoffs in der Natur, sondern es ist auch das für die Magnetresonanztomographie empfindlichste Isotop im menschlichen Körper, welcher hauptsächlich

aus Fett und Wasser besteht und deren wesentlicher Bestandteil wiederum der Wasserstoff ist. Deswegen wird im weiteren Verlauf nur der für die MRT am meisten verwendete Nukleus des ^1H -Wasserstoffs berücksichtigt.

Die Kernspinquantenzahl I eines Atomkerns ergibt sich aus der Spinquantenzahl s sowie der Bahndrehimpulsquantenzahl l seiner Nukleonen zu

$$I = \sum_{i=1}^A (s_i + l_i) \quad 2.1$$

wobei A die Massenzahl beziehungsweise Nukleonenzahl ist. Der Atomkern des Wasserstoffs besteht nur aus einem Proton. Protonen gehören zu der Gruppe der Fermionen, genügen der Fermi-Dirac-Statistik und besitzen nach dem Spin-Statistik-Theorem eine Spinquantenzahl von $s = \frac{1}{2}$. Seine Bahndrehimpulsquantenzahl beträgt null, womit sich eine Kernspinquantenzahl von $I = \frac{1}{2}$ ergibt. Der Gesamtdrehimpuls L oder Kernspin ist

$$|L| = \hbar \sqrt{I(I + 1)} \quad 2.2$$

wobei \hbar das reduzierte Plancksche Wirkungsquantum mit $6,626 \cdot 10^{-34} \text{ J} \cdot \text{s}$ ist. Die Drehung eines elektrisch geladenen Teilchens wird als Gyration bezeichnet und induziert einen elektrischen Strom, der wiederum stets ein zugehöriges Magnetfeld erzeugt. Diese magnetische Kraft zeigt in Richtung seiner Drehachse und wird als magnetisches Moment μ bezeichnet. Es ergibt sich zu

$$\mu = \gamma L \quad 2.3$$

wobei γ das gyromagnetische Verhältnis des ^1H -Wasserstoffs $42,58 \text{ MHz}$ beträgt. Die Komponente in Richtung eines von außen angelegten statischen Magnetfelds mit der magnetischen Flussdichte B_0 , welches konventionell in z-Richtung weist, ist

$$L_z = m\hbar \quad 2.4$$

wobei die magnetische Quantenzahl m die Werte von $\pm \frac{1}{2}$ annehmen kann. Daraus ergibt sich für die z-Komponente des magnetischen Moments

$$\mu_z = \gamma m\hbar \quad 2.5$$

Nach dem Zeeman-Effekt kann sich der Atomkern des Wasserstoffs in $2I + 1$ Zustände aufspalten; in einer parallelen (energetisch niedrigeren) oder anti-parallelen (energetisch

höheren) Ausrichtung zu dem äußeren Magnetfeld. Die Energiedifferenz ΔE zum Zustand ohne Magnetfeld beträgt:

$$\Delta E = -\gamma \hbar B_0 \quad 2.6$$

mit B_0 der magnetischen Flussdichte des äußeren Magnetfelds in Tesla, welches konventionell die Feldstärke des MRT Systems beschreibt. Das Verhalten des Wasserstoffnukleus kann mittels der (semi-)klassischen Physik beschrieben werden, indem nicht der Spin eines einzelnen Nukleus, sondern ein Ensemble aller Kernspins in einem Volumenelement (Voxel) betrachtet wird, daher wird im Folgenden mit Spins immer das Spinensemble gemeint. Dies erlaubt die Benutzung von vereinfachten Modellen, die die Realität ausreichend genau beschreiben. Die weitere Betrachtung eines Spinensembles in einem Volumen V stellt eine Vereinfachung des quantenmechanischen Problems dar und ermöglicht eine Berechnung mithilfe der klassischen Elektrodynamik. Im Equilibrium kompensieren sich die magnetischen Momente der in einem äußeren Magnetfeld ausgerichteten Spins in x- und y-Richtung. In z-Richtung hingegen befinden sich mehr Kernspins in paralleler als anti-paralleler Ausrichtung. Dieses Verhältnis folgt der Boltzmann-Verteilung:

$$\frac{N_{\text{up}}}{N_{\text{down}}} = e^{-\frac{\Delta E}{kT}} \quad 2.7$$

wobei $N_{\text{up/down}}$ die Gesamtzahl der Spins in paralleler respektive anti-paralleler Ausrichtung in einem Volumen, k die Boltzmann-Konstante mit $1,381 \cdot 10^{23} \text{ m}^2 \text{ kg s}^{-2} \text{ K}^{-1}$ und T die Temperatur in K ist. Insgesamt befinden sich bei Körpertemperatur und einem äußeren Magnetfeld von 1 T gerade mal 3,3 ppm („parts per million“) mehr Spins im parallelen als im anti-parallelen Zustand. Da in einem Gramm Wasser etwa $6,7 \cdot 10^{22}$ Wasserstoffatome enthalten sind, befindet sich dennoch eine große Menge mehr an Kernspins in paralleler Ausrichtung. Dieses Ungleichgewicht führt zu einer für die Bildgebung essenziellen Nettomagnetisierung M_0 . Für die Wasserstoffkerne beträgt sie

$$M_0 = \rho_0 \gamma \hbar \frac{\sum_{m=-I}^{m=+I} m \exp\left(\frac{\gamma \hbar m B_0}{kT}\right)}{\sum_{m=-I}^{m=+I} \exp\left(\frac{\gamma \hbar m B_0}{kT}\right)} = \frac{\rho_0 \hbar^2 \gamma^2 I(I+1)}{3kT} B_0 = \frac{\rho_0 \hbar^2 \gamma^2}{4kT} B_0 \quad 2.8$$

wobei ρ_0 die Spindichte in einem Volumen ist. Die Magnetisierung ist also direkt proportional zu der gewebespezifischen Spindichte sowie der Feldstärke.

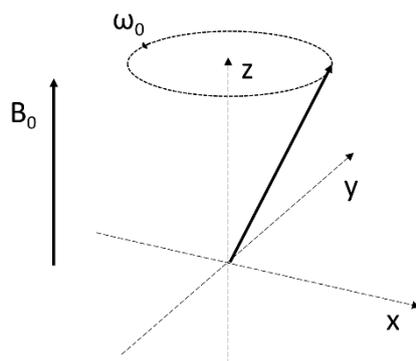


Abbildung 2.1: Um das B_0 -Feld präzedierendes Magnetisches Moment mit der Larmorfrequenz ω_0 . In Anlehnung an [36].

Die Nettomagnetisierung ist jedoch nicht direkt messbar, weswegen sie gezielt mittels eines elektromagnetischen Hochfrequenzpulses aus ihrem Gleichgewicht entlang der z-Achse in die xy-Ebene rotiert wird. Dafür wird der Resonanzeffekt zwischen den Kernspins und dem Hochfrequenzpuls ausgenutzt. Aufgrund des Drehimpulses kommt es zu einer Präzessionsbewegung der Kernspins um die Magnetfeldachse (Abbildung 2.1). Die Präzessionsfrequenz wird als Larmorfrequenz ω bezeichnet und berechnet sich mit

$$\omega_0 = \frac{\gamma B_0}{2\pi} \quad 2.9$$

Für die betrachteten ^1H -Atomkerne beträgt $\frac{\gamma}{2\pi} = 42,58 \text{ MHz T}^{-1}$. Damit ergibt sich eine Larmorfrequenz von ungefähr 127,74 MHz für ein 3,0 T MR-Scanner und 298,06 MHz für einen MR-Scanner mit einer Feldstärke von 7 T. Um den Resonanzeffekt auszunutzen erfolgt die Anregung mittels eines zirkular-polarisierten Wechselfelds B_1 bei der Larmorfrequenz. Dabei werden Spins des niedrigeren Energieniveaus durch Absorption der Energie auf das höhere Energieniveau gehoben. Gleichzeitig werden Spins des höheren Energieniveaus dazu anregt Energie zu emittieren, wodurch sie auf das niedrigere Energieniveau absinken. Aufgrund der überschüssigen Spins kommt es insgesamt vermehrt zu einer Absorption von Energie, die dazu führt, dass die Magnetisierung aus ihrem Gleichgewicht in die xy-Ebene rotiert. Die Rotationsachse ist sowohl zu B_0 als auch zu B_1 senkrecht und die resultierende Auslenkung wird als Kipp- oder Flipwinkel α bezeichnet. Sie ist von der Amplitude des B_1 -Feldes und der Dauer des Anregungspulses τ abhängig und beträgt

$$\alpha = \gamma \int_0^{\tau} B_1(t) dt \quad 2.10$$

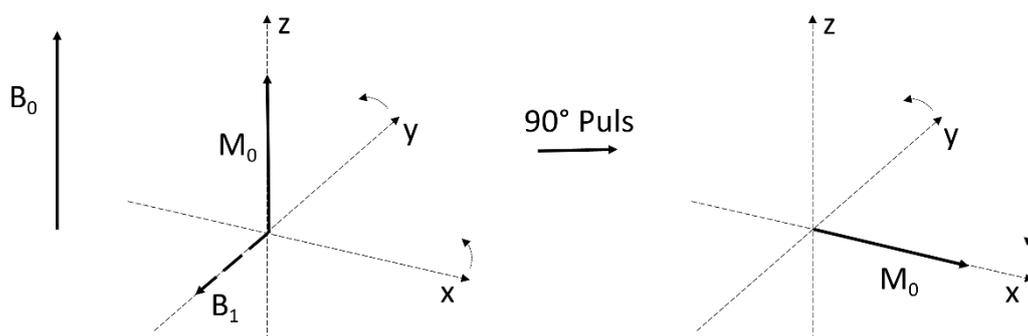


Abbildung 2.2: Die Absorption der Energie eines 90° Hochfrequenzpulses mit der Frequenz ω_0 führt zur vollständigen Rotation der Magnetisierung M_0 in die Transversalebene. Die Rotationsachse steht sowohl zu dem äußeren Magnetfeld B_0 als auch zur magnetischen Komponente B_1 des Anregungspulses senkrecht. In Anlehnung an [36].

Die Nettomagnetisierung M_0 wird für eine einfachere Betrachtung in die longitudinale Magnetisierung M_z und die transversale Magnetisierung M_{xy} aufgespalten. Wenn die Dauer des Hochfrequenzpulses lang genug ist und eine ausreichende Amplitude besitzt, wird M_0 vollständig aus der longitudinalen in die transversale Ebene gekippt (Abbildung 2.2). Ein solcher Anregungspuls wird als 90° -Puls bezeichnet.

Direkt im Anschluss an den Anregungspuls kehrt die Magnetisierung wieder in den Gleichgewichtszustand zurück. Dieser Prozess nennt sich Relaxation und findet im Gegensatz zu der Rotation durch den Anregungspuls nicht instantan statt. Während der Relaxation emittieren die Atomkerne selbst ein hochfrequentes Signal mit der Amplitude M_{xy} , welches in einer Empfangsspule eine Spannung induziert, mit einem ADC digitalisiert wird und das MR-Signal bildet (Abbildung 2.3).

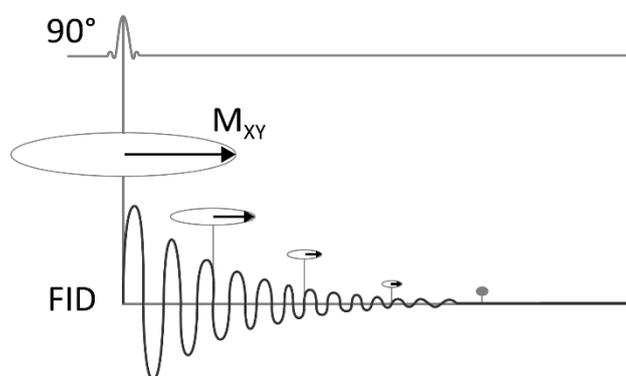


Abbildung 2.3: Das MRT-Signal, der FID (Free Induction Decay), bildet sich direkt im Anschluss an einen 90° Anregungspuls. Er entspricht der transversalen Magnetisierung M_{xy} und nimmt im zeitlichen Verlauf ab. In Anlehnung an [40].

2.2 RELAXATION

Bei der Relaxation handelt es sich um einen fundamentalen Prozess, der primär für den Kontrast zwischen den verschiedenen Geweben in einem MRT-Bild verantwortlich ist. Unterschieden wird zwischen der sogenannten T_1 - und T_2 -Relaxation. Beide beschreiben den Mechanismus für spontane Energieübertragung eines angeregten Spins, allerdings unterscheiden sie sich in der Art, in der sie ihre Energie letztendlich abgeben.

Die T_1 -Relaxation wird als Spin-Gitter Relaxation oder auch longitudinal Relaxation bezeichnet. Sie beschreibt den Mechanismus nach einem Anregungspuls, bei dem Spins ihre zusätzliche Energie wieder an ihre Umgebung („Gitter“) abgeben und in den Gleichgewichtszustand zurückkehren (Abbildung 2.4). Nach Anregung mit einem 90° -Puls wird M_0 vollständig in die transversale Ebene rotiert. Die anschließende Relaxation der longitudinalen Magnetisierung M_z folgt dabei einem exponentiellen Wachstum.

$$M_z(\tau) = M_0 \left(1 - e^{-\frac{\tau}{T_1}}\right) \quad 2.11$$

Mit τ als der verstrichenen Zeit nach dem Anregungspuls und T_1 der gewebespezifischen Zeitkonstanten. Sie entspricht der benötigten Zeit, bis der Wert der Magnetisierung $M_z(\tau)$ 63 % dem von M_0 entspricht. Nach einer fünffachen Dauer von T_1 hat $M_z(\tau)$ 99 % die ursprüngliche Magnetisierung M_0 erreicht, womit das System wieder in den Gleichgewichtszustand zurückgekehrt ist.

Die T_2 -Relaxation wird als Spin-Spin-Relaxation oder auch transversale Relaxation bezeichnet. Sie beschreibt die Anregung eines Spins durch Energieübertragung eines anderen ihm nahegelegenen Energie emittierenden Spins der gleichen Larmorfrequenz. Die dabei absorbierte Energie führt zu einer weiteren Anregung. Dieser Prozess kann mehrmals statt-

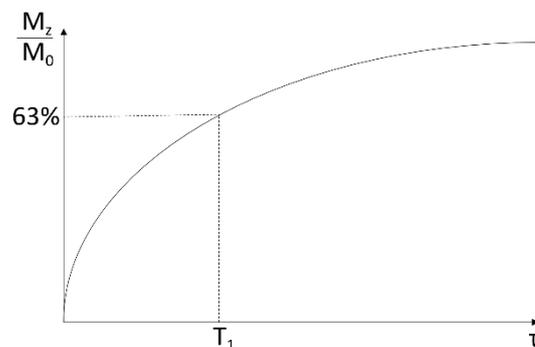


Abbildung 2.4: Die longitudinale Magnetisierung M_z im zeitlichen Verlauf unmittelbar nach Applikation eines 90° Anregungspulses. In Anlehnung an [36].

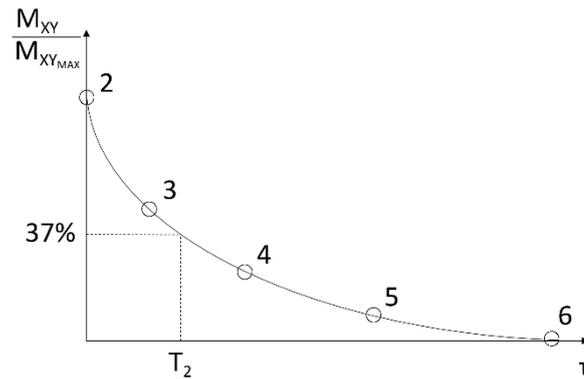


Abbildung 2.5: Die transversale Magnetisierung M_{xy} im zeitlichen Verlauf unmittelbar nach Applikation eines 90° Anregungspulses. Die Zeitpunkte sind Analog zu denen von Abbildung 2.6. In Anlehnung an [36].

finden, solange angeregte Spins mit gleicher Frequenz ω_0 nahe beieinanderliegen. Allerdings kommt es durch Vibrationen und Rotationen zu Schwankungen von ω_0 , welche zu einem allmählichen nicht umkehrbaren Verlust an Phasenkohärenz zwischen den Spins führt, der den Betrag der transversalen Magnetisierung reduziert (Abbildung 2.5). Nach einem 90° -Puls wird die longitudinale Magnetisierung vollständig in die transversale Ebene rotiert, wodurch die Magnetisierung M_{xy} maximal ist und anschließend exponentiell abnimmt.

$$M_{xy}(\tau) = M_{xy,max} \cdot e^{-\frac{\tau}{T_2}} \quad 2.12$$

Mit τ als der verstrichenen Zeit nach dem Anregungspuls, T_2 als gewebespezifische Zeitkonstante und $M_{xy,max}$ als transversale Magnetisierung direkt nach dem Anregungspuls. T_2 entspricht der benötigten Zeit, bis der Wert der Magnetisierung $M_{xy}(\tau)$ nur noch 37 % dem von $M_{xy,max}$ entspricht.

Abbildung 2.6 zeigt den Verlust an Phasenkohärenz der Spins zu verschiedenen Zeitpunkten, die analog in Abbildung 2.5 dargestellt sind. Wieder ausgehend vom Equilibrium ist M_0 entlang B_0 ausgerichtet und M_{xy} beträgt null (1). Nach Applikation eines 90° -Anregungspulses wird die Magnetisierung vollständig in die xy -Ebene rotiert, die Spins präzedieren phasenkohärent und M_{xy} ist maximal (2). Infolge von inter- und intramolekularen Wechselwirkungen präzedieren sie mit unterschiedlichen Frequenzen, die Phasenkohärenz geht verloren und M_{xy} wird geringer (3). Die Diskrepanz in der Frequenz der Spins führt zunehmend zu einer ungleichen Orientierung im Raum (4 und 5), bis sie schließlich zufällig orientiert sind und die transversale Magnetisierung vollständig verschwindet (6).

Die T_2 -Relaxationszeiten sind in Geweben üblicherweise wesentlich kürzer im Vergleich zu T_1 -Relaxationszeiten. Außerdem nimmt die T_1 -Relaxation durch ein stärkeres B_0 -Feld

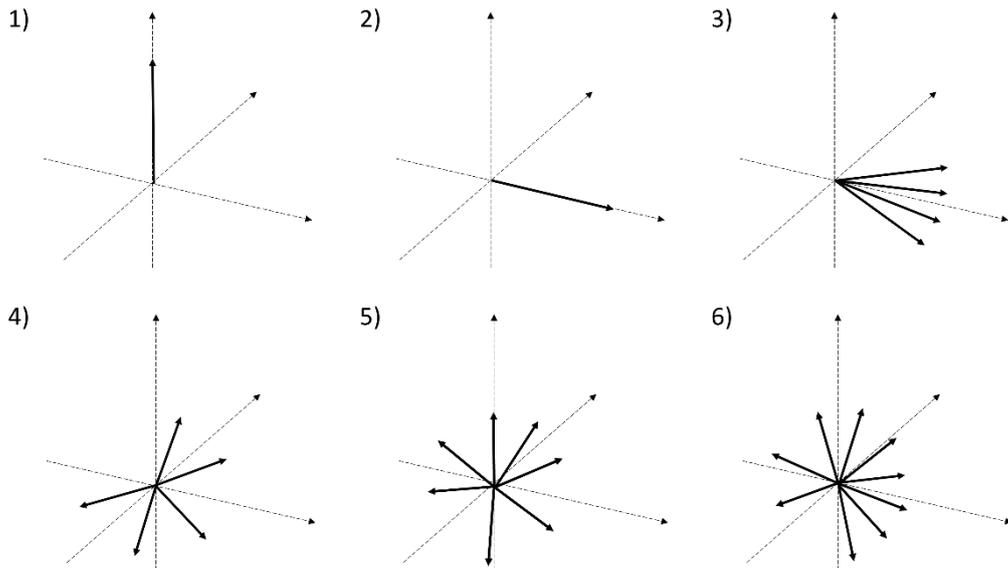


Abbildung 2.6: Darstellung der magnetischen Momente von Spins und deren Dephasierung zu verschiedenen Zeitpunkten in Analogie zu den Zeitpunkten in Abbildung 2.5. In Anlehnung an [36].

deutlich zu, T_2 ist hingegen vergleichsweise unempfindlich bezüglich B_0 und bleibt bei höheren Feldstärken nahezu konstant (Tabelle 2.1). Die T_1 - und T_2 -Relaxationszeiten sind gewebespezifisch, wobei ihre Werte von der Größe der Gewebemoleküle, ihrer Mobilität und der Art ihrer Umgebung abhängen. Sie werden über die Gesamtheit eines Gewebes gemessen und sind daher statistische Werte. Bei Flüssigkeiten, wie zum Beispiel Wasser oder Zerebrospinal-Flüssigkeit, dauert die T_1 -Relaxation länger als bei unbeweglichen Geweben (Abbildung 2.7).

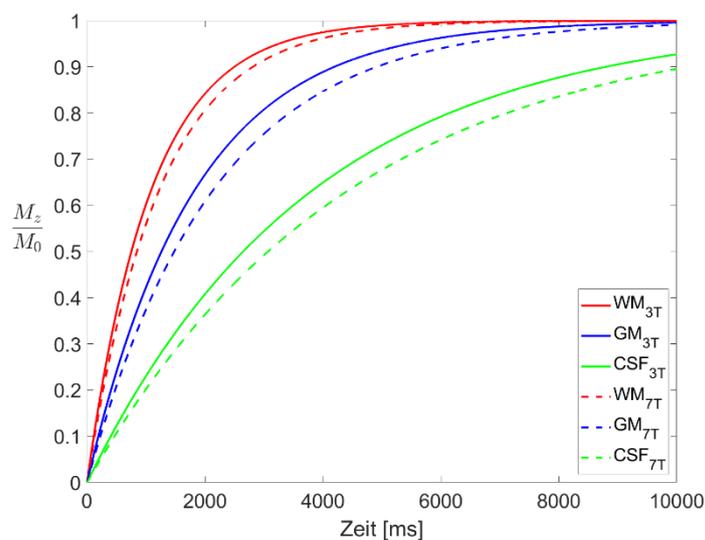


Abbildung 2.7: T_1 -Relaxationskurven von der weißen und grauen Substanz sowie zerebrospinalen Flüssigkeit im zeitlichen Verlauf nach Anregung durch einen 90° -Anregungspuls bei 3 und 7 T.

Tabelle 2.1: Mittlere T_1 - und T_2 -Relaxationszeiten bei 3 T [41,42] und 7 T [43] für weiße und graue Substanz sowie zerebrospinal Flüssigkeit.

	3 T		7 T	
	T_1 [ms]	T_2 [ms]	T_1 [ms]	T_2 [ms]
Weiße Substanz	1084	69	1220	N/A
Graue Substanz	1820	99	2132	N/A
Zerebrospinal-Flüssigkeit	3817	1442	4425	N/A

Obwohl sich das MRT-Signal aus der transversalen Magnetisierung M_{xy} ergibt, fällt es dennoch wesentlich schneller als M_{xy} mit der Zeitkonstanten T_2 ab. Der Grund dafür ist, dass es neben der Spin-Spin-Relaxation noch weitere Ursachen für die transversale Relaxation gibt. Diese werden durch die gesamte transversale Relaxation T_2^* beschrieben und setzt sich folgendermaßen zusammen:

$$\frac{1}{T_2^*} = \frac{1}{T_2} + \frac{1}{T_{2M}} + \frac{1}{T_{2MS}} \quad 2.13$$

Wobei T_{2M} die Zeitkonstante der Dephasierung bedingt durch Inhomogenität des B_0 -Feldes und T_{2MS} die Zeitkonstante bedingt durch Unterschiede in der magnetischen Suszeptibilität ist. Daher ergibt sich die tatsächliche transversale Magnetisierung M_{xy} mit der Zeitkonstanten T_2^* zu:

$$M_{xy}(\tau) = M_{xy,max} \cdot e^{-\frac{\tau}{T_2^*}} \quad 2.14$$

Mit τ als der verstrichenen Zeit nach dem Anregungspuls, T_2^* als gewebespezifische Zeitkonstante und $M_{xy,max}$ als transversale Magnetisierung direkt nach dem Anregungspuls. Bei den meisten Geweben und Flüssigkeiten ist hauptsächlich T_{2M} für den Betrag von T_2^* verantwortlich. In Geweben mit einem hohen Eisenanteil oder bei luftgefüllten Hohlräumen überwiegt hingegen T_{2MS} . Die Komponenten T_{2M} und T_{2MS} werden außerdem wesentlich stärker von B_0 beeinflusst als dies bei T_2 der Fall ist. Es ist schwieriger ein einheitliches Magnetfeld bei hohen Feldstärken zu generieren, wodurch T_{2M} kürzer wird. Ein größeres B_0 bewirkt auch größere Unterschiede in M_{xy} zwischen zwei Geweben mit einer unterschiedlichen Suszeptibilität, was in kürzerem T_{2MS} resultiert.

2.3 ORTSKODIERUNG

Zur Lokalisierung des Signals werden Spins so kodiert, dass sie sich eindeutig einem bestimmten Ort respektive Volumenelement zuweisen lassen. Dafür wird ausgenutzt, dass

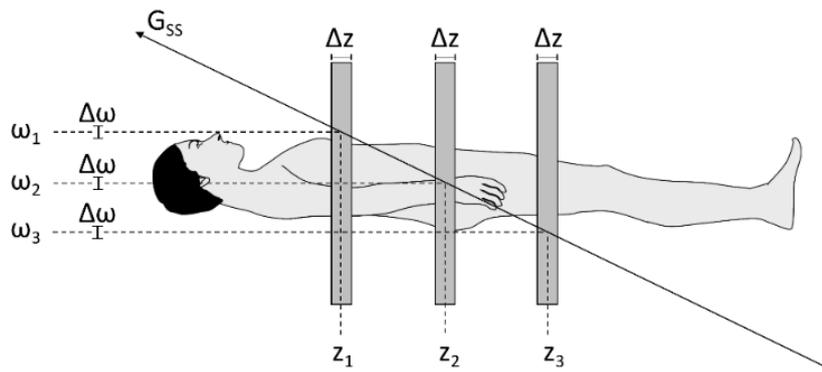


Abbildung 2.8: Darstellung des Schichtselektionsgradienten. Gewebe an der Stelle z_s absorbiert Energie ausgesandt mit der mittleren Frequenz ω_s mit S entsprechend der Schicht. Die Schichtdicke Δz wird durch die Amplitude des Schichtselektionsgradienten G_{SS} und durch die Bandbreite $\Delta\omega$ bestimmt. In Anlehnung an [36].

die Larmorfrequenz der Spins proportional zu der Magnetfeldstärke ist. Das Hauptmagnetfeld B_0 wird mit drei orthogonal zueinanderstehenden Magnetfeldgradienten in x -, y - und z -Richtung überlagert:

$$G_x = \frac{\delta B_x}{\delta x}$$

$$G_y = \frac{\delta B_y}{\delta y}$$

$$G_z = \frac{\delta B_z}{\delta z}$$

Eine Überlagerung des B_0 -Feldes mit dem Gradienten beispielsweise in x -Richtung bewirkt die räumliche Abhängigkeit des resultierenden Magnetfeldes:

$$B(x) = B_0 + G_x \cdot x \quad 2.15$$

Wobei $B(x)$ das Magnetfeld an dem Ort x ist und G_x der Gradient in x -Richtung darstellt. Das Vorhandensein der Gradienten führt zu einer Erweiterung der vorher aufgestellten Larmorgleichung (Gleichung 2.9):

$$\omega(x) = \frac{\gamma}{2\pi} (B_0 + G_x \cdot x) \quad 2.16$$

Mit $\omega(x)$ als der Frequenz des Spins an dem Ort x . Diese Gleichung sagt aus, dass alle Spins durch die Überlagerung des Magnetfelds mit einer einzigartigen Frequenz präzedieren, welche von der exakten Position innerhalb des Magnetfelds abhängig ist. Ihre Resonanzfrequenz ist damit ortsabhängig. Die Gradienten werden üblicherweise jedoch nicht zeitgleich geschaltet, sondern nacheinander: Zuerst der sogenannte Schichtselektionsgradient, anschließend der Phasenkodiergradient und während der Datenakquisition der Frequenzkodiergradient.

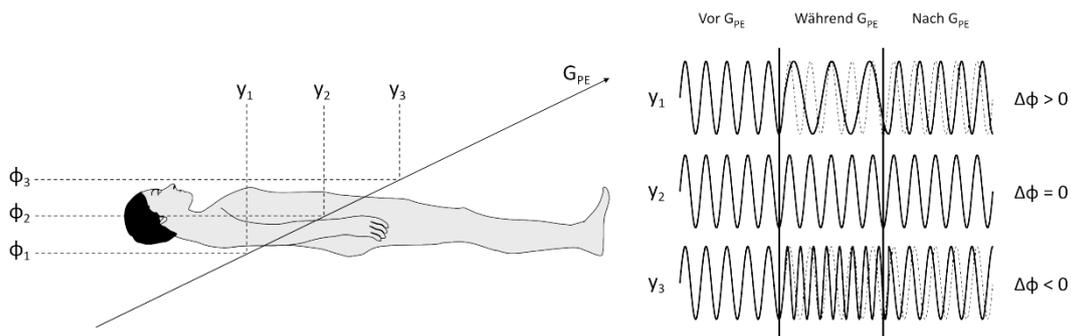


Abbildung 2.9: Vor der Überlagerung des B_0 -Feldes mit dem Phasenkodiergradienten G_{PE} ist die Larmorfrequenz an jeder Position identisch. Während der Applikation nimmt die Frequenz in Abhängigkeit der Position y_i zu oder ab. Nach der Applikation normalisiert sich die Frequenz wieder, ist aber in ihrer Phase voraus oder zurück. In Anlehnung an [36].

Bei der Schichtselektion wird die Einschränkung der Anregung auf eine bestimmte Schicht angestrebt, welche durch die zeitgleiche Applikation eines frequenzselektiven Anregungspulses und dem Einschalten des Schichtselektionsgradienten G_{SS} erreicht wird (Abbildung 2.8). Ein solcher Anregungspuls besitzt eine mittlere Frequenz und eine schmale Bandbreite. Die mittlere Frequenz legt die Position der jeweiligen Schicht fest, während die Schichtdicke durch die Amplitude des Gradienten und der Bandbreite an Frequenzen bestimmt wird. Das zeitgleiche Schalten des Schichtselektionsgradienten während der Applikation des Anregungspulses bewirkt, dass nur eine schmale Region von Gewebe die Resonanzbedingung erfüllt. Außerhalb dieser Schicht werden die Kernspins von dem Puls nicht beeinflusst.

Eine Schicht eines MRT-Bildes besteht allerdings nicht nur aus einer Zeile, sondern aus einer 2-dimensionalen Matrix. Um die Spins in allen Voxeln dieser Matrix zu kodieren, wird der Phasenkodiergradient G_{PE} orthogonal sowohl zu dem Schichtselektions- als auch Auslesegradienten geschaltet (Abbildung 2.9). Bevor G_{PE} eingeschaltet wird, präzedieren alle Spins innerhalb einer Schicht mit der gleichen Frequenz. In Anwesenheit des Phasenkodiergradienten nimmt die Frequenz je nach Position innerhalb der Schicht ab oder zu. Wenn er abgeschaltet wird, kehrt die Frequenz der Spins wieder auf den Wert zurück den sie hatten, bevor der Gradient eingeschaltet wurde. Allerdings sind die Spins entweder vor oder zurück in ihrer Phase im Vergleich zu ihrem ursprünglichen Zustand (Abbildung 2.9). Der Betrag der Phasenverschiebung ist sowohl von der Stärke des Gradienten und der Einschaltedauer als auch von der Position der Spins innerhalb der angeregten Schicht abhängig. Bei der Akquisition eines üblichen 2-dimensionalen MRT-Bildes wird die Amplitude des Phasenkodiergradienten, im Gegensatz zu den anderen beiden Gradi-

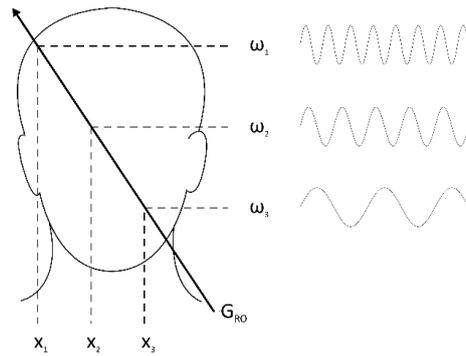


Abbildung 2.10: Der Auslesegradient G_{RO} wird während der Aufnahme des Echos eingeschaltet, wodurch die Frequenz der Spins entsprechend ihrer Position variiert. In Anlehnung an [36].

enten, in jedem Durchgang einer sogenannten Pulssequenz variiert. Dadurch wird in jedem Durchgang eine andere Zeile der Schicht in Richtung des Gradienten kodiert. Die Zeit zwischen den einzelnen Durchgängen mit variierender Amplitude des Phasenkodiergradienten ist konstant und wird als Repetitionszeit (TR) bezeichnet. Durch eine Pulssequenz wird der zeitliche Ablauf von der Anregung, dem Schalten der Gradienten zur Ortskodierung und Akquisition der Daten beschrieben.

Während der ADC eingeschaltet ist, um das Signal aufzunehmen wird der Auslese- beziehungsweise Frequenzkodiergradient orthogonal zu der Orientierung der Schicht appliziert. Durch den Einfluss dieses Gradienten präzedieren die Spins entsprechend ihrer Position in dem Gradientenfeld mit verschiedenen Larmorfrequenzen (Abbildung 2.10). In dem aufgenommenen Signal kommt es dadurch zu einer Überlagerung all dieser Frequenzen. Diese unterschiedlichen Frequenzen werden mit der Fourier Transformation wieder dekodiert und die entsprechende Signalstärke kann für jede Frequenz berechnet werden. Des Weiteren können die einzelnen Frequenzen ihrem Ursprungsort in Richtung des Gradienten zugeordnet werden, wodurch eine Zeile der Schicht des MRT-Bildes erzeugt wird. Die Signalstärke bestimmt dabei den Grauwert des jeweiligen Voxels.

2.4 PULSSEQUENZEN

Eine Pulssequenz enthält die Hardware-Anweisungen die Magnetisierung so zu manipulieren, um MR-Daten in der gewünschten Weise, beispielsweise mit einem bestimmten Kontrast oder einer k-Raum Trajektorie, zu akquirieren. Sie beschreibt die zeitliche Koordination der Hardware-Komponenten und wird üblicherweise schematisch in einem Zeitdiagramm mit mindestens vier vertikalen Linien dargestellt. Die Linien repräsentieren den HF-Sender zur Erzeugung des B_1 -Feldes und jeweils einen Gradienten in x-, y- und z-Rich-

Magnetresonanztomographie: Pulssequenzen

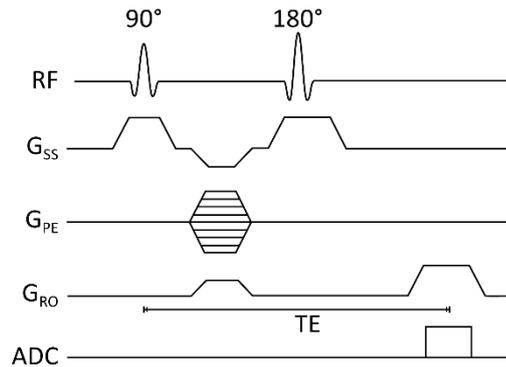


Abbildung 2.11: Pulsdiagramm einer Spinecho-Sequenz. In Anlehnung an [36].

tung – oftmals als Schicht-, Lese- beziehungsweise Frequenz- und Phasengradient gekennzeichnet. Weitere Linien können beispielsweise die Aktivität des Analog-Digital-Konverters zur Signalakquise darstellen. Es gibt zwei fundamental unterschiedliche Arten der Pulssequenzen; die Gradientenecho- (GRE) und Spinecho-Sequenz (SE). Sie unterscheiden sich dadurch, wie ein Echo des FID-Signals erzeugt wird.

Bei der Spinecho-Sequenz folgt auf den 90°-Anregungspuls ein 180°-Puls, welcher Rephasierungspuls genannt wird (Abbildung 2.11). Nach der Anregung nimmt die transversale Magnetisierung aufgrund der Dephasierung ab. Der darauffolgende Rephasierungspuls rotiert die Spins um 180°, so dass sie sich nun in die entgegengesetzte Richtung zeigen und rephasieren. Nach der Echozeit TE sind die Spins wieder in Phase und ermöglichen eine Messung der transversalen Magnetisierung. Durch den Rephasierungspuls werden lokale Feldinhomogenitäten kompensiert. Das bedeutet, dass das gemessene MR-Signal mit einer T_2 - statt einer T_2^* -Relaxation abfällt.

Die Gradientenechosequenz nutzt im Gegensatz zur SE-Sequenz einen Gradienten zur Echoerzeugung (Abbildung 2.12). Nach dem Auslenken der Magnetisierung um den Flipwinkel α werden die Spins durch einen negativen Frequenzkodiergradienten gezielt dephasiert. Der anschließende positive Frequenzkodiergradient kehrt dieses Auseinanderlaufen um und sorgt für ein Rephasieren. Zu dem Zeitpunkt, zu dem die Spins wieder in Phase sind, wird das MR-Signal in das Zentrum des k-Raums gesampelt. Der Vorteil dieser Pulssequenz besteht darin, dass kein zusätzlicher HF-Puls geschaltet werden muss. Dadurch ist sowohl die Energiedeposition im zu messenden Objekt geringer als bei Spinecho-Sequenzen als auch die mögliche Akquisitionszeit, wodurch mehr Schichten in der gleichen Repetitionszeit aufgenommen werden können. Nachteilig ist jedoch, dass lokale B_0 -Feldinhomogenitäten und Unterschiede in der Suszeptibilität zwischen Geweben nicht kompensiert werden können. Damit bestimmt die Echozeit die Stärke des T_2^* -Wichtung

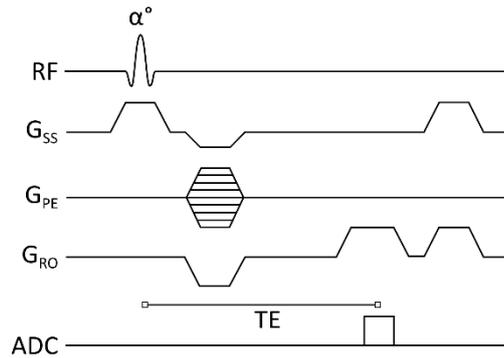


Abbildung 2.12: Pulsdiagramm einer weitverbreiteten Gradientenecho-Sequenz genannt FLASH. In Anlehnung an [36].

bei einem Gradientenecho, im Gegensatz dazu wird dadurch nur die T_2 -Wichtung bei einem Spinecho bestimmt. Bei ansonsten vergleichbaren Parametern resultiert dies in einem grundsätzlich geringeren Signal bei der Bildgebung mit einem Gradientenecho im Vergleich zu einem Spinecho.

FLASH

FLASH steht für „fast low angle shot“ und ist eine weitverbreitete Variante der Gradientenechosequenz. Für kleine Flipwinkel und sehr kurze TR ist das Bild spindichtegewichtet (PD-gewichtet). Für kleine Flipwinkel und lange TR ist es T_2^* gewichtet. Und für große Flipwinkel und kurze TR ist es T_1 -gewichtet. Sie bringt die longitudinale Magnetsierung in einen Gleichgewichtszustand, dem sogenannten Steady State. Die Intensität ergibt sich zu

$$\rho(\alpha, T_E) = \rho_0 \sin(\alpha) \frac{1 - E_1}{1 - E_1 \cos(\alpha)} e^{-\frac{T_E}{T_2}} \quad 2.17$$

wobei $E_1 = e^{-\frac{TR}{T_1}}$ ist. Das Signal wird dann maximal, wenn der Flipwinkel α dem Ernst-Winkel entspricht

$$\alpha_E = \arccos\left(e^{-\frac{TR}{T_1}}\right) \quad 2.18$$

MPRAGE

Bei dem „magnetization prepared rapid acquisition gradient echo“ (MPRAGE) handelt es sich um eine kontrastverstärkende Variante von FLASH, bei der für jede Schicht vor der FLASH-Sequenz ein 180° -Präparationspuls appliziert wird, welcher die Magnetsierung invertiert. In Abbildung 2.13 ist schematisch das Sequenzdiagramm der MPRAGE-Sequenz dargestellt, wobei A die äußere und B die innere Schleife symbolisiert. Die Zeit zwischen der Applikation des Präparationspulses und dem Anregungspuls wird Inversionszeit (TI)

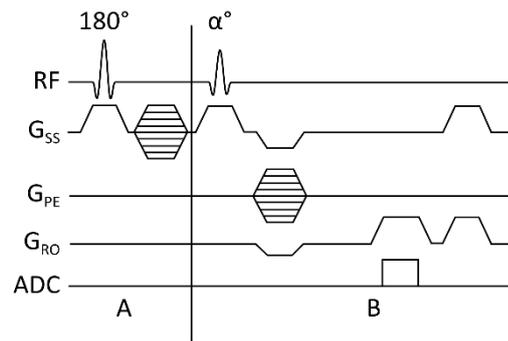


Abbildung 2.13: Pulsdiagramm der MPRAGE-Sequenz. A beschreibt die äußere Schleife welche jeweils vor der inneren Schleife B durchgeführt wird. Bei der äußeren Schleife handelt es sich um einen Inversionspuls und der inneren um eine FLASH-Sequenz. In Anlehnung an [36].

genannt. Aufgrund der verschiedenen Relaxationszeiten der Gewebetypen ist der T_1 -Kontrast zwischen den Geweben größer als bei der FLASH-Sequenz erzielt (Abbildung 2.14).

Da der Kontrast des Bildes maßgeblich aus dem k-Raum Zentrum geprägt wird, muss darauf geachtet werden, dass bei dem Abtasten des MR-Signals die größtmögliche Differenz zwischen den Nettomagnetisierungen (Abbildung 2.14) im k-Raum Zentrum ist. Dafür wird die effektive Inversionszeit (TI_{eff}) definiert bei der $k_y = 0$ ist

$$TI_{eff} = TI + TR_{FLASH} + N_{PE} / 2 \quad 2.19$$

Mit TR_{FLASH} als der Repetitionszeit der FLASH-Sequenz in der inneren Schleife und N_{PE} der Anzahl an Phasenkodierschritten.

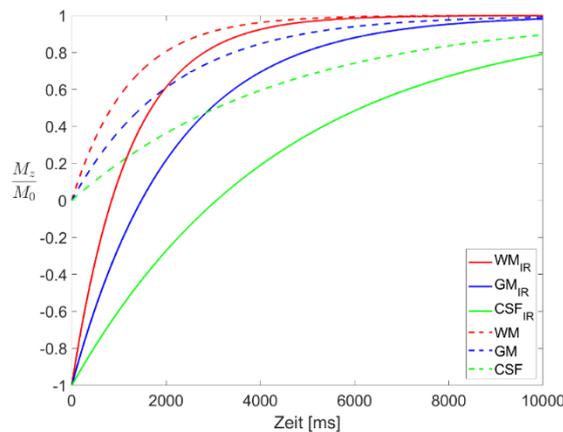


Abbildung 2.14: Relaxation der Nettomagnetisierung nach Applikation eines Inversionspulses (durchgezogene Linien) und ohne Inversionspuls (gestrichelte Linien) bei 7 T. Mit Inversion ist der Abstand zwischen den Kurven der verschiedenen Gewebe größer, weswegen der Kontrast stärker ist und sich die Gewebe besser separieren lassen.

2.5 BILDREKONSTRUKTION

Der k-Raum ist der Ortsfrequenz-Raum der Spindichte ρ in dem das MR-Signal aufgenommen wird. Die Reihenfolge in der die sequentielle Akquisition der Daten durchgeführt wird, wird als Trajektorie bezeichnet. Am häufigsten werden die Daten entsprechend eines kartesischen Gitters aufgenommen, aber auch radiale oder spiralförmige Trajektorien sind üblich. Bei einer kartesischen Trajektorie wird mit jeder Repetitionszeit eine Zeile des k-Raums in Frequenzkodier-Richtung, beispielsweise in x-Richtung, akquiriert. Durch die Änderung des Phasenkodiergradienten nach jeder Repetition wird die y-Position der Zeile entlang der Phasenkodier-Richtung bestimmt. Entsprechend wird der k-Raum Zeile für Zeile aufgefüllt (Abbildung 2.15). Wenn der k-Raum aufgefüllt ist, wird mit Hilfe einer zweidimensionalen Fourier Transformation das MR-Bild rekonstruiert. Um Daten in drei Dimensionen aufzunehmen, wird zusätzlich ein weiterer Phasenkodiergradient in z-Richtung nach der Schichtselektion geschaltet. Zur Bildrekonstruktion ist dann eine dreidimensionale Fourier Transformation erforderlich. Aus Gründen der Übersichtlichkeit und simplen Erweiterung auf den dreidimensionalen Raum, werden die Formeln im Folgenden nur für den zweidimensionalen Fall angegeben. Dabei ergibt sich der mathematische Zusammenhang folgendermaßen: Nach einer schichtselektiven Anregung besitzen die präzedierenden Spins eine Phase von

$$\phi(\vec{r}, t) = -\gamma \int_0^t \vec{r} \cdot \vec{G}(\tau) d\tau = -2\pi \vec{k}(t) \cdot \vec{r} \quad 2.20$$

mit

$$\vec{k}(t) = \frac{\gamma}{2\pi} \int_0^t \vec{G}(\tau) d\tau \quad 2.21$$

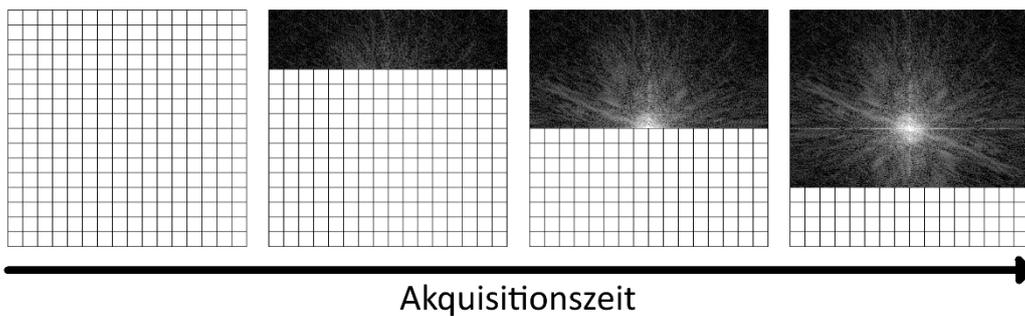


Abbildung 2.15: Füllung des k-Raums mit zunehmender Akquisitionszeit.

Das in der Empfangsspule induzierte Signal beträgt dann

$$s(t) \propto \iint M(x, y) e^{-2\pi i(k_x(t)x + k_y(t)y)} dx dy \quad 2.22$$

Beziehungsweise als Funktion von k_x und k_y

$$s(k_x, k_y) \propto \iint M(x, y) e^{-2\pi i(k_x x + k_y y)} dx dy \quad 2.23$$

Aus Gleichung 2.8 folgt, dass M_0 und damit auch M_{xy} proportional der Spindichte ρ ist, damit ergibt sich

$$s(k_x, k_y) \propto \iint \rho(x, y) e^{-2\pi i(k_x x + k_y y)} dx dy \quad 2.24$$

und damit aus der inversen der Fourier Transformation

$$\rho(x, y) \propto \mathcal{F}^{-1}[s(k_x, k_y)] \quad 2.25$$

Damit trägt jeder Punkt im k -Raum zu allen Voxeln des MR-Bildes bei. Umgekehrt trägt jeder Voxel des MR-Bildes zu den Ortsfrequenzen und Phaseninformationen des k -Raums bei. Das gemessene Signal ist komplexwertig, wobei ublicherweise die Phaseninformation durch Bestimmung des Betrags verworfen wird:

$$M(x, y) = |\rho(x, y)| = \sqrt{\rho_r^2(x, y) + \rho_i^2(x, y)} \quad 2.26$$

mit $M(x, y)$ als dem Magnitudenbild ist, welches auf dem MRT-Scanner ausgegeben wird, sowie $\rho_r(x, y)$ und $\rho_i(x, y)$ dem Real- respektive Imaginärteil des MR-Signals. Wahlweise kann zusätzlich das Phasenbild $\phi(x, y)$ rekonstruiert werden, dies bestimmt sich wie folgt:

$$\phi(x, y) = \tan^{-1} \left[\frac{\rho_r(x, y)}{\rho_i(x, y)} \right] \quad 2.27$$

Das Signal wird nicht kontinuierlich, sondern diskret abgetastet. Ohne im Detail darauf einzugehen, m ussen die Intervalle Δk zwischen Samplepunkten das Nyquist Kriterium erf ullen, um jeden Voxel eindeutig identifizierbar zu machen und damit Aliasing zu vermeiden. Es gilt

$$\Delta k \equiv \frac{1}{FoV} \leq \frac{1}{Objekt} \quad 2.28$$

Das bedeutet, dass das Field of View (FoV) größer sein muss als die physische Ausdehnung des zu messenden Objektes. Aus dem Field of View und Anzahl der Voxel N respektive der Matrixgröße lässt sich wiederum die Auflösung Δx , das heißt der Abstand zwischen zwei Punkten im Bild, bestimmen:

$$\Delta x = \frac{FoV}{N} \quad 2.29$$

Aus den Gleichungen 2.28 und 2.29 folgt

$$\Delta x = \frac{1}{N\Delta k} = \frac{1}{k_{FoV}} \quad 2.30$$

mit k_{FoV} als der Breite über den gesamten k -Raum und kann aus Symmetriegründen auch folgendermaßen ausgedrückt werden:

$$k_{FoV} = (+k_{max}) - (-k_{max}) = 2k_{max} \quad 2.31$$

wobei $+k_{max}$ die maximalen positiven und $-k_{max}$ die negativen räumlichen Frequenzen im k -Raum darstellen. Dies unterstreicht noch einmal den Zusammenhang zwischen Abtastrate im k -Raum und Auflösung im rekonstruierten Bild. Wenn beispielsweise das FoV und die Abtastrate gleichbleiben, aber in einem Fall nur das Zentrum des k -Raums abgetastet wird, nimmt die Auflösung im resultierenden Bild ab (Abbildung 2.16). Daraus ist ebenfalls ersichtlich, dass im Zentrum des k -Raums die Informationen des Bildes enthalten sind, die maßgeblich den Kontrast des rekonstruierten Bildes prägen. Die Randbereiche beinhalten die Kanteninformationen von Strukturen, sie tragen daher zur Bildschärfe bei.

UNTERABTASTUNG DES k -RAUMS UND DIE PARTIELLE FOURIER REKONSTRUKTION

Aufgrund der Symmetrie im k -Raum ist es nicht zwingend erforderlich den kompletten k -Raum aufzufüllen, um ein MRT Bild zu rekonstruieren, wie auch schon in Abbildung 2.16 dargestellt. Dies kann für verschiedene Zwecke ausgenutzt werden, beispielsweise um die Auflösung zu interpolieren oder die Zeit für die Bildakquisition drastisch zu reduzieren. Konventionelle Methoden sind in diesem Zusammenhang zum Beispiel GRAPPA [44] oder neuere Methoden wie „Compressed Sensing“ [45], welche von Kompressionsalgorithmen inspiriert ist. Bei diesen Methoden werden fehlende Informationen des k -Raums durch die vorherige Aufnahme von Referenzlinien respektive durch eine geschickte iterative Rekonstruktion extrapoliert.

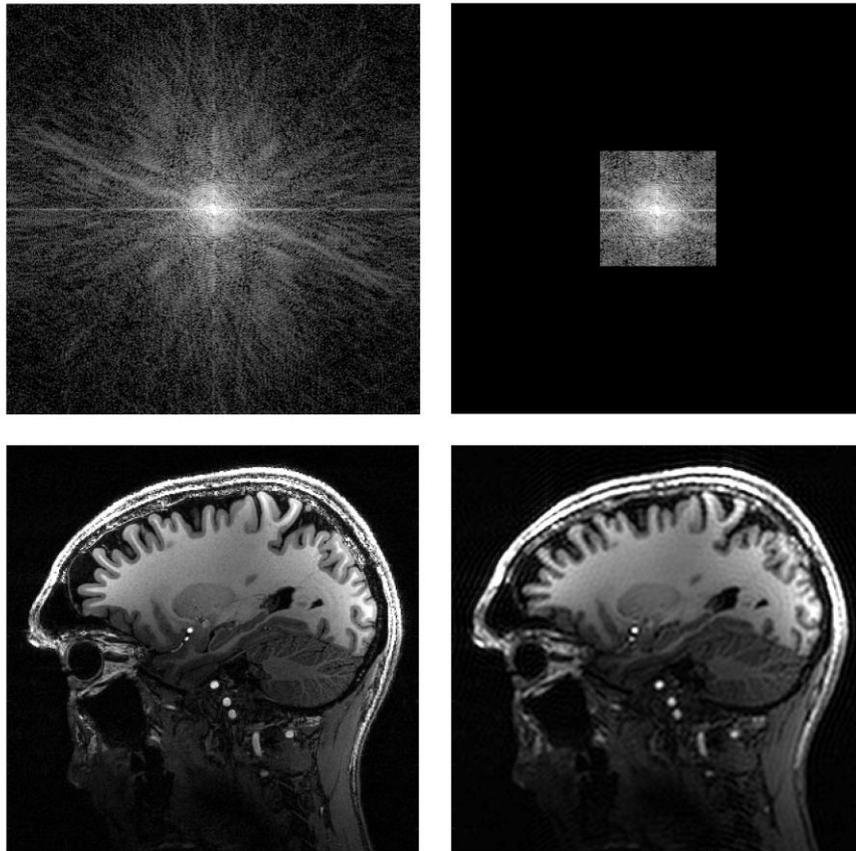


Abbildung 2.16: Effekt durch die Reduktion des k-Raums auf das Zentrum bei gleichgroßem FoV. Links oben ist der vollständig abgetastete k-Raum dargestellt und links unten das daraus rekonstruierte Bild. Rechts oben ist nur das Zentrum des k-Raum mit dem Signal gefüllt, der restliche k-Raum ist mit Nullen aufgefüllt. Das daraus resultierende Bild ist rechts unten dargestellt und weniger scharf.

Anders gestaltet sich dies bei der partiellen Fourier Akquisition [46]. Dabei werden die Daten nicht symmetrisch um das Zentrum des k-Raums aufgenommen. Stattdessen wird eine Hälfte des k-Raums vollständig, die andere Hälfte wird hingegen nur partiell mit Daten gefüllt (Abbildung 2.17, links). Der Hauptvorteil dieses Vorgehens liegt darin, dass die partielle Füllung des k-Raums in Phasenkodierrichtung proportional die Akquisitionszeit reduziert. Die Unterabtastung in Frequenzkodierrichtung wird auch als partielles Echo oder asymmetrisches Echo bezeichnet. Es reduziert nicht die Akquisitionszeit, sondern die minimale Echozeit, wodurch eine größere Anzahl an Echos innerhalb eines Echozugs aufgenommen werden kann.

Die partielle Fourier Akquisition ist möglich, da die Fourier Transformation bei einem realen Objekt hermitesch ist. Das bedeutet, dass der Realteil symmetrisch und der Imaginärteil antisymmetrisch zu dem Zentrum des k-Raum ist. Der hermitesche dreidimensionale k-Raum folgt damit

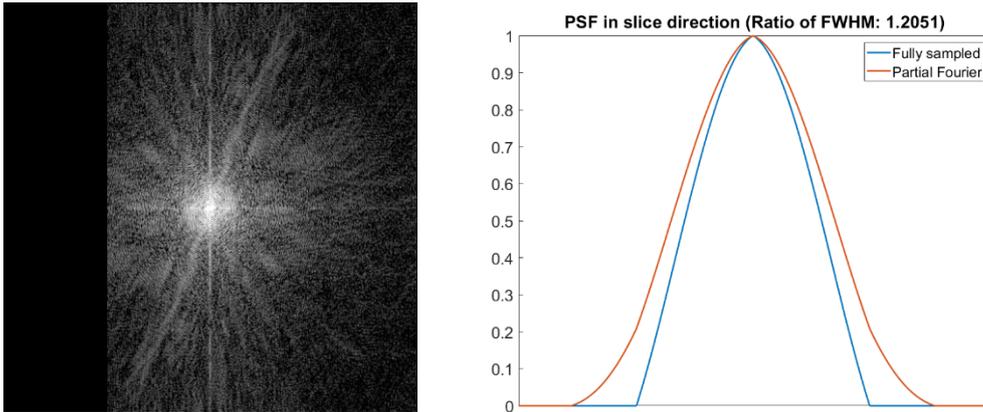


Abbildung 2.17: Zu 6/8 gefüllter k-Raum nach partieller Fourier Akquisition. Die fehlenden Informationen sind mit Nullen aufgefüllt, um dennoch einen vollständigen k-Raum zu erhalten. Dies führt zu einer Verbreiterung der Punktspreizfunktion (PSF). Die Verbreiterung der PSF ist rechts für die partielle Fourier Akquisition von 6/8 in Schichttrichtung und Auffüllen der fehlenden Information durch zero-filling dargestellt.

$$S(-k_x, -k_y, -k_z) = S^*(k_x, k_y, k_z) \quad 2.32$$

wobei S^* das komplex konjugierte von S ist. Damit würde es ausreichen, nur eine Hälfte des k-Raums aufzunehmen und die andere Hälfte aus den aufgenommenen Daten zu synthetisieren. Allerdings ist die Rekonstruktion des Objektes nicht real, sondern komplex – aufgrund von Phasenverschiebungen, bedingt durch Bewegungen, Verschiebungen der Resonanzfrequenz, Verzögerungen durch die Hardware, Wirbelströmen und Inhomogenität des B_1 -Feldes. Dieser Umstand macht es erforderlich mehr als die Hälfte des k-Raums mit Daten zu füllen, um eine akkurate Repräsentation des Objektes zu erhalten.

Es gibt eine Reihe an Algorithmen für die partielle Fourier Rekonstruktion. Die am häufigsten verwandte Methode ist das „zero filling“. Hierbei wird, wie der Name schon suggeriert, der k-Raum mit Nullen aufgefüllt und anschließend konventionell mit der Fourier Transformation rekonstruiert. Im Gegensatz zu anderen Methoden erlaubt das zero filling eine akkurate Repräsentation der Phase, wodurch zero filling bei Phasen-sensitiven Rekonstruktionen verwendet werden kann. Dazu ist es allerdings erforderlich etwa dreiviertel des k-Raums aufzunehmen. Weitere weit verbreitete Methoden sind die Homodyne, POCS Rekonstruktion sowie die komplex konjugierte Synthese von Daten [37]. Die nominelle räumliche Auflösung wird durch die partielle Fourier Akquisition nicht kompromittiert, sie wird weiterhin von der Größe des gesamten k-Raums bestimmt. Allerdings reduziert sich die effektive Auflösung je nach verwendeter Methode aufgrund Änderungen in der Punktspreizfunktion (PSF). Im Falle einer Rekonstruktion einer partiellen Fourier Akquisition in Schichttrichtung von 6/8 mit zero filling verbreitert sich die PSF um etwa 20 % (Abbildung 2.17, rechts).

REKONSTRUKTION VON DATEN EINES MEHRKANALSYSTEMS

Bisher wurde davon ausgegangen, dass das Signal von einer einzelnen Radiofrequenz-Spule empfangen wird. Allerdings werden die Signale üblicherweise in Mehrkanalsystemen akquiriert, wobei die einzelnen Spulen um das zu messende Objekt verteilt werden und ein Spulenarray bilden. Solche Mehrkanalspulen werden in Regel aus zwei Gründen verwendet. Die Sensitivität eines einzelnen kleinen Spulenelements ist größer als die einer großen Spule und sie empfangen Rauschen nur aus einer Region die wesentlich kleiner ist als die einer großen Spule. Das bedeutet, dass das Signal zu Rausch Verhältnis des Spulenarrays besser ist als im Vergleich zu einer einzigen großen Spule.

Der zweite Grund für die Verwendung von Spulenarrays ist, dass diese Methoden zur parallelen Bildgebung ermöglichen, welche wiederum die Aufnahmegeschwindigkeit erhöhen. Das grundlegende Prinzip dabei ist, dass die bekannte Anordnung der Spulenelemente dazu genutzt werden kann um den Ursprung des Signals zu ermitteln. Dadurch ist es möglich den k-Raum in Phasenkodierrichtung unterabzutasten. Die beiden am häufigsten verwendeten Methoden sind GRAPPA und SENSE („sensitivity encoding“). Im Rahmen dieser Arbeit wurde jedoch keine dieser Methoden verwendet, da die Unterabtastung zwar sowohl zu einer Reduktion der Akquisitionszeit, aber auch zu einer Reduktion des SNR führt.

Bei einem Mehrkanalsystem bestehend aus J Kanälen, kann das akquirierte nicht unterabgetastete Signal folgendermaßen beschrieben werden

$$s_j(k) \propto \int C_j(x) \rho(x) e^{i2\pi kx} dx \quad 2.33$$

Wobei $C_j(r)$ die räumliche Sensitivität des Kanals j am Ort x ist. Dies kann umgeschrieben werden zu

$$s_j(k) \propto \int C_j(x) S(x) e^{i2\pi kx} dx = \int S_j(x) e^{i2\pi kx} dx \quad 2.34$$

Wobei $S_j(x)$ das komplexe Signal des j -ten Kanals im x -Raum ist und mit der inversen Fourier Transformation von $s_j(k)$ korrespondiert

$$S_j(x) \propto \mathcal{F}^{-1}\{s_j(k)\} \quad 2.35$$

Da bei Mehrkanalsystemen ein komplexwertiges Bild von jedem Kanal akquiriert wird, müssen die Informationen der Kanäle zu einem reellwertigen Bild rekonstruiert werden.

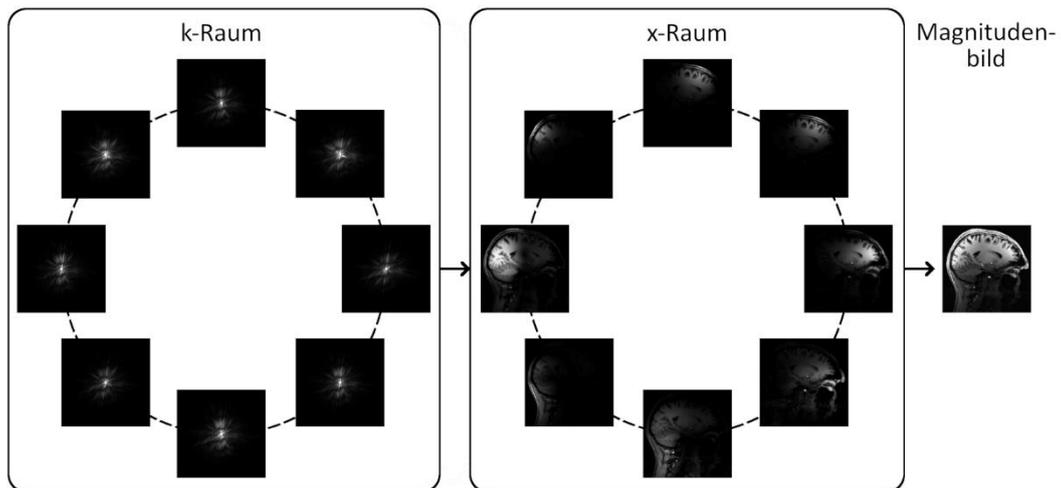


Abbildung 2.18: Schematische Darstellung von der Datenakquisition mit einer 8-Kanalspule im k-Raum, der Rekonstruktion in den x-Raum mittels inverser Fourier Transformation und anschließender Kombination der Kanäle mittels der „sum-of-squares“-Methode.

Das Bild jedes Kanals kann als punktweise Multiplikation der Abbildung des Messobjekts mit der Sensitivitätskarte des Kanals dargestellt werden

$$S_j(x) = C_j(x) \cdot S(x) \quad 2.36$$

Da die Sensitivität der Spulenelemente unmittelbar an ihrer Oberfläche am größten ist und mit der Entfernung abnimmt, ergibt sich eine ungleichmäßig verteilte räumliche Sensitivität. Dies führt zu einer inhomogenen Verteilung der Intensitäten über das resultierende Bild. In Abbildung 2.18 ist dieser Effekt exemplarisch für ein 8-Kanalsystem dargestellt, bei dem die Kanäle zirkulär und äquidistant um das zu messende Objekt verteilt sind.

Es wurde in [47] von Roemer et al. gezeigt, dass eine punktweise Wichtung des Bildes jedes Kanals mit ihrer Sensitivitätskarte ein optimales Signal zu Rausch Verhältnis erzeugt und zu einer Reduktion von Artefakten führt. Da allerdings die Sensitivitätskarten üblicherweise nicht vorliegen, wurden einige Methoden entwickelt, um dennoch ein zusammengefügttes Bild aus den einzelnen Kanälen zu ermitteln. Die am häufigsten verwendeten Methoden sind „(Root) Sum of Squares“ (SoS) und „spatial matched filter“ (SMF).

SUM OF SQUARES (SOS)

Bei dieser Methode ist es nicht erforderlich die Spulensensitivität im Vorfeld zu bestimmen, stattdessen wird das resultierende Bild direkt aus dem Signal jeder Spule aus der Wurzel des Betragsquadrats konstruiert.

$$M(x) = \sqrt{\sum_{j=1}^J |S_j(x)|^2} \quad 2.37$$

Dabei ist zu berücksichtigen, dass dies äquivalent ist zu

$$M(x) = |S(x)| \sqrt{\sum_{j=1}^J |C_j(x)|^2} \quad 2.38$$

Damit ist bei der SoS Methode davon auszugehen, dass die Spulensensitivität konstant über das gesamte Bild ist

$$\alpha = \sum_{j=1}^J |C_j(x)|^2 = \text{const.} \quad 2.39$$

SPATIAL MATCHED FILTER (SMF)

Diese Methode wird auch als adaptive Rekonstruktion beziehungsweise adaptive Kombination bezeichnet und nutzt im Gegensatz zu Sum of Squares die Information der Spulensensitivität aus. Dabei wird die optimale Rekonstruktion basierend auf der Formel 2.36 berechnet, welche in Matrixdarstellung für jeden Pixel folgendermaßen dargestellt wird

$$S_T(x) = C(x) \cdot S(x) \quad 2.40$$

wobei

$$S_T(x) = [S_1(x), S_2(x), \dots, S_J(x)]^T \quad 2.41$$

und

$$C(x) = [C_1(x), C_2(x), \dots, C_J(x)]^T \quad 2.42$$

sind. Das originale Signal $S(x)$ kann aus $S_T(x)$ mittels der Methode der kleinsten Quadrate abgeschätzt werden:

$$S(x) = (C^H(x)C(x))^{-1} C^H(x)S_T(x) \quad 2.43$$

In praktischen Umsetzungen ist die Spulensensitivität üblicherweise nicht bekannt und muss daher selbst abgeschätzt werden. Daher wird $C_j(x)$ durch $\hat{C}_j(x)$ ersetzt

$$S_{SMF}(x) = \left(\hat{C}^H(x) \hat{C}(x) \right)^{-1} \hat{C}^H(x) S_T(x) \quad 2.44$$

Es wurden viele Methoden zur Abschätzung der Spulensensitivität vorgeschlagen, wobei die Methode „Adaptive Combine“ nach Walsh et al. [48] die am häufigsten verwandte ist und von allen Herstellern auf den Scannern implementiert wurde. Um das resultierende Bild zu erhalten wird wie zuvor die Phaseninformation durch Betragsbildung verworfen:

$$M(x) = |S_{SMF}(x)| \quad 2.45$$

RAUSCHSTATISTIK VON DATEN EINES MEHRKANALSYSTEMS

Bezogen auf die Rauschanalyse verhalten sich ein System bestehend aus einer einzelnen und mehreren Kanälen sehr ähnlich. Es wird angenommen, dass die aufgenommenen Punkte im k-Raum unabhängige Samples des HF Signals sind, welche von jedem Kanal empfangen werden. Die Hauptursache der zufälligen Fluktuationen ist dabei das thermische Rauschen, dessen Varianz von folgenden Parametern abhängt:

$$\sigma_{thermal}^2 \propto 4k_B T R_{eff} BW \quad 2.46$$

Wobei k_B die Boltzmann Konstante, T die absolute Temperatur des Widerstands, R_{eff} der effektive Widerstand der Spule beladen mit dem Objekt und BW die Bandbreite des Detektionssystems ist. Wenn davon ausgegangen wird, dass das Rauschen unabhängig von dem Signal und der Quelle ist, kann angenommen werden, dass das Rauschen alle Frequenzen gleichermaßen beeinträchtigt. In dem Fall kann das Rauschen als komplexwertiges additives weißes Gaußsches Rauschen (AWGN) mit einem Erwartungswert von 0 und der Varianz $\sigma_{K_j}^2$ modelliert werden. Für das akquirierte Signal im k-Raum des j-ten Kanals ergibt sich daher

$$s_j(k) = a_j(k) + n_j \left(k; 0, \sigma_{K_j}^2(k) \right), \quad j = 1, \dots, J \quad 2.47$$

wobei $a_j(k)$ das rauschfreie und $s_j(k)$ empfangene (verrauschte) Signal in dem j-ten Kanal der Spule ist. Mit dem Term $n_l \left(k; 0, \sigma_{K_l}^2(k) \right)$ wird das komplexe AWGN beschrieben. Wenn das Rauschen alle Frequenzen gleichermaßen beeinträchtigt, ist es sinnvoll n_j als stationär anzusehen. Damit hängt die Varianz des Rauschens nicht von seiner Position ab.

$$n_j \left(k; 0, \sigma_{K_j}^2(k) \right) = n_j \left(k; 0, \sigma_{K_j}^2 \right) = n_{j_r} \left(k; 0, \sigma_{K_j}^2 \right) + i \cdot n_{j_i} \left(k; 0, \sigma_{K_j}^2 \right) \quad 2.48$$

Dies gilt allerdings nur, wenn keine Interpolation durchgeführt wurde, wie dies beispielsweise bei einer radialen k-Raum Trajektorie und einem Re-Gridding notwendig ist. Unter der Annahme, dass das Signal kartesisch, ohne Interpolation oder Filterung aufgenommen und das Rauschen im x-Raum ebenfalls stationäres komplex-wertiges AWGN für jeden Kanal ist, kann das Signal nach inverser Fourier Transformation folgendermaßen beschrieben werden:

$$S_j(x) = A_j(x) + N_j(x; 0, \sigma_j^2), \quad j = 1, \dots, J \quad 2.49$$

RAUSCHEN BEI EINEM EINKANAL-SYSTEM

Wenn das Signal mit einer Spule bestehend aus nur einem Kanal empfangen wird, vereinfacht sich Gleichung 2.49 zu

$$S(x) = A(x) + N(x; 0, \sigma^2) \quad 2.50$$

Wobei $A(x)$ und $N(x)$ komplex-wertig sind und das rauschfreie Signal respektive das Rauschen beschreiben. Das Magnitudenbild $M(x,y)$ ist die Rice-verteilte Einhüllende des komplex-wertigen Signals.

$$M(x) = |S(x)| = \sqrt{(A_r(x) + N_r(x, 0, \sigma^2))^2 + (A_i(x) + N_i(x, 0, \sigma^2))^2} \quad 2.51$$

Die Wahrscheinlichkeitsdichtefunktion (PDF) der Rice-Verteilung ist definiert als

$$p_M(M|A, \sigma) = \frac{M}{\sigma^2} \exp\left(-\frac{M^2 + A^2}{2\sigma^2}\right) I_0\left(\frac{AM}{\sigma^2}\right) u(M) \quad 2.52$$

Wobei I_0 die modifizierte Bessel-Funktion 0-ter Ordnung und u die Heaviside-Funktion ist. Im Bildhintergrund ist das Signal zu Rausch Verhältnis aufgrund des Fehlens von ^1H -Wasserstoff null und die Rice-Verteilung vereinfacht sich zu einer Rayleigh-Verteilung mit der PDF

$$p_M(M|A, \sigma) = \frac{M}{\sigma^2} \exp\left(-\frac{M^2}{2\sigma^2}\right) u(M) \quad 2.53$$

Wenn das SNR groß ist, also die Intensitätswerte von $A(x)$ groß im Vergleich zu σ sind, kann angenommen werden, dass es sich um eine Gaußverteilung handelt. In diesem Fall kann die Gleichung 2.52 durch Reihenentwicklung abgeschätzt werden mit:

$$M(x) = A(x) + N_r(x; 0, \sigma^2) + \frac{N_i(x; 0, \sigma^2)^2}{2A(x)^2} + O\left(\left(\frac{N_i(x; 0, \sigma^2)}{2A(x)}\right)^3\right) \quad 2.54$$

Bei großem SNR kann dies vereinfacht werden zu:

$$M(x) \approx A(x) + N_r(x; 0, \sigma^2) \quad 2.55$$

Was Gaußschem Rauschen mit einer Varianz von σ^2 entspricht.

RAUSCHEN BEI EINEM MEHRKANAL-SYSTEM

Bei der Akquisition von Daten mit mehreren Kanälen wird davon ausgegangen, dass stationäres komplexes additives weißes Gaußsches Rauschen bei jedem Kanal vorliegt. Wenn die Signale der Kanäle kombiniert werden, besitzt das resultierende Bild allerdings eine andere Rauschstatistik, je nachdem wie die Kanäle kombiniert werden und ob diese zueinander korreliert sind oder nicht (Abbildung 2.19). An dieser Stelle wird ausschließlich das Rauschen im Falle von vollständig abgetasteten Mehrkanalakkquisitionen rekonstruiert mit SoS besprochen.

Wenn angenommen wird, dass die Varianz des Rauschens jedes Kanals identisch ist und keine Korrelation zwischen den Kanälen vorliegt, entspricht die Kovarianzmatrix einer Diagonalen mit identischen Eigenwerte.

$$\Sigma = \sigma^2 \cdot I \quad 2.56$$

mit I als der Einheitsmatrix. Unter diesen Voraussetzungen folgt das Rauschen im mit SoS rekonstruierten Magnitudenbild im Vordergrund einer nichtzentralen χ^2 -Verteilung und im Hintergrund mit einer zentralen χ^2 -Verteilung. Im Falle von hohem SNR kann die Rauschverteilung im Vordergrund jedoch als Gaußverteilt approximiert werden.

$$M_T(x) \approx A_T(x) + N_T(x; 0, \sigma^2) \quad 2.57$$

Wenn eine Kopplung zwischen den Spulen vorliegt ist das Rauschen überall im k-Raum zwischen den Kanälen korreliert. Angenommen, dass diese Korrelation frequenzunabhängig ist, wird durch die inverse Fourier Transformation die Kanalkorrelation auf den komplexwertigen x-Raum übertragen. Entsprechend kann das Rauschmuster im x-Raum als komplexes multivariates additives weißes Gaußsches Rauschen, mit einer Variable je Kanal, gesehen werden. Dies entspricht folgender Kovarianzmatrix

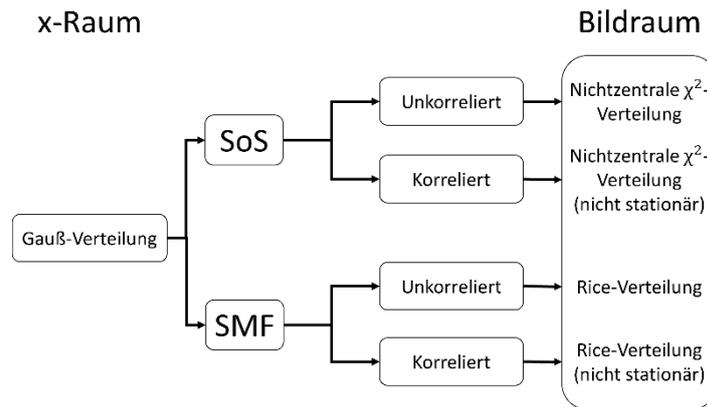


Abbildung 2.19: Verteilung des Rauschens in Abhängigkeit zur Methode der Kanalkombination. Falls die Kanäle zueinander korreliert sind führt dies zu einer räumlich abhängigen Verteilung des Rauschens.

$$\Sigma = \begin{pmatrix} \sigma_1^2 & \sigma_{12} & \cdots & \sigma_{1j} \\ \sigma_{21} & \sigma_2^2 & \cdots & \sigma_{2j} \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ \sigma_{i1} & \sigma_{i2} & \cdots & \sigma_j^2 \end{pmatrix} \quad 2.58$$

mit $\sigma_{ij} = \rho_{ij}\sigma_i\sigma_j$ als der Kovarianz zwischen der i-ten und j-ten Spule und ρ_{ij} als dem Korrelationskoeffizienten zwischen diesen beiden Spulen. Durch die Korrelation nimmt die effektive Zahl an Spulen ab und nähert sich bei sehr starker Korrelation einem Einkanal-System an.

Bei hohem SNR und Rekonstruktion der korrelierten Signale mit SoS kann das Magnitudenbild mit Addition von Gaußschem Rauschen approximiert werden

$$M_T(x) \approx A_T(x) + N_T(x; 0, \sigma_T^2(x)) \quad 2.59$$

mit der räumlich abhängigen Varianz

$$\sigma_T^2(x) = \frac{A^H(x) \Sigma A(x)}{A_T^2(x)} \quad 2.60$$

Entsprechend dazu ergibt sich bei der Rekonstruktion mit einem „spatial matched filter“ bei korrelierten Spulen ebenfalls eine räumlich nicht stationäre Verteilung des Rauschens. Im Gegensatz zur nichtzentralen χ^2 -Verteilung bei SoS folgt das Rauschen bei der Rekonstruktion mit SMF der Rice-Verteilung (Abbildung 2.19).

2.6 ARTEFAKTE

An dieser Stelle sollen nur die für diese Arbeit wichtigen Artefakte beschrieben werden. Im Einzelnen sind dies die Inhomogenität der Intensität, welche insbesondere bei hohen

Feldstärken auftritt, sowie Bewegungsartefakte, welche insbesondere bei langen Akquisitionszeiten auftreten. In diesem Kapitel werden die Ursachen sowie Bild- und Softwarebasierte Korrekturmethode der Inhomogenität der Intensitäten beschrieben, welche aus der Literatur wie [49–51] zusammengetragen wurden.

INHOMOGENITÄT DER INTENSITÄTEN

Es gibt einige signifikante Vorteile die mit der Erhöhung der Feldstärke einhergehen, aber auch zahlreiche Herausforderungen. Der Hauptgrund für Ultrahochfeld-MRT ist der Gewinn an Signal. Nach Gleichung 2.8 ist die Nettomagnetisierung und damit die Signalstärke proportional zu der Flussdichte des Hauptmagnetfelds B_0 . Der theoretische Gewinn an SNR steigt supralinear mit höheren Feldstärken und kann dazu genutzt werden den Verlust an SNR bei höheren Auflösungen zu kompensieren [30]:

$$SNR \sim B_0^{1,65} \quad 2.61$$

Ein Nachteil – auf den hier allerdings nur am Rande eingegangen wird – ist, dass mit einer höheren Feldstärke auch eine größere Deposition an Energie im Objekt stattfindet. Die Menge an Energie die einem Menschen zugeführt werden darf ist streng reguliert, da dies mit einer Erwärmung des Gewebes einhergeht. Aufgrund der Regulierung dieser sogenannten spezifischen Absorptionsrate (SAR) können manche Sequenzen gar nicht oder nur nach Anpassungen beziehungsweise Verbesserungen des Pulsdesigns genutzt werden. Insbesondere betrifft dies Spinecho-Sequenzen, welche mit der Applikation des 180° -Pulses zur Erzeugung des Echos dem zu messenden Objekt eine größere Menge Energie zuführen als Gradientenecho-Sequenzen. Die größte Herausforderung, die sich jedoch auch auf die Verteilung der Energie im Objekt auswirkt, ist eine deutliche B_1 Inhomogenität mit zunehmender Feldstärke. Daraus resultiert eine Inhomogenität der Intensitäten gleichen Gewebes im rekonstruierten Bild welche unter anderem als „shading artifact“, „bias field“ oder auch „intensity nonuniformity“ bezeichnet wird. Diese Variation führt sowohl einer verminderten Genauigkeit als auch Reproduzierbarkeit bei der quantitativen Auswertung von MRT Daten [52], weswegen die Korrektur dieses Artefakts essenziell ist.

Bei der Aufnahme des Kopfes bei niedrigen Feldstärken ist die Wellenlänge des B_1 -Felds groß im Vergleich zu dem Kopf und kann als konstant für einen gegebenen Zeitpunkt angesehen werden. Daraus resultieren sowohl eine vergleichsweise homogene B_1

Amplitude als auch Flipwinkel verteilt über das zu messende Objekt. Mit steigender Feldstärke steigt die Larmorfrequenz und entsprechend nimmt die Wellenlänge mit nachfolgendem Zusammenhang ab:

$$\lambda = \frac{2\pi c}{\omega \sqrt{\epsilon_r \cdot \mu_r}} \quad 2.62$$

Mit ϵ_r als die relative dielektrische Permittivität, die die Fähigkeit eines Materials beschreibt von einem externen elektromagnetischen Feld polarisiert zu werden. Diese beträgt für Wasser ungefähr 80, bei einer Temperatur von 293 K sowie Frequenzen bis 3 GHz und wird kleiner wenn Salz im Wasser gelöst ist. Die relative magnetische Permittivität μ_r ist das Verhältnis aus der magnetischen Permeabilität in einem Material beziehungsweise Gewebe und im Vakuum. Da Wasser diamagnetisch ist, besitzt es ein μ_r von kleiner aber nahe 1. Die Larmorfrequenz wird mit ω beschrieben und c entspricht der Lichtgeschwindigkeit.

Bei einer Feldstärke von 3 T beträgt die Larmorfrequenz ungefähr 127,74 MHz und damit die Wellenlänge im menschlichen Körper etwa 26 cm. Bei 7 T verkürzt sich die Wellenlänge im Körper auf etwa 11 cm aufgrund der Larmorfrequenz von 298,03 MHz. Da im Falle des Kopfes das zu messende Objekt damit kleiner als die Wellenlänge ist, kommt es zu Interferenzeffekten im Sendefeld aufgrund von stehenden Wellen. Diese führen zu unterschiedlichen Amplituden und Phasen des B_1 -Felds in Abhängigkeit des Raumes. Aufgrund des Prinzips der Reziprozität besitzen sowohl das HF-Feld welches von der Spule generiert (B_1^+) wird als auch die Spulensensitivität (B_1^-) die gleiche räumliche Verteilung. Deswegen wird der Effekt bei Verwendung der gleichen Spule zum Senden und Empfangen verstärkt. Umgekehrt wird eine größere Gleichheit mit unterschiedlichen Sende- und Empfangsspule erzielt. Während die Phase für die meisten Anwendungen nicht von großer Wichtigkeit ist und bei der Bestimmung des Magnitudenbildes verworfen wird, trifft dies auf die Amplitude nicht zu. Bei üblichen HF-Pulsen ist die Amplitude und damit Intensität direkt proportional mit dem lokalen Flipwinkel. Bei einer FLASH Sequenz nach Gleichung 2.17 zum Beispiel durch den Sinus des Flipwinkels. Dadurch kommt es zu einer räumlichen Variation der angeregten Magnetisierung und schließlich dem MR Signal. Entsprechend kann sich die Intensitätsverteilung dramatisch mit unterschiedlichen nominalen Flipwinkeln verändern.

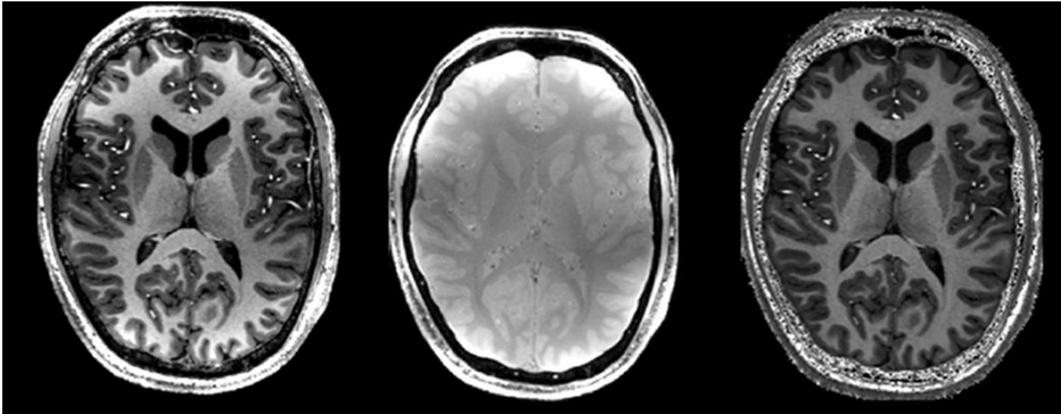


Abbildung 2.20: Darstellung einer T_1 -gewichteten und PD-gewichteten MPRAGE sowie das daraus bestimmte Divisionsbild mit einer isotropen Auflösung von $500\ \mu\text{m}$ akquiriert bei einer Feldstärke von 7 T.

Es wurden in den vergangenen Jahren einige Methoden zur Korrektur dieser Inhomogenitäten entwickelt. Diese Methoden können grundlegend in zwei Kategorien eingeteilt werden; Software-basierte Verfahren und Verfahren bei denen zusätzliche Daten für die Korrektur aufgenommen werden. Ein Beispiel für die Aufnahme von zusätzlichen Daten ist die Bestimmung eines Divisionsbildes aus dem Verhältnis eines T_1 -gewichteten und PD-gewichteten MPRAGEs [53], wodurch der Kontrast des resultierenden Bildes unabhängig des Anregungsfeldes und der Protonendichte ist. Der größte Nachteil dieser Methode ist, dass sich die Messzeit üblicherweise durch die Akquisition von Daten mit einem weiteren Kontrast verdoppelt (Abbildung 2.20).

Die Software-basierten Verfahren kommen ohne die Akquisition von zusätzlichen Daten aus und versuchen das Inhomogenitätsartefakt aus den Bilddaten von anatomischen Strukturen zu trennen (Abbildung 2.21). Diese Verfahren können wiederum in zwei unterschiedliche Kategorien eingeteilt werden. Bei der ersten Methode wird die Segmentierung und Inhomogenitätskorrektur als gemeinsames Problem formuliert. Bei der Segmentierung sind die klassifizierten Gewebetypen stückweise konstant oder entsprechen einer Wahrscheinlichkeitsverteilung. Dabei ergibt sich das Problem der Inhomogenitätskorrektur als die Suche nach einem glatten langsam variierenden multiplikativen Korrekturfeld, welches zu einer engen Intensitätsverteilung der klassifizierten Gewebe führt. Ein Vorteil dieses kombinierten Ansatzes ist es, dass sowohl die Inhomogenitätskorrektur als auch die Segmentierung durch das a priori Wissen über die Intensitätswahrscheinlichkeit und Lagebeziehungen aus Gehirnatlanten profitieren. Zwei Beispiele für solche kombinierten Verfahren sind der „FAST“-Algorithmus [54] der „FMRIB software library“ (FSL) [55] und der „unified segmentation“-Algorithmus [56] von „spatial parametric mapping“ (SPM)

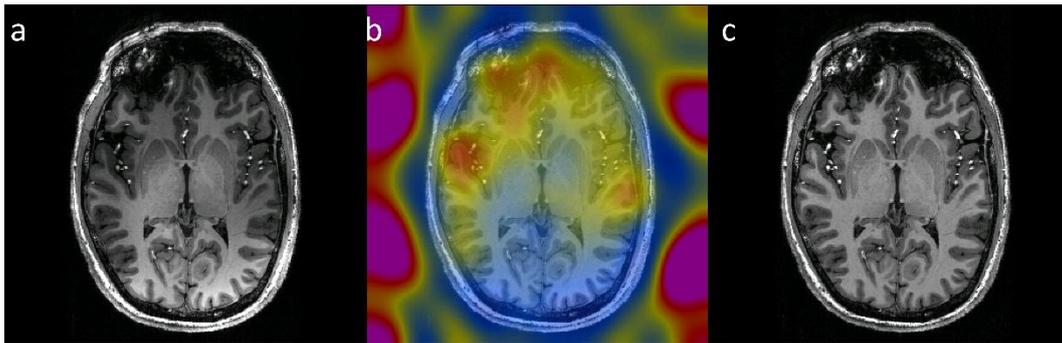


Abbildung 2.21: Darstellung des durch Inhomogenität der Intensitäten korrumpierten Bildes aus axialer Sicht. (a) T_1 -gewichtetes MR Bild mit Inhomogenität. (b) Abgeschätztes glattes langsam variierendes Biasfeld. Die Farbkodierung von pink über rot zu blau beschreibt die Stärke des Biasfeldes. (c) Nach Inhomogenitätskorrektur.

[57]. Bei dem anderen Ansatz wird davon ausgegangen, dass die Inhomogenität der Intensitäten die Wahrscheinlichkeitsdichtefunktion verbreitert. Bei der Inhomogenitätskorrektur wird daher das Korrekturfeld in einem iterativen Verfahren gesucht, welches die Schärfe des Histogramms wiederherstellt beziehungsweise maximiert. Zwei weitverbreitete Beispiele dieses Verfahrens sind der „nonparametric nonuniform intensity normalization“-Algorithmus (N3) [58] und dessen Weiterentwicklung N4 [59], welche in „FreeSurfer“ [60] respektive den „Advanced Normalization Tools“ (ANTs) [61] implementiert sind.

BEWEGUNG

Der Bewegung wird in diesen MRT Grundlagen besondere Aufmerksamkeit geschenkt, da die Bildgebung mittels MRT aufgrund der sequentiellen Natur bei der Datenakquisition zeitaufwendig ist und sie inhärent anfällig für Bewegungen macht. Gerade bei sehr langen Messzeiten, die bei der Akquisition von außergewöhnlichen hohen Auflösungen unabdingbar sind, werden die Bewegungen die effektive Auflösung soweit reduzieren, dass die nominelle Auflösung gar nicht erreicht werden kann. Darüber hinaus sind Bewegungsartefakte neben einem geringen Signal zu Rausch Verhältnis die relevantesten Aspekte bei der Beurteilung von Bildqualität.

Je nachdem zu welchem Zeitpunkt Bewegungen auftreten werden sie klassifiziert. Kommt es zu Bewegungen zwischen der Aufnahme von ganzen Volumen wird von „inter-image“ Bewegungen gesprochen, treten sie zwischen aufeinanderfolgenden Anregungen auf handelt es sich um „inter-scan“ Bewegungen und falls sich das Objekt zwischen der Anregung und Akquisition bewegt sind es „intra-scan“ Bewegungen. Darüber hinaus werden sie je nach Art in rigide und nicht-rigide Bewegungen eingeteilt und können periodisch, quasi-periodisch, kontinuierlich oder zufällig auftreten. Eine letzte Unterscheidung erfolgt

je nachdem, ob die Bewegung innerhalb („in-plane motion“) oder senkrecht zu einer Schicht („through-plane motion“) stattfindet.

Durch die Bewegung entstehen Inkonsistenzen im k-Raum die je nach Bewegungsmuster, Zeitpunkt der Bewegung und Art der Pulssequenz andere Artefakte verursachen. Bei einer kartesischen Trajektorie und quasi-periodischen inter-scan Bewegungen treten diese hauptsächlich entlang der Phasenkodierrichtung auf. Dadurch propagieren Bewegungsartefakte in dieser Richtung und können – beispielsweise im Falle von Augenbewegungen – auch relevante Strukturen betreffen. Die unterschiedlichen Artefakte lassen sich mit den Eigenschaften der Fourier Transformation erklären und teilweise für die sogenannte retrospektive Bewegungskorrektur ausnutzen. Nach dem Verschiebungssatz der Fourier Transformation bewirkt eine Translation des Objekts eine lineare Phasenverschiebung im k-Raum, nach Gleichung 2.25 ergibt sich

$$S(x + \Delta t) \propto \mathcal{F}^{-1}\{s(k) \cdot e^{-i2\pi kx + \Delta t}\} \quad 2.63$$

Mit Δt als der Translation in x, y und z-Richtung. Wenn die Translation bekannt ist, kann eine Phasenkorrektur auf jeden Punkt im k-Raum angewendet werden, um einen bewegungskorrigierten k-Raum zu berechnen:

$$s(k) \cdot e^{-i2\pi kx + \Delta t} = s(k) \cdot e^{-i\Delta\phi_{cor}} = s(k)_{cor} \quad 2.64$$

Mit $\Delta\phi_{cor}$ als der Phasenkorrektur sowie $s(k)_{cor}$ dem korrigierten k-Raum. Die Rotation α des Objekts führt hingegen zu einer identischen Rotation α des k-Raums:

$$\begin{aligned} S(x \cos \alpha + y \sin \alpha, -x \sin \alpha + y \cos \alpha, z) \propto \\ \mathcal{F}^{-1}\{s(k_x \cos \alpha + k_y \sin \alpha, -k_x \sin \alpha + k_y \cos \alpha, k_z)\} \end{aligned} \quad 2.65$$

Bei der Korrektur von Rotationen gibt es allerdings einige Aspekte zu berücksichtigen. Beispielsweise entstehen durch sie Regionen im k-Raum mit niedrigerer Dichte in denen das Nyquist Kriterium möglicherweise nicht erfüllt ist. Außerdem muss eine Phasenkorrektur durchgeführt werden, um sicherzustellen, dass das Zentrum der Rotation im Zentrum des k-Raums liegt. Darüber hinaus müssen die Punkte nach der Rotation nicht zwingend auf einem kartesischen Gitter liegen, weswegen eine Interpolation erforderlich ist, was wiederum zu einem verschwommenen Bild führen kann.

Es gibt jedoch Artefakte die retrospektiv nicht korrigiert werden können, wie Signalverluste durch Dephasierung oder „spin-history“-Effekte, wenn Bewegungen senkrecht zur Schicht bewirken, dass Magnetisierung die angeregte Schicht verlässt oder in sie eindringt. Diese Ursache von Artefakten können allerdings mit der prospektiven Bewegungskorrektur bekämpft werden, da das Field of View entsprechend der Bewegungen des Objektes durch Anpassung Gradienten und Radiofrequenz nachgeführt wird. Damit verbleibt das FoV konstant relativ zu dem zu messenden Objekt, wodurch die von der Sequenz vorgesehene k-Raum Trajektorie trotz der Bewegung beibehalten wird und es nicht zu der Inkonsistenz im k-Raum kommt.

Unabhängig von der Methode zur Bewegungskorrektur muss die Bewegung bekannt sein oder abgeschätzt werden können. Im Gegensatz zu Bewegungen der Organe im Abdomen kann bei Bewegungen des Kopfes angenommen werden, dass sich das Gehirn bei geringen Beschleunigungen des Kopfes ausschließlich rigide bewegt. Die Amplitude von nicht-rigiden Bewegungen des Gehirns beispielsweise verursacht durch Pulsationen des vaskulären sowie ventrikulären Systems liegt in der Regel deutlich unterhalb der Voxelauflösung, weswegen der resultierende Fehler als gering zu erwarten ist. Für die Detektion von dreidimensionalen rigiden Bewegungen reichen sechs Parameter aus, drei für die Translation und drei für die Rotation. Daraus kann die Änderung der Position eines Objektes ausreichend beschrieben werden. Dafür können beispielsweise MR-basierte sowie HF-basierte Methoden oder optische Trackingsysteme verwendet werden. Mit dem Moiré Phase Tracking System, welches zu den optischen Trackingsystemen zählt, kann die Position eines Objektes mit bis zu 86 Hz bestimmt werden, wodurch eine Anpassung des FoV vor der Akquisition jeder k-Raum Zeile erfolgen kann. Das dafür zugrundeliegende Prinzip erfordert zudem nur einen einzelnen Marker und eine einzelne Kamera. Da die Kamera MR-kompatibel konstruiert wurde, kann sie innerhalb des MRTs befestigt werden. Dadurch ergeben sich keine Probleme mit der Sichtlinie zwischen Marker und Kamera, wie bei anderen Tracking Systemen. Zudem besitzt das Tracking System eine sehr hohe Genauigkeit von bis zu 10 μm und 0,01°. Um die hohe Genauigkeit bei Messungen des Kopfes gewährleisten zu können, können beispielsweise Mundstücke angepasst an die Zähne des Oberkiefers individuell hergestellt werden. Durch Fixierung des Markers an dem Mundstück besteht eine rigide Verbindung zu den Zähnen, welche wiederum rigide mit dem Schädel verbunden sind.

3 QUANTIFIZIERUNG KORTIKALER STRUKTUREN

In diesem Kapitel wird auf die Quantifizierung von kortikalen Strukturen eingegangen. Dafür werden zunächst die Grundlagen der Neuroanatomie und die Funktionsweise von neuronalen Strukturen eingegangen. Anschließend werden Methoden zur Vermessung des Kortex beschrieben. Die Vermessung der kortikalen Dicke ist ein Biomarker für die Untersuchung der Progression von ortho- und pathologischen Veränderungen des Gehirns. Die hier beschriebenen Grundlagen beinhalten nur die für die Dissertation wichtigen Themenkomplexe, für eine Auseinandersetzung mit dem Thema darüber hinaus sei auf die Fachliteratur [49,50,62] verwiesen, welche auch für die Ausfertigung dieser Arbeit diene.

3.1 NEUROANATOMIE

Generell lässt sich das Nervensystem in zwei Abschnitte untergliedern: das zentrale und periphere Nervensystem. Das zentrale Nervensystem setzt sich aus dem Gehirn und Rückenmark zusammen, wohingegen das periphere Nervensystem aus Verbindungen zwischen dem Körper und dem zentralen Nervensystem gebildet wird. Das Gehirn unterteilt sich in Großhirn (*Cerebrum*), Kleinhirn (*Cerebellum*) und Hirnstamm (*Truncus cerebri*). Innerhalb des Schädels schwimmt es in der zerebrospinalen Flüssigkeit (englisch: cerebrospinal fluid; CSF). Die typische gefaltete Struktur des Großhirns entsteht durch die hervortretenden Gehirnwindungen (*Gyri*), die durch Gräben (*Sulci*) respektive Furchen (*Fissurae*) voneinander getrennt werden, was der Oberflächenvergrößerung dient. Das Gehirn wird in der Mitte durch eine Furche (*Fissura longitudinalis*), in zwei Hemisphären geteilt. Diese

werden von einem dicken Nervenstrang (*Corpus callosum*), und weiteren kleineren Verbindungen miteinander verknüpft. Während die meisten *Sulci* und *Gyri* sowohl in Bezug auf ihre Form als auch Anzahl an Segmenten zwischen den Hemisphären und Individuen variieren, sind einige jedoch in jedem Gehirn nachweisbar. Die prominentesten sind die Primärfurchen, die die Hemisphären topographisch in fünf Hirnlappen untergliedern: Frontallappen (*Lobus frontalis*), Parietallappen (*Lobus parietalis*), Okzipitallappen (*Lobus occipitalis*), Temporallappen (*Lobus temporalis*) sowie Insellappen (*Lobus insularis*). Der *Sulcus centralis* und *Sulcus lateralis* trennen den Frontallappen von dem Parietallappen respektive von dem Temporallappen. Der Okzipitallappen wird zum Parietallappen von dem *Sulcus parietooccipitalis* begrenzt. Wohingegen die Grenzen zwischen dem Temporal- zu dem Parietal- sowie Okzipitallappen nicht eindeutig durch *Sulci* definierbar sind. Der Insellappen ist von der lateralen Oberfläche nicht einsehbar, da er von den *Opercula* des Frontal-, Parietal- und Temporallappens bedeckt wird. Diese Unterteilung ist nicht nur topographisch von Bedeutung, sondern auch funktionell, da den einzelnen Lappen verschiedene primäre Aufgaben zugesprochen werden. Basierend auf den Sekundär- und Tertiärfurchen ergibt sich eine feinere Parzellierung des Kortex und dessen Funktionen.

Die äußere Schicht der Hemisphären bildet der zerebrale Kortex (*Cortex cerebri*), der sich hauptsächlich aus grauer Substanz (englisch: gray matter; GM) zusammensetzt und aufgrund der Faltung etwa die Hälfte des Gehirnvolumens einnimmt. Den Großteil des zerebralen Kortex bildet der Neokortex, welcher zwei Organisationsprinzipien aufweist: vertikale Säulen (*Columnae*) und horizontale Schichten (*Laminae*). Die vertikalen Säulen bilden funktionelle Module und sind mit benachbarten Säulen verschaltet. Sie bestehen aus miteinander verbundenen, senkrecht zur Oberfläche übereinanderstehenden Neuronen. Die horizontalen Schichten setzen sich folgendermaßen zusammen: (I) die zellarme Molekularschicht (*Lamina molecularis*); (II) die äußere Körnerschicht (*Lamina granularis externa*), welche viele Körnerzellen enthält; (III) die äußere Pyramidalschicht (*Lamina pyramidalis externa*) setzt sich aus vielen Pyramidalzellen zusammen, die jedoch kleiner sind als in tieferen Schichten; (IV) die innere Körnerschicht (*Lamina granularis interna*); (V) in der inneren Pyramidalschicht (*Lamina pyramidalis interna*) finden sich mittelgroße bis große Pyramidenzellen und (VI) die *Lamina multiformis* mit polymorphkernigen Zellen. Die Schichtung des Kortex ist nicht homogen über den gesamten kortikalen Mantel

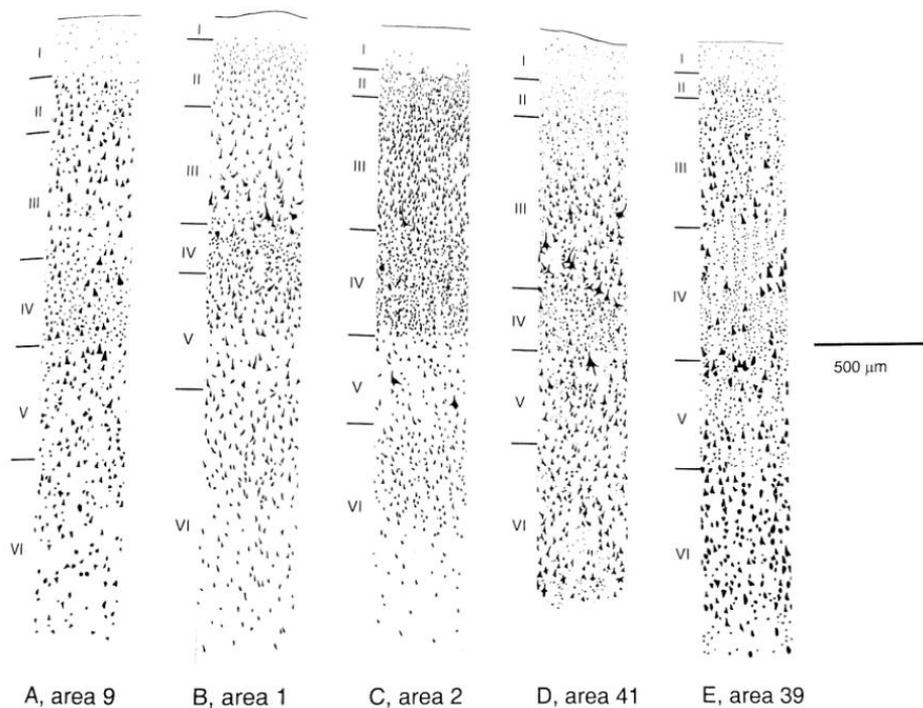


Abbildung 3.1: Zytologische Architektur einiger Brodmann Areale des Neokortex. Römische Zahlen bezeichnen ihre jeweiligen Schichten. Abbildung aus [63].

(Abbildung 3.1). Sie unterscheidet sich sowohl bezüglich der Größe und Form ihrer Neurone, als auch hinsichtlich deren Packungsdichte und räumlicher Anordnung. Diese Merkmale definieren die Zytoarchitektonik eines kortikalen Areals.

Brodmann teilte zu Beginn des 20. Jahrhunderts den Neokortex basierend auf den zytoarchitektonischen Unterschieden in 52 Areale ein (Abbildung 3.2). Wie sich erst deutlich später zeigte, können diesen sogenannten Brodmann Arealen (BA), oder Zusammenschlüssen von diesen, bestimmte Funktionen zugesprochen werden, weswegen diese Einteilung auch heute noch, wenn auch leicht verändert, als eine der meist verwendeten Kartierungen des Gehirns dient. So bildet beispielsweise BA 17 die primäre Sehrinde und BA 1-3 den somatosensorischen Kortex. Örtliche Verletzungen oder Ausfälle führen beispielsweise im Falle der primären Sehrinde dazu, dass eine Blindheit trotz funktionierender Augen besteht. Fallen hingegen bestimmte sekundäre oder tertiäre Sehrindenfelder aus, ist die Fähigkeit des Sehens zwar nicht eingeschränkt, aber je nach Lokalisation der Störung ist das Erkennen von Gesichtern, Farben oder Bewegungen nicht mehr möglich. Je nach Areal unterscheidet sich die Dicke des Kortex und beträgt zwischen etwa 1 (BA 1-3) und 4,5 mm (BA 4) mit einem Durchschnitt von etwa 2,5 mm gemittelt über alle Regionen. Wobei der Kortex generell an der Kuppel von *Gyri* breiter als in der Tiefe von *Sulci*

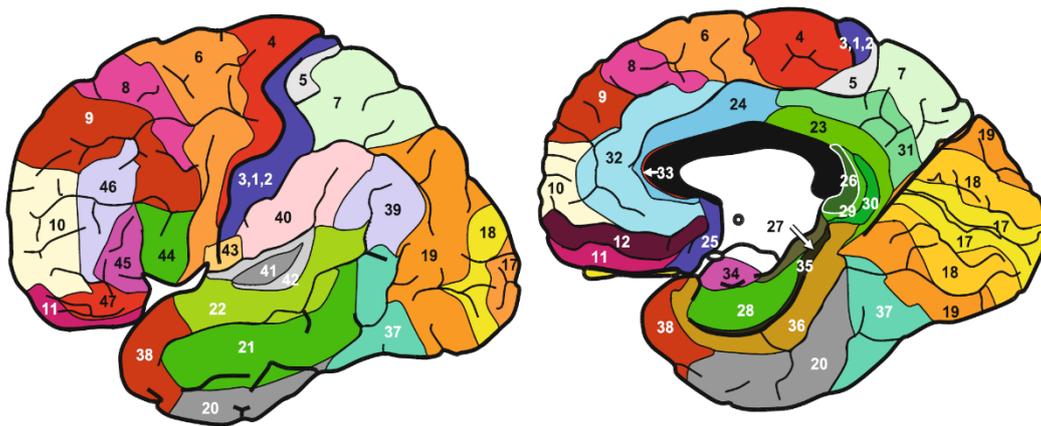


Abbildung 3.2: Schematische Darstellung des menschlichen Gehirns mit Parzellierung nach Brodmann. Abbildung aus [62].

ist. In verschiedenen Studien konnte eine Korrelation unter anderem zwischen neurologischen Erkrankungen wie Alzheimer und der Abnahme der kortikalen Dicke in bestimmten Regionen nachgewiesen werden, die unmittelbar mit Symptomen der Krankheit wie Gedächtnisproblemen in Verbindung gebracht werden können. Dadurch ergibt sich ein direkter Zusammenhang zwischen der räumlichen Ausprägung eines Areals und der Qualität seiner Funktion [64–66]. In Tierexperimenten konnte gezeigt werden, dass physisches Training zu einer Zunahme der Dicke des Motorkortex führt [67]. Die Zunahme der Dicke kann hier einer verstärkten neuronalen Aktivität zugeschrieben werden, welche für die koordinierte Aktivierung und Inhibierung von Muskelgruppen notwendig ist. Deswegen kann davon ausgegangen werden, dass eine Verdickung des Motorkortex zu einer Verbesserung der Bewegungsfunktion führt [68]. Anders verhält es sich beim visuellen Kortex, welcher beim Menschen dünn ausgeprägt ist und Personen mit dünnerem visuellen Kortex besitzen eine bessere räumliche Wahrnehmung [69]. Entsprechend ist die Kenntnis über die Mikrostruktur bei der Interpretation von Ergebnissen der kortikalen Dicke von Wichtigkeit.

Medial angrenzend an den Kortex liegt die weiße Substanz (englisch: white matter, WM). Sie enthält myelinisierte und nichtmyelinisierte Nervenfasern, die in drei Gruppen von Faserbahnen organisiert sind: Projektions-, Kommissuren- und Assoziationsbahnen. Assoziationsbahnen verlaufen zwischen Bereichen des Kortex einer Hemisphäre und bilden einen Großteil der weißen Substanz. Kurze Fasern verbinden meist benachbarte *Gyri* miteinander, wohingegen lange Fasern weit voneinander entfernte Regionen verbinden. Projektionsbahnen verbinden Regionen des Kortex mit subkortikalen Kerngebieten. Das *Cor-*

pus callosum bildet die größte Kommissurenbahn. Es verbindet sowohl gleiche Areale beider Hemisphären (homotope Kommissurenbahnen) als auch Hirnrindenareale der Hemisphäre mit anderen Arealen der kontralateralen Hemisphäre (heterotope Kommissurenbahnen).

Tief in der weißen Substanz eingebettet liegen subkortikale Kerngebiete sowie das Zwischenhirn (*Diencephalon*). Diese subkortikalen Strukturen setzen sich wiederum aus grauer Substanz zusammen. Sie umfassen unter anderem den Thalamus, die Basalganglien und Kerne des limbischen Systems. Sie bilden die Schalt- und Steuerungszentrale bei der Verarbeitung von Informationen. Beispielsweise werden alle Signale, die in den Sinnesorganen entstehen und in den Kortex weitergeleitet werden sollen, im Thalamus umgeschaltet. Funktionell beeinflusst das limbische System unter anderem die Stressverarbeitung, Emotionen, Motivation, Lernen und Gedächtnis, Aufmerksamkeit, Antrieb und Sexualität. Beispielsweise ist die extrazelluläre Ablagerung von β -Amyloid-Plaques in Teilen des limbischen Kortex das früheste pathologische Anzeichen der Alzheimer-Erkrankung, ohne dass spezifische kognitive Defizite in diesem Stadium erkennbar sind. Erst Jahre später beginnt die typische kortikale Atrophie. Die limbischen Kerngebiete bilden das mesolimbische dopaminerge System, auch als Belohnungszentrum bezeichnet. Strukturelle und funktionelle Veränderungen dieser Gebiete sind die neurobiologische Ursache von Depression sowie Suchtkrankheiten.

3.2 VERMESSUNG DES KORTEX

Die Quantifizierung der kortikalen Dicke ist von großem neurowissenschaftlichen und klinischen Interesse, da mit ihr Veränderungen der kortikalen Struktur bestimmt werden können. Die Qualität der Funktion des Kortex und dessen kortikale Dicke korrelieren direkt miteinander, weswegen die kortikale Dicke in vielen Studien vermessen wurde – beispielsweise bei der orthologischen Gehirnentwicklung von der Kindheit bis ins hohe Alter [70–76], Veränderungen bei Schizophrenie [77] und bipolarer Störung [78,79], Aufmerksamkeits-Defizit-Hyperaktivitäts-Störung (ADHS) [80,81], Chorea Huntington [66], Multipler Sklerose [82], Parkinson [83], Suchtkrankheiten [84], Schlaganfällen [85], sowie Morbus Alzheimer [86], leichter kognitiver Beeinträchtigung oder frontotemporaler Demenz [87–89]. Obwohl die *in vivo* Auflösung von MRT Daten derzeit nicht ausreicht, um direkt Veränderungen in der laminaren Struktur des Kortex zu untersuchen, so ist diese dennoch eng mit der kortikalen Dicke verknüpft. Das Wissen über die Dicke kann wichtige neuro-

biologische Informationen beinhalten und helfen Muster in der ortho- und pathologischen Veränderung des Gehirns zu erkennen und damit zu unserem Verständnis beitragen wie die kortikale Struktur die Funktion von Hirnarealen beeinflusst [68].

Die manuelle Bestimmung der kortikalen Dicke mittels eines digitalen Messschiebers wird wie zu Beginn des 20. Jahrhunderts als der Goldstandard angesehen, obwohl diese Methode unter einer geringen Reproduzierbarkeit leidet und so arbeitsaufwendig ist, dass Dicken nur in vorselektierten Regionen bestimmt werden können. Ein zeitgemäßer Goldstandard fehlt, da es an einer mathematischen Grundlage mangelt, wie die Dicke einer dreidimensionalen gebogenen Struktur definiert ist [28]. Nichtsdestotrotz haben sich zwei Gruppen von Algorithmen zur Abschätzung der kortikalen Dicke gebildet: Voxel- oder Oberflächen-basierte. Bei beiden Methoden wird die Dicke als Abstand zwischen den Grenzen der weißen zur grauen Substanz und der grauen Substanz zur zerebrospinalen Flüssigkeit definiert. Bei Oberflächen-basierten Verfahren wird jedoch zunächst aus der Segmentierung von WM, GM und CSF eine polyedrische Oberfläche (Mesh) bestehend aus Eckpunkten (Vertices) gebildet, weswegen sie deutlich rechenintensiver sind als Voxel-basierte Techniken. Allerdings können sie Genauigkeiten unterhalb der Voxelgröße erreichen [10,18,19] und haben sich dadurch zu dem dominierenden Standard entwickelt [68]. Um Messergebnisse zwischen Probanden vergleichen zu können, müssen sie entweder innerhalb von „Regions of Interest“ (ROIs) zusammengefasst oder in ein Standard-Koordinatensystem überführt werden [90]. Weiterhin ist darauf zu achten, dass die Reproduzierbarkeit von neurowissenschaftlichen Daten eher gering ist [91]. Um die statistische Aussagekraft zu steigern sollten daher Daten aus Studien mit unterschiedlichen Protokollen nicht gemischt sowie Daten nicht mit unterschiedlichen Geräten akquiriert werden. Entsprechend wurden generelle [92] und spezifische Richtlinien [93] für die Aufnahme und der Verarbeitung von neurowissenschaftlichen Daten definiert.

In den vergangenen Jahren wurden verschiedene Algorithmen zur Abschätzung der kortikalen Dicke entwickelt, darunter unter anderem CLASP [94], CRUISE [95], Caret [96], Coupled-Surface Propagation [97], DiReCT [98], Laplace [21,99], Lagrangian-Eulerian PDE [100], Minimum Line Integral [101] und PBT [24]. Aktuell bildet die Software FreeSurfer [60] den de-facto-Standard mit dem verwendeten „Nearest Average“-Algorithmus [10], bei dem die Dicke als die gemittelte Distanz aus der kürzesten Strecke von der inneren zur äußeren Oberfläche und von diesem Punkt der äußeren Oberfläche zurück zur inneren gebildet wird. Dies begründet sich vor allem in der weiten Verbreitung von FreeSurfer. Es

ist vergleichsweise einfach zu benutzen, gut dokumentiert und wird kostenlos zur Verfügung gestellt. Darüber hinaus ist der von FreeSurfer verwendete Algorithmus der einzige, der an einer Histologie validiert worden ist [66,102]. Alle anderen Algorithmen sind entweder anhand von simulierten Daten oder *in vivo* im Vergleich zu anderen Algorithmen getestet worden, wobei FreeSurfer üblicherweise als Maßstab herangezogen wird. Bei der zugrundeliegenden Histologie für die Validierung von FreeSurfer wurden allerdings nur Strukturen des Kortex untersucht, die eine möglichst geringe Krümmung aufweisen und bei denen der histologische Schnitt im rechten Winkel zur Oberfläche gemacht wurde [66]. Nur dadurch konnte eine gute Vergleichbarkeit zwischen den zweidimensionalen histologischen Schnitten und den dreidimensionalen MR Daten gewährleistet werden. Aufgrund dessen steht jedoch eine allgemeingültige Übertragung auf die durch *Gyri* und *Sulci* geprägte gefaltete Oberfläche des Gehirns weiterhin aus. Dies wird auch durch [103,104] bestätigt, in deren Vergleichsstudien andere Algorithmen zur Bestimmung der kortikalen Dicke besser bewertet wurden, wie zum Beispiel der Laplace-Algorithmus [99]. Vergleiche von weiteren Regionen wurden inzwischen anhand von *in vivo* MR Daten [10] und der manuellen Vermessung des Kortex in histologischen Schnitten [2] gezogen. Allerdings schrumpft das menschliche Gehirn durch die Fixierung in Formalin global um etwa 8 % [105]. Bei der Paraplasteinbettung schrumpft das Gewebe aufgrund von vollständiger Dehydrierung im Volumen um insgesamt etwa 50 % [106], wobei graue und weiße Substanz unterschiedlich stark schrumpfen [107]. Darüber hinaus kann es zu Deformationen bei der Explantation und dem Schneiden des Gehirns kommen [108]. Dies resultiert inhärent in einer schlechten Vergleichbarkeit von *post mortem* und *in vivo* Dickenmessungen und erlaubt nur die Schlussfolgerung, dass sich die *in vivo* gemessenen Dicken in einem anatomisch angemessenen Rahmen von ein bis fünf Millimetern bewegen [2,10]. Ob die gemessenen Distanzen aber den tatsächlichen Dicken entsprechen kann daraus nicht deduziert werden.

Dieser Umstand wird weiter dadurch bekräftigt, dass die verschiedenen Algorithmen unterschiedliche Dicken ermitteln. Beispielsweise sind die gemessenen Distanzen mit der Methode in CIVET [109] basierend auf dem Laplace-Algorithmus sowohl konsistent größer als mit FreeSurfers „Nearest Average“-Ansatz als auch generell dicker als die Pathologiebasierten Literaturwerte [68]. Die ermittelten Dicken des PBT-Algorithmus, welcher in der „Computational Anatomy Toolbox“ [110] implementiert ist, sind ebenfalls größer im Vergleich zu Ergebnissen von FreeSurfer [111]. Darüber hinaus wurde von Lüsebrink et al.

[28] zeigt, dass die Auflösung der MRT-Daten auf die gemessene Dicke einen Einfluss hat – mit einer Verachtfachung der dreidimensionalen Auflösung von 1 auf 0,5 mm hat sich die bestimmte Dicke um ein Sechstel bis ein Drittel reduziert, je nach verwendeter Methode. Diese Ergebnisse wurden in einer aktuellen Studie an einer größeren Anzahl an Probanden und anhand von Daten mit einer Auflösung von 0,75 mm noch einmal bestätigt [32]. Die Reliabilität von Messergebnissen wurden zum Beispiel zwischen Sessions, Scannern und Feldstärke von Dickerson et al. sowie Han et al. in [112,113] untersucht. Gronenschild et al. [114] haben den Effekt der Version von FreeSurfer, Art des Computers, sowie Betriebssystem untersucht. Diese konnten jeweils einen signifikanten Effekt bezüglich des Scanners, der Feldstärke und Software-Version feststellen. Des Weiteren wurde in Scan-Rescan Studien [115,116] die Reliabilität von Messungen der kortikale Dicke untersucht. Mittels wiederholten Scans der gleichen Probanden konnte eine mittlere absolute Abweichung in der bestimmten Dicke von weniger als 0,15 mm gezeigt werden [115]. Damit ist die Abweichung deutlich unterhalb der Bildauflösung, allerdings in derselben Größenordnung wie die jährliche Abnahme der Dicke bei Pathologien wie Alzheimer, welche in etwa 0,2 mm beträgt [12]. Die Region mit der größten Variabilität liegt um den *Sulcus centralis*. Dies ist ein stark myelinisiertes Areal, weswegen die Identifikation der Grenze zwischen weißer und grauer Substanz in T₁-gewichteten MRT-Daten schwierig ist. Zarestkaya et al. [32] sowie Glasser et al. [117] konnten allerdings zeigen, dass eine höhere Messauflösung die Genauigkeit der Segmentierung und damit ebenfalls der Bestimmung der kortikalen Dicke in dieser Region verbessert.

Die höhere Messauflösung führt trotz ausreichend hohem Signal-zu-Rausch Verhältnis allerdings auch zu weiteren Herausforderungen. Eine Methode zur Quantifizierung der kortikalen Dicke von ultrahochoaufgelösten Daten mit einer isotropen Auflösung von 500 µm wurde erstmals von Lüsebrink et al. [28] publiziert. Seither wurde einiges weiterentwickelt, aus den 2014 veröffentlichten „CBS Tools“ [118] sind die kürzlich veröffentlichten Werkzeuge „Nighres“ [119] hervorgegangen, welche dediziert auf die Verarbeitung von hochaufgelösten (quantitativen) MRT Daten ausgelegt sind. Die im Jahr 2016 veröffentlichte „Computational Anatomy Toolbox“ [110] für SPM erlaubt ebenso nativ die Verarbeitung von höher aufgelösten Daten. Mit FreeSurfer [60] ist seit der Version 6 eine Verarbeitung von höher aufgelösten Daten möglich, davor konnte dies nur mit einer von Lüsebrink et al. [28] etablierten Methode in der nativen Auflösung durchgeführt werden.

Andernfalls wurden die Daten unabhängig von ihrer Auflösung auf 1 mm in allen Dimensionen gesampelt. Bei der Verwendung ist die höhere Auflösung allerdings nicht nur von Vorteil, so können auch Strukturen wie Virchow-Robin-Räume innerhalb der weißen Substanz fälschlicherweise als graue Substanz oder pathologische Strukturen erkannt werden. Deswegen geben Tardif et al. [120] in ihrem Artikel zu bedenken, dass aktuelle Bildverarbeitungsmethoden, biologische Modelle und Methoden der statistischen Auswertung möglicherweise bei hohen Auflösungen oder für quantitative Daten nicht länger angemessen sind. Zudem merken die Autoren an, dass es Bemühungen gibt neue Werkzeuge zu entwickeln und bestehende zu adaptieren, aber dass die Möglichkeiten für eine Weiterentwicklung, um von dem aktuellen Fortschritt der Bildqualität zu profitieren, noch lange nicht ausgeschöpft sind. Im Leitartikel der dazugehörigen Sonderausgabe von *NeuroImage* mit dem Titel „Sharing the wealth: Neuroimaging data repositories“ schreiben Eickhoff et al. [121] sinngemäß, dass durch die Veröffentlichung von Bilddaten in der wissenschaftlichen Gemeinschaft unter anderem fundamentale Gesetzmäßigkeiten und interindividuelle Unterschiede besser untersucht werden können. Darüber hinaus führt eine Veröffentlichung von Datensätzen auch zu einer gesteigerten Reproduzierbarkeit von Ergebnissen [91].

4 AKQUISITION ULTRAHOCHAUFGELÖSTER MRT

DATEN

In diesem Kapitel wird die Aufnahme der bisher höchst aufgelösten T_1 -gewichteten strukturellen MRT Daten des Gehirns eines lebenden Menschen sowie die in dieser Dissertation aufgebaute Vorverarbeitungspipeline beschrieben. Mit der daraus hervorgegangenen Publikation bei Scientific Data [33] stehen die Rohdaten des MRT Systems [122] sowie sämtliche unprozessierten und prozessierten Bilddaten [123] frei zur Verfügung.

4.1 DATENAKQUISITION

An dieser Studie hat ein männlicher kaukasischer Proband im Alter von 32 Jahren ohne bekannte neurologische Erkrankungen teilgenommen. Er stand schon in mehreren hundert strukturellen und funktionellen MR-Studien bei Feldstärken von 3 und 7 Tesla als Proband zur Verfügung und ist bekannt dafür sich selbst bei ausschweifenden Messungen von bis zu zweieinhalb Stunden nur wenig zu bewegen (Abbildung 4.1). Er wurde über den Hintergrund der Studie in Kenntnis gesetzt und gab sowohl dafür als auch zur Veröffentlichung aller Daten sein schriftliches Einverständnis. Die Studie wurde durch die Ethikkommission der Otto-von-Guericke Universität genehmigt.

Die Datenakquise wurde mittels eines Ganzkörper-7 T MRTs (Siemens Healthineers, Erlangen) und einer Kopfspule mit 32-Empfangskanälen (Nova Medical, Wilmington, Massachusetts, USA) durchgeführt. Die Implementierung der MPRAGE [124] Produktsequenz

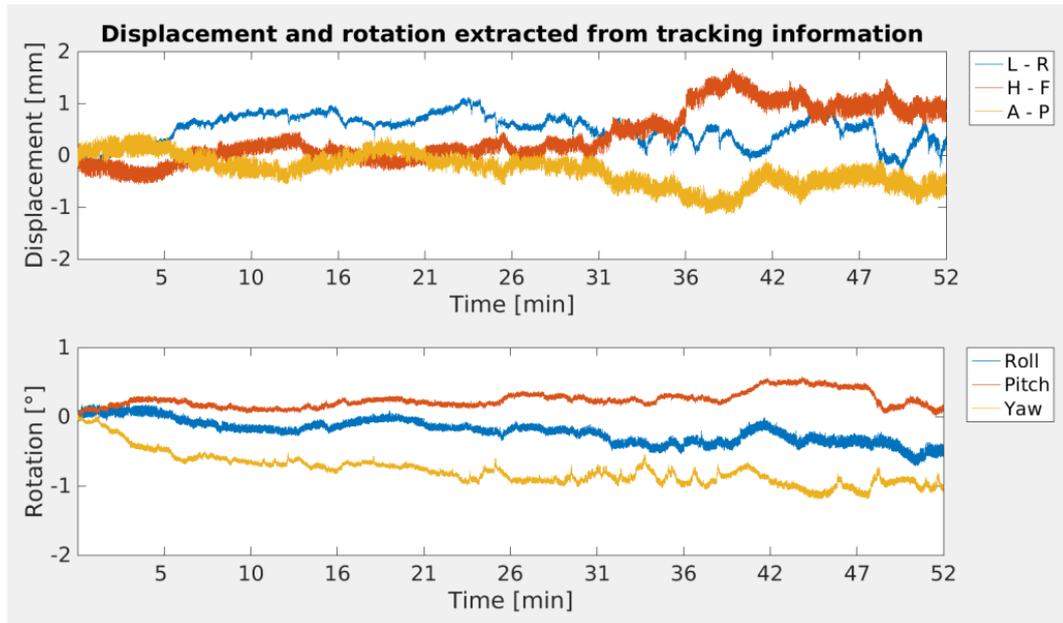


Abbildung 4.1: Exemplarische Darstellung der Translation und Rotation des Probanden während einer 52 minütigen Messung im MRT.

wurde dahingehend verändert, dass sie eine Auflösungsmatrix von 2048x2048, die Aufnahme von bis zu 1024 Partitionen, sowie die Verwendung von Bewegungsinformationen für die prospektive Bewegungskorrektur erlaubt. Das vollständige Messprotokoll kann in der Publikation eingesehen werden, die wesentlichen Parameter sind:

TR 3580 ms, TE 2,41 ms, TI 1210 ms, FA 5°, Matrixgröße 880x880x640, SPF 6/8, PPF 8/8, Asymmetrisches Echo: Ja, BW 440 Hz/px, FoV 220x220x160, ToA ≈52 Minuten

Obwohl sich der Proband vergleichsweise wenig während MR-Messungen bewegt, liegt die Bewegung deutlich oberhalb der Messauflösung, weswegen eine Bewegungskorrektur zwingend erforderlich ist. Dafür wurde mit dem Moiré Phase Tracking System (MT384i, Metria Innovation Inc., Milwaukee, WI, USA) eine prospektive Bewegungskorrektur verwendet. Die Aktualisierung der Position wurde vor dem Schreiben jeder k-Raum Zeile vorgenommen. Die dazugehörige Kamera wurde oben an der Innenseite der Öffnung des MRT-Scanners so über der Kopfspule befestigt, dass der Hals des Probanden im Sichtfeld der Kamera liegt. Der Trackingmarker wurde an der Verlängerung einer individuell hergestellten Kunststoffzahnschiene der sechs zentralen Zähne des Oberkiefers befestigt, wodurch der Marker aus der Kopfspule heraus ragt und die Sichtlinie zur Kamera nicht unterbrochen werden kann (Abbildung 4.2). Dadurch besteht eine rigide Verbindung zwischen dem Marker und dem Oberkiefer weswegen die beobachteten Bewegungen des Markers die rigiden Bewegungen des Schädels und damit des Gehirns widerspiegeln.

Akquisition ultrahochauflöster MRT Daten: Verarbeitungspipeline

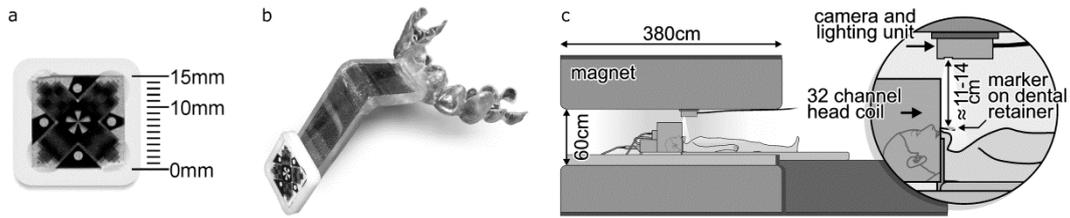


Abbildung 4.2: Aufbau für die Bewegungskorrektur mit dem Moiré Phase Tracking System. (a) Moiré Phase Tracking Marker. (b) Individuell angefertigtes Mundstück mit Verlängerung, damit der Marker aus der geschlossenen Kopfspule herausragt. (c) Messaufbau für die Bewegungsverfolgung während der MR Untersuchung. Abbildung aus [33].

4.2 VERARBEITUNGSPipeline

Die Verarbeitung der hier aufgenommenen Daten setzt sich aus der Rekonstruktion am Scanner, Inhomogenitätskorrektur mittels SPM12, Ausrichtung entlang der AC-PC-Linie und einem iterativen nichtlinearen Registrierungsverfahren und anschließender Mittelung der Daten zusammen (Abbildung 4.3). Diese Mittelung ist notwendig, da das Signal zu Rausch Verhältnis eines einzelnen Datensatzes nicht ausreichend zur Quantifizierung von kortikalen Strukturen ist (Abbildung 4.4). Daher wurden insgesamt acht solcher Datensätze des gleichen Probanden in fünf Sitzungen über einen Zeitraum von drei Monaten aufgenommen. Die Mittelung dieser Daten erlaubt die Steigerung des SNR und ermöglicht die spätere quantitative Auswertung. Die zur Mittelung verwendeten Methoden und Parameter entsprechen dem bis dato herrschenden Stand der Technik.

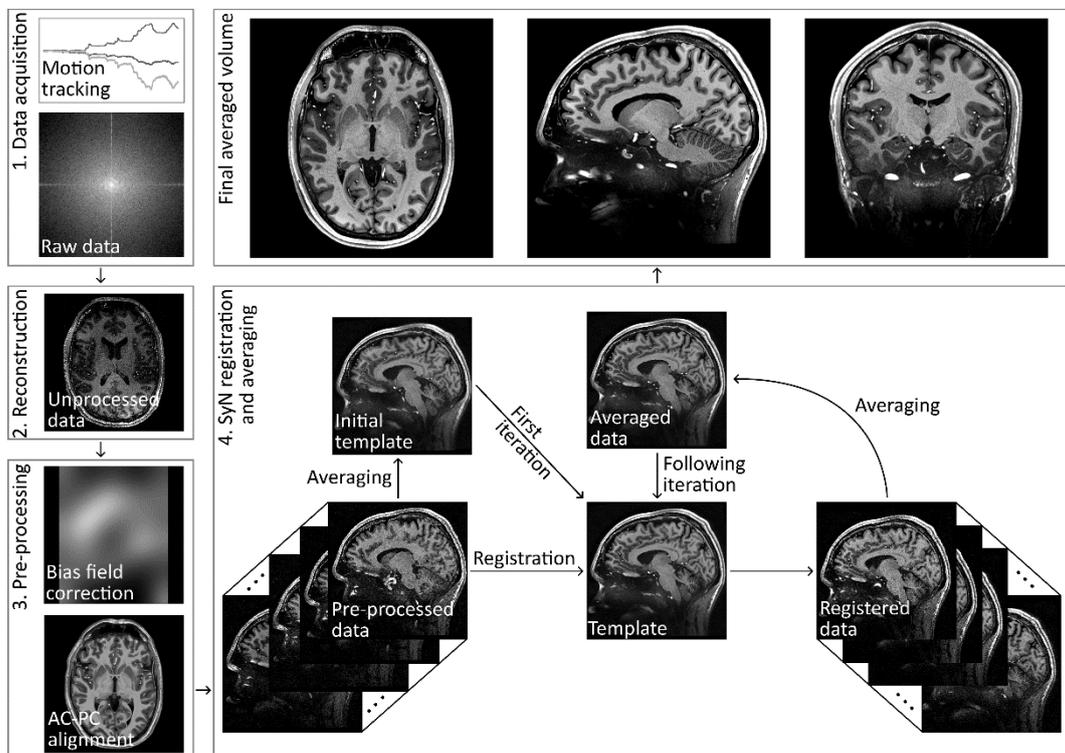


Abbildung 4.3: Flussdiagramm der Vorverarbeitung der ultrahochauflöster MRT Daten, bestehend aus Rekonstruktion, Inhomogenitätskorrektur, Ausrichtung entlang der AC-PC Linie, iterativer linearer und nicht-linearer Registrierung sowie Mittelung der Daten. Abbildung aus [33].

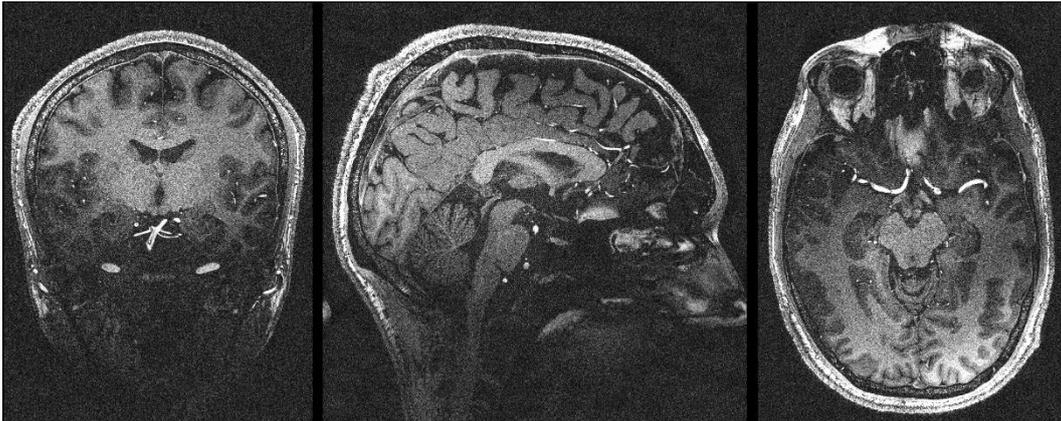


Abbildung 4.4: Darstellung eines einzelnen unbearbeiteten Datensatzes des gesamten Kopfes mit einer nominalen isotropen Auflösung von $250\ \mu\text{m}$.

Die Datenrekonstruktion wurde auf dem Rekonstruktionscomputer des Herstellers durchgeführt. Die exakten Details der Rekonstruktionspipeline sind nicht öffentlich bekannt. Im Grunde besteht sie allerdings aus zero-filling durch die Aufnahme des asymmetrischen Echos und partiellen Fourier Akquisition in Schichtrichtung, einer Filterung des k-Raums, um Gibbs Ringing zu reduzieren und der anschließenden Fourier Transformation, um die Daten aus dem k-Raum in den x-Raum zu überführen. Zur Rekombination der 32-Kanäle wurde die Implementierung des Herstellers von „Adaptive Combine“ [48] gewählt. Das zero-filling bei der partiellen Fourier Akquisition sowie das asymmetrische Echo führen wie in Kapitel 2.5 beschrieben zu einer Verbreiterung der Punktspreizfunktion [125] um circa 20,5 respektive 13,7 %. Somit beträgt die effektive Auflösung in Schichtrichtung (L-R) circa $301\ \mu\text{m}$ und in Frequenzkodierichtung (F-H) $284\ \mu\text{m}$. Aufgrund dessen, dass die genaue Rekonstruktionspipeline von Siemens nicht im Detail bekannt ist, ist es nicht möglich auszusagen, wie die zusätzliche Filterung zur Verringerung von Gibbs Ringing die effektive Auflösung im Detail beeinflusst.

Nach dem Export der MRT Daten vom Scanner im DICOM-Format wurden sie mit SPM12 in das NiftI Dateiformat konvertiert und die Inhomogenitätskorrektur mit angepassten Parametern für 7 T Daten mit SPM12 durchgeführt [126]. Anschließend wurden die Volumina mit der „Automatic Registration Toolbox“ (ART) [127] rigide so transformiert, dass die *Commisura anterior* und *Commisura posterior* in der gleichen axialen Schicht liegen, sowie dass die linke und rechte Hemisphäre durch die AC-PC Linie zwischen den *Commisurae* getrennt werden (Abbildung 4.5). Anschließend wurde der Bildursprung auf die *Commisura anterior* in SPM12 gelegt. Dies begünstigt die spätere Registrierung der Datensätze zueinander aufgrund eines einheitlichen Ursprungs und der ähnlichen Ausrichtung.

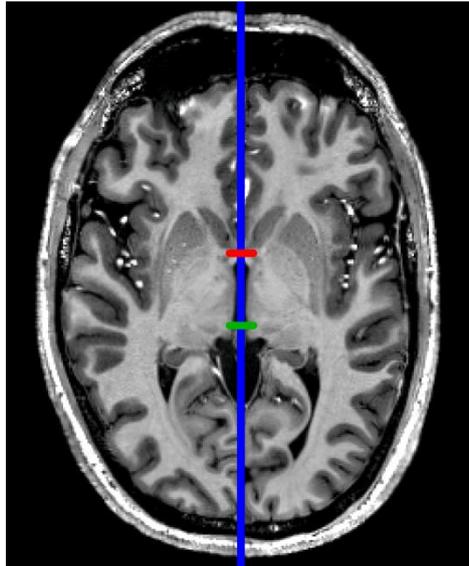


Abbildung 4.5: Axiale Ansicht nach automatischer Ausrichtung entlang der AC-PC Linie (blau). Die rote Markierung zeigt die Commissura anterior und die grüne Markierung die Commissura posterior.

Zur Registrierung der Daten zueinander wurde ANTs in der vorkompilierten Version 2.1 (https://sourceforge.net/projects/advants/files/ANTs/ANTs_Latest/) verwendet. Nach der Vorverarbeitung wurde zunächst aus allen Volumina das arithmetische Mittel gebildet, welches Initial als Vorlage für das Registrierungsverfahren dient (Abbildung 4.3). Anschließend wurden die Standardparameter für die rigide und affine Registrierung verwendet, welche jeweils 1000 Iterationen je Auflösung vorsahen sowie Mutual Information als Ähnlichkeitsmaß und einem Schwellenwert von 10^{-6} als Konvergenzkriterium. Bei der nichtlinearen Registrierung wird standardmäßig die Kreuzkorrelation als Ähnlichkeitsmaß verwendet, jedoch wurde die Anzahl an Iterationen auf 20 bei einem Viertel der Auflösung, 15 bei der halben Auflösung und 5 Iterationen bei nativer Auflösung reduziert (Abbildung 7.1). Anschließend wurde aus den registrierten Volumina das arithmetische Mittel gebildet, welches als Vorlage für die nächste Iteration des Registrierungsprozesses diente. Insgesamt wurden vier Iterationen des gesamten Registrierungsverfahrens durchgeführt, wobei die gesamte Prozessierzeit vier Wochen bei der Verwendung von bis zu 24 Threads je 2800 MHz sowie einem durchschnittlichen Speicherbedarf von 60 respektive einem maximalen Speicherbedarf von 90 GB betrug. Die visuelle Betrachtung der Ergebnisse diente als Abbruchkriterium nach vier Iterationen, da nach dieser Iteration nur sehr geringe Unterschiede zu erkennen gewesen sind.

In Abbildung 4.6 werden die resultierenden Daten nach Inhomogenitätskorrektur und retrospektiver Mittelung im Vergleich zu einer isotropen Auflösung von 1 mm und 500 μm

Akquisition ultrahochauflöster MRT Daten: Verarbeitungspipeline

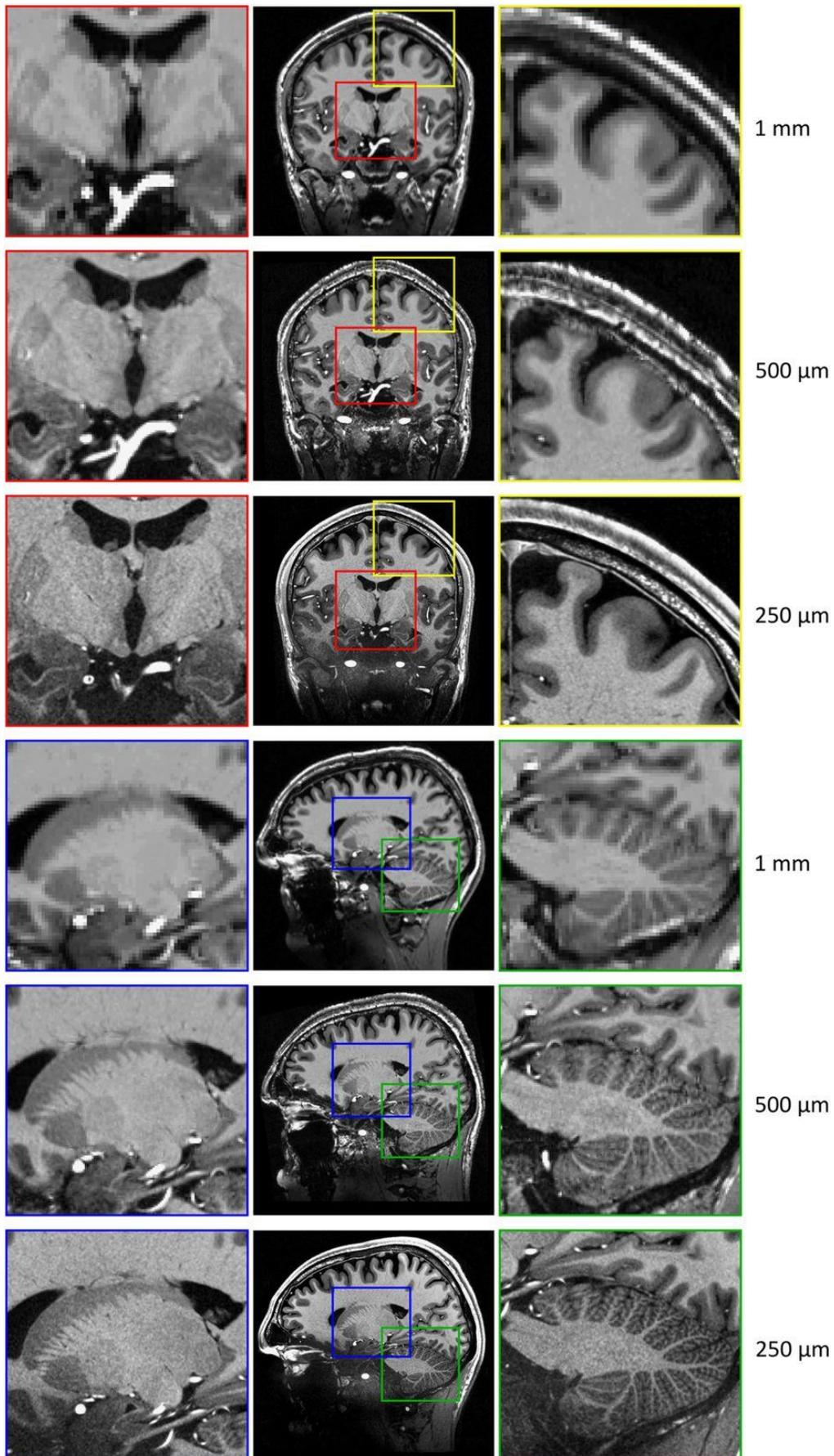


Abbildung 4.6: Koronale und sagittale Ansicht bei unterschiedlichen isotropen Auflösungen von 1 mm, 500 μm sowie 250 μm . Abbildung aus [33].

des gleichen Probanden dargestellt. In dem roten Kasten werden neben anderen Strukturen sowohl die Mamillarkörper als auch Hippocampus und die Amygdala dargestellt. Mit zunehmender Auflösung können die Strukturen erheblich besser voneinander unterschieden werden. Die Amygdala und der Hippocampus werden durch ein dünnes Band bestehend aus weißer Substanz voneinander separiert. Dieses ist bei höheren Auflösungen trotz eines Verlustes an Signal deutlich erkennbar [128]. In dem gelben Kasten ist vornehmlich die Trennung zwischen grauer und weißer Substanz sowie die Darstellung der *Dura mater* abgebildet, welche sich bei einer Auflösung von 250 μm scharf abgrenzt. Im blauen Kasten wird das *Corpus striatum* detailliert dargestellt und erlaubt die Abgrenzung von subkortikalen Strukturen wie *Pulvinar*, *Nukleus caudatus* oder *Putamen*. Die *Folia cerebelli* werden in dem grünen Kasten erst bei einer Auflösung von 250 μm deutlich sichtbar.

DISKUSSION

Zur Aufnahme von ultrahochaufgelösten Daten sind derzeit drei Komponenten essentiell: ein Ultrahochfeld-MRT mit mindestens 7 T, ein System zur Korrektur von Bewegungen sowie ein Proband, welcher bereit ist sich für mehrere Stunden in das MRT zu legen. Aufgrund der sequentiellen Natur der Aufnahme von Daten mittels MRT ist die Datenakquisition inhärent langsam. Durch Bewegungen des zu untersuchenden Objektes während der Datenakquisition treten Bewegungsartefakte auf und die effektive Auflösung reduziert sich. Die Reduktion an relativem SNR durch die Aufnahme kleinerer Voxel kann nur durch die Mittelung von mehreren Datensätzen, durch Verwendung höherer Feldstärken oder effizientere Sequenzen kompensiert werden. Ohne besondere Techniken steigt die Akquisitionszeit linear entsprechend der Anzahl an Mittelungen an, wobei mit längerer Akquisitionszeit üblicherweise wiederum mehr Bewegungen während der Messung auftreten. Dies zeigt deutlich, dass die Verwendung von Bewegungskorrektur zwingend erforderlich ist für die Akquisition von ultrahochaufgelösten Daten.

Die Parameter wurden mit dem Ziel gewählt einen dreidimensionalen Datensatz des vollständigen menschlichen Gehirns mit einer nominellen Auflösung von 250 μm zu akquirieren – und damit der bis dato höchsten Auflösung bei der Aufnahme des gesamten menschlichen Kopfes *in vivo* zu entsprechen. Um das Signal zu Rausch Verhältnis durch retrospektive Mittelung der Datensätze zu verbessern, wurden acht einzelne Volumina in fünf verschiedenen Sitzungen in einer Zeitspanne von drei Monaten aufgenommen. Die extrem hohe Auflösung grenzt die Parametrisierung der Sequenz erheblich ein. Um die

Daten innerhalb einer Inversionszeit aufnehmen zu können – welche einen guten Kontrast zwischen weißer und grauer Substanz ergibt – musste eine vergleichsweise hohe Bandbreite von 440 Hertz pro Pixel und eine partielle Fourier Akquisition in Schichtrichtung von 6/8 sowie das asymmetrische Echo verwendet werden. In Kombination mit der verwendeten kommerziellen 32-Kanalspule führt dies zu Signalauslöschung aufgrund von B_1^+ -Inhomogenität und extrem niedrigem Signal zu Rausch Verhältnis in einigen Gehirnregionen, wie den tiefen Hirnregionen und Temporallappen, was nur bedingt durch die Mittelung von einigen wenigen Datensätzen kompensiert werden kann.

Eine Methode zur Verbesserung des lokalen B_1^+ in den Temporallappen besteht in der Verwendung von dielektrischen Pads, welche die dielektrische Permittivität beeinflussen und somit zu lokalen Manipulationen des B_1 -Feldes führen [129]. Bei korrekter Lagerung kann die Homogenität der Intensitätsverteilung in den Temporallappen auf Kosten von anderen Regionen gesteigert werden. Eine andere Methode zur Steigerung der Homogenität ist „parallel transmit“ (PTx) [130]. Bei PTx senden mehrere Sendespulen verschiedene Anregungspulse gleichzeitig aus, entweder ohne (aktiver HF Shim) oder mit („parallel transmission“) der Applikation von zeitlich veränderlichen Gradienten, womit sehr homogene Anregungsfelder generiert werden können. Darüber hinaus können selbst gebaute Spulen sowohl die Homogenität verbessern als auch durch die Verwendung von einer größeren Anzahl an Spulenelementen mit kleinerem Durchmesser das Signal zu Rausch Verhältnis verbessert werden. Eine weitere Möglichkeit zur Verbesserung des SNR bei der Akquisition von ultrahochaufgelösten Daten könnte eine GRAPPA-Beschleunigung in Schichtrichtung sein [131]. Dadurch kann die Bandbreite reduziert werden, was sich unmittelbar positiv auf das Signal zu Rausch Verhältnis auswirkt, sowie das TI, wodurch der Kontrast zwischen weißer und grauer Substanz manipuliert werden kann. Darüber hinaus kann das effektive SNR je Zeit beispielsweise durch eine Adaption der k-Raum gewichteten Akquisition [132] für die MPRAGE Sequenz gesteigert werden. Die Verwendung von TR-FOCI [133] Pulsen reduziert zudem Suszeptibilitätsartefakte an den Grenzschichten zwischen Luft und Gewebe, wie sie beispielsweise in den Temporallappen und dem inferioren Frontallappen auftreten (Abbildung 4.7).

Die einzigen vergleichbaren (veröffentlichten) strukturellen *in vivo* MRT Daten wurden von Federau & Gallichan [125] aufgenommen. Sie besitzen eine nominelle isotrope Auflösung von 330 μm und sind damit im Voxelvolumen etwas mehr als doppelt so groß als der hier gezeigte Datensatz. Der Vorteil der in dieser Studie aufgenommenen Daten liegt

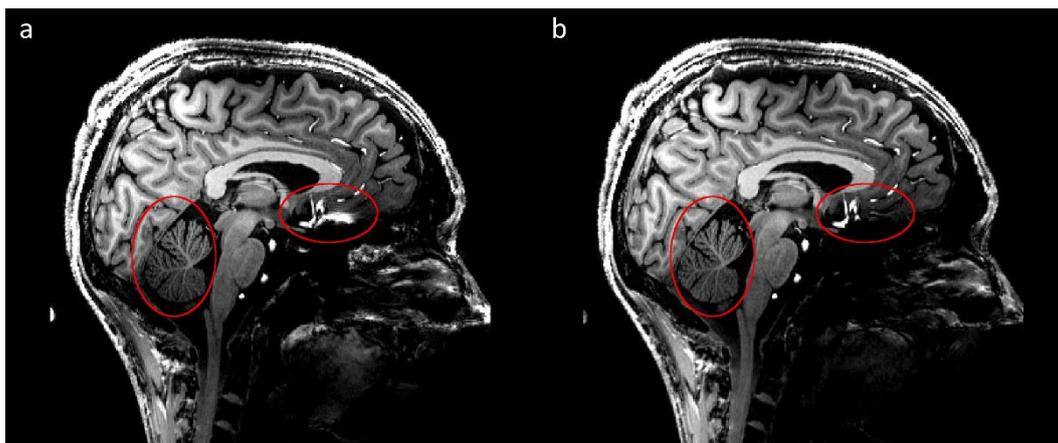


Abbildung 4.7: Darstellung der Inhomogenität einer MPRAGE-Sequenz bei 7T akquiriert (a) und mit leicht reduzierter Inhomogenität im *Cerebellum* sowie deutlich weniger ausgeprägtem Suszeptibilitätsartefakt oberhalb des Sinus paranasales durch Applikation des TR-FOCI Inversionspulses (b).

allerdings darin, dass sie innerhalb einer einzelnen Sitzung aufgenommen werden konnten, da die gesamte Akquisitionsdauer weniger als zwei Stunden beträgt. Zur Bewegungskorrektur wurde eine retrospektive Korrekturmethode verwendet [134]. Während der Datenakquisition wird in der Totzeit der Sequenz eine Aufnahme des Fetts des Schädels aufgenommen. Die daraus ermittelte Positionsinformation wird zur retrospektiven Bewegungskorrektur verwendet.

Trotz der Mittelung von allen acht Datensätzen ist das Signal zu Rausch Verhältnis nicht ausreichend hoch, um eine quantitative Auswertung durchführen zu können. Dementsprechend werden im Anschluss an dieses Kapitel unterschiedliche Methoden zur Verbesserung der Bildqualität vorgestellt, die nach der Veröffentlichung der Daten untersucht wurden. Aufgrund der überaus langen reinen Computerrechenzeit von der Rekonstruktion bis zur quantitativen Auswertung von mehreren Monaten konnten die Ergebnisse aus diesen Kapiteln nicht auf die aufgenommenen 250 μm Daten innerhalb der Dissertation angewandt werden. Entsprechend sind die jeweiligen Kapitel als eigenständig zu sehen, weswegen teilweise auch neue Daten für die folgenden Studien aufgenommen wurden.

5 REKONSTRUKTION

In diesem Kapitel wird eine eigens entwickelte Rekonstruktionspipeline vorgestellt. Diese wurde benötigt, um sowohl die hier zu untersuchende Rauschfilterung während der Rekonstruktion (Kapitel 5.2) als auch um die Mittelung von komplexen Bilddaten (Kapitel 7.3) umsetzen zu können.

5.1 REKONSTRUKTIONSPIPELINE

An die Rekonstruktionspipeline wurden einige Kriterien im Hinblick für die Verarbeitung von ultrahochau aufgelösten Rohdaten gestellt. Sie soll die Verarbeitung von Rohdaten die größer sind als der verfügbare Arbeitsspeicher ermöglichen, da ein Rohdatensatz des 250 μm Daten mit 150 GB die Kapazität der meisten Desktop-Computer aktuell übersteigt. Der Aufbau soll zudem die Rekonstruktion soweit wie möglich parallelisieren, um die Prozessierzeit zu reduzieren. Darüber hinaus müssen komplexwertige Daten und nicht nur Magnituden- oder Phasendaten ausgegeben werden können. Um die Mittelung von komplexen Daten umsetzen zu können wurde ein Algorithmus zur Phasenkorrektur implementiert. Zur Steigerung des SNR oder um möglicherweise die Anzahl an Mittelungen zu reduzieren wurden zudem Rauschfilter implementiert, die während der Rekonstruktion verwendet werden können.

Um möglichst viele Vorarbeiten von anderen Wissenschaftlern zu nutzen und eine möglichst große Portabilität zu gewährleisten, wurde die Rekonstruktionspipeline in MATLAB



Abbildung 5.1: Flussdiagramm der Rekonstruktionspipeline.

geschrieben. Sie besitzt eine Vielzahl an Funktionen, die in dem Flussdiagramm in Abbildung 5.1 dargestellt sind. Nach der Extraktion der Rohdaten, werden die Kanäle basierend auf Rauschdaten dekorreliert, wodurch das Rauschen additivem weißen Gaußschen Rauschen entspricht [39]. Dies ist von Vorteil, da viele Algorithmen zur Rauschunterdrückung nicht der medizinischen Bildgebung entspringen und daher nicht auf deren Besonderheiten zugeschnitten sind. Anschließend wird mit einem 3D Tukeyfilter der k-Raum zur Reduktion von Gibbs Ringing gefiltert und die Phasenkorrektur appliziert, welche für die Mittelung der komplexen Daten erforderlich ist. Abschließend werden die Kanäle kombiniert und das resultierende Bild im NIfTI Format ausgegeben.

Für die Extraktion der Rohdaten des Scanners wurde das MATLAB Skript „mapVBVD“ von Philip Eheses implementiert [135]. Die aufgebaute Rekonstruktionspipeline wurde mit partiell und vollständig abgetasteten Fourier k-Raum sowie mit GRAPPA-beschleunigten GRE Daten getestet. Für die GRAPPA Rekonstruktion wurde frei verfügbarer Code von Michael Lustig verwendet [136]. Die Extraktion von anderen Rohdaten ist innerhalb von mapVBVD grundsätzlich möglich, wodurch eine Erweiterung auf weitere Anwendungen gegeben ist. Die weitere Rekonstruktion könnte anschließend beispielsweise mit den „Berkeley Reconstruction Tools“ (BART) realisiert werden [137].

Um Rohdaten, welche größer sind als der Arbeitsspeicher, in den x-Raum transformieren zu können, werden die k-Raum Daten je Schicht aus den Rohdaten extrahiert. Dies bietet zugleich eine einfache Möglichkeit der Parallelisierung und erlaubt direkt die Applikation der Dekorrelation, welche in Chunks von Schichten erfolgt. Im Anschluss daran werden die Daten jeweils pro Kanal verarbeitet, wodurch ebenfalls eine einfache Form der Parallelisierung ermöglicht wird. Je nachdem wie viele CPUs verwendet werden, kann die Rekonstruktionszeit deutlich reduziert werden:

$$T_{Recon} = \frac{T_{Single}}{2^X} \quad 5.1$$

wobei gilt $2^X \leq N_{Ch}$ mit $X = \lfloor \log_2 N_{CPU} \rfloor$, N_{Ch} der Anzahl an zu rekonstruierenden Kanälen beziehungsweise Chunks an Schichten, N_{CPU} der Anzahl an verwendeten CPUs, $\lfloor \cdot \rfloor$ als

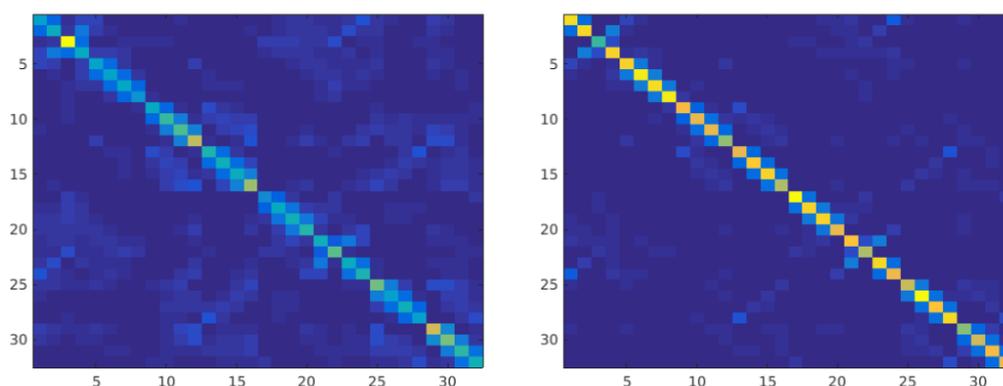


Abbildung 5.2: Darstellung einer Kovarianzmatrix einer 32-Kanal Kopfspule bestimmt aus separat aufgenommenem Rauschen (links) sowie der aus der Kovarianzmatrix bestimmten Dekorrelationsmatrix (rechts).

der Abrundungsfunktion, T_{Single} der Rekonstruktionszeit ohne Parallelisierung und T_{Recon} der gesamten Rekonstruktionszeit.

Der erste Schritt bei der Rekonstruktion des x-Raums ist die Entfernung der zusätzlichen Punkte des Readout Oversampling. Beim Readout Oversampling werden doppelt so viele Punkte in Frequenzkodierichtung akquiriert ohne die Akquisitionszeit zu verlängern, wodurch mögliche Wrap-Around Artefakte in Frequenzkodierichtung eliminiert werden. Im Anschluss daran werden die Kanäle dekorreliert. Dafür wird zunächst die Kovarianzmatrix (Abbildung 5.2, links) anhand von Rauschdaten bestimmt:

$$R(x) = (S_N(x))^* \cdot (S_N(x))^T \quad 5.2$$

wobei $S_N(x)$ das Signal der Rauschdaten jedes Kanals ist. Anschließend wird die Dekorrelationsmatrix bestimmt

$$W(x) = \left((R^{-1}(x))^{\frac{1}{2}} \right)^T \quad 5.3$$

Die Dekorrelationsmatrix (Abbildung 5.2, rechts) wird nun mit der Bildmatrix multipliziert, um das Signal der dekorrelierten Kanäle zu erhalten

$$S(x) = \hat{S}(x) \cdot W(x) \quad 5.4$$

wobei $\hat{S}(x)$ dem Signal der korrelierten Kanäle entspricht. Nach erfolgreicher Dekorrelation entspricht die Kovarianzmatrix von $S(x)$ der Einheitsmatrix.

Da bisher keinerlei Interpolation, Filterung oder Kanalkombination stattgefunden hat, entspricht das Rauschen nach der Dekorrelation in jedem Kanal additivem weißem Gauß-

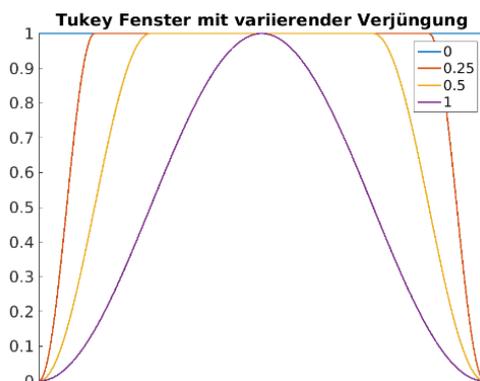


Abbildung 5.3: Verjüngung eines Tukey Fensters. Bei minimaler Verjüngung wird das Tukey Fenster zum Rechteck Fenster und bei maximaler Verjüngung zum Hanning Fenster.

verteiletem Rauschen. Entsprechend können an diesem Punkt die Rauschfilter auf die Daten angewendet werden. Falls das asymmetrische Echo oder die partielle Fourierakquisition genutzt wurde, kann anschließend der k -Raum mit „zero filling“ aufgefüllt werden. Danach wird durch Applikation eines 3D Tukey-Fensters im k -Raum Gibbs Ringing reduziert. Gibbs Ringing tritt an scharfen Kanten im Bildraum auf und äußert sich als wiederholende Darstellung dieser Kante. Es entsteht aufgrund der Trunkation des k -Raums. Dieser Effekt kann durch die Filterung des k -Raums reduziert werden, welche die Randinformation des k -Raums glättet. Dadurch wird allerdings die effektive Auflösung des resultierenden Bildes aufgrund der Verbreiterung der Punktspreizfunktion verschlechtert. Klassischerweise können dafür Lanczos sigma oder Filterung mit einem Hanning-Fenster verwendet werden. Die Verwendung einer Tukey-Fensterfunktion kann die daraus resultierende Unschärfe reduzieren, da die Verjüngung des Tukey-Fensters manipuliert werden kann. Bei maximaler Verjüngung wird das Tukey-Fenster zum Hanning-Fenster, während es bei minimaler Verjüngung zur Rechteck-Funktion wird (Abbildung 5.3). Je größer die Verjüngung ist, desto unschärfer wird das Bild. Allerdings reicht schon eine vergleichsweise geringe Verjüngung des Tukey-Fensters aus, um das Gibbs Artefakt deutlich zu reduzieren (Abbildung 5.4).

Nach der k -Raum-Filterung wird die Phaseninformation der Daten basierend auf einem „total variation“-Ansatz korrigiert [138]. Dies ist notwendig, wenn am Ende der Rekonstruktion komplex-wertige Daten gemittelt werden sollen. Andernfalls kann es aufgrund der unterschiedlichen Phaseninformationen zu Signalinhomogenitäten oder sogar Signalauslöschungen kommen.

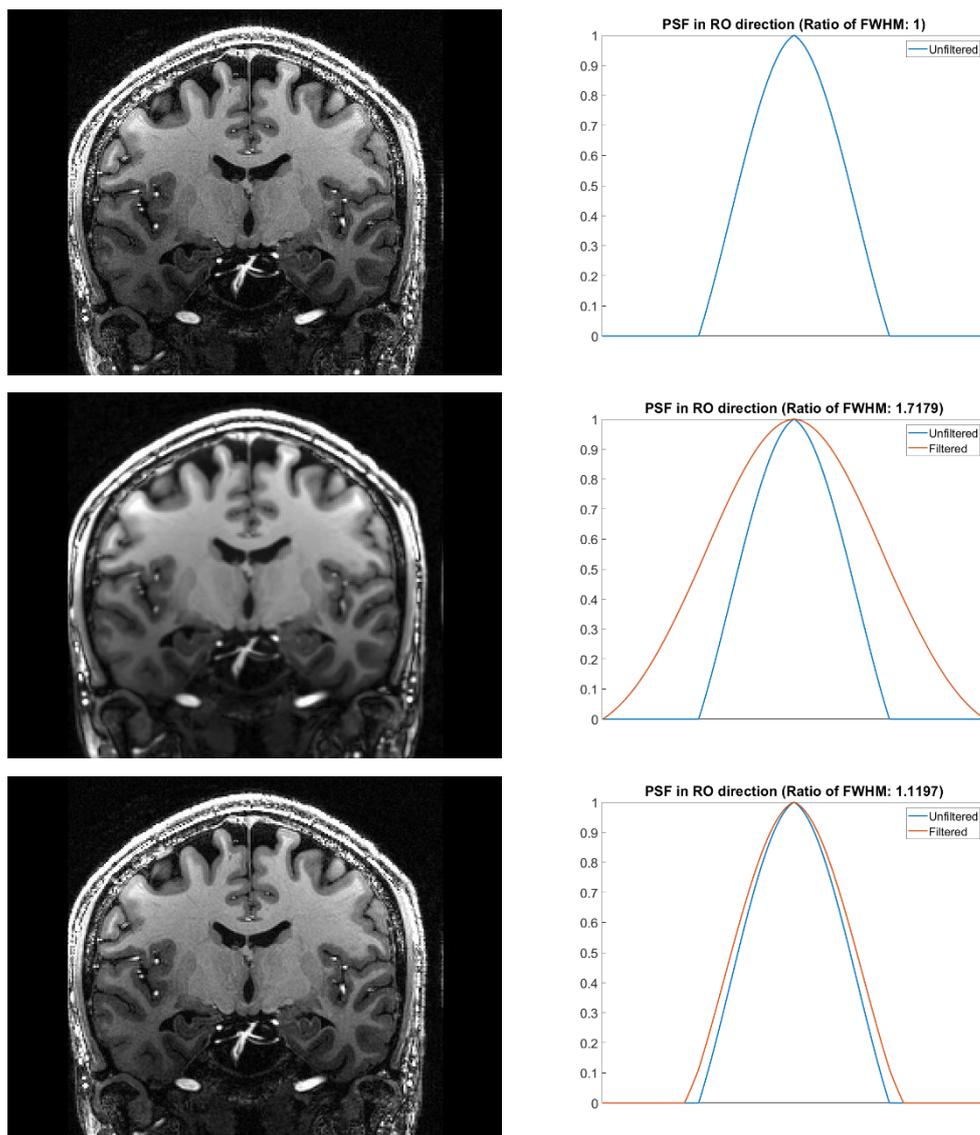


Abbildung 5.4: Tukey Fensterfunktion mit variierender Verjüngung. Oben: Bei minimaler Verjüngung von null wird aus dem Tukey Fenster die Rechteck-Funktion. Mitte: Bei maximaler Verjüngung von eins wird aus dem Tukey Fenster die Hanning-Funktion, wodurch die Punktspreizfunktion sehr stark verbreitert wird und zu einer Verschlechterung der effektiven Auflösung von circa 72 % führt. Unten: Bei einer Verjüngung von 0,2 ist eine deutliche Reduktion des Gibbs Ringing zu erkennen, während sich die Punktspreizfunktion nur um nahezu 12% verbreitert.

Zur Kombination der Kanäle wurden zwei Methoden in der Rekonstruktionspipeline implementiert. Einerseits „(root) sum of squares“ und andererseits „adaptive combine“ [48]. Die Implementierung von „adaptive combine“ basiert auf dem ursprünglichen MATLAB Code von Walsh & Griswold mit den Funktionalitäten entsprechend der Publikation. Dieser Code wurde von Kollegen aus Tübingen und Würzburg um eine Möglichkeit der Spulenkompression mittels Singulärwertzerlegung [139] und um die Berücksichtigung von 3D Blöcken bei der adaptiven Rekonstruktion erweitert. Im Rahmen dieser Dissertation wurde der Code zusätzlich parallelisiert. Dafür werden die Schichten in Chunks aufgeteilt,

welche parallel verarbeitet werden können. Um Randeffekte zu vermeiden werden entsprechend \pm die Hälfte der Blockgröße in Schichtrichtung mehr Schichten je Chunk berücksichtigt. Bei einem 3D-Block der Größe 20×20 und 10 Schichten je Chunk, werden die entsprechenden 5 Schichten vor und nach dem Chunk bei der Bestimmung der Wichtungsfaktoren angehängt – insgesamt besteht damit der Chunk also aus 20 Schichten. Ohne Berücksichtigung der zusätzlichen Schichten reduziert sich die gesamte Prozessierzeit der Kanalkombination durch die Parallelisierung entsprechend der Formel bei der Rekonstruktion:

$$T_{Recon} = \frac{T_{Single}}{2^X} \quad 5.5$$

wobei gilt $2^X \leq N_{Ch}$ mit $X = \lfloor \log_2 N_{CPU} \rfloor$, N_{Ch} der Anzahl an Chunks, N_{CPU} der Anzahl an verwendeten CPUs, $\lfloor \cdot \rfloor$ als der Abrundungsfunktion, T_{Single} der Rekonstruktionszeit ohne Parallelisierung und T_{Recon} der gesamten Rekonstruktionszeit. Mit Berücksichtigung der zusätzlichen Schichten erweitert sich die Formel 5.5 zu:

$$T_{Recon} = \frac{T_{Single}}{2^X} \cdot \frac{N_{Slc} + BS_{Slc}}{N_{Slc}} \quad 5.6$$

Mit N_{Slc} als der Anzahl an Schichten je Chunk und BS_{Slc} der Blockgröße in Schichtrichtung.

Nachdem die Kanäle kombiniert sind, können korrekt orientierte Volumina im NIfTI Format geschrieben werden. Dabei können sowohl Magnituden- als auch Phasenbilder sowie komplex-wertige Daten ausgegeben werden. Die korrekte Orientierung wird aus den Positionsinformationen der Rohdaten bestimmt. Der korrekte Koordinatenursprung konnte daraus allerdings nicht abgeleitet werden, weswegen dieser immer auf das Zentrum des Volumens gesetzt wird. Im Anschluss daran wurden zudem Funktionen zur Inhomogenitätskorrektur und Skull-Stripping mit SPM12 [57] sowie die 3D Verzerrungskorrektur nach Yarach et al. [140] implementiert. Da der Koordinatenursprung derzeit nicht aus den Rohdaten extrahiert wird, ist für die Verzerrungskorrektur jedoch die Verwendung eines DICOM-Referenzdatensatzes erforderlich, aus dem der korrekte Koordinatenursprung ermittelt wird.

Um die Anwendungsfreundlichkeit zu steigern wurden Funktionen implementiert, die basierend auf der zur Verfügung stehenden Hardware die maximale Anzahl an CPUs sowie Anzahl an parallel zu verarbeiteten Schichten und Kanälen automatisch bestimmt. Alle implementierten Optionen können durch „true“ und „false“-Flags aktiviert respektive deaktiviert werden.

5.2 RAUSCHFILTERUNG WÄHREND DER REKONSTRUKTION

Die Rauschfilterung während der Rekonstruktion bietet einen wesentlichen Vorteil gegenüber der Filterung nach der Rekonstruktion. Wie in den Grundlagen beschrieben verändert sich die Statistik des Rauschens je nach Verarbeitung der Daten während der Rekonstruktion. Im Teilgebiet der Computervision wird eine Vielzahl an Algorithmen zur Entrauschung entwickelt, da diese allerdings in der Regel ausschließlich für Gaußverteiltes Rauschen geeignet sind, können sie für gewöhnlich nicht auf MRT Daten angewandt werden, welche oftmals eine Riceverteilung im Rauschen aufweisen [39]. Wenn jedoch die Rauschfilterung je Kanal unmittelbar nach der Transformation des k -Raums vorgenommen wird, folgt das Rauschen der Gaußverteilung. Mit der hier vorgestellten Methode können unmittelbar eine Vielzahl von konventionellen Algorithmen und neuronalen Netzwerken zur Rauschunterdrückung angewandt werden. Obwohl diese Technik hier nur mit strukturellen Daten verwendet wird, ist eine Übertragung auf alle MRT Daten möglich, solange diese Gaußverteiltes Rauschen aufweisen.

DATENAKQUISITION

Zum Testen der Rauschfilterung während der Rekonstruktion wurden Daten eines jungen gesunden männlichen kaukasischen Probanden (Alter: 34 Jahre) aufgenommen. Die Studie wurde von der Ethikkommission der Otto-von-Guericke Universität genehmigt und der Proband gab seine schriftliche Einwilligung sowohl für die Teilnahme an der Studie als auch die Benutzung der Daten.

Die Daten wurden mit einem 7 T Magnetresonanztomographen (Siemens Healthineers, Erlangen, Deutschland) und einer 32-Kanal-Empfangsspule (Nova Medical, Wilmington, Massachusetts, USA) akquiriert. Es wurden insgesamt neun vollständig gesampelte Datensätze mit einer isotropen Auflösung von 700 μm innerhalb einer einzelnen Sitzung aufgenommen. Alle Datensätze wurden mit der MPRAGE Sequenz und TR-FOCI Inversionspuls mit T_1 -Wichtung akquiriert (TR: 2500 ms, TE: 2.55 ms, TI: 1050 ms, BW: 320 Hz/px, Matrixgröße: 320x320x224, TA: 800 s). Bei den ersten vier Datensätzen wurde ein gewöhnlicher Flipwinkel von 5 ° gewählt, während dieser bei den Datensätzen fünf bis acht auf 1 ° reduziert wurde, um künstlich einen Datensatz mit geringem SNR zu generieren. Bei dem neunten Datensatz wurde der Flipwinkel auf 0 ° gesetzt, um einen vollständigen Rauschdatensatz zu erhalten. Alle Bilddaten wurden zudem mit prospektiver Bewegungskorrektur (MT384i, Metria Innovation Inc., Milwaukee, WI, USA) aufgenommen.

DATENVERARBEITUNG

Die Rauschfilterung während der Rekonstruktion findet nach der Dekorrelation und vor der Kombination der Kanäle statt, weswegen das Rauschen in den komplexen Daten Gaußverteilt ist [39]. Als Rauschfilter wurden in diesem Vergleich der BM4D [141] und das DnCNN [142] einbezogen. BM4D ist ein klassischer Rauschfilter und wird seit seiner Entwicklung in nahezu allen Studien, sowohl im Bereich der Computervision als auch in MRT-Studien, bei denen Algorithmen zur Reduzierung von Rauschen verwendet werden, zum Vergleich herangezogen [143]. Das DnCNN liegt als vortrainiertes Netzwerk der „Neural Network Toolbox“ von MATLAB bei. Es wurde mit Graustufenbildern trainiert, welche mit künstlich addiertem Gaußverteiletem Rauschen von variierender Stärke versehen wurden.

BM4D gehört zu der Gruppe der sogenannten „non-local means“-Filtern (NLM), welche von Buades et al. [144] begründet wurden. Viele Methoden beziehen nur lokale Informationen in einer kleinen Nachbarschaft mit ein, weswegen kleine Strukturen als Rauschen eingestuft und entfernt werden. Beispielsweise führt die Applikation eines einfachen Gaußfilters zu einer deutlichen Reduzierung des Rauschens, allerdings werden kleinere Strukturen bis zur Unkenntlichkeit verwischt. Im Gegensatz dazu nutzen NLM Filter die Selbstähnlichkeit des Bildes aus indem nach ähnlichen Blöcken gesucht wird zu dem Block der gerade entrauscht werden soll. Die Intensität des Voxels berechnet sich dabei als gewichtetes Mittel über alle Voxel des Bildes. Dabei werden die Voxel stärker gewichtet, deren Nachbarschaft der Nachbarschaft des zu untersuchenden Voxels mehr gleicht unter Berücksichtigung der Euklidischen Distanz. Seit der Erweiterung um eine dreidimensionale Filterung der gefundenen Blöcke sind diese sogenannten block-matching 3D (BM3D) Filter [145] und ihre Varianten der Stand der Technik. Der große Unterschied zu anderen NLM Filtern liegt darin, dass nicht nur ein eindimensionaler Filter über die Blöcke benutzt wird, sondern eine dreidimensionale unitäre Spärlichkeitstransformation. Diese Transformation wird anschließend mit einem Schwellenwert und Wiener Filter bearbeitet, um die hohen Frequenzen des Rauschens zu entfernen. Nach der inversen Transformation wird der Block durch Wichtung jedes ähnlichen Blocks basierend auf seiner Distanz und Varianz korrigiert. Dieser Filter ist auch im Vergleich zur Rauschkorrektur mittels neuronalen Netzen noch der Stand der Technik. Mit einer Erweiterung für dreidimensionale Daten wurde schließlich der BM4D [141] entwickelt.

Rekonstruktion: Rauschfilterung während der Rekonstruktion

Da die Filter nicht für den Einsatz auf komplexwertigen Bilddaten ausgelegt sind, werden die Daten in ihren Real- und Imaginärteil aufgespalten. Die Algorithmen zur Rauschreduktion werden anschließend separat auf beiden Teilen und je Kanal angewandt. Abschließend wird der Real- und Imaginärteil wieder zu einem komplexwertigen Bild zusammengefügt. Um die Qualität der Rauschfilterung während der Rekonstruktion beurteilen zu können, muss die Bildqualität objektiv gemessen werden. Es gibt sehr viele unterschiedliche Leistungsmetriken, die die Bildqualität widerspiegeln. Zu den meistverwendeten zählen „root mean square error“ (RMSE), „peak signal to noise ratio“ (PSNR) und „structural similarity index metric“ (SSIM) sind. PSNR basiert auf der mittleren quadratischen Abweichung („mean squared error“, MSE) und berechnet sich nach:

$$PSNR = 10 \log_{10} \left(\frac{peakval^2}{MSE} \right) \quad 5.7$$

wobei $peakval$ sich aus dem Datentyp (zum Beispiel 255 für uint8) und MSE nach folgender Gleichung aus dem Bild Y und seiner Referenz X ergibt:

$$MSE = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n (X_i - Y_i)^2 \quad 5.8$$

Der SSIM bestimmt sich folgendermaßen:

$$SSIM(x, y) = [l(x, y)]^\alpha \cdot [c(x, y)]^\beta \cdot [s(x, y)]^\gamma \quad 5.9$$

Mit

$$l(x, y) = \frac{2\mu_x\mu_y + C_1}{\mu_x^2 + \mu_y^2 + C_1}$$

$$c(x, y) = \frac{2\sigma_x\sigma_y + C_2}{\sigma_x^2 + \sigma_y^2 + C_2}$$

$$s(x, y) = \frac{\sigma_{xy} + C_3}{\sigma_x\sigma_y + C_3}$$

wobei μ_x , μ_y , σ_x , σ_y und σ_{xy} die lokalen Mittelwerte, Standardabweichungen und die Kreuzkorrelation darstellen. Damit beschreibt l die Lumineszenz, c den Kontrast und s die Struktur. Mit $\alpha = \beta = \gamma = 1$ und $C_3 = \frac{C_2}{2}$, welches die Standardparameter sind, vereinfacht sich der SSIM zu:

$$SSIM(x, y) = \frac{(2\mu_x\mu_y + C_1)(2\sigma_{xy} + C_2)}{(\mu_x^2 + \mu_y^2 + C_1)(\sigma_x^2 + \sigma_y^2 + C_2)} \quad 5.10$$

Rekonstruktion: Rauschfilterung während der Rekonstruktion

Als Referenz für die Bestimmung des PSNR und SSIM wurden die 700 μm Daten mit hohem SNR rigide zu dem ersten dieser Datensätze co-registriert und das arithmetische Mittel daraus gebildet. Um die Qualität der Rauschfilterung während der Rekonstruktion ermitteln zu können, wird zum Vergleich jeweils das PSNR und SSIM von einem Datensatz mit hohem SNR, einem Datensatz mit niedrigem SNR und vier gemittelten Datensätzen mit niedrigem SNR ohne Rauschfilterung und mit Rauschfilterung nach Rekonstruktion angegeben. Die Rauschfilterung erfolgte entweder mit dem DnCNN oder BM4D, wobei BM4D mit einer manuellen konservativen Einstellung und dem vordefinierten „modified profile“, welches einer starken Filterung entspricht, verwendet wurde. Abbildung 5.5 zeigt die Referenz und die resultierenden Bilddaten nach Rauschfilterung sowie die ermittelten Werte des SSIM und PSNR.

ERGEBNISSE

In allen drei Anwendungen führt BM4D in beiden verwendeten Filterstärken sowohl zu einer Verbesserung des SSIM als auch PSNR. Bei dem einzelnen Datensatz mit hohem SNR (Abbildung 5.5, a-e) wird der SSIM bei der Verwendung des BM4D nach der Rekonstruktion mit der konservativen Einstellung von 0,885 auf 0,898 verbessert (Abbildung 5.5, b), das PSNR von 26,94 auf 27,14. Mit der konservativen Einstellung kann der SSIM um 3,5 Prozentpunkte auf 0,92 und das PSNR um 0,41 dB verbessert werden. Visuell ist eine leichte Reduktion des allgemeinen Rauschens, bei Konservierung von Detailinformationen, zu erkennen (Abbildung 5.5, c). Mit dem „modified profile“ von BM4D steigt der SSIM um 1 Prozentpunkt von 0,885 auf 0,895 (Abbildung 5.5, d) und das PSNR auf 26,76. Visuell ist durch die starke Filterung ein Verlust an Detailinformationen zu erkennen. Das im ursprünglichen Bild vorhandene Rauschen ist deutlich reduziert. Bei der Anwendung des DnCNN auf den Datensatz mit hohem SNR nimmt der SSIM um 1,8 Prozentpunkte ab, das PSNR sinkt um 1,36 auf 25,58 dB (Abbildung 5.5, e). Visuell sind keine deutlichen Unterschiede zur Rauschfilterung mit dem konservativen BM4D zu erkennen – die Rauschfilterung ist ähnlich konservativ, bei Erhaltung von Detailinformationen. Die Ursache für die Reduktion des SSIM muss noch untersucht werden.

Bei dem einzelnen Datensatz mit wenig SNR (Abbildung 5.5, f-j) steigert sich der SSIM bei konservativer Einstellung des BM4D nach der Rekonstruktion von 0,367 um 6,8 Prozentpunkte auf 0,435, während das PSNR von 21,22 um 0,95 dB ansteigt (Abbildung 5.5, g). Mit konservativer Einstellung während der Rekonstruktion steigt der SSIM um 21,1 Pro-

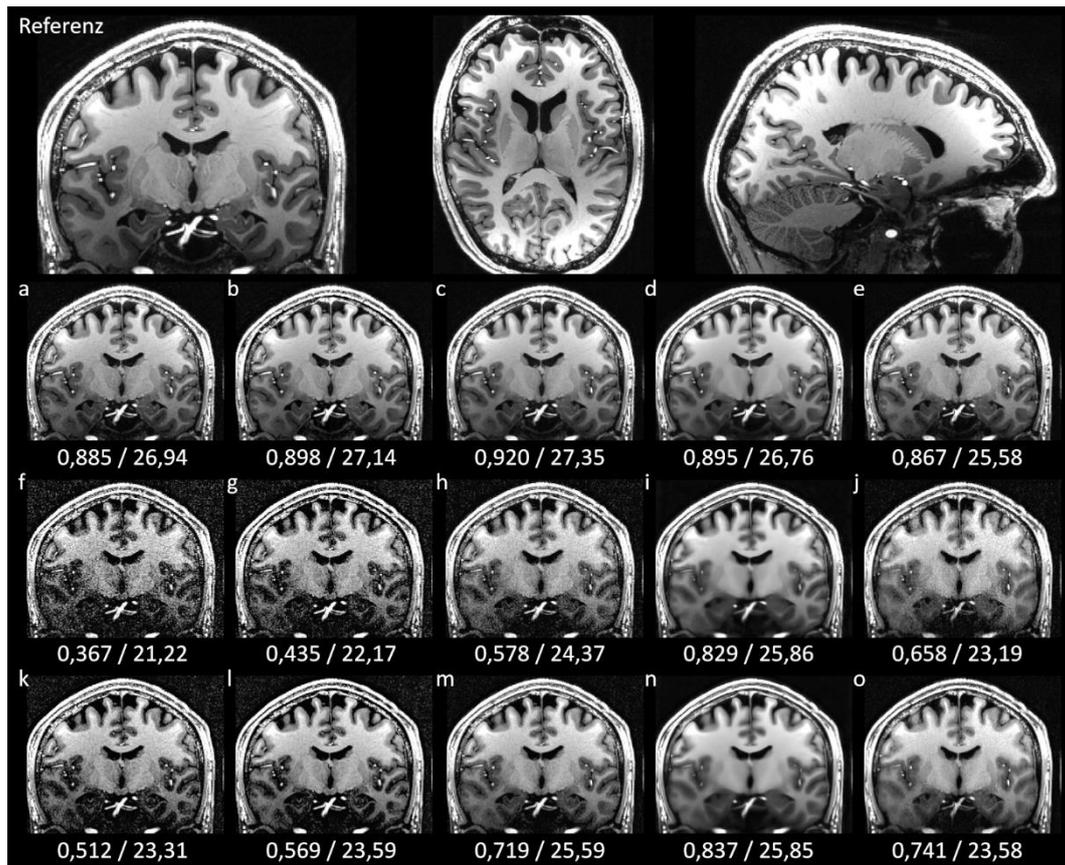


Abbildung 5.5: Rauschfilterung mit Angabe des „Structural Similarity Index Metric“ (SSIM) und „Peak Signal to Noise Ratio“ (PSNR) im Vergleich zur oben gezeigten Referenz. Die Referenz wurde aus vier gemittelten Datensätze mit hohem SNR desselben Probanden gebildet. Die Histogramme der Bilder wurden an das der Referenz angeglichen und die Fensterung ist identisch. a-e) Ein Datensatz mit hohem SNR. f-j) Ein Datensatz mit geringem SNR. k-o) Vier gemittelte Datensätze mit niedrigem SNR. Von links nach rechts: Ohne Rauschfilterung, Rauschfilterung nach Rekonstruktion mit BM4D und konservativer Einstellung, Rauschfilterung während der Rekonstruktion mit BM4D und konservativer Einstellung, Rauschfilterung während der Rekonstruktion mit BM4D und starker Filterung, Rauschfilterung während der Rekonstruktion mit DnCNN.

zentpunkte auf 0,578, das PSNR steigt auf 24,37 (Abbildung 5.5, h). Das Rauschen ist deutlich reduziert, aber weiterhin vorhanden. Detailinformationen, sofern sie aus dem Rauschen heraustreten, wie die Gefäße im unteren Drittel des Bildes, sind dabei weiterhin erhalten. Bei der Rauschfilterung mit dem „modified profile“ steigert sich der SSIM sogar um 46,2 Prozentpunkte auf 0,829. Das PSNR erreicht seinen höchsten Wert bei diesem Datensatz von 25,86 (Abbildung 5.5, i). Das Rauschen ist erheblich reduziert, allerdings sind Detailinformationen deutlich verwischt. Im Vergleich zu Abbildung 5.5, e erscheint die effektive Auflösung reduziert. Bei der Filterung mit DnCNN wird der SSIM auf 0,658 verbessert und das PSNR auf 23,19 dB (Abbildung 5.5, j). Das Rauschen ist im Hintergrund besser als bei konservativer Filterung mit BM4D unterdrückt, allerdings im Vordergrund erscheint die Filterung auf ähnlichem Niveau zu sein. In den Temporallappen ist eine lateral zunehmende Verwischung des Bildes deutlich zu erkennen.

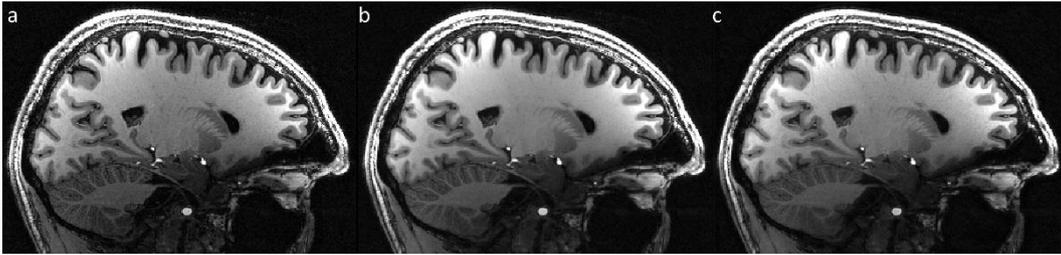


Abbildung 5.6: Visueller Vergleich nach Rauschfilterung während Rekonstruktion von Daten mit hohem SNR. Die Histogramme der Volumina wurden angeglichen und die Fensterung ist identisch. (a) Ohne Filterung. (b) Filterung mit BM4D bei konservativer Einstellung. (c) Filterung mit DnCNN.

Bei der Rauschfilterung des viermal gemittelten Datensatzes mit niedrigem SNR (Abbildung 5.5, k-o) verbessert sich der SSIM bei der konservativen Einstellung des BM4D nach Rekonstruktion von 0,512 auf 0,569 und das PSNR von 23,31 auf 23,59 dB (Abbildung 5.5, l). Bei konservativer Einstellung des BM4D während der Rekonstruktion verbessert sich der SSIM um 20,7 Prozentpunkte auf 0,719 und das PSNR auf 25,59 (Abbildung 5.5, m). Visuell ist das Rauschen leicht reduziert und die Detailinformation scheint erhalten. Mit dem „modified profile“ steigert sich der SSIM auf 0,837 und damit um 32,5 Prozentpunkte, das PSNR steigt auf 25,85 (Abbildung 5.5, n). Wie bei dem einzelnen Datensatz sind auch hier Detailinformationen verloren gegangen, das allgemeine Rauschen ist allerdings deutlich reduziert. DnCNN verbessert den SSIM auf 0,741 bei einem PSNR von 23,58 dB, jedoch zeigt sich auch hier eine Verwischung der Bildinformationen lateral zunehmend im Bereich der Temporallappen (Abbildung 5.5, o). Abgesehen davon ist das Rauschen sichtlich stärker reduziert als bei der Verwendung des konservativen BM4D, bei Erhaltung einiger Details.

Die Bestimmung des PSNR sowie SSIM bei der Rauschfilterung des viermal gemittelten Datensatzes mit hohem Signal zu Rausch Verhältnis kann nicht durchgeführt werden, da der Datensatz zu sich selbst nicht als Referenz geeignet ist. Daher ist in Abbildung 5.6 nur ein visueller Vergleich einer sagittalen Schicht nach Filterung mit DnCNN und konservativer Einstellung des BM4D dargestellt. Subjektiv liefert die Rauschfilterung mit BM4D gute Ergebnisse. Das Rauschen erscheint leicht unterdrückt, während Detailinformationen nicht überfiltert wurden. Allerdings scheint der Kontrast zwischen weißer Substanz und subkortikalen Strukturen leicht reduziert. Im Gegensatz dazu scheint der Verlust an Kontrast bei der Rauschfilterung mit DnCNN nicht vorzuliegen. Das Rauschen ist subjektiv weniger gut unterdrückt im Vergleich zu dem konservativ eingestellten BM4D. Zudem wirkt das Bild etwas verwischt. Dies zeigt sich zum Beispiel darin, dass sich die *Foliae cerebelli* weniger gut differenzieren lassen.

In dieser Studie wurde die Rauschfilterung während der Bildrekonstruktion untersucht und mit der Rauschfilterung nach der Rekonstruktion verglichen. Dafür wurde zunächst eine geeignete Rekonstruktionspipeline entwickelt und neun Datensätze eines einzelnen Probanden akquiriert. Durch die Aufnahme bei einer Feldstärke von 7 T und der Mittelung von vier Datensätzen mit hohem SNR wurde ein Referenzdatensatz zur Validierung der Rauschfilterung während der Rekonstruktion mittels PSNR und SSIM erstellt.

Das hier untersuchte vortrainierte neuronale Netzwerk DnCNN schneidet aufgrund der lateral zunehmenden Unschärfe im Bereich der Temporallappen am schlechtesten ab. Zudem verringert sich quantitativ der SSIM nach Applikation des Netzwerks während der Rekonstruktion im Vergleich zu den Ausgangsdaten bei den Daten mit hohem SNR. Bei den Daten mit niedrigem SNR werden durch die Applikation des neuronalen Netzes höhere Werte des SSIM als bei den Ausgangsdaten erzielt. Allerdings scheinen Kanteninformationen weniger gut erhalten zu bleiben. Vermutlich sind bessere Ergebnisse zu erzielen, wenn das Netz mit MRT Daten und gegebenenfalls in drei Dimensionen anstatt zwei Dimensionen trainiert wird.

PSNR stellt für sich genommen keine ausreichende Metrik zur Beurteilung der Bildqualität dar [146,147], weswegen eine Betrachtung von sowohl PSNR als auch SSIM üblich ist. Allerdings erfordert SSIM einen Referenzdatensatz, welche im Optimalfall rauschfrei sein sollte und selten vorhanden ist. Zudem ist SSIM ebenso umstritten [148]. Dies zeigt sich auch bei der Verwendung der starken Filterung während der Rekonstruktion. Quantitativ werden bei den Daten mit niedrigem SNR zwar die höchsten Werte des SSIM und PSNR erzielt, allerdings sind die Daten deutlich unschärfer. Damit würde der Vorteil von der Anwendung bei einer hochauflösenden Aufnahme – welche vermeintlich am ehesten unter einem geringen SNR leidet – zunichtegemacht. Durch die qualitative Betrachtung der Karten des SSIM könnte eine bessere Analyse der Ergebnisse erfolgen. Damit könnte beispielsweise eruiert werden, weswegen der SSIM nach Applikation des DnCNN bei hohem SNR schlechter ist als bei den ungefilterten nativen Daten. Ein Grund könnten Unterschiede im Rauschen um das Objekt herum, verglichen zwischen Referenz und dem zu untersuchenden Datensatz, sein. Da Unterschiede außerhalb des zu untersuchenden Objektes weniger relevant sind, müssten diese ausgeschlossen werden. Eine einfache Maskierung führt jedoch dazu, dass die Ergebnisse des SSIM unrealistisch hoch ausfallen, da

Rekonstruktion: Rauschfilterung während der Rekonstruktion

es zu einer perfekten Übereinstimmung außerhalb des Kopfes kommt und dies einen signifikanten Anteil des Volumens ausmacht. Eine andere Möglichkeit die Vergleichbarkeit von der Rekonstruktion zu steigern wäre es die Bilddaten in Einheiten des Signal zu Rauschverhältnisses auszudrücken [149].

Im Gegensatz dazu liefert die Anwendung von einer konservativen Filterung während der Rekonstruktion gute Ergebnisse. Mit dieser Methode konnte das beste Ergebnis bei den Daten mit hohem SNR erzielt werden. Dies begründet sich vermutlich darin, dass der Algorithmus insgesamt 64-Mal je Datensatz angewendet wird – also einmal je Datensatz, je Empfangskanal der Spule und sowohl auf den Real- als auch Imaginärteil der Daten. Es ist zu erwarten, dass mit sehr konservativer Parametrisierung bessere Ergebnisse mit einer steigenden Anzahl an Kanälen und Repetitionen zu erzielen sind. Auch wenn quantitativ das Ergebnis bei niedrigem SNR sowohl bei einer Repetition als auch allen vier Mittelungen schlechter als mit DnCNN oder der starken Filterung mit BM4D ist, sind die Bilddaten qualitativ weniger stark verschwommen. Im Vergleich zu der Rauschfilterung nach der Rekonstruktion zeigt sich quantitativ und qualitativ, dass die Rauschfilterung während der Rekonstruktion immer ein besseres Ergebnis erzielt. Eine systematische Untersuchung der Parametrisierung des BM4D kann vermutlich noch bessere Ergebnisse liefern. Zudem ist vermutlich die Bildung des arithmetischen Mittels oder Medians nicht die beste Kombinationsmöglichkeit der unterschiedlichen Repetitionen.

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass die Datenqualität durch die Rauschfilterung während der Rekonstruktion qualitativ sowie quantitativ deutlich verbessert werden. Qualitativ sind ähnlich gute Ergebnisse zwischen der kommerziellen Rekonstruktion und der hier aufgebauten Offline-Rekonstruktion erzielt worden. Allerdings liefert die eigens aufgebaute Rekonstruktionspipeline eine größere Kontrolle über die Rekonstruktion beispielsweise durch die Parametrisierung von k-Raum Filtern und der Kanalkombination und bietet zudem die Möglichkeit der Ausgabe von komplex-wertigen Daten.

6 INHOMOGENITÄTSKORREKTUR

Die Inhomogenität der Intensität beeinflusst sowohl die qualitative als auch quantitative Analyse von MRT-Daten und sie nimmt mit höheren Feldstärken zu. Deswegen ist die Inhomogenitätskorrektur ein essentieller Vorverarbeitungsschritt bei der Verwendung von Ultrahochfeld-MRT Daten. In diesem Kapitel werden verschiedene Software-basierte Methoden der Inhomogenitätskorrektur sowie eine Bild-basierte Methode systematisch untersucht. Betrachtet wurden dafür die weitverbreiteten Algorithmen „nonparametric nonuniform intensity normalization“ (N3) [58], dessen Weiterentwicklung N4 [59], sowie SPMs Inhomogenitätskorrektur „unified segmentation“ [56]. Darüber hinaus wurde die Bild-basierte Korrekturmethode nach van Moortele et al. [53] verwendet und anschließend ebenfalls mit den Software-basierten Methoden zusätzlich korrigiert.

DATENAKQUISITION

Um die unterschiedlichen Korrekturmethoden miteinander vergleichen zu können wurden Bilddaten eines jungen gesunden männlichen kaukasischen Probanden (33 Jahre) ohne bekannte neurologische Erkrankungen aufgenommen. Die Studie wurde von der Ethikkommission der Otto-von-Guericke Universität genehmigt und der Proband gab seine schriftliche Einwilligung sowohl für die Teilnahme an der Studie als auch die Benutzung der Daten. Die Daten wurden mit einem 7 T Magnetresonanztomographen (Siemens Healthineers, Erlangen) und einer 32-Kanal-Empfangsspule (Nova Medical, Wilmington,

Tabelle 6.1: Verwendete Sequenzen und deren Parameter. (*) Das GRE wurde mit der MPRAGE-Sequenz, ohne Inversionspuls, aber mit GRAPPA 2 Beschleunigung akquiriert.

	Voxelgröße	TR	TE	TI	FA	BW	Zeit
	[mm]	[ms]	[ms]	[ms]	[°]	[Hz/px]	[m:s]
MPRAGE	0,7	2500	3,08	1050	5	130	13:20
TR-FOCI	0,7	2500	3,06	1050	5	130	13:20
GRE	0,7	2020	3,08	-	5	130	5:54*
MP2RAGE	0,7	4750	2,77	1050 / 2900	5 / 3	150	25:20

Massachusetts, USA) akquiriert. Um sowohl Software- als auch Bild-basierte Korrekturverfahren nutzen zu können wurden in einer einzigen Sitzung verschiedene Bilddaten des Probanden aufgenommen; eine T₁-gewichtete sowie PD-gewichtete MPRAGE, eine T₁-gewichtete MPRAGE mit TR-FOCI Inversionspuls [133] sowie eine MP2RAGE [150], welche als Referenzmethode dient. Die isotrope Auflösung aller Datensätze beträgt 700 µm und die TI wurde identisch für alle Akquisitionen gewählt (Tabelle 6.1). Mit Ausnahme der MP2RAGE wurden zudem alle Bilddaten mit prospektiver Bewegungskorrektur (MT384i, Metria Innovation Inc., Milwaukee, WI, USA) aufgenommen. Bei der MP2RAGE stand während der Ausfertigung dieser Arbeit kein Quellcode zur Verfügung, weswegen nicht die notwendigen Änderungen an der Sequenz für die prospektive Bewegungskorrektur vorgenommen werden konnten. Um dennoch mögliche Bewegungsartefakte weitestgehend bei der Akquisition zu reduzieren, wurde der MP2RAGE-Datensatz als erstes in der Sitzung aufgenommen. Darüber hinaus wurde der Proband mit Kissen in der Kopfspule fixiert, um die Amplitude der Bewegungen zu reduzieren. Die dabei verwendeten Schaumkissen machen die Fixierung einigermaßen bequem und schränken dennoch die Bewegungen deutlich ein.

DATENVERARBEITUNG

Zur Verarbeitung und Auswertung mit den unterschiedlichen Algorithmen wurden Bash-beziehungsweise MATLAB-Skripte geschrieben, welche die systematische Verarbeitung mit variierenden Parametern ermöglichen. Beim N3-Algorithmus wurde die Distanz (50, 25 und 15) und FWHM (0,2, 0,15 und 0,1) systematisch variiert. Bei jeder Parameterkombination wurde eine Maske des Gehirns verwendet, um bessere Ergebnisse zu erzielen [151]. Darüber hinaus wurden zwei komplette Durchgänge durchgeführt mit einem Downsampling-Faktor von 4 und sowohl die maximale Anzahl an Iterationen auf 10.000 als auch der Schwellenwert der Konvergenz auf 0,0001 gesetzt. Im Falle des N4-Algorithmus wurden ebenfalls die Distanz (200, 160, 120 und 80) sowie FWHM (0,2, 0,15, 0,1 und

0,05) systematisch variiert und eine Maske des Gehirns verwendet. Der Schwellenwert der Konvergenz wurde auf 0,0001 gesetzt, der Downsampling-Faktor auf 2 und die maximale Anzahl an Iterationen auf 500x500x500x500, wobei bei jedem Durchgang die Distanz halbiert wird – bei einem Startwert von 200 entsprechend 100, 50 und 25 in den darauffolgenden Durchgängen. Im „unified segmentation“-Algorithmus wurde der Downsampling-Faktor ebenfalls auf 2 gesetzt und die FWHM (60, 30, 20 und 15) sowie Regularisierung (0,1, 0,01, 0,001 und 0,0001) systematisch variiert.

Um daraus die beste Parameterkombination und das beste Korrekturverfahren für diese Daten zu ermitteln, wurde von allen korrigierten Datensätzen der Koeffizient der Variation von der Intensität in verschiedenen Geweben bestimmt [152].

$$CV_G = \frac{\sigma_G}{\mu_G} \quad 6.1$$

Wobei CV für den Koeffizienten der Variation steht, welcher aus dem Verhältnis aus Standardabweichung σ und Mittelwert μ gebildet wird. G steht für das jeweilige Gewebe. Mit dem Koeffizienten der Variation kann auch der Kontrast zwischen zwei Geweben berücksichtigt werden, damit dieser nach der Korrektur auch erhalten bleibt. Bei der gemeinsamen Variation bestimmt sich der CV folgendermaßen:

$$CV_J = \frac{\sigma_{G1} + \sigma_{G2}}{|\mu_{G1} - \mu_{G2}|} \quad 6.2$$

Wobei G1 und G2 für den jeweiligen Gewebetyp steht. Um bei allen zu untersuchenden Methoden die gleichen Gewebe zu untersuchen, wurde mit FreeSurfer von dem MPRAGE Datensatz eine Segmentierung erstellt. Aus dieser Segmentierung wurden binäre Masken für die weiße und graue Substanz sowie dem *Putamen* erstellt. Anschließend wurden die äußeren zwei Voxel mit einem morphologischen Operator entfernt, um Partialvolumeneffekte auszuschließen. Der gemeinsame Koeffizient der Variation wurde zwischen weißer und grauer Substanz sowie weißer Substanz und dem *Putamen* bestimmt. An dieser Stelle werden daher ausschließlich die jeweils besten Ergebnisse jedes einzelnen Verfahrens weiter betrachtet. Das Endergebnis ergibt sich aus der Mittelung und Extraktion des geringsten gemeinsamen Koeffizienten der Variation zwischen weißer und grauer Substanz sowie weißer Substanz und *Putamen*.

ERGEBNISSE

Qualitativ kann mit allen Methoden die Inhomogenität deutlich korrigiert werden (Abbildung 6.1). Die Parameter die für jeden Algorithmus zu dem geringsten gemeinsamen Koeffizienten der Variation geführt haben sind in Tabelle 6.2 angegeben. Der insgesamt geringste gemeinsame Koeffizient der Variation zwischen weißer und grauer Substanz wurde durch Bild-basierte Korrektur des MP2RAGE Datensatzes mit dem Gradienten-echo und anschließender Software-basierter Korrektur mittels SPM erzielt. Im Vergleich zu der ausschließlich Bild-basierten Korrektur konnte der gemeinsame Koeffizient der Variation durch die zusätzliche Korrektur mit SPM von 0,54 auf 0,42 und somit um 22,2 % reduziert werden. Im Vergleich zu dem unkorrigierten MP2RAGE Datensatz konnte der Koeffizient sogar um 72,9 % von 1,55 auf 0,42 reduziert werden. Im Vergleich dazu beträgt der gemeinsame Koeffizient der Variation zwischen grauen und weißer Substanz des MP2RAGE Datensatzes 0,55 und ist damit höher als alle anderen gezeigten Methoden.

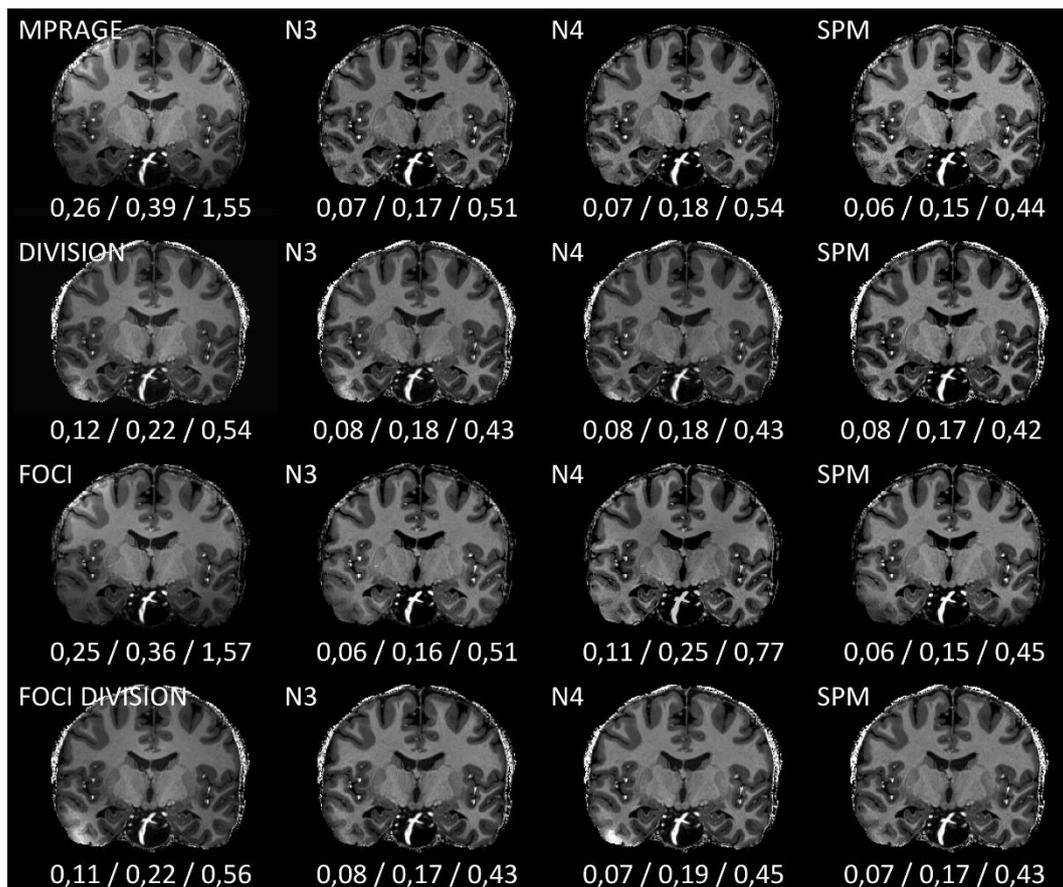


Abbildung 6.1: Coronale Ansicht vor und nach Inhomogenitätskorrektur mit unterschiedlichen Algorithmen sowie Sequenzen. Die Reihen zeigen die jeweilige Sequenz. In der linken Spalte sind die unkorrigierten Bilder dargestellt. Die anderen Spalten zeigen die Parameterkombination des jeweiligen Algorithmus mit dem geringsten gemeinsamen Koeffizienten der Variation zwischen weißer und grauer Substanz. Aufgrund unterschiedlicher Dynamikbereiche und manueller Fensterung ergeben sich leicht unterschiedliche Darstellungen. Die angegebenen Zahlenwerte repräsentieren von links nach rechts den Koeffizienten der Variation der weißen Substanz, der grauen Substanz sowie den gemeinsamen Koeffizienten der Variation dieser beiden Gewebearten.

Tabelle 6.2: Parametrisierung der retrospektiven Korrekturverfahren für den geringsten gemeinsamen Koeffizienten der Variation zwischen weißer und grauer Substanz.

	N3		N4		SPM	
MPRAGE	FWHM	0,1	FWHM	0,15	FWHM	30
	Distanz	15	Distanz	160	Regularisierung	0,001
DIV	FWHM	0,15	FWHM	0,15	FWHM	15
	Distanz	50	Distanz	120	Regularisierung	0,1
FOCI	FWHM	0,1	FWHM	0,15	FWHM	30
	Distanz	15	Distanz	160	Regularisierung	0,001
FOCI+DIV	FWHM	0,15	FWHM	0,1	FWHM	15
	Distanz	25	Distanz	120	Regularisierung	0,1

Tabelle 6.3: Parametrisierung der Korrekturverfahren für optimale Ergebnisse bei Betrachtung des gemeinsamen Koeffizienten der Variation zwischen weißer Substanz und dem Putamen.

	N3		N4		SPM	
MPRAGE	FWHM	0,2	FWHM	0,15	FWHM	30
	Distanz	50	Distanz	160	Regularisierung	0,001
DIV	FWHM	0,2	FWHM	0,2	FWHM	60
	Distanz	25	Distanz	160	Regularisierung	0,001
FOCI	FWHM	0,2	FWHM	0,15	FWHM	30
	Distanz	50	Distanz	160	Regularisierung	0,001
FOCI+DIV	FWHM	0,2	FWHM	0,2	FWHM	30
	Distanz	15	Distanz	160	Regularisierung	0,001

In diesem Fall werden aber subkortikale Strukturen gegebenenfalls überkorrigiert [153], weswegen neben dem genannten Koeffizienten auch der gemeinsame Koeffizient zwischen weißer Substanz und *Putamen* bestimmt wurde. Abbildung 6.2 zeigt die Ergebnisse des geringsten des Koeffizienten der Variation des *Putamen* und dem gemeinsamen Koeffizienten der Variation zwischen dem *Putamen* und der weißen Substanz nach Korrektur mit N3, N4 und SPM sowie MP2RAGE als Referenz. Die dazugehörigen Parameter für den geringsten Koeffizient der Variation der jeweiligen Algorithmen finden sich in Tabelle 6.3. Der insgesamt geringste Koeffizient wurde durch Bild-basierte Korrektur des MPRAGE Datensatzes mit einem Gradientenecho und anschließender algorithmischer Korrektur mittels N3 erzielt. Im Vergleich zu dem unkorrigierten MPRAGE Datensatz konnte der Koeffizient um 42,6 % reduziert werden und im Vergleich zu dem ausschließlich Bild-basiert korrigierten MPRAGE Datensatz um 23,4 %. Der gemeinsame Koeffizient der Variation zwischen weißer Substanz und Putamen der MP2RAGE beträgt 0,87 und damit circa 53 % mehr als nach Division des MPRAGE durch das GRE und Korrektur mit N3. Im Vergleich

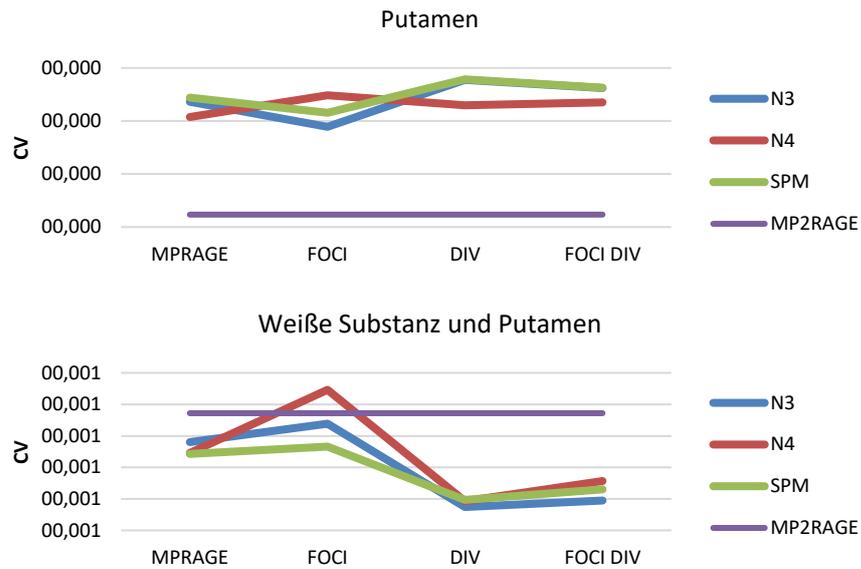


Abbildung 6.2: Graphische Darstellung des Koeffizienten der Variation des Putamen und der gemeinsame Koeffizient der Variation des Putamen und der weißen Substanz basierend auf Daten einer MPRAGE-Sequenz mit und ohne TR-FOCI Inversionspuls und Divisionsbildern dieser MPRAGE-Sequenzen mittels eines Gradientenechos. Die Algorithmus-basierte Korrektur wurde mit SPM (grün), N3 (blau) und N4 (rot) durchgeführt. Als Referenz dient eine MP2RAGE (violett).

mit dem Datensatz mit niedrigstem gemeinsamen Koeffizienten zwischen weißer und grauer Substanz ebenfalls nach Division des MPRAGE durch das GRE und Korrektur mit N3 (Abbildung 6.1) verbessert sich hier der gemeinsame Koeffizient von 0,63 auf 0,57 und damit um knapp 10 %.

Um einen Kompromiss aus beiden vorhergegangenen Ergebnissen zu erhalten wurde aus dem arithmetischen Mittel der gemeinsamen Koeffizienten der Variation zwischen weißer und grauer Substanz sowie weißer Substanz und *Putamen* für jeden Algorithmus gebildet. Die daraus resultierende Parametrisierung ist für jeden Algorithmus in Tabelle 6.4 aufgelistet und stellen eine Empfehlung zur Einstellung des jeweiligen Algorithmus dar. In Abbildung 6.3 ist das hereingezoomte Bild der subkortikalen Strukturen mit dem geringen gemeinsamen Koeffizienten zwischen weißer und grauer Substanz sowie zwischen weißer Substanz und *Putamen* dargestellt.

Tabelle 6.4: Empfehlungen für die Parametrisierung verschiedener Algorithmen zur Inhomogenitätskorrektur basierend auf Ergebnissen des gemittelten gemeinsamen Koeffizienten der Variation zwischen weißer und grauer Substanz sowie weißer Substanz und *Putamen*.

Algorithmus	Empfohlene Parameter			
N3	FWHM	0,2	Distanz	50 mm
N4	FWHM	0,15	Distanz	160 mm
SPM	FWHM	30	Regularisierung	0,001

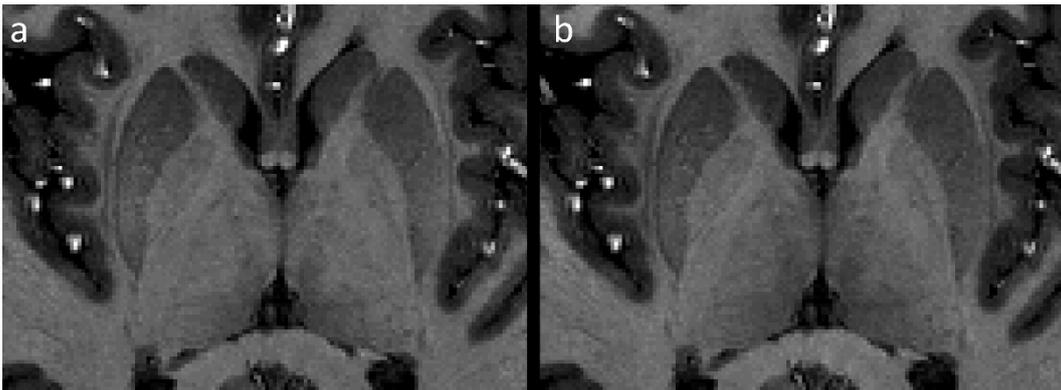


Abbildung 6.3: Hereingezoomte Bilder der subkortikalen Strukturen nach Inhomogenitätskorrektur. (a) Ausschnitt der subkortikalen Strukturen mit dem geringsten gemeinsamen Koeffizienten der Variation zwischen weißer und grauer Substanz, (b) zwischen weißer Substanz und Putamen. Die Überkorrektur der Intensität ist im posterioren Anteil des Putamen in (a) deutlich zu erkennen, wodurch sich auch das Pallidum sowie der Thalamus erheblich schlechter von der weißen Substanz abgrenzt.

DISKUSSION

In dieser Studie wurde der Koeffizient der Variation dazu benutzt die Inhomogenitätskorrektur von 7 T MRT Daten einer T_1 -gewichteten MPRAGE Sequenz mit und ohne TR-FOCI Inversionspuls mittels unterschiedlichen Methoden zu quantifizieren. Der gemeinsame Koeffizient der Variation eignet sich dazu den Kontrast zwischen zwei Geweben zu berücksichtigen. Ein geringerer Wert verspricht eine geringe Variation der Intensität innerhalb der Gewebe während sich diese gut voneinander separieren lassen. Dies begünstigt die weitere Bildverarbeitung, beispielsweise bei der Segmentierung. In dieser Studie wurde neben der Bild-basierten Korrektur durch Division mit einem Gradientenecho mit dem N3-, N4- sowie „unified segmentation“-Algorithmus die gängigsten Software-basierten Verfahren untersucht. Die Parametrisierung wurde systematisch variiert, um für diesen Datensatz eine optimale Parameterkombination zu finden. Dabei wurden, wie zu erwarten, deutlich andere Parameter für Daten eines 7 Tesla MRTs im Vergleich zu den Standardeinstellungen gefunden. Die Parametrisierung setzt sich dabei entsprechend von vorherigen Ergebnissen basierend auf 3 T Daten im Vergleich zu 1,5 T Daten sinnvoll fort. Visuell sind Unterschiede in den Ergebnissen zwischen den verschiedenen untersuchten Methoden im Bereich der Temporallappen zu erkennen, welche von dem Koeffizienten der Variation nicht ausreichend abgedeckt werden. Hier würde eine ROI basierte Bestimmung des Koeffizienten der Variation von Vorteil sein, um lokale Inhomogenitäten und deren Korrektur besser abbilden zu können.

Ein möglicher Nachteil der Quantifizierung mittels Koeffizient der Variation ist seine Anfälligkeit gegenüber Rauschen [154]. Daher wurden die Daten dieser Studie mit der geringstmöglichen Bandbreite von 130 Hz je Pixel aufgenommen, wodurch das Signal-zu-Rausch Verhältnis maximiert wurde. Darüber hinaus wird bei den Divisionsbildern der bild-basierten Verfahren das Rauschen des GRE in das MPRAGE propagiert, weswegen das Rauschen zunimmt. Dies könnte ein Grund sein, weswegen der Koeffizient der Variation der weißen beziehungsweise grauen Substanz bei den Divisionsbildern jeweils über den Ergebnissen der MPRAGE beziehungsweise TR-FOCI Daten liegt. Durch die Division wird jedoch auch der Kontrast zwischen grauer und weißer Substanz verbessert [53], weswegen wiederum der gemeinsame Koeffizient der Variation bei den Divisionsbildern besser ist als bei denen ohne bild-basierte Korrektur. Eine Ausnahme dieser Beobachtung ist der TR-FOCI Datensatz korrigiert mit N4. Hier scheint die Parameterkombination des Algorithmus keine zufriedenstellende Korrektur erzielt zu haben, weswegen die Werte des Koeffizienten der Variation der weißen und grauen Substanz über denen des zusätzlich bild-basiert korrigierten Datensatzes liegen. Es ist allerdings anzumerken, dass bei der Verarbeitung der TR-FOCI Daten mit dem N4-Algorithmus offenbar ein Problem aufgetreten ist. Schon nach wenigen Iterationen wurde Konvergenz erreicht, weswegen die Inhomogenitätskorrektur beendet wurde. Allerdings ist qualitativ und quantitativ deutlich zu erkennen, dass die Inhomogenität nicht ausreichend korrigiert wurde. Weswegen dieses Problem aufgetreten ist, konnte bisher nicht abschließen geklärt werden, scheint aber im Zusammenhang mit der Konvertierung zu stehen. Zur bestmöglichen Vergleichbarkeit wurden allerdings alle Datensätze exakt gleich vorbereitet und eine Reprozessierung aller Daten hätte einige Wochen mehr Zeit in Anspruch genommen.

Ganzetti et al. [152] haben die Parameter des N3 Algorithmus untersucht. Dabei wurde „distance“ als wichtiger Parameter identifiziert. Die Autoren beschreiben, dass mit höherer Feldstärke die Frequenzmodulation des Biasfeldes zunimmt. Entsprechend fanden sie heraus, dass eine Reduktion der Distanz zwischen Knoten eines Splines statistisch signifikant bessere Ergebnisse lieferte. Zudem werden bessere Ergebnisse erzielt, wenn eine Hirnmaske bei der Intensitätskorrektur verwendet wird. In [155] wurde eine Distanz von 30 bis 50 mm als optimal bei 3 T Daten identifiziert. Entsprechend sollte bei Daten, welche bei 7 T akquiriert wurden, die Distanz weiter reduziert werden. Da N4 auf N3 basiert, kann davon ausgegangen werden, dass der Distanzparameter entsprechende Auswirkungen bei der Verarbeitung hat. Diese Annahme hat sich in dieser Studie als korrekt erwiesen.

Bei „unified segmentation“ sind die wichtigsten Parameter FWHM und die Regularisierung. Wenn sich das Biasfeld aus niedrigen räumlichen Frequenzen zusammensetzt muss ein breites FWHM gewählt werden, wenn es hingegen hohe Frequenzen beinhaltet, muss es entsprechend schmal gewählt werden. Wenn die Daten stark durch das Biasfeld korumpiert sind sollte die Regularisierung leichter gewählt werden, um dem Modell eine größere Flexibilität zu gewähren. Vovk et al. [153] beschreiben zudem, dass eine Überfilterung der subkortikalen Strukturen bei kleineren Werten der FWHM stattfindet, was allerdings ausschließlich qualitativ wiedergegeben wurde. Die Überfilterung der subkortikalen Strukturen wurde in dieser Dissertation ebenfalls quantitativ untersucht und ein Kompromiss aus bester Korrektur der weißen und grauen Substanz sowie weißer Substanz und Putamen, stellvertretend für alle subkortikalen Strukturen, gefunden (Tabelle 6.4).

Da nur Daten von einem Probanden und einem Scanner vorliegen, kann keine Aussage über die Generalisierung der Ergebnisse getroffen werden. Bisher erzielten die Parameterkombinationen allerdings auch in anderen Studien gute Ergebnisse, bei denen sie verwendet wurden. Aufgrund von Gewebe-induzierten Inhomogenitäten bei hohen Feldstärken werden allerdings vermutlich optimale Ergebnisse immer nur dann erzielt, wenn die Parameter für einen bestimmten Probanden und darüber hinaus auch für die jeweilige Hardware angepasst werden. Allgemein sollte mit den Parametern immer ein gutes – zumindest besser als unkorrigiertes Ergebnis – erreicht werden. Das Optimum wird nur durch Anpassung an die jeweiligen Gegebenheiten ermöglicht. Diese Studie, basierend auf den vorherigen Arbeiten von Vovk [153], Ganzetti [152] und Uwano [156], erlaubt es allerdings jedem diese selbst zu machen. Wenn ausreichend viele Ergebnisse von anderen Standardorten gesammelt werden könnten, könnte womöglich ein generalisiertes Ergebnis erzielt werden.

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass eine Algorithmus-basierte Inhomogenitätskorrektur von 7 T MPRAGE Datensätzen sehr gute Ergebnisse liefert, wobei je nach weiterer Verarbeitung auf die entsprechende Parametrisierung der Algorithmen zu achten ist. Für ein Maximum an Homogenität bei der Intensitätsverteilung ist eine Kombination aus Bild- und Software-basierter Korrektur erforderlich. Auch hier empfiehlt sich ein Kompromiss bei der Parametrisierung, um eine Überfilterung von subkortikalen Strukturen zu vermeiden. Falls keine quantitativen T_1 -Werte benötigt werden, könnte gegebenenfalls auch ein niedrigaufgelöstes Gradientenecho zur Korrektur der Inhomogenität verwendet werden, um somit den Nachteil der deutlich verlängerten Akquisitionszeit auszugleichen.

Da sich bei der Division der Bild-basierten Methoden Rauschen aus beiden Datensätzen fortpflanzt könnte dies auch eine sinnvolle Methode bei sehr hochaufgelösten Daten mit ansonsten niedrigem SNR sein. Dies gilt es allerdings noch zu überprüfen.

Trotz aller Korrekturverfahren ist es bei 7 T MPRAGE Daten weiterhin schwierig den Temporallappen reproduzierbar und gut zu segmentieren. Dies funktioniert bei MP2RAGE durch deren verbesserte Kombinationsmethode des MPRAGE und GRE erheblich besser. Die Korrektur des MP2RAGE mittels einer B_1^+ -Karte verbessert noch einmal deutlich die Ergebnisse bei 7 T [52]. Einige andere Hochfeld-MRT Standorte verwenden bei allen strukturellen Messungen standardmäßig dielektrische Pads [129] zur Steigerung der Homogenität in den Temporallappen. Zu der Akquisition von MP2RAGE Daten wäre es womöglich eine Alternative MPRAGE Daten mit dielektrischen Pads aufzunehmen und retrospektiv mit Software-basierten Verfahren zu korrigieren, um Zeit bei der Akquisition zu sparen. Dies sollte jedoch ebenfalls noch im Detail überprüft werden. Die ermittelten Werte des gemeinsamen Koeffizienten der Variation zeigen nach Software-basierter Korrektur mit allen drei Methoden immer bessere Ergebnisse als bei dem nativen MP2RAGE.

7 RETROSPEKTIVE MITTELUNG

In diesem Kapitel wird eine Methode zur retrospektiven Mittelung von Bilddaten desselben Probanden basierend auf einem iterativen Registrierungsansatz vorgestellt. Dabei werden nicht nur wie üblich nur die Magnitudenbilder gemittelt, sondern auch die komplexen Bilddaten. Damit wird eine Möglichkeit vorgestellt retrospektiv die Daten aus unterschiedlichen Sitzungen so zu mitteln als ob sie innerhalb einer Sitzung aufgenommen worden wären. Darüber hinaus wird untersucht, ob starkes Rauschen in den Bilddaten die Registrierungsergebnisse negativ beeinflusst.

Das Signal zu Rausch Verhältnis ist eine wichtige Größe, um die Qualität eines Bildes zu beschreiben. Durch Anpassungen der Sequenzparameter kann das SNR beeinflusst werden und ist proportional zu

$$SNR \propto B_0^{1,65} \frac{FoV_x \cdot FoV_y \cdot FoV_z}{N_x \cdot N_y \cdot N_z} \sqrt{\frac{N_{Acq}}{BW}} \quad 7.1$$

Mit B_0 der magnetischen Flussdichte, $FoV_{x,y,z}$ dem Field of View in x,y sowie z-Richtung, $N_{x,y,z}$ der Anzahl an Frequenz- beziehungsweise Phasenkodierschritten, N_{Acq} der Anzahl an Akquisitionen und BW als der Bandbreite des Empfängers. Bei einem konstantem Field of View und einer Auflösung von 250 μm reduziert sich somit das SNR um das 64-Fache im Vergleich zu einer Messung mit einer isotropen Voxelgröße von 1 mm. Sowohl durch die Akquisition von zwei Datensätzen als auch einer Reduktion der Bandbreite um die

Hälfte erhöht sich das relative SNR um etwa 40 %. Mit einer Verdopplung der Anzahl an Akquisitionen verdoppelt sich jedoch auch die gesamte Akquisitionszeit. Eine Veränderung der Bandbreite hat nicht nur Auswirkungen auf das Signal-zu-Rausch Verhältnis, sondern beeinflusst zudem die chemische Verschiebung, verstärkt Suszeptibilitätsartefakte und verlängert den Echoabstand. Die chemische Verschiebung ist bei Messungen des Gehirns von Relevanz, da es zu einer Verschiebung des Fettsignals nahe oder in den Kortex kommen kann und somit die Segmentierung und in Folge dessen Quantifizierung erschwert bis vollständig korrumpiert.

Unter Berücksichtigung der Bildgebungsparameter bei der Aufnahme der höchst aufgelösten Daten des menschlichen Gehirns *in vivo* (Kapitel 4) ergibt sich folgendes relatives SNR. Mit einer nominellen isotropen Auflösung von 250 μm beträgt das SNR im Vergleich zu einer Messung mit 1 mm gerade einmal circa 1,6 % bei gleicher Feldstärke und gleichem Field of View. Wenn die vergleichsweise hohe Bandbreite von 440 Hz/px zudem berücksichtigt wird, welche üblicherweise bei 1 mm Daten auf 200 Hz/px bei einer Feldstärke von 1,5 T eingestellt wird, reduziert sich das relative SNR insgesamt auf etwa 1 %. Da das SNR supralinear mit der Feldstärke skaliert [30], beträgt das relative SNR einer Messung von 250 μm Daten bei 7 T mit einer Bandbreite von 440 Hz/px im Vergleich zu einer 1 mm Messung bei 3 T mit einer Bandbreite von 200 Hz/px knapp 4,3 %. Im Vergleich zu einer Messung bei 1,5 T beträgt es circa 13,5 %. Aufgrund des sehr geringen Signal zu Rausch Verhältnisses eines einzelnen Volumens, wurden insgesamt acht Datensätze aufgenommen. Um die Signale aller Datensätze zu mitteln, müssen sie zunächst in die gleiche Position überführt werden, in einem Prozess der als Registrierung bezeichnet wird. Dies ist notwendig aufgrund von leicht unterschiedlichen Positionen im Scanner und biologischen Effekten zwischen den einzelnen Sitzungen. Wenn davon ausgegangen wird, dass diese Registrierung perfekt ist, wird das SNR bei einer Mittelung von acht Datensätzen aufgrund der hohen Auflösung und Bandbreite im Vergleich zu einer Messung mit 1 mm bei 3 T rund 12,1 % und im Vergleich zu 1,5 T 38,1 % betragen. Dieser Umstand macht deutlich, dass die Akquisition von ultrahoch aufgelösten Daten derzeit nur bei sehr hohen Feldstärken sinnvoll ist.

7.1 ITERATIVES REGISTRIERUNGSVERFAHREN

Daten die in einer einzelnen Sitzung aufgenommen wurden, können mittels einer rigiden Registrierung – üblicherweise als Co-Registrierung bezeichnet – zueinander registriert und

anschließend gemittelt werden, da innerhalb einer Sitzung keine strukturellen Veränderungen des Gehirns zu erwarten sind. Dadurch, dass die in Kapitel 4 aufgenommenen Datensätze allerdings über einen gesamten Zeitraum von drei Monaten akquiriert wurden, ist dieser Ansatz nicht mehr praktikabel, weil sich die Morphologie des Gehirns in dieser Zeitspanne geändert haben kann. Orthologische Veränderungen treten beispielsweise aufgrund der Tageszeit [157] oder der Hydratation [158] auf, weswegen die Form des Gehirns zwischen zwei Messungen leicht voneinander abweichen kann. Technisch bedingte Unterschiede können beispielsweise durch verschiedene Positionen des Kopfes im Scanner auftreten, wodurch es zu unterschiedlichen räumlichen Verzerrungen kommt [159]. Wenn das arithmetische Mittel der Daten nach einer ausschließlich rigiden Registrierung bestimmt wird, führt dies zu einer Unschärfe unter anderem um Gefäße, den Ventrikeln oder der *Dura mater* herum, da die Daten nicht kongruent zueinander sind.

Um die 250 μm Daten zueinander zu registrieren wurde auf einen Ansatz der „Advanced Normalization Tools“ (ANTs) zurückgegriffen, welcher für gewöhnlich bei der Konstruktion von Templates für die Generierung von Atlanten oder Gruppenanalysen benutzt wird [160,161]. Bei diesem Verfahren wird in einem iterativen Mehrfachauflösungsverfahren von rigider, affiner und nichtlinearer Registrierung das Template beziehungsweise in diesem Fall der gemittelte Datensatz erzeugt. Initial werden alle Datensätze anhand ihres geometrischen Schwerpunktes zueinander rigide registriert und aus allen Datensätzen das arithmetische Mittel gebildet. Dieser initial gemittelte Datensatz dient als Template für die folgenden Registrierungen. Das Flussdiagramm in Abbildung 7.1 stellt den gesamten darauffolgenden Registrierungsprozess schematisch dar. Die Bilddaten werden zunächst heruntergesampelt und bis ein Konvergenzkriterium erreicht ist rigide zu dem Template registriert. Das Konvergenzkriterium ist erreicht, wenn ein Ähnlichkeitsmaß – zum Beispiel Mutual Information oder der Korrelationskoeffizient – einen festgelegten Schwellenwert erreicht oder die maximale Anzahl an Iterationen durchgeführt wurden. Anschließend werden die Bilddaten mit einem geringeren Faktor heruntergesampelt und wieder rigide zu dem Template registriert. Dabei dient die vorherige Registrierung als Ausgangspunkt, so dass dieser Registrierungsschritt nun feiner ist. Sobald das Konvergenzkriterium wieder erreicht ist, wird die letzte Stufe der Registrierung durchgeführt – dieses Mal bei voller Auflösung. Der Vorteil an einem solchen Mehrfachauflösungsansatz ist, dass bei gleichem Rechenaufwand bessere Ergebnisse erzielt werden können. Nach der rigiden Registrierung wird das gleiche Prozedere noch einmal mit einer affinen und im

Retrospektive Mittelung: Iteratives Registrierungsverfahren

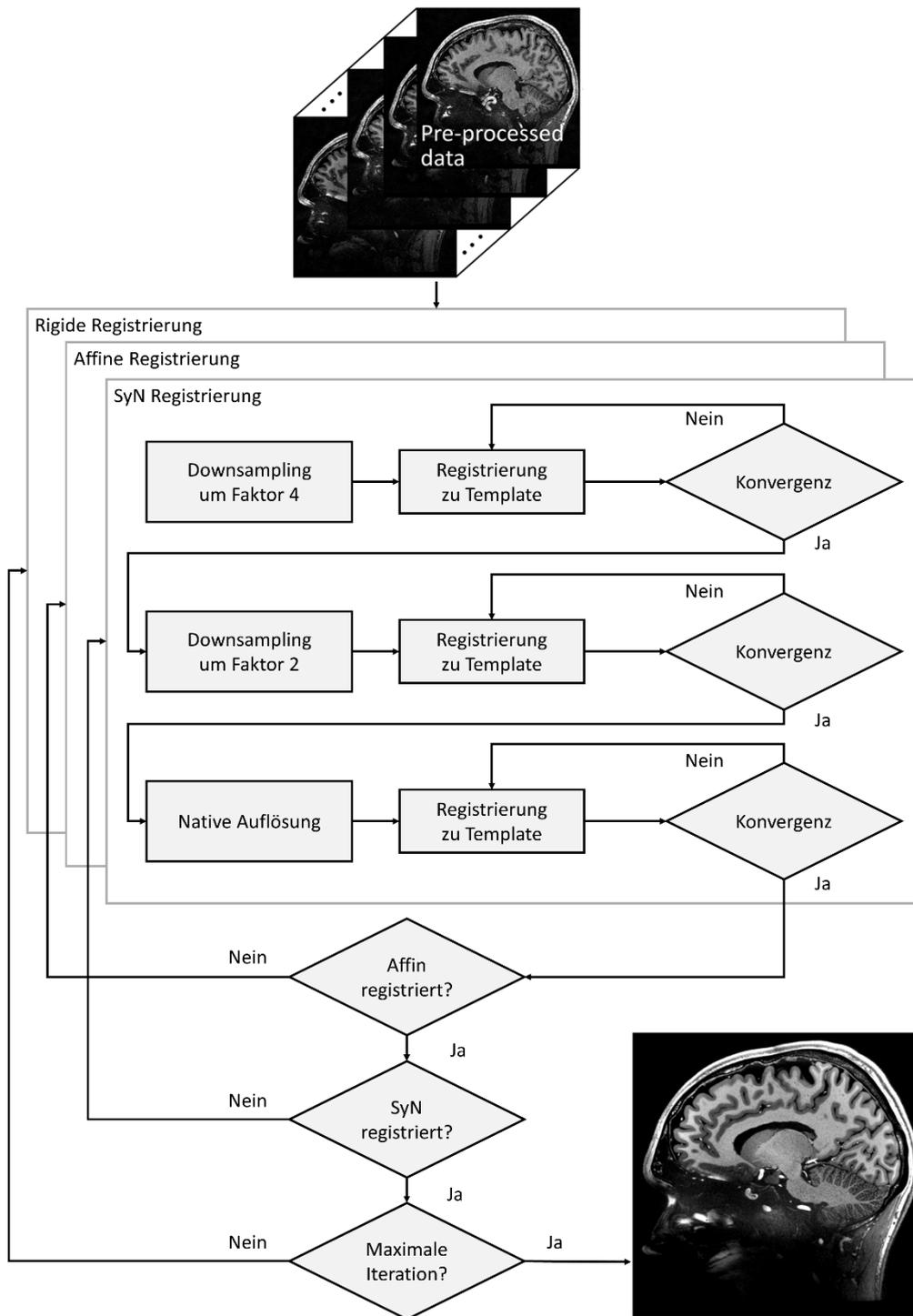


Abbildung 7.1: Flussdiagramm des Registrierungsprozesses der „Advanced Normalization Tools“ (ANTs) unter Verwendung eines Multiauflösungsverfahrens und aufeinanderfolgender rigider, affiner und nichtlinearer (SyN) Registrierung. Innerhalb der Registrierungsverfahren wird jeweils das gleiche Schema ausgeführt. Die Konvergenz wird anhand eines Ähnlichkeitsmaßes überprüft. Wenn die Konvergenz einen Schwellenwert nicht erreicht hat, wird entsprechend eines Optimierers die Registrierung zu dem Template aktualisiert, bis schließlich Konvergenz erreicht ist.

Retrospektive Mittelung: Rauschfilterung vor Registrierung

Tabelle 7.1: Parameter der nichtlinearen Registrierung mit ANTs. Die Parameter der rigiden und affinen Registrierung entsprechen den Standardeinstellungen aus dem Script „antsRegistrationSyN.sh“ der Advanced Normalization Tools.

Ähnlichkeitsmaß	Kross-Korrelation	Downsampling	6x4x2x1
Transformation	SyN	Template updates	4
Iterationen	100x100x70x30	Gradient Step	0.25
Glättung	3x2x1x0	Mittelung	Median

Anschluss daran mit einer nichtlinearen Registrierung durchgeführt. Abschließend wird die Transformation auf die Datensätze angewandt und das arithmetische Mittel aller Volumina gebildet. Nachdem die Datensätze gemittelt wurden, wird ein neuer Durchgang beginnend mit der rigiden Registrierung gestartet. In diesem Durchgang dient der gemittelte Datensatz des vorherigen Durchgangs als Template für diesen Durchgang. Dieses Prozedere wird so oft wiederholt bis die maximale Anzahl an Iterationen der gesamten Registrierungs pipeline erreicht ist. Dadurch, dass bei ANTs die Transformationen immer innerhalb eines einzelnen Schritts und nicht separat voneinander durchgeführt werden, minimieren sich zudem Interpolationsartefakte, die ansonsten bei der Durchführung von mehreren Registrierungsschritten ergeben. Wie bei der longitudinalen Prozessierung von Daten [162] wird mit dieser Registrierung ein unvoreingenommenes Template aller Datensätze erstellt. Aufgrund der nichtlinearen Registrierung werden allerdings auch Veränderungen des Gehirns herausgemittelt. Dies betrifft sowohl biologische als auch technisch bedingte Unterschiede in der Abbildung des Gehirns.

7.2 RAUSCHFILTERUNG VOR REGISTRIERUNG

Um auszutesten in wie weit die Registrierung negativ durch das erhebliche Rauschen der 250 μm Datensätze beeinflusst wird, wurden die Daten vor der Registrierung mit BM4D durch Verwendung des „modified profile“ stark gefiltert. Anschließend wurde mittels ANTs eine rigide, affine und nichtlineare Transformation sowohl der ungefilterten als auch der gefilterten Daten mit dem Skript „antsRegistrationSyN.sh“ angefertigt. Bei beiden Datensätzen wurden die gleichen Parameter gewählt (Tabelle 7.1). Im Anschluss an die Registrierung wurde die Transformation der gefilterten Daten auf die ungefilterten Daten sowie die Transformation der ungefilterten Daten auf die gefilterten Daten angewendet, um zu untersuchen, ob die Registrierung nach dem Entfernen des Rauschens ein besseres Ergebnis liefert. In Abbildung 7.2 sind die Ergebnisse visuell dargestellt. Aufgrund einer fehlenden Referenz kann keine quantitative Auswertung erfolgen. Visuell sind jedoch

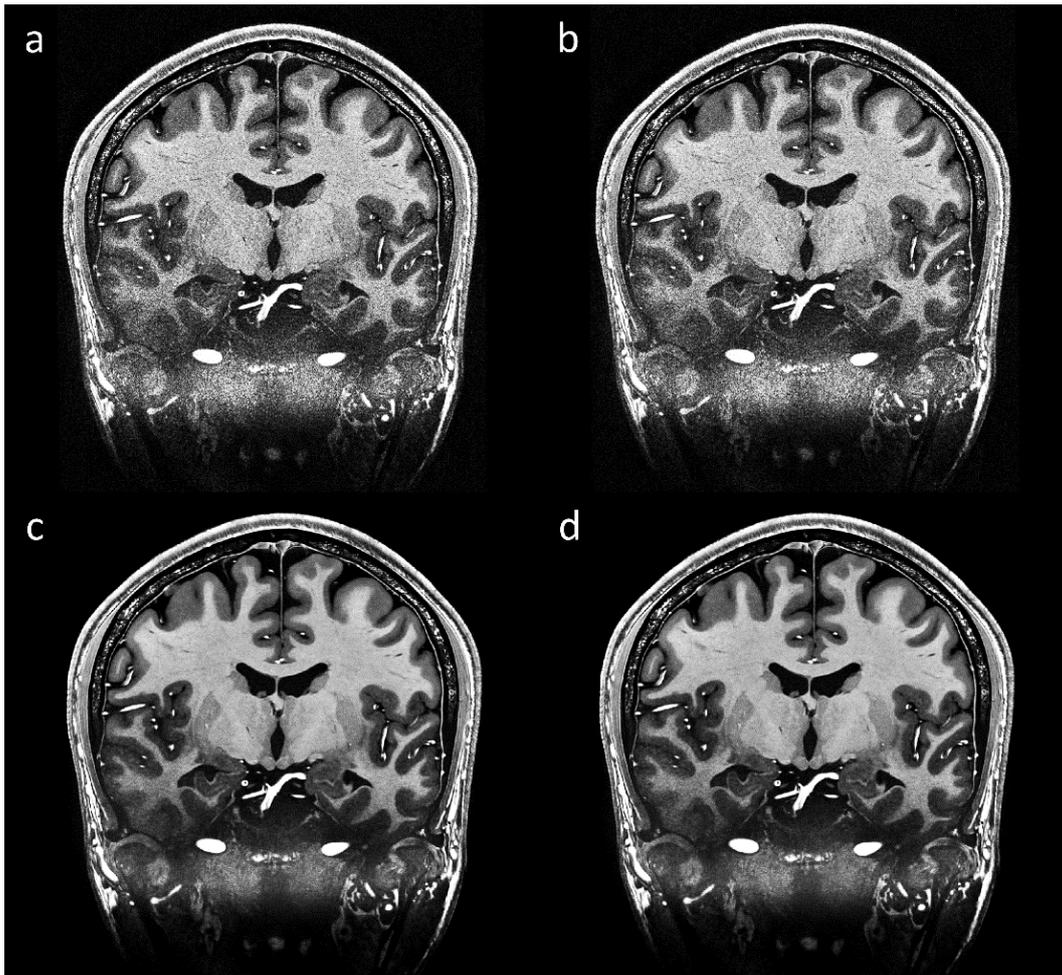


Abbildung 7.2: Coronale Ansicht nach Transformation. (a) Median der nativen Daten. (b) Median der nativen Daten basierend auf der Registrierung der rauschgefilterten Datensätze. (c) Median der rauschgefilterten Daten basierend auf der Registrierung der nativen Daten. (d) Median der rauschgefilterten Daten basierend auf der Registrierung der nativen Daten. Visuell sind nur sehr geringe Unterschiede im Rauschen zwischen den ungefilterten und gefilterten Daten zu erkennen.

keine Unterschiede zwischen der Transformation erstellt aus den verrauschten und gefilterten Daten zu erkennen. Dies wird durch die in Abbildung 7.3 dargestellte Wurzel der mittleren quadratischen Abweichung unterstützt, in welchem primär Unterschiede außerhalb des Gehirns zu erkennen sind. Eine Aussage welches der beiden Bilder das bessere ist, kann nicht getroffen werden, allerdings kann deduziert werden, dass die Registrierung mit ANTs nicht anfällig gegenüber Rauschen ist.

7.3 KOMPLEXE MITTELUNG VON MRT DATEN

Für die Untersuchung der komplexen Mittelung wurden die 700 μm Daten sowohl mit niedrigem als auch hohem Signal-zu-Rausch-Verhältnis aus Kapitel 5 und die darin vorgestellte Rekonstruktionspipeline verwendet. Um den Mittelwert der verschiedenen Datensätze bilden zu können, wurde wieder eine Registrierung durchgeführt. Dafür wurde

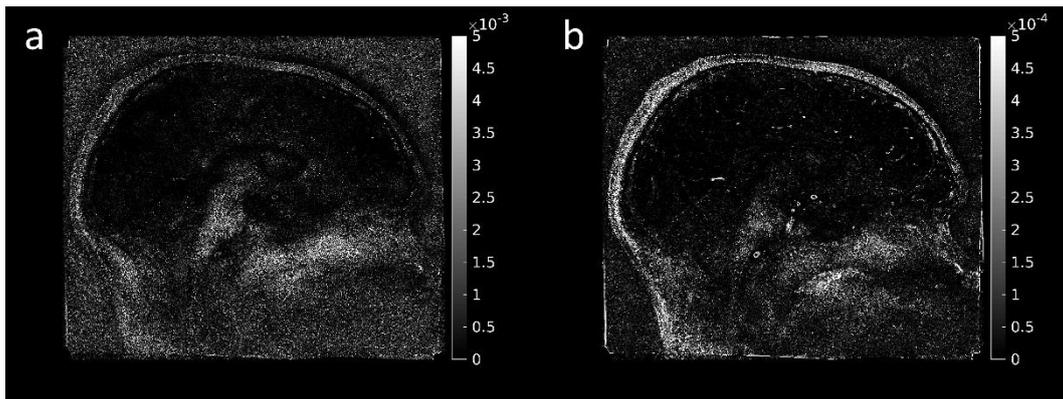


Abbildung 7.3: Sagittale Ansicht der Wurzel der mittleren quadratischen Abweichung (RMSE) der in Abbildung 7.2 dargestellten Bilder. (a) Darstellung des RMSE aus den nativen Daten. (b) Darstellung des RMSE aus den gefilterten Daten. In beiden Abbildungen sind die größten Unterschiede im Hintergrund, dem Schädel und Hirnstamm zu erkennen. Im Falle von (b) zudem bei den Gefäßen. Allerdings ist bei (b) die Achsenskalierung um eine Zehnerpotenz kleiner.

ein Skript zur Registrierung von Daten einer einzelnen Sitzung basierend auf dem Multi-auflösungsansatz (Abbildung 7.1) erstellt, wobei jedoch ausschließlich die rigide Registrierung angewandt wird. Die Parameter sind in Tabelle 7.2 aufgelistet. Die Registrierung wurde zwischen den Magnitudenbildern der ersten bis vierten Repetitionen erstellt. Anschließend wurde die Transformation auf die komplex-wertigen Daten angewendet, da eine Registrierung von komplexen Daten mit ANTs nicht möglich ist. Abschließend wurden sowohl die Magnitudenbilder als auch die komplexen-wertigen Daten arithmetisch gemittelt und im Falle der komplexen-wertigen Daten noch der Betrag gebildet.

Ohne Phasenkorrektur kommt es nach der Bildung des arithmetischen Mittels zu Phasensprüngen innerhalb des Gehirns und als Resultat davon zu Signalverlust im Magnitudenbild (Abbildung 7.4, a). Um dies zu verhindern wurde während der Rekonstruktion eine 2D Phasenkorrektur basierend auf einem Total Variation Ansatz ausgeführt [138], um die komplexe Mittelung der Daten zu ermöglichen. Durch die korrigierte Phaseninformation kommt es nach der Überlagerung der Phasen der unterschiedlichen Datensätze nicht zu einer Interferenz und damit nicht zur Signalauslöschung (Abbildung 7.4, b). Im Vergleich zu der Mittelung der Magnitudendaten (Abbildung 7.4, c) ist qualitativ ein sehr geringer Unterschied zum Vorteil der komplexen Mittelung zu erkennen. Dies zeigt sich in einer

Tabelle 7.2: Parameter der rigiden Registrierung mit ANTs.

Ähnlichkeitsmaß	Mutual Information	Downsampling	6x4x2x1
Iterationen	1000x750x500x250	Glättung	3x2x1x0
Mittelung	Arithmetisches Mittel	Transformation	Rigide

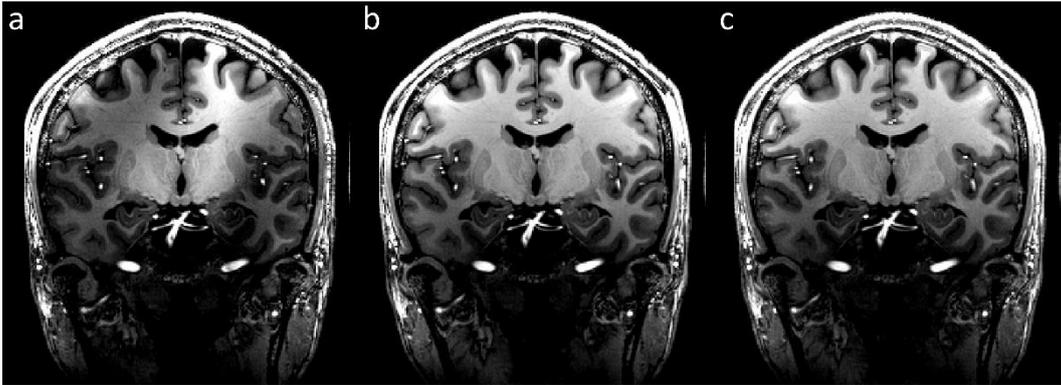


Abbildung 7.4: Gemittelte Daten mit hohem SNR. (a) Mittelung der komplexen Daten ohne Phasenkorrektur. (b) Mittelung der komplexen Daten mit Phasenkorrektur. (c) Mittelung der Magnitudendaten. Die Intensität aller Daten ist normalisiert und die Daten sind identisch gefenstert.

leicht höheren Intensität insbesondere im linken Temporallappen. Eine quantitative Auswertung kann mangels Referenzdaten von dem Datensatz mit hohem SNR nicht erfolgen. Allerdings dient der gemittelte Datensatz mit hohem SNR wie zuvor bei der Rauschfilterung während Rekonstruktion auch hier bei der Auswertung der Daten mit niedrigem SNR als Referenz.

Bei den Daten mit niedrigem SNR sind visuell kaum Unterschiede zwischen der Mittelung der Magnitudendaten und der komplexen Daten zu erkennen (Abbildung 7.5). Die größten Unterschiede sind in den CSF gefüllten Räumen innerhalb des Gehirns zu erkennen. Die Bestimmung des SSIM ergibt einen Wert von 0,386 für die Magnitudendaten und 0,384 für die komplex gemittelten Daten. Das PSNR beträgt 17,4 bei den Magnitudendaten respektive 17,7 bei den komplex gemittelten Daten.

DISKUSSION

In diesem Kapitel wurde eine iterative Registrierungs pipeline zur retrospektiven Mittelung von Daten vorgestellt. Sie entspricht fundamental der Verarbeitung aus Kapitel 4.2. Hier wurden allerdings die Parameter zur Durchführung der Registrierung angepasst, es wurde untersucht in wie weit Rauschen das Registrierungsergebnis beeinflusst und die Mittelung von komplexen Daten wurde untersucht. Üblicherweise wird für die intraindividuelle Registrierung ausschließlich eine rigide Registrierung durchgeführt. Bei der Verwendung von ausschließlich rigiden Registrierungsmethoden, konnte bei den 250 μm Daten allerdings keine gute Überlagerung der Datensätze erzielt werden. Dies kann mehrere Ursachen haben: Einerseits wurde keine Verzerrungskorrektur angewendet, um die Daten nicht zu kompromittieren, andererseits können biologische Effekte, wie Hydratation oder die Tageszeit zu kurzfristigen strukturellen Unterschieden führen [157,163–166]. Solche nichtlinearen strukturellen Veränderungen können mittels einer rigiden Registrierung

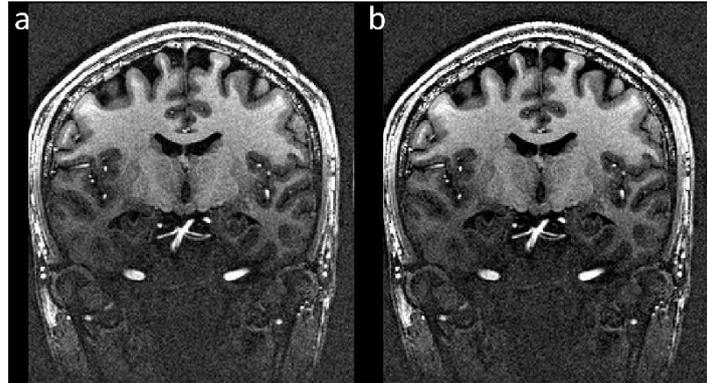


Abbildung 7.5: Gemittelte Daten mit niedrigem SNR. (a) Mittelung der Magnitudendaten. (b) Mittelung der komplexen Daten.

nicht kompensiert werden. Eine Mittelung von Daten mit Verzerrungskorrektur sollte noch in einer Folgestudie durchgeführt werden, um zu untersuchen wie groß der Einfluss von biologischen Effekten auf kurzzeitige strukturelle Veränderungen ist.

Auch wenn der visuelle Eindruck durch die neue Parametrisierung bei der Registrierung schlechter ist, lieferte sie dennoch bessere – im Sinne von schärfere – Ergebnisse (Abbildung 4.6 & Abbildung 7.2) Dies begründet sich einerseits in der Verwendung einer BSpline anstatt linearen Interpolation, zum anderen in mehr Iterationen der nichtlinearen Registrierung. Um eine mögliche Fehlerquelle bei der Registrierung auszuschließen, sollte bei einer weiteren Durchführung darauf geachtet werden keine affine Registrierung durchzuführen, da nicht zu erwarten ist, dass sich der Kopf des Probanden zwischen zeitlich kurz aufeinanderfolgenden Messungen deutlich verändert – weder eine Skalierung oder Scherung ist daher nicht zu erwarten. Darüber hinaus sollte die Benutzung einer Maske des Gehirns in dem Registrierungsprozess schneller zur Konvergenz führen, wodurch entweder Rechenzeit gespart oder durch einen reduzierten Schwellenwert ein besseres Registrierungsergebnis erzielt werden kann.

Die Rauschfilterung scheint auf das Registrierungsergebnis nur minimalen Einfluss zu haben. In Abbildung 7.2 sind visuell keine Unterschiede zwischen der Anwendung der Transformation basierend auf den verrauschten und gefilterten Daten zu erkennen. In der Darstellung von der Wurzel der mittleren quadratischen Abweichung in Abbildung 7.3 zeigt sich, dass es eine gute Übereinstimmung im Gehirn gibt. Fehlerbehaftet ist vor allem das Hintergrundrauschen, die Mund-Rachen-Region und der Hirnstamm. Damit konnte gezeigt werden, dass der Registrierungsalgorithmus widererwartend nahezu invariant gegenüber Rauschen ist. Eine quantitative Auswertung der Registrierungsergebnisse kann nicht sinnvoll durchgeführt werden. Die üblichen Metriken, wie SSIM und PSNR, eignen

sich nur bedingt als Qualitätskriterium in Ermangelung eines Referenzdatensatzes. Durch Verwendung eines simulierten Datensatzes, wie dem BrainWeb-Phantom [167], könnten unterschiedliche Datensätze künstlich mit Rauschen versetzt und transformiert werden, um die Registrierung anhand eines Referenzdatensatzes untersuchen zu können.

Bei der retrospektiven Mittelung von komplexen Daten zeigt sich, dass die Phasenkorrektur essentiell ist. Ohne diese kommt es nach der Bildung des arithmetischen Mittels zu Phasensprüngen innerhalb des Objekts und nicht wie üblich an Grenzschichten zwischen Luft und Gewebe. Dies führt zu einem Signalverlust innerhalb des Objektes (Abbildung 7.4, a). Nach Phasenkorrektur liefert die komplexe Mittelung qualitativ leicht bessere Ergebnisse als die Mittelung der Magnitudendaten (Abbildung 7.4, b und c), was sich qualitativ durch eine leicht höhere Intensität der weißen Substanz sowie leicht besseren Kontrast zwischen grauer und weißer Substanz zeigt. Eine quantitative Auswertung kann auch hier in Ermangelung an einer Referenz nicht mit den üblichen Metriken wie PSNR und SSIM erfolgen. Bei den Daten mit niedrigem SNR verhält es sich ähnlich. Qualitativ sind minimal bessere Ergebnisse bei der Mittelung der komplexen Daten zu erkennen. Der SSIM und PSNR zeigt allerdings keine Vorteile der komplexen Mittelung gegenüber der Mittelung der Magnitudendaten. Gegebenenfalls macht es einen größeren Unterschied, wenn eine andere Methode zur Phasenkorrektur benutzt wird. Beispielsweise haben Chen & Wu [168] kürzlich eine Methode vorgestellt, welche explizit für die Phasenkorrektur bei niedrigem SNR geeignet ist oder wenn eine 3D Phasenkorrektur anstatt einer 2D Methode verwendet wird.

8 QUANTITATIVE ANALYSE

ULTRAHOCHAUFGELÖSTER MRT DATEN

In diesem Kapitel wird die Quantifizierung der kortikalen und subkortikalen Strukturen des MRT Datensatzes mit der aktuell höchsten isotropen Auflösung des menschlichen Gehirns von 250 μm *in vivo* beschrieben. Um anhand der Daten schließlich die verschiedenen Volumina der subkortikalen Strukturen sowie die Dicke des Kortex zu quantifizieren wurden FreeSurfer (Version 6) [60] und die „Computational Anatomy Toolbox“ (Version 12.5) [110] verwendet. Die hier verwendeten Daten sind entsprechend der Angaben in Kapitel 4 verarbeitet worden. Die Ergebnisse aus den Kapiteln 5 bis 7 konnten an dieser Stelle noch nicht berücksichtigt werden, da diese einige Wochen reine Computerrechenzeit zusätzlich in Anspruch genommen hätten.

DATENVERARBEITUNG

CAT12 ist eine Erweiterung für SPM und bietet viele Möglichkeiten der morphologischen Untersuchung von MRT Daten des Gehirns. Als einer der ersten Verarbeitungsschritte von CAT12 wird ein Rauschfilter [169] appliziert sowie eine lokale Anpassung der Intensitäten vorgenommen [170]. Um die Ergebnisse von FreeSurfer und CAT12 bestmöglich miteinander vergleichen zu können und um Fehler aufgrund eines zu geringen SNR mit der Verarbeitung von FreeSurfer zu vermeiden, wurden die Daten in nativer Auflösung mit CAT12 vorverarbeitet. Einer der ersten Schritte bei der Verarbeitung mit FreeSurfer ist eine Konformierung der Matrixgröße. Das bedeutet, dass die Matrixgröße der 250 μm Daten von

880x880x640 auf 880^3 konformiert wird – die zusätzlichen Schichten werden links und rechts mit Nullen hinzugefügt. Zur Untersuchung von auflösungsabhängigen Unterschieden in der Quantifizierung der Volumina und von kortikalen Strukturen wurden die Daten anschließend graduell auf 330 μm , 500 μm , 700 μm und 1 mm heruntergesampelt. Sowohl zum Heruntersampeln als auch zur Konformierung wurde „mri_convert“ von FreeSurfer mit einer kubischen BSpline Interpolation verwendet. Nach dem Heruntersampeln auf 1 mm beträgt daher die Matrixgröße statt 220x220x160 entsprechend 220^3 und bei einer Auflösung von 500 μm daher 440^3 . Anschließend wurden die heruntergesampelten Daten sowohl mit FreeSurfer als auch CAT12 prozessiert. Bei FreeSurfer wurde dafür das Flag „hires“ verwendet, welches dazu dient, dass die Daten in ihrer nativen Auflösung prozessiert, die Kontraste von MPRAGE-Daten angenommen und ein bei 3 T anstelle von 1,5 T erstellter Atlas verwendet wird. Da die Vorverarbeitungs-Pipeline mit CAT12 schon verwendet wurde, wurden die jeweiligen Prozesse bei der Verarbeitung der graduell heruntergesampelten Daten mit CAT12 entweder deaktiviert oder auf die niedrigsten möglichen Parameter gesetzt. Es ist zu beachten, dass mit CAT12 ausschließlich der native 250 μm Datensatz mit einer Matrixgröße von 880x880x640 und nicht der konformierte mit einer Matrixgröße von 880^3 verarbeitet werden konnte – vermutlich aufgrund von Speicherlimitierungen.

Die Verarbeitungszeit der 250 μm Daten betrug mit FreeSurfer etwa 3 Monate und mit CAT12 ungefähr 2 Tage auf einem Server mit 24 CPUs @ 2400 MHz und 128 GB RAM. Aufgrund der überaus langen Verarbeitungszeit mit FreeSurfer wurden keine manuellen Korrekturen vorgenommen oder Variationen der Parameter durchgetestet.

8.1 VOLUMETRIE

In diesem Unterkapitel werden die Ergebnisse aus der Volumetrie der 250 μm sowie der graduell heruntergesampelten Daten beschrieben. Untersucht wurden dabei die graue sowie weiße Substanz und von den subkortikalen Strukturen das *Putamen*, der *Thalamus*, *Caudate*, *Hippocampus* und die *Amygdala*. Während FreeSurfer die Regionen entsprechend eines eignen Atlanten einteilt [171], erfolgt bei CAT12 die Parzellierung nach dem Atlanten von Neuromorphometrics Inc. (<http://www.neuromorphometrics.com/>).

ERGEBNISSE

Die Ergebnisse der Volumetrie von FreeSurfer und CAT12 sind in Tabelle 8.1 beziehungsweise Tabelle 8.2 aufgeführt. Im Mittel beträgt das Volumen der grauen Substanz bestimmt mit FreeSurfer circa 514 cm^3 und mit CAT12 652 cm^3 mit einem Koeffizienten der Variation von 4,39 % respektive 1,94 %. Für die weiße Substanz beträgt der Mittelwert des Volumens bestimmt mit FreeSurfer 439 cm^3 zu 499 cm^3 bei CAT12 – der Koeffizienten der Variation beträgt 1,6 % respektive 1,38 %.

Bei der Betrachtung der Volumina der subkortikalen Strukturen gemessen mit FreeSurfer sind die Messergebnisse ähnlich konstant wie die bei der grauen und weißen Substanz. Der Koeffizient der Variation beträgt beim *Putamen*, *Thalamus*, *Caudate* und *Hippocampus* zwischen 2,28 und 4,26 %. Bei der *Amygdala* liegt er mit 5,65 % leicht darüber. Das Volumen des Putamen beträgt durchschnittlich $4,94 \text{ cm}^3$, das des Thalamus $7,56 \text{ cm}^3$, des Caudate $3,04 \text{ cm}^3$, der Amygdala $1,40 \text{ cm}^3$ und des Hippocampus $3,86 \text{ cm}^3$.

Bei den Volumina der subkortikalen Strukturen bestimmt mit CAT12 zeigen sich ähnlich konstante Messwerte bei den heruntergesampelten Daten. Jedoch unterscheiden sich die gemessenen Volumina des $250 \mu\text{m}$ Datensatzes deutlich von diesen, weswegen der Koeffizient der Variation bei Betrachtung des *Putamen*, *Thalamus* sowie *Caudate* 25,2 %, 44,77 % respektive 18,26 % beträgt – ohne die Berücksichtigung der $250 \mu\text{m}$ Daten liegt dieser entsprechend bei 1,6 %, 2,9 % beziehungsweise 2,2 %. Bei der *Amygdala* und dem *Hippocampus* werden wieder allgemein ähnlich konstante Werte ermittelt. Das Volumen der *Amygdala* liegt zwischen $0,87 \text{ cm}^3$ bis $0,93 \text{ cm}^3$ mit einem Mittelwert von $0,91 \text{ cm}^3$ und einem Koeffizienten der Variation von 2,83 %. Das des *Hippocampus* liegt im Mittel bei $3,48 \text{ cm}^3$ mit einem Koeffizienten der Variation von 3,69 %. Mit Ausnahme des Thalamus weisen die subkortikalen Strukturen zumindest ansatzweise ähnliche Volumina im Vergleich zu FreeSurfer auf. Das Volumen des Thalamus hingegen ist bei CAT12 etwa 70 % kleiner als bei FreeSurfer.

Quantitative Analyse ultrahochoaufgelöster MRT Daten: Kortikale Dicke

Tabelle 8.1: Volumen in Kubikzentimeter von verschiedenen Geweben bei unterschiedlichen isotropen Auflösungen mit FreeSurfer bestimmt und der Koeffizient der Variation.

	1 mm	700 μm	500 μm	330 μm	250 μm	CV
Graue Substanz	515 cm ³	533 cm ³	537 cm ³	502 cm ³	482 cm ³	4,39 %
Weißer Substanz	450 cm ³	431 cm ³	439 cm ³	437 cm ³	439 cm ³	1,60 %
Putamen	4,72 cm ³	4,92 cm ³	4,92 cm ³	5,12 cm ³	5,02 cm ³	3,03 %
Thalamus	7,69 cm ³	7,33 cm ³	7,48 cm ³	7,76 cm ³	7,63 cm ³	2,28 %
Caudate	3,07 cm ³	3,13 cm ³	3,03 cm ³	3,07 cm ³	2,89 cm ³	2,91 %
Amygdala	1,32 cm ³	1,35 cm ³	1,35 cm ³	1,49 cm ³	1,47 cm ³	5,65 %
Hippocampus	4,03 cm ³	3,99 cm ³	3,85 cm ³	3,80 cm ³	3,62 cm ³	4,26 %

Tabelle 8.2: Volumen in Kubikzentimetern von verschiedenen Geweben bei unterschiedlichen isotropen Auflösungen mit CAT12 bestimmt und Koeffizient der Variation.

	1 mm	700 μm	500 μm	330 μm	250 μm	CV
Graue Substanz	642 cm ³	668 cm ³	658 cm ³	655 cm ³	637 cm ³	1,92 %
Weißer Substanz	492 cm ³	494 cm ³	499 cm ³	505 cm ³	508 cm ³	1,38 %
Putamen	2,30 cm ³	2,38 cm ³	2,38 cm ³	2,34 cm ³	3,84 cm ³	25,20 %
Thalamus	2,09 cm ³	2,21 cm ³	2,23 cm ³	2,21 cm ³	4,93 cm ³	44,77 %
Caudate	1,78 cm ³	1,86 cm ³	1,83 cm ³	1,78 cm ³	2,62 cm ³	18,26 %
Amygdala	0,87 cm ³	0,93 cm ³	0,92 cm ³	0,93 cm ³	0,89 cm ³	2,83 %
Hippocampus	3,52 cm ³	3,59 cm ³	3,51 cm ³	3,51 cm ³	3,26 cm ³	3,69 %

8.2 KORTIKALE DICKE

In diesem Unterkapitel werden die Ergebnisse von der Bestimmung der kortikalen Dicke der 250 μm sowie der graduell heruntergesampelten Daten vorgestellt. Während FreeSurfer den „Nearest Average“ [10] Algorithmus zur Bestimmung der kortikalen Dicke verwendet, wird bei CAT12 PBT [24] eingesetzt. Unter anderem kann die kortikale Dicke welche mit CAT12 bestimmt wurde entsprechend der Parzellierung des Desikan-Killany Atlanten von FreeSurfer [111,172,173] in Regionen von Interesse (ROIs) eingeteilt werden. Dies erlaubt unmittelbar einen direkten Vergleich der Ergebnisse. In einer vorherigen Studie hat sich dabei gezeigt, dass mit PBT größere Werte bei der kortikalen Dicke ermittelt werden als mit dem Nearest Average, diese aber in einem linearen Verhältnis zueinander stehen [111].

Bei der Verarbeitung mit FreeSurfer wurde ein „expert options“-File benutzt, welches die Iterationen bei der Erstellung der Oberflächen mit „mris_make_surfaces“ von 25 auf 100 und die Iterationen bei der Glättung der Oberflächen von 10 auf 20 erhöht. Abweichend von den Grundeinstellungen wurden bei CAT12 ebenfalls die „Expert“-Optionen verwendet und dabei die interne Auflösung des PBT-Algorithmus auf die native beziehungsweise

graduell heruntergesampelte Auflösung des jeweiligen Datensatzes gesetzt – die Grundeinstellung ist hier ansonsten immer 500 μm . Die Oberflächen haben dabei in der Standardeinstellung von CAT12 eine festgelegte Anzahl von 32.000 Vertices. Bei FreeSurfer bestimmt sich die Anzahl der Vertices der Oberflächen aus der Auflösung der Daten. Bei einer isotropen Auflösung von 1 mm besitzt die Oberfläche etwa 146.000 Vertices, bei einer Auflösung von 250 μm sind es etwa 2,5 Millionen.

ERGEBNISSE

Die durchschnittliche kortikale Dicke des gesamten Gehirns bestimmt mit FreeSurfer beträgt bei einer Auflösung von 1 mm 2,494 mm und bleibt bis 700 μm nahezu konstant mit einer Dicke von 2,423 mm (Tabelle 8.3). Bei der Betrachtung der mittleren kortikalen Dicke bei besseren Auflösungen nimmt diese deutlich ab und beträgt 2,272 mm, 1,972 mm respektive 1,695 mm bei einer isotropen Auflösung von 500 μm , 330 μm beziehungsweise 250 μm . Dies entspricht einer absoluten Reduktion der kortikalen Dicke von fast 800 μm beziehungsweise einer relativen Abnahme von etwa einem Drittel zwischen einer Auflösung von 1 mm und 250 μm . Während mit CAT12 ebenfalls eine Reduktion der ermittelten durchschnittlichen kortikalen Dicke mit besserer Auflösung zu erkennen ist, fällt diese allerdings deutlich geringer aus. Bei einer Auflösung von 1 mm beträgt die mittlere kortikale Dicke 2,603 mm und reduziert sich bei einer Auflösung von 250 μm um 0,289 mm auf 2,298 mm (Tabelle 8.3) – und damit um etwa 12 %. In Tabelle 8.3 sind die Korrelationskoeffizienten zwischen CAT12 und FreeSurfer bei den Auflösungen von 1 mm bis 250 μm aufgeführt. Bei einer Auflösung von 1 mm beträgt der Pearson Korrelationskoeffizient 0,884. Bei 700 μm verringert er sich auf 0,441 und steigt bei einer Auflösung von 500 μm auf 0,626 an. Jedoch sinkt er bei einer Auflösung von 330 μm wieder ab auf 0,323 und bei der Auflösung von 250 μm erreicht er seinen niedrigsten Wert von 0,219.

Bei Betrachtung der parzellierten Ergebnisse mit CAT12 zeigt sich zwar eine leichte Reduktion der absoluten Dicken, sie bleiben aber bis einschließlich zu einer Auflösung von 330 μm in ihrer Verteilung nahezu gleich (Abbildung 8.1). Dies wird durch die in Tabelle 8.4 aufgeführten Pearson Korrelationskoeffizienten nochmals unterstrichen. Dabei ergeben sich Korrelationskoeffizienten von 0,955 bis 0,989 zwischen den Auflösungen von 1 mm bis 330 μm . Bei der 250 μm Auflösung verringern sich die Korrelationskoeffizienten zu den anderen Auflösungen auf 0,825 bis 0,872. Entsprechend besteht ein linearer Zusammenhang zwischen der Auflösung und der Reduktion der gemessenen kortikalen Dicke. Bei der Betrachtung der parzellierten kortikalen Dicke ermittelt mit FreeSurfer zeigt

Quantitative Analyse ultrahocho aufgelöster MRT Daten: Kortikale Dicke

sich die vorher beschriebene Reduktion der mittleren kortikalen Dicke mit zunehmend besserer Auflösung (Abbildung 8.2). In Tabelle 8.5 sind die Pearson Korrelationskoeffizienten der verschiedenen Auflösungen aufgelistet. Von einer Auflösung von 1 mm ausgehend betragen die Korrelationskoeffizienten gerade einmal 0,279 zu der Auflösung von 700 μm , 0,504 zu der Auflösung von 500 μm , 0,145 bei 330 μm -0,070 bei 250 μm . Somit kann nicht von einer linearen Korrelation gesprochen werden. Wenn jedoch die jeweils nächst höhere Auflösung betrachtet wird, ist eine lineare Korrelation zu erkennen – abgesehen von 1 mm zu 700 μm . Zwischen den Ergebnissen der Auflösung von 250 μm und 330 μm beträgt der Korrelationskoeffizient 0,840, zwischen 330 μm und 500 μm 0,630 und zwischen 500 μm und 700 μm 0,817.

Tabelle 8.3: Gemittelte kortikale Dicke über alle Regionen in Abhängigkeit der Auflösung sowie der verwendeten Software zur Bestimmung der kortikalen Dicke und die Korrelationskoeffizienten nach Pearson zwischen CAT12 und FreeSurfer.

Durchschnittliche kortikale Dicke [mm]			
	CAT12	FreeSurfer	Korrelationskoeffizient
1 mm	2,603	2,494	0,884
700 μm	2,442	2,423	0,441
500 μm	2,415	2,272	0,626
330 μm	2,298	1,972	0,323
250 μm	2,314	1,695	0,219

Tabelle 8.4: Pearson Korrelationskoeffizient der bestimmten kortikalen Dicke mit CAT12 zwischen den unterschiedlichen Auflösungen.

	1 mm	700 μm	500 μm	330 μm	250 μm
1 mm	1	0,985	0,989	0,974	0,825
700 μm	0,985	1	0,974	0,955	0,847
500 μm	0,989	0,974	1	0,994	0,872
330 μm	0,974	0,955	0,994	1	0,872
250 μm	0,825	0,847	0,872	0,872	1

Tabelle 8.5: Pearson Korrelationskoeffizient der bestimmten kortikalen Dicke mit FreeSurfer zwischen den unterschiedlichen Auflösungen.

	1 mm	700 μm	500 μm	330 μm	250 μm
1 mm	1	0,279	0,504	0,145	-0,070
700 μm	0,279	1	0,817	0,469	0,191
500 μm	0,504	0,817	1	0,630	0,363
330 μm	0,145	0,469	0,630	1	0,840
250 μm	-0,070	0,191	0,363	0,840	1

Quantitative Analyse ultrahocho aufgelöster MRT Daten: Kortikale Dicke

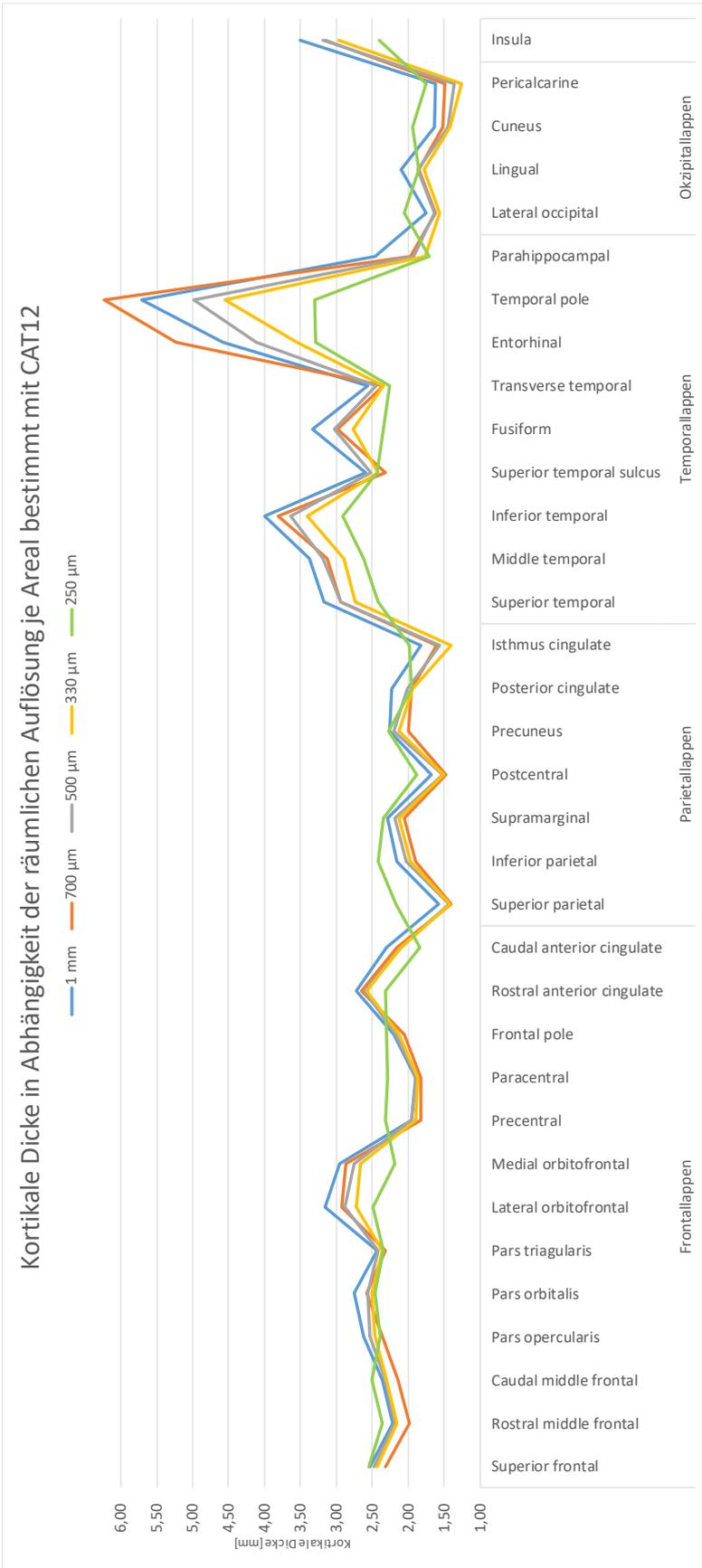


Abbildung 8.1: Kortikale Dicke in Abhängigkeit der räumlichen Auflösung je Areal des Desikan-Killany Atlas bestimmt mit CAT12.

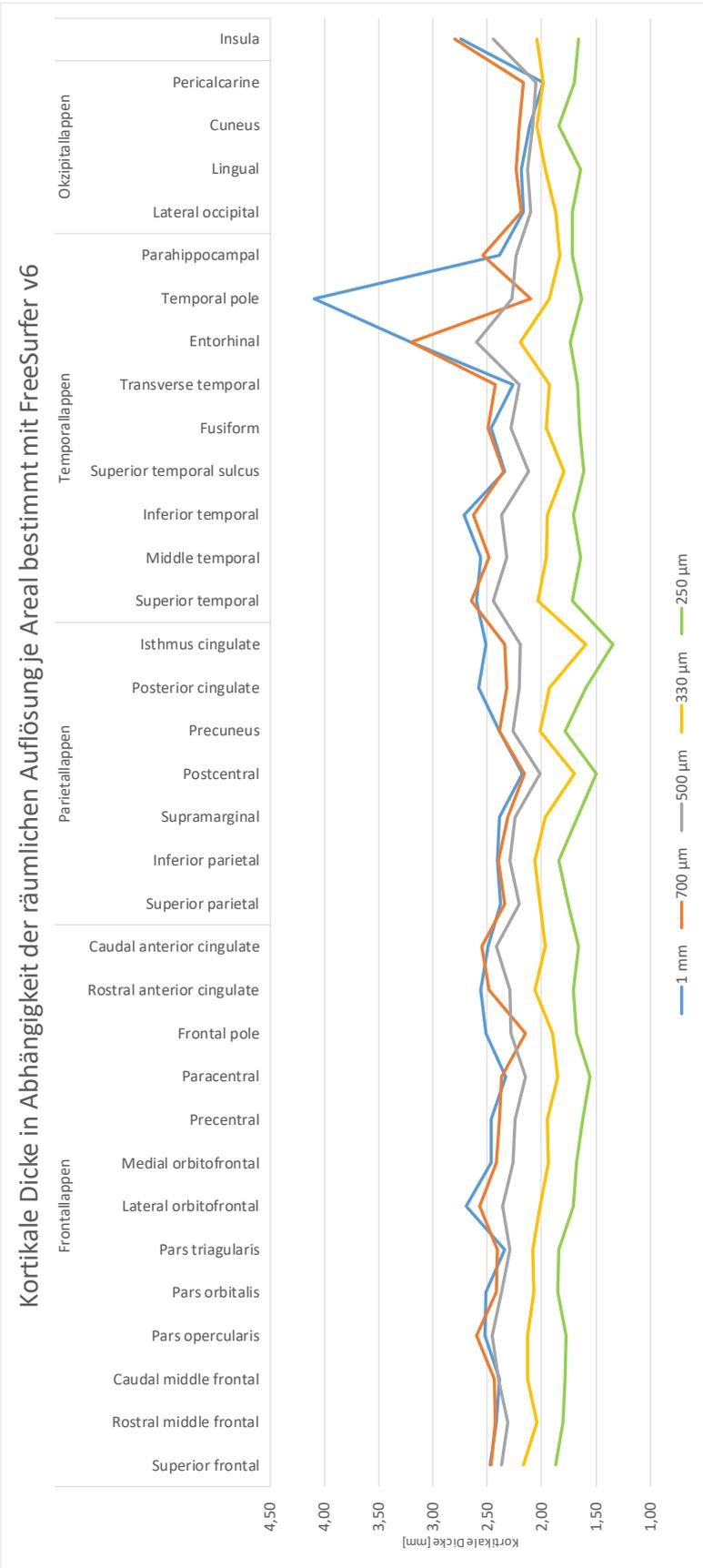


Abbildung 8.2: Kortikale Dicke in Abhängigkeit der räumlichen Auflösung je Areal des Desikan-Killany Atlas bestimmt mit FreeSurfer v6.

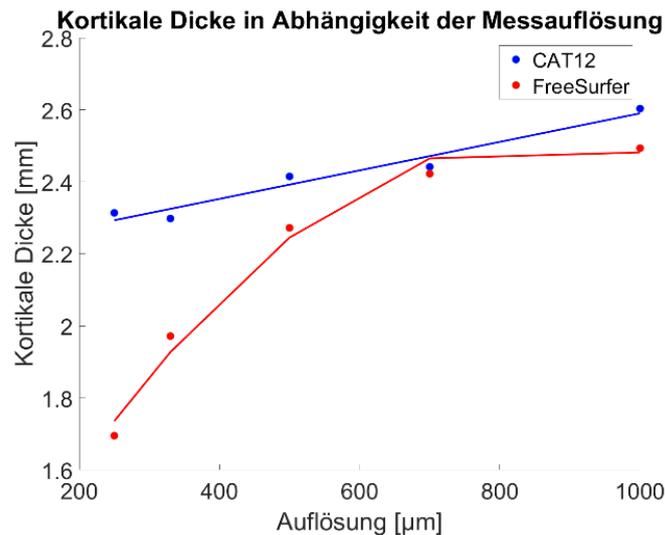


Abbildung 8.3: Die gemittelte kortikale Dicke über den gesamten Kortex in Abhängigkeit der Messauflösung bestimmt mit CAT12 und FreeSurfer. Die blaue Linie stellt eine lineare Regression ($R^2 = 0,955$) für die Messergebnisse von CAT12 und die rote Linie eine quadratische Regression ($R^2 = 0,986$) für die Messergebnisse von FreeSurfer dar.

In Abbildung 8.3 ist die gemittelte kortikale Dicke über den gesamten Kortex bestimmt mit CAT12 und FreeSurfer dargestellt. Die blaue Linie zeigt eine lineare Regression bezüglich der kortikalen Dicke ermittelt mit CAT12 mit einem Bestimmtheitsmaß R^2 von 0,0955. Hingegen zeigt die rote Linie eine quadratische Regression bezüglich der kortikalen Dicke ermittelt mit FreeSurfer mit einem Bestimmtheitsmaß R^2 von 0,986. Bei einer linearen Regression ergibt sich ein Bestimmtheitsmaß R^2 von 0,818. Daher scheint ein quadratischer Zusammenhang zwischen der kortikalen Dicke und der Messauflösung zu bestehen.

DISKUSSION

In diesem Kapitel wurde die quantitative Analyse der ultrahocho aufgelösten MRT Daten aus Kapitel 4 durchgeführt. Diese umfasst sowohl die Bestimmung des Volumens der weißen und grauen Substanz sowie des *Thalamus*, *Hippocampus*, *Caudate*, *Putamen* und der *Amygdala* als auch die Bestimmung der kortikalen Dicke in Abhängigkeit der Messauflösung und Software. Dafür wurden die Daten einheitlich entsprechend der notwendigen Schritte der beiden untersuchten Softwarepakete – FreeSurfer und CAT12 – vorverarbeitet. Diese Vorverarbeitung setzt sich aus einer Rauschfilterung, lokalen Anpassung der Intensitäten und einer Konformierung der Matrixgröße zusammen. Anschließend wurden die nativen Daten mit einer isotropen Auflösung von 250 µm graduell auf 330 µm, 500 µm, 700 µm und 1 mm heruntergesampelt. Darauffolgend wurden sowohl die nativen als auch die heruntergesampelten Daten mit FreeSurfer und CAT12 verarbeitet. Durch die Filterung der Daten werden voraussichtlich die Segmentierungsergebnisse und in

Folge dessen die quantitativen Ergebnisse des Volumens und der kortikalen Dicke beeinflusst. Daher sind keine exakten Ergebnisse zu erwarten, allerdings können Trends basierend auf der unterschiedlichen Software und Auflösung abgeleitet werden.

Die Bestimmung des Koeffizienten der Variation zeigt wie reproduzierbar die Ergebnisse der Volumetrie bei unterschiedlichen Auflösungen ist (Tabelle 8.1 und Tabelle 8.2), wobei ein geringer Wert eine geringe Variation der Ergebnisse und damit eine bessere Reproduzierbarkeit bedeutet. Die größte Abweichung ergibt sich mit FreeSurfer bei der *Amygdala* mit einem Koeffizienten der Variation von 5,65 %. Der beste Koeffizient der Variation wird bei der Volumetrie der weißen Substanz mit 1,6 % erzielt. Damit zeigt FreeSurfer eine insgesamt gute Reproduzierbarkeit bei allen überprüften Geweben und Strukturen. Darüber hinaus ist kein systematischer Trend in Abhängigkeit der Auflösung zu erkennen. CAT12 zeigt eine noch etwas höhere Reproduzierbarkeit bei der Volumetrie mit einem schlechtesten Wert von 3,69 % beim *Hippocampus*. Die Ausreißer des *Putamen*, *Thalamus* und *Caudate* bei der Verarbeitung von den 250 μm Daten mit CAT12 ergeben sich vermutlich durch die Unterschiede in der Vorverarbeitung. Eine Untersuchung dessen könnte zum Beispiel durch eine ebenfalls doppelte Durchführung der Vorverarbeitungsschritte der nativen Daten oder einer Verarbeitung der nicht konformierten heruntergesampelten Daten erfolgen. Beides wurde an dieser Stelle nicht näher untersucht.

Wie zu erwarten sind die absoluten Zahlenwerte der Volumetrie zwischen beiden Werkzeugen verschieden. Die subkortikalen Strukturen werden mit FreeSurfer auch erfolgreich segmentiert, wenn diese in den Bilddaten nicht zu erkennen oder nur partiell vorhanden sind, da diese von einem histologischen Atlanten in den individuellen Raum transformiert werden [171]. Dies könnte ein möglicher Grund dafür sein, dass kein Auflösungs bias bei der Volumetrie mit FreeSurfer zu erkennen ist. Bei CAT12 könnte dies durch die lokale Intensitätskorrektur begründet sein welche im Falle der 250 μm nur einmal verwendet wurde und dort die größten Schwankungen auftreten. Darüber hinaus könnte auch die Rauschfilterung die Kanten verwischt haben, so dass die Ergebnisse über alle Auflösungen sehr ähnlich sind.

Durch die unterschiedlichen Methoden zur Bestimmung der kortikalen Dicke bei FreeSurfer und CAT12 ergeben sich ebenfalls unterschiedliche absolute Zahlenwerte. In vorherigen Studien zeigte sich, dass die ermittelten kortikalen Dicken mit CAT12 über denen von

FreeSurfer liegen [111]. Dieser Trend zeigt sich auch in dieser Studie bei allen untersuchten Auflösungen (Tabelle 8.3) Wie bei Yang et al. [174] und Lüsebrink et al. [28] zeigt sich auch in dieser Studie mit zunehmender Auflösung eine signifikante Abnahme der kortikalen Dicke (Abbildung 8.3). In [28] wurden 3 T und 7 T *in vivo* T₁-gewichtete MPRAGE Daten mit einer nominellen Auflösung von 1 mm und 500 µm mit ARCTIC und FreeSurfer untersucht. Dabei konnte eine Reduktion der Dicke zwischen einem Drittel bis einem Sechstel in Abhängigkeit der Messauflösung nachgewiesen werden, je nach verwendeter Methode zur Segmentierung und Bestimmung der kortikalen Dicke. Ein ähnlicher Trend wurde von Zaretskaya et al. [32] gezeigt, wobei hier Multi-Echo MPRAGE Daten mit einer Auflösung von 1 mm und 0,75 µm mit FreeSurfer verarbeitet wurden. Hier wurde festgestellt, dass der Kortex in allen Regionen dünner bestimmt wird, mit Ausnahme um die Region um den posterioren Anteil des *Sulcus centralis*. In [32] wurde ein besonderer Fokus auf die Platzierung der Oberflächen gelegt und in welche Richtung sich diese bei höheren Auflösungen verschieben, um die Ursache der unterschiedlichen Ergebnisse in der kortikalen Dicke zu ergründen. Hier wurden zwei Effekte beobachtet. Einerseits wird die Oberfläche der weißen zur grauen Substanz in Richtung der weißen Substanz verschoben – insbesondere in Regionen mit niedrigem Kontrast. Andererseits wird die Oberfläche der grauen Substanz zur zerebrospinal Flüssigkeit nach Innen in Richtung der grauen Substanz verschoben, weswegen sie akkurater dem Gewebe bei tiefen *Sulci* folgt. Bei Yang [174] wurde die kortikale Dicke basierend auf *ex vivo* FLASH Daten mit einer isotropen Auflösung von 150 µm, welche graduell von 300 µm in 100 µm Schritten auf 1 mm heruntergesampelt wurden, mit ARCTIC bestimmt. Dabei zeigte Yang ebenfalls, dass die kortikale Dicke mit zunehmender Auflösung abnimmt und stellte fest, dass ein quadratischer Zusammenhang mit einem R² von 0,923 zwischen der ermittelten kortikalen Dicke und der Messauflösung vorliegt.

In der Publikation von Seiger et al. [111] wurde von einer linearen Korrelation zwischen den Ergebnissen von CAT12 und FreeSurfer mit einem Bestimmtheitsmaß R² von 0,83 bei einer Messauflösung von 1 mm berichtet. Ein ähnliches Ergebnis ergibt sich auch hier bei der Betrachtung der Ergebnisse der auf 1 mm heruntergesampelten Daten mit einem Pearson-Korrelationskoeffizienten von 0,884 respektive einem R² von 0,781 (Tabelle 8.3). Mit steigender Auflösung nimmt allerdings die lineare Korrelation zwischen den Ergebnissen deutlich ab und erreicht bei der nativen Auflösung seinen niedrigsten Wert von 0,219. In Tabelle 8.4 und Tabelle 8.5 wurden die Pearson-Korrelationskoeffizienten zwischen den

nativen und heruntergesampelten Daten verarbeitet mit CAT12 respektive FreeSurfer dargestellt. Hier zeigt sich eine lineare Korrelation zwischen den Ergebnissen von CAT12. Bei FreeSurfer besteht hingegen eine quadratische Korrelation zwischen der ermittelten kortikalen Dicke und der Messauflösung, was sich aus der gemittelten kortikalen Dicke in Abbildung 8.3 ergibt. Dies begründet auch, weswegen die Pearson Korrelationskoeffizienten zwischen den Ergebnissen von CAT12 und FreeSurfer mit steigender Auflösung abnimmt.

Bei FreeSurfer nimmt die Anzahl an Vertices mit steigender Auflösung zu, hingegen wird CAT12 die Anzahl der Vertices fix auf 32.000 oder 146.000 gesetzt. Eine größere Anzahl der Vertices bedeutet gleichzeitig eine größere Anzahl an Messpunkten und könnte daher potentiell zu einer genaueren Bestimmung der kortikalen Dicke führen. Allerdings bedingt dies auch eine deutlich längere Verarbeitungszeit mit FreeSurfer von bis zu 3 Monaten gegenüber etwa 2 Tagen mit CAT12 bei der Verarbeitung der 250 μm Daten. Bei FreeSurfer ist die Anzahl der Vertices abhängig von der Auflösung der Daten und beträgt bei 1 mm etwa 146.000, bei einer Auflösung von 250 μm hingegen etwa 2.500.000. In einigen Prozessen von FreeSurfer, wie der topologischen Korrektur, skaliert die Verarbeitungszeit quadratisch mit der Anzahl der Vertices des zu korrigieren Defekts. Entsprechend verlängert sich die Verarbeitungszeit erheblich.

Neben der erheblichen längeren Verarbeitungszeit deutet sich an, dass es bei FreeSurfer mit steigender Anzahl an Vertices aus denen das Oberflächenmesh gebildet wird zu Problemen kommen könnte. In den Verarbeitungspipelines des Human Connectome Projects (HCP) [117] werden bei der Verarbeitung mit FreeSurfer die Oberflächen erst bei einer Auflösung von 1 mm generiert und anschließend an die hochauflösten nativen Daten gefittet. Dadurch ergeben sich keine signifikant anderen Ergebnisse bei der kortikalen Dicke zwischen einer isotropen Auflösung von 1 mm zu 700 μm [117]. In der hier durchgeführten und auch in früheren Studien in denen die Oberflächen basierend auf der nativen Auflösung generiert wurden [28,32,174], konnten hingegen signifikante auflösungsbedingte Unterschiede bei der Bestimmung der kortikalen Dicke festgestellt werden – wobei eine höhere Auflösung immer mit einer geringen kortikalen Dicke einhergeht. In einer aktuellen Studie von Lewis et al. [175] an simulierten Daten mit einer isotropen Auflösung von 200 μm basierend auf Daten des BigBrain-Projects [176] konnte gezeigt werden, dass die Positionierung der Oberflächen von FreeSurfer nicht mehr akkurat der Gewebegrenze von der grauen Substanz zur zerebrospinalen Flüssigkeit folgt, während mit CIVET eine

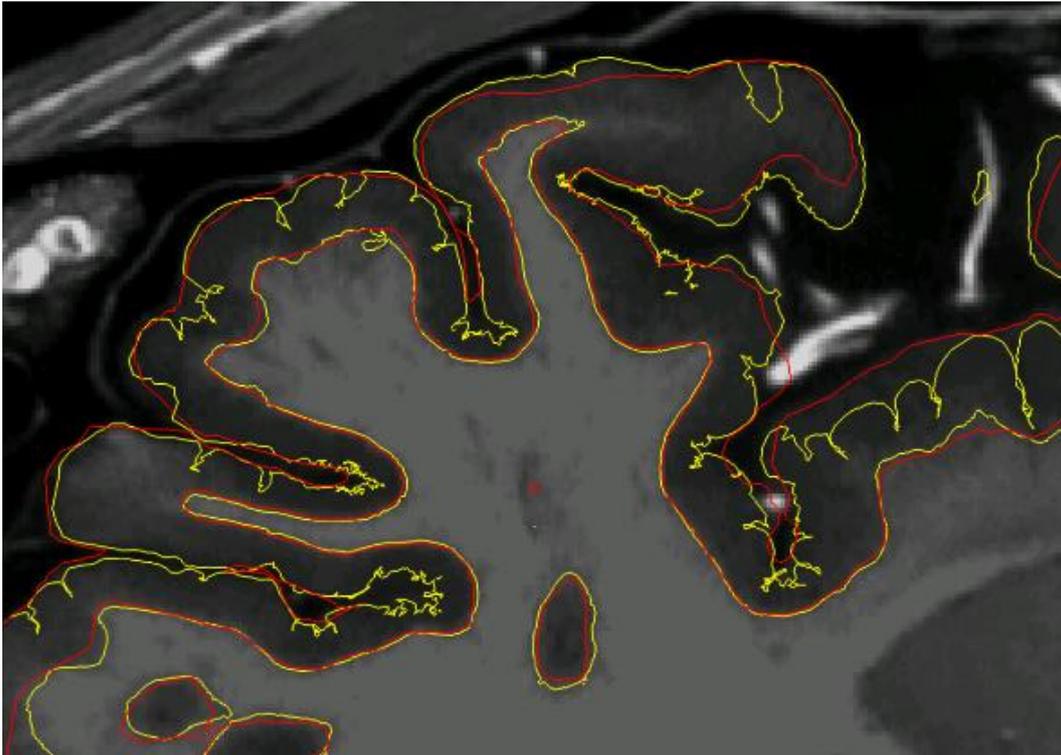


Abbildung 8.4: Darstellung der Oberflächenpositionierung. In Rot sind die Oberflächen dargestellt, welche basierend auf den heruntergesampelten Daten mit einer isotropen Auflösung von 1 mm erstellt wurden. In Gelb sind die Oberflächen dargestellt, welche basierend auf den nativen Daten mit einer isotropen Auflösung von 250 µm erstellt wurden.

akkurate Repräsentierung erzielt werden konnte. Bei CIVET wird, wie auch bei CAT12, die Anzahl der Vertices fix auf 146.000 gesetzt. Dafür gibt es zwei mögliche Ursachen. Bei FreeSurfer wird die Oberfläche der grauen Substanz aus der Oberfläche der weißen Substanz gebildet, in dem diese wie ein Ballon aufgeblasen wird, bis ein Intensitätssprung identifiziert wird. Eine mögliche Ursache dafür, dass bei FreeSurfer die „pial surface“ die Grenze zwischen grauer Substanz und zerebrospinal Flüssigkeit nicht akkurat abbildet, könnte in dem Schwellenwert für diesen Intensitätssprung begründet sein. Durch den reduzierten Partialvolumeneffekt könnte es innerhalb des Kortex aufgrund seiner Schichten zu einer Detektion eines Intensitätssprungs kommen und daher fälschlicherweise die Oberfläche nicht weiter aufgebläht werden. Der andere mögliche Grund für die schlechte Platzierung der Oberfläche sind die sogenannten „Springterms“. Diese erlauben es bei niedrigen Auflösungen, dass beispielsweise im Falle einer Invagination eines *Sulcus* die Oberfläche der Struktur folgt. Bei sehr vielen Vertices und Springterms, die eine große Schwankung erlauben, führt dies allerdings dazu, dass die Oberfläche nicht korrekt an die Intensitäten gefittet werden, sondern es künstlich zur Detektion von Invaginationen kommt (Abbildung 8.4). Eine Adaption des Parameters für die Springterms konnte auf-

Quantitative Analyse ultrahochauflöster MRT Daten: Kortikale Dicke

grund der sehr langen Verarbeitungszeit innerhalb dieser Dissertation noch nicht vorgenommen werden. Entsprechend könnte der hier festgestellte quadratische Zusammenhang zwischen der Messauflösung und bestimmten kortikalen Dicke mit FreeSurfer ein Artefakt der fälschlichen Positionierung der Oberflächen sein. Bis zu einer Auflösung von 500 μm sind die Oberflächen grundsätzlich gut positioniert, ab einer Auflösung von 330 μm treten vermehrt unnatürliche Invaginationen auf. Qualitativ erscheinen die Oberflächen bei einer Auflösung von 700 und 500 μm die besten Ergebnisse zu liefern.

9 KONKLUSION UND AUSBLICK

In diesem Kapitel wird eine gesamtheitliche Konklusion über alle Abschnitte der Dissertation gezogen und ein Ausblick für mögliche weiterführende Ansätze gegeben. Die beiden verfolgten Hauptziele dieser Dissertation sind die Aufnahme und quantitative Analyse von ultrahochauflösten Magnetresonanztomographiedaten *in vivo*.

Die für diese Dissertation aufgenommenen anatomischen Bilddaten wurden bei einer Feldstärke von 7 T akquiriert und haben die bisher unübertroffene isotrope räumliche Auflösung von 250 μm bei Aufnahmen des gesamten menschlichen Kopfes *in vivo* (Abbildung 4.6). Sie sind damit 64-Mal höher aufgelöst als die neurowissenschaftliche Standardauflösung von einem Millimeter und würden eine 64^2 längere Akquisitionszeit mit traditionellen Methoden und identischem Signal zu Rausch Verhältnis benötigen. Um die Reduktion des SNR auszugleichen ist die Akquisition eines einzelnen MPAGE Datensatzes mit dieser ultrahohen Auflösung bei einer Feldstärke von 7 T alleine nicht ausreichend. Aus diesem Grund wurden insgesamt acht Repetitionen innerhalb von fünf Sitzungen über einen Zeitraum von drei Monaten akquiriert. Die Akquisitionszeit jeder Repetition betrug nahezu eine Stunde. Die außerordentlich lange Akquisitionszeit und ultrahohe Auflösung machen es zwingend erforderlich die Daten mit einer Methode der Bewegungskorrektur aufzunehmen. Die hier verwendete prospektive Bewegungskorrektur hat gegenüber einem retrospektiven Verfahren den Vorteil, dass es keine Interpolationsarte-

fakte gibt. Dies ist insbesondere bei der Akquisition von ultrahohen Auflösungen essentiell, um die effektive Auflösung nicht zu kompromittieren. Da die Daten in unterschiedlichen Sitzungen aufgenommen worden sind, ist eine retrospektive Mittelung der Daten unabdingbar. Daher wurde innerhalb dieser Dissertation eine Methode der retrospektiven Mittelung von Daten basierend auf einem iterativen Multiauflösungsansatz von ANTs [61] etabliert, welcher üblicherweise zur Generierung von Gruppentemplates verwendet wird (Abbildung 4.3). Die rohen, rekonstruierten sowie verarbeiteten Daten wurden der Öffentlichkeit im März 2017 frei zur Verfügung gestellt [33,122,123] und seitdem über 60.000-Mal heruntergeladen.

Seit Veröffentlichung der Daten konnten sie im Rahmen dieser Arbeit durch die Anpassung der Parameter des Registrierungsansatzes noch einmal deutlich verbessert werden. Hierbei ist insbesondere die Verwendung einer BSpline anstatt linearen Interpolation zu nennen, welche einen erheblichen Unterschied bei der Schärfe der Daten ausmacht (Abbildung 4.6 & Abbildung 7.2). Allerdings führt auch die größere Anzahl an Iterationen bei dem nichtlinearen Teil der Registrierung zu einem qualitativ besseren Ergebnis. Darüber hinaus wurde untersucht, ob die Registrierung durch Applikation eines Rauschfilters verbessert werden kann. Trotz starker Filterung wurde das Registrierungsergebnis nicht bedeutend besser und es kann geschlussfolgert werden, dass der iterative Multiauflösungsansatz der Advanced Normalization Tools nahezu invariant gegenüber Rauschen der Ausgangsdaten ist (Abbildung 7.3). Eine quantitative Auswertung der Ergebnisse war innerhalb der Dissertation in Ermangelung eines Referenzdatensatzes aber nicht möglich. Abschließend wurde untersucht, ob die retrospektive Mittelung von komplexen Daten einen Vorteil gegenüber der retrospektiven Mittelung der Magnitudendaten hat. Dafür ist es erforderlich eine Phasenkorrektur der komplexen Daten durchzuführen, da es ansonsten nach der Mittelung zu Signalauslöschungen kommt. Um dies zu testen wurde zunächst eine Rekonstruktionspipeline aufgebaut und acht Repetitionen an MPRAGE Daten mit einer isotropen Auflösung von 700 μm akquiriert. Vier Repetitionen wurden mit künstlich geringem Signal zu Rausch Verhältnis durch Reduktion des Flipwinkels auf 1° aufgenommen. Der Flipwinkel der anderen vier Repetitionen betrug wie gewöhnlich 5° . Die vier Repetitionen mit hohem SNR wurden gemittelt und dienten als Referenzdatensatz für die quantitative Auswertung. Diese zeigte keine Unterschiede zwischen der retrospektiven komplexen Mittelung oder Mittelung der Magnitudendaten. Qualitativ sind allerdings

sehr geringe Verbesserungen in signalarmen Regionen, wie den Temporallappen, nach retrospektiver Mittelung der komplexen Daten zu erkennen.

Neben der Ausgabe von phasenkorrigierten komplexwertigen Daten erlaubt die aufgebaute Rekonstruktionspipeline mehr Kontrolle über den gesamten Rekonstruktionsprozess. Basierend darauf wurde untersucht, ob die Verwendung eines Rauschfilters während der Rekonstruktion das Signal zu Rausch Verhältnis verbessern kann, ohne die effektive Auflösung deutlich zu verschlechtern. Dafür wurde sowohl ein konventioneller NLM-Filter „BM4D“ [141] als auch ein vortrainiertes neuronales Netz „DnCNN“ [142] auf die extrahierten dekorrelierten [177] Rohdaten je Kanal und separat auf den Real- sowie Imaginärteil angewendet. Zur quantitativen Auswertung wurden erneut die vier Repetitionen der 700 μm MPRAGE Daten mit niedrigem SNR verwendet. Dabei konnten die besten Ergebnisse bei der Verwendung des BM4D mit konservativen Einstellungen erzielt werden. Die Applikation von der Rauschfilterung während der Rekonstruktion bei den 250 μm Daten steht derzeit noch aus. Allerdings sind noch bessere Ergebnisse zu erwarten, da die Daten einerseits etwas weniger verrauscht sind und andererseits da durch die acht Repetitionen die Filterung insgesamt 512-Mal durchgeführt wird. Neben den hier verwendeten Methoden wäre zudem eine Rauschfilterung mit einem Wiener-Filter [178] oder eine Wavelet-basierte Rauschfilterung bei der Rekonstruktion in Analogie zu der Rauschfilterung bei „compressed sensing“ [45] vorstellbar. Da „compressed sensing“ von mehreren Herstellern am Scanner implementiert worden ist, wäre eine Anwendung der Rauschfilterung direkt am Scanner vergleichsweise unkompliziert umsetzbar.

Durch die Akquisition der Daten bei einer Feldstärke von 7 T ist bei der Vorverarbeitung der Daten die Inhomogenitätskorrektur essentiell. Die Parameter konnten innerhalb einer Studie in der hier vorliegenden Dissertation für drei Software-basierte Methoden – N3 [58], N4 [59] und „unified segmentation“ [56] – sowie in Kombination mit einer bildbasierten Methode zur Korrektur von Inhomogenität durch Division [53] für eine Feldstärke von 7 T angepasst werden. Dabei wurde die bisherige Verwendung des gemeinsamen Koeffizienten der Variation zwischen grauer und weißer Substanz [156] erstmals auch auf subkortikale Regionen mit dem gemeinsamen Koeffizienten der Variation zwischen weißer Substanz und Putamen übertragen. Aus beiden gemeinsamen Koeffizienten wurde eine Empfehlung für Parameter für alle Software-basierten Methoden abgeleitet (Tabelle 6.4). Diese reduzierten die Inhomogenität deutlich und sollten in jedem Fall bessere Er-

gebnisse im Vergleich zu Parametern für 1,5 oder 3 T Daten erzielen. Da sich die Ergebnisse aus dieser Studie allerdings nicht generalisieren lassen, ist eine individuelle Anpassung der Parameter für optimale Ergebnisse für Daten welche bei einer Feldstärke von 7 T oder mehr akquiriert wurden nicht zu vermeiden. Dennoch bieten die Parameter einen guten Ausgangspunkt. Wichtig ist vor allem bei dem N3- und N4-Algorithmus die Verwendung einer Gehirnmaske. In diesem Fall erzielen alle drei Methoden gute Ergebnisse. Dennoch erzielt der „unified segmentation“-Algorithmus von SPM die besten Ergebnisse. In Kombination der Software-basierten Methoden mit der verwendeten Methode der Division des MPAGE durch ein PD-gewichtetes GRE [53] sind noch einmal etwas bessere Ergebnisse bei der Inhomogenitätskorrektur zu erzielen. Ob diese allerdings die deutlich längere Akquisitionszeit rechtfertigen kann an dieser Stelle nicht allgemeingültig beantwortet werden. Der große Vorteil dieser Methode liegt vor allem darin, dass das Kontrast zu Rausch Verhältnis zwischen grauer und weißer Substanz gesteigert werden kann. Ein Nachteil ist, dass das Rauschen aus den GRE Daten in das MPAGE propagiert. Entsprechend ist diese Methode bei ultrahocho aufgelösten Daten impraktikabel. Eine Möglichkeit diesen Nachteil auszugleichen könnte vermutlich die Aufnahme von einem niedriger aufgelösten GRE mit höherem SNR zur Korrektur darstellen, wodurch nur wenig Rauschen in das finale Bild aus dem GRE propagiert.

Für die quantitative Auswertung der Daten mit CAT12 und FreeSurfer wurden die 250 μm gleichermaßen vorverarbeitet, um vergleichbare Ergebnisse zu erhalten. Im Anschluss an die Vorverarbeitung wurden die Daten graduell auf eine isotrope Auflösung von 330 μm , 500 μm , 700 μm und 1 mm heruntergesampelt, um auflösungsbedingte Unterschiede bei den Ergebnissen zu untersuchen. Bei der Volumetrie zeigten sich widererwartend keine auflösungsbedingten Unterschiede bei der Verarbeitung mit beiden Softwarepaketen. Untersucht wurden die Volumina der weißen und grauen Substanz, sowie des Putamen, Thalamus, Hippocampus, Amygdala und Caudate. Hingegen gibt es eine auflösungsbedingte Verzerrung bei der Bestimmung der kortikalen Dicke. Bei CAT12 besteht ein linearer Zusammenhang zwischen der Messauflösung und der ermittelten kortikalen Dicke, während bei FreeSurfer eine quadratische Abhängigkeit besteht (Abbildung 8.3). Wie auch schon früher berichtet konnte eine lineare Korrelation zwischen den Ergebnissen der kortikalen Dicke basierend auf 1 mm Daten zwischen CAT12 und FreeSurfer gefunden werden [111]. Bei höheren Auflösungen nimmt die Korrelation zwischen den Ergebnissen der Softwarepakete aber ab. Bei genauerer Betrachtung der Ursachen zeigt sich, dass die

Oberflächen-basierte Segmentierung der grauen Substanz mit FreeSurfer ab einer Auflösung von 330 μm keine zufriedenstellenden Ergebnisse liefert. Bei FreeSurfer wird basierend auf der Oberfläche der weißen Substanz die Oberfläche der grauen Substanz ähnlich eines Ballons aufgebläht bis ein Intensitätssprung festgestellt wird. Dabei ergeben sich zwei mögliche Ursachen dafür, dass die Oberfläche nicht akkurat der grauen Substanz folgt. Einerseits könnte es nötig sein, den Schwellenwert für den Intensitätssprung zu erhöhen. Durch die hohe Auflösung ist der Partialvolumeneffekt stark reduziert und in Folge dessen kommt es vermutlich auch innerhalb des Kortex zu geringen Intensitätssprüngen aufgrund der kortikalen Schichten. Eine andere mögliche Ursache für die abnehmende Qualität der Segmentierung könnten die sogenannten „Springterms“ sein. Bei FreeSurfer nimmt die Anzahl der Vertices entsprechend der Auflösung zu, während diese bei anderen Softwarepaketen, wie CAT12 oder CIVET, unabhängig der Auflösung konstant gehalten wird. Mit einer hohen Anzahl an Vertices und Springterms die eine sehr flexible Anordnung erlauben, ist es möglich, dass die Oberfläche der grauen Substanz stark in Richtung der weißen Substanz gebogen werden kann. Bei einer Auflösung von 1 mm ist dies sinnvoll, damit die Oberfläche dem Verlauf eines *Sulcus* folgen kann. Bei einer höheren Auflösung führt dies aber zu fälschlichen Invaginationen. Die Anpassung der Parameter sollte in Kombination mit der Methode von Fujimoto et al. [115] und Zaretskaya et al. [32] durchgeführt werden, um die Qualität der Segmentierung und die Richtung bei der Platzierung der Oberflächen untersuchen zu können. Darüber hinaus ist es ist der aktuellen Developer Version (Stand: 31.05.2019) von FreeSurfer möglich unterschiedliche Ansätze zur Bestimmung der kortikalen Dicke zu verwenden. Neben den weit verbreiteten Methoden „nearest average“ [10] und „Laplace“ [99], kann dabei auch ein neuartiger Vektorbasierter Ansatz innerhalb einer einzelnen Software direkt miteinander verglichen werden.

Eine andere Herausforderung besteht allerdings weiterhin in der überaus langen Verarbeitungszeit von ultrahocho aufgelösten Daten mit FreeSurfer. Aufgrund der großen Anzahl von Vertices von etwa 2.500.000 je Hemisphäre bei den 250 μm Daten benötigte FreeSurfer für die Verarbeitung der Daten circa drei Monate, wodurch die Verarbeitung impraktikabel ist. Sobald die grundsätzlichen Herausforderungen bei der Platzierung der Oberflächen überwunden sind, können Methoden verwendet werden, um die Verarbeitung zu beschleunigen. In Lüsebrink et al. [179] konnte gezeigt werden, dass die Prozessierung von Oberflächen bei einer Auflösung von 500 μm von bis zu 120 Stunden auf 4 Stunden

reduziert werden konnte. Dafür wurden die Daten zunächst mit einem starken Rauschfilter bearbeitet und anschließend die volumetrische Segmentierung der weißen Substanz erstellt. Diese Segmentierung wurde dann als Ausgangspunkt für die Erstellung der Oberfläche der weißen Substanz bei den ungefilterten Daten verwendet. Durch eine Erweiterung um den Ansatz aus den Guidelines des Human Connectome Projects [117] bei denen die hochauflösenden Daten zunächst auf 1 mm heruntergesampelt werden und anschließend die Oberflächen an die nativen Daten gefittet werden, könnte die Prozessierung noch einmal beschleunigt werden. Der Nachteil bei der Methode der HCP Pipeline ist jedoch, dass die Anzahl der Vertices mit etwa 146.000 der von 1 mm Daten entspricht und damit keine signifikanten Unterschiede bei der Bestimmung der kortikalen Dicke gefunden werden konnte, obwohl diese von anderen bei der Verwendung von besseren Auflösungen berichtet wurden [28,32,174]. Da die kortikale Dicke ausgehend von jedem Vertex bestimmt wird, könnte dieser Nachteil ausgeglichen werden, in dem die Anzahl der Vertices vor oder nach dem Fitting der Oberfläche hochgesampelt wird.

Durch die extrem lange Akquisitionszeit ist die Aufnahme solcher Daten klinisch vollkommen impraktikabel. Sie erlauben aber einen Blick in die Zukunft, was möglicherweise mit weitaus höheren Feldstärken und Verbesserungen der Datenaufnahme- sowie Rekonstruktionsmethoden erreicht werden kann. Aktuell können solch hochaufgelösten Daten neben der Untersuchung von auflösungsbedingten Unterschieden in der Volumetrie sowie kortikalen Dicke oder der Verbesserung von Algorithmen zur Rekonstruktion oder Segmentierung, insbesondere zur Erstellung neuer Atlanten und der Verknüpfung von Histologie zu MRT Daten verwendet werden. Letzteres ist von besonderer Wichtigkeit, da die Histologie weiterhin in vielen Bereichen den Goldstandard darstellt [29]. Allerdings ist es nicht trivial die Erkenntnisse der üblicherweise zweidimensionalen Histologie mit den dreidimensionalen MRT Daten in Einklang zu bringen. Um sich diesem Problem anzunehmen, werden in Studien dreidimensionale Rekonstruktionen von histologischen Schnitten angefertigt. Bei der Anfertigung von histologischen Schnitten treten beim Schneiden und Aufziehen auf Objektträger physische Manipulationen auf, weswegen ein unmittelbares Aufeinanderstapeln der Schichten für die Erstellung eines akkuraten 3D Volumens nicht möglich ist. Daher empfiehlt es sich, auf ein intermediäres Volumen zurückzugreifen, wie zum Beispiel einen MR Datensatz und/oder Blockface-Bilder, welche vor jedem histologischen Schnitt mit einer Digitalkamera angefertigt werden. Nach einer Methode von Reuter et al. [108] wird ein MR Datensatz zu den gestapelten Blockface-Bildern des gleichen

Gehirns registriert und es werden neue MR Schnittbilder entsprechend der Position der Blockface-Bilder extrahiert. Abschließend werden die gefärbten histologischen Schnitte zu ihren entsprechenden extrahierten MR Schnittbildern registriert. Amunts et al. haben im BigBrain Project [176] mit einer ähnlichen Methode erstmals eine dreidimensionale Rekonstruktion von histologischen Schnitten eines vollständigen menschlichen Gehirns mit einer isotropen Auflösung von 20 μm veröffentlicht. Sie schreiben, dass das BigBrain einen Goldstandard für die Kalibrierung von Messungen der kortikalen Dicke und anderen Metriken *in vivo* bereitstellt. Allerdings werden die begleitend vor der Histologie aufgenommenen *ex vivo* MRT Daten des in Formalin fixierten Gehirns in der FAQ des BigBrain Projects vage mit „poor quality“ beschrieben [180]. Damit ist eine Übertragung auf *in vivo* Messungen aufgrund von nichtlinearen morphologischen Veränderungen bedingt durch die histologische Aufbereitung (Explantation, Fixierung in Formalin, Einbettung in Paraplast, Anfertigung und Färbung der Schnitte) und einem verändertem MR Kontrast bei *ex vivo* Messungen nicht ohne weiteres möglich. Durch die Akquisition von ultrahochauflösten *in situ* MRT Daten unmittelbar nach Feststellung des Todes des Körperspenders kann eine Ausrichtung der 3D Rekonstruktion der histologischen Schnitte anhand dieser Daten geschehen, um ein nicht verzerrtes Gehirn zu erhalten. Dafür werden die histologischen Schnitte in einem iterativen Registrierungsprozess direkt auf einen hochauflösten MR Datensatz registriert. Eine solche Methode wurde von Annese et al. bei der 3D Rekonstruktion eines Gehirns angewandt [181]. Nach Feststellung des Todes wurden von dem Spender mit einem 3 T MR Scanner *in situ* Aufnahmen mit klinischen Standardprotokollen (T1, T2, T2 FLAIR, SWI und Diffusion) angefertigt. Darüber hinaus wurden mehrere Mittelungen einer T₁-gewichteten Sequenz mit einer isotropen Auflösung von 440 μm aufgenommen. Nach der Autopsie und zweimonatigen Formalinfixierung wurden *ex vivo* Aufnahmen des Gehirns bei 7 T mit einer Auflösung von 210 μm angefertigt.

Durch die Aufnahme von *in situ* und *ex vivo* MR Daten kann zudem die Volumenschrumpfung bei der Formalinfixierung untersucht werden. Diese wird aktuell üblicherweise manuell anhand von Landmarken bestimmt. Dafür werden Distanzen zwischen identischen anatomischen Markern, zum Beispiel des rechten und linken *Gyrus temporalis superior* auf Schnittebene der *Corpora maillaria*, aus MRT Daten respektive Hirnschnitten bestimmt. Aus dem Quotienten des Abstands zwischen den gemessenen Distanzen der MRT Daten zum Hirnschnitt wird ein linearer Schrumpfkoeffizient bestimmt. Ein potentiell fortschrittlicherer Weg zur Bestimmung der morphologischen Veränderung wurde von

Schulz et al. [105] gezeigt, in dem sie die Schrumpfung aufgrund einer Fixierung in Formalin durch einen Vergleich von *in situ* und *ex vivo* MR Daten anhand von Registrierungsverfahren untersucht haben. Sie haben gezeigt, dass eine affine Registrierung ausgenutzt werden kann, um die globale Schrumpfung zu bestimmen und dass mit einer nichtrigiden Registrierung über die lokale morphologische Veränderung geschlussfolgert werden kann. In dem von Ding et al. [182] im Juli 2016 veröffentlichten Atlas wurden hochaufgelöste *ex vivo* MR Daten mit einer Auflösung von 200 μm (strukturell) und 900 μm (diffusions-gewichtet), vor einer histologischen Aufbereitung mit Nissl- und Immunhistologischer-Färbung, akquiriert. Innerhalb dieser Publikation konnten unter anderem eine vorher unbekannte Unterregion innerhalb des basomedialen Nukleus der Amygdala beschrieben werden und Regionen im menschlichen Gehirn identifiziert werden, welcher vorher ausschließlich bei Primaten beschreiben wurden. Zur Verringerung von Artefakten und Erleichterung bei der späteren Verarbeitung hat sich in weiteren *ex vivo* MRT Studien gezeigt, dass das Gewebe während der Messung anstatt in Formalin in dem protonenarmen Fomblin aufbewahrt werden sollte, da dies kein störendes Hintergrundsignal erzeugt. Darüber hinaus sollte darauf geachtet werden, dass sich möglichst keine Luftblasen um das Gewebe herum bilden, da diese Suszeptibilitätsartefakte erzeugen.

Insgesamt kann geschlussfolgert werden, dass die verfolgten zwei Hauptziele – die Aufnahme und quantitative Auswertung von ultrahochaufgelösten MRT Daten – erfolgreich umgesetzt werden konnte. Bei der Verarbeitung der ultrahochaufgelösten Daten wurde mit FreeSurfer ein mögliches grundsätzliches Segmentierungsproblem identifiziert. Aufgrund der überaus langen Verarbeitungszeit wurden zunächst mehrere Methoden untersucht, um die allgemeine Datenqualität von ultrahochaufgelösten Daten zu verbessern. Derzeit werden die untersuchten Verbesserungen beginnend von der Rekonstruktion auf die 250 μm Daten angewendet. Die daraus resultierenden Ergebnisse sollen neben weiteren ultrahochaufgelösten Daten des gesamten Kopfes mit verschiedenen Kontrasten (unter anderem 150 μm ToF, 600 μm DTI, 330 μm QSM, 450 μm T₂) und insgesamt über 150 7 T MP-RAGE Datensätzen des gleichen Probanden mit unterschiedlichen Auflösungen frei veröffentlicht werden.

10 LITERATURVERZEICHNIS

1. Brodmann K. Vergleichende Lokalisationslehre der Grosshirnrinde: In ihren Prinzipien dargestellt auf Grund d. Zellenbaues. Reprint d. Orig.-Ausg. Leipzig, Barth, 1909, (1. Aufl.). Leipzig: Barth; 1909. x, 335 S. (Barth-Reprint).
2. Economo C von, Koskinas GN. Die Cytoarchitektonik der Hirnrinde des erwachsenen Menschen. Berlin: Springer; 1925.
3. Resnick SM, Pham DL, Kraut MA, Zonderman AB, Davatzikos C. Longitudinal magnetic resonance imaging studies of older adults: a shrinking brain. *J. Neurosci.* 2003;23(8):3295–3301.
4. Pardoe HR, Abbott DF, Jackson GD. Sample size estimates for well-powered cross-sectional cortical thickness studies. *Hum Brain Mapp.* 2013;34(11):3000–3009 doi: 10.1002/hbm.22120.
5. Logothetis NK. What we can do and what we cannot do with fMRI. *Nature.* 2008;453(7197):869–878 doi: 10.1038/nature06976.
6. Chen C, Omiya Y. Brain asymmetry in cortical thickness is correlated with cognitive function. *Front Hum Neurosci.* 2014;8:877 doi: 10.3389/fnhum.2014.00877.
7. Haier RJ, Karama S, Leyba L, Jung RE. MRI assessment of cortical thickness and functional activity changes in adolescent girls following three months of practice on a visual-spatial task. *BMC Res Notes.* 2009;2:174 doi: 10.1186/1756-0500-2-174.

8. Engvig A, Fjell AM, Westlye LT, Moberget T, Sundseth Ø, Larsen VA, Walhovd KB. Effects of memory training on cortical thickness in the elderly. *Neuroimage*. 2010;52(4):1667–1676 doi: 10.1016/j.neuroimage.2010.05.041.
9. Ashburner J, Friston KJ. Voxel-based morphometry--the methods. *Neuroimage*. 2000;11(6 Pt 1):805–821 doi: 10.1006/nimg.2000.0582.
10. Fischl B, Dale AM. Measuring the thickness of the human cerebral cortex from magnetic resonance images. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2000;97(20):11050–11055 doi: 10.1073/pnas.200033797.
11. Teipel SJ, Grothe M, Lista S, Toschi N, Garaci FG, Hampel H. Relevance of magnetic resonance imaging for early detection and diagnosis of Alzheimer disease. *Med. Clin. North Am.* 2013;97(3):399–424 doi: 10.1016/j.mcna.2012.12.013.
12. Lerch JP, Pruessner JC, Zijdenbos A, Hampel H, Teipel SJ, Evans AC. Focal decline of cortical thickness in Alzheimer's disease identified by computational neuroanatomy. *Cereb. Cortex*. 2005;15(7):995–1001 doi: 10.1093/cercor/bhh200.
13. Du A-T, Schuff N, Kramer JH, Rosen HJ, Gorno-Tempini ML, Rankin K, Miller BL, Weiner MW. Different regional patterns of cortical thinning in Alzheimer's disease and frontotemporal dementia. *Brain*. 2007;130(Pt 4):1159–1166 doi: 10.1093/brain/awm016.
14. Lerch JP, Pruessner J, Zijdenbos AP, Collins DL, Teipel SJ, Hampel H, Evans AC. Automated cortical thickness measurements from MRI can accurately separate Alzheimer's patients from normal elderly controls. *Neurobiol. Aging*. 2008;29(1):23–30 doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2006.09.013.
15. Lerch JP, Worsley K, Shaw WP, Greenstein DK, Lenroot RK, Giedd J, Evans AC. Mapping anatomical correlations across cerebral cortex (MACACC) using cortical thickness from MRI. *Neuroimage*. 2006;31(3):993–1003 doi: 10.1016/j.neuroimage.2006.01.042.
16. Singh V, Chertkow H, Lerch JP, Evans AC, Dorr AE, Kabani NJ. Spatial patterns of cortical thinning in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Brain*. 2006;129(Pt 11):2885–2893 doi: 10.1093/brain/awl256.
17. Scott MLJ, Bromiley PA, Thacker NA, Hutchinson CE, Jackson A. A fast, model-independent method for cerebral cortical thickness estimation using MRI. *Med Image Anal.* 2009;13(2):269–285 doi: 10.1016/j.media.2008.10.006.

18. Dale AM, Fischl B, Sereno MI. Cortical surface-based analysis. I. Segmentation and surface reconstruction. *Neuroimage*. 1999;9(2):179–194 doi: 10.1006/nimg.1998.0395.
19. Fischl B, Sereno MI, Dale AM. Cortical surface-based analysis. II: Inflation, flattening, and a surface-based coordinate system. *Neuroimage*. 1999;9(2):195–207 doi: 10.1006/nimg.1998.0396.
20. MacDonald D, Kabani N, Avis D, Evans AC. Automated 3-D extraction of inner and outer surfaces of cerebral cortex from MRI. *Neuroimage*. 2000;12(3):340–356 doi: 10.1006/nimg.1999.0534.
21. Hutton C, Vita E de, Ashburner J, Deichmann R, Turner R. Voxel-based cortical thickness measurements in MRI. *Neuroimage*. 2008;40(4):1701–1710 doi: 10.1016/j.neuroimage.2008.01.027.
22. Hutton C, Draganski B, Ashburner J, Weiskopf N. A comparison between voxel-based cortical thickness and voxel-based morphometry in normal aging. *Neuroimage*. 2009;48(2):371–380 doi: 10.1016/j.neuroimage.2009.06.043.
23. Clarkson MJ, Cardoso MJ, Ridgway GR, Modat M, Leung KK, Rohrer JD, Fox NC, Ourselin S. A comparison of voxel and surface based cortical thickness estimation methods. *Neuroimage*. 2011;57(3):856–865 doi: 10.1016/j.neuroimage.2011.05.053.
24. Dahnke R, Yotter RA, Gaser C. Cortical thickness and central surface estimation. *Neuroimage*. 2013;65:336–348 doi: 10.1016/j.neuroimage.2012.09.050.
25. Schnack HG, van Haren, Neeltje E M, Brouwer RM et al. Mapping reliability in multi-center MRI: voxel-based morphometry and cortical thickness. *Hum Brain Mapp*. 2010;31(12):1967–1982 doi: 10.1002/hbm.20991.
26. Reuter M, Tisdall MD, Qureshi A, Buckner RL, van der Kouwe, André J W, Fischl B. Head motion during MRI acquisition reduces gray matter volume and thickness estimates. *Neuroimage*. 2015;107:107–115 doi: 10.1016/j.neuroimage.2014.12.006.
27. Stucht D, Yang S, Schulze P, Danishad A, Kadashevich I, Bernarding J, Maclaren J, Zaitsev M, Speck O. Improved Image Segmentation with Prospective Motion Correction in MRI. In: *Bildverarbeitung für die Medizin 2012: Algorithmen - Systeme - Anwendungen*. Proceedings des Workshops vom 18. bis 20. März 2012 in Berlin. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2012. p. 27–32.

28. Lüsebrink F, Wollrab A, Speck O. Cortical thickness determination of the human brain using high resolution 3T and 7T MRI data. *Neuroimage*. 2013;70:122–131 doi: 10.1016/j.neuroimage.2012.12.016.
29. Annese J. The importance of combining MRI and large-scale digital histology in neuroimaging studies of brain connectivity and disease. *Front Neuroinform*. 2012;6:13 doi: 10.3389/fninf.2012.00013.
30. Pohmann R, Speck O, Scheffler K. Signal-to-noise ratio and MR tissue parameters in human brain imaging at 3, 7, and 9.4 tesla using current receive coil arrays. *Magn Reson Med*. 2016;75(2):801–809 doi: 10.1002/mrm.25677.
31. Seiger R, Hahn A, Hummer A et al. Voxel-based morphometry at ultra-high fields. a comparison of 7T and 3T MRI data. *Neuroimage*. 2015;113:207–216 doi: 10.1016/j.neuroimage.2015.03.019.
32. Zaretskaya N, Fischl B, Reuter M, Renvall V, Polimeni JR. Advantages of cortical surface reconstruction using submillimeter 7 T MEMPRAGE. *Neuroimage*. 2018;165:11–26 doi: 10.1016/j.neuroimage.2017.09.060.
33. 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 μm . *Sci Data*. 2017;4:170032 doi: 10.1038/sdata.2017.32.
34. Godenschweger F, Kägebein U, Stucht D, Yarach U, Sciarra A, Yakupov R, Lüsebrink F, Schulze P, Speck O. Motion correction in MRI of the brain. *Phys Med Biol*. 2016;61(5):R32-56 doi: 10.1088/0031-9155/61/5/R32.
35. Maclaren J, Armstrong, Brian S R, Barrows RT et al. Measurement and correction of microscopic head motion during magnetic resonance imaging of the brain. *PLoS ONE*. 2012;7(11):e48088 doi: 10.1371/journal.pone.0048088.
36. Dale BM, Brown MA, Semelka RC. MRI: Basic principles and applications. Fifth edition. Chichester: WILEY Blackwell; 2015. 232 p.
37. Bernstein MA, King KF, Zhou XJ. Handbook of MRI pulse sequences. Amsterdam, Boston: Academic Press; 2004. 1017 p.
38. Brown RW, Haacke EM, Thompson MR, Venkatesan R, Cheng Y-CN. Magnetic resonance imaging: Physical principles and sequence design. Second edition. Hoboken, New Jersey: John Wiley & Sons Inc; 2014.
39. Aja-Fernández S, Vegas-Sánchez-Ferrero G. Statistical Analysis of Noise in MRI. Cham: Springer International Publishing; 2016.
40. Siemens. Magnete, Spins und Resonanzen; 2015.

41. Stanisz GJ, Odobina EE, Pun J, Escaravage M, Graham SJ, Bronskill MJ, Henkelman RM. T1, T2 relaxation and magnetization transfer in tissue at 3T. *Magn Reson Med.* 2005;54(3):507–512 doi: 10.1002/mrm.20605.
42. Macintosh BJ, Graham SJ. Magnetic resonance imaging to visualize stroke and characterize stroke recovery: a review. *Front Neurol.* 2013;4:60 doi: 10.3389/fneur.2013.00060.
43. Rooney WD, Johnson G, Li X, Cohen ER, Kim S-G, Ugurbil K, Springer CS. Magnetic field and tissue dependencies of human brain longitudinal 1H2O relaxation in vivo. *Magn Reson Med.* 2007;57(2):308–318 doi: 10.1002/mrm.21122.
44. Griswold MA, Jakob PM, Heidemann RM, Nittka M, Jellus V, Wang J, Kiefer B, Haase A. Generalized autocalibrating partially parallel acquisitions (GRAPPA). *Magn Reson Med.* 2002;47(6):1202–1210 doi: 10.1002/mrm.10171.
45. Lustig M, Donoho D, Pauly JM. Sparse MRI: The application of compressed sensing for rapid MR imaging. *Magn Reson Med.* 2007;58(6):1182–1195 doi: 10.1002/mrm.21391.
46. Feinberg DA, Hale JD, Watts JC, Kaufman L, Mark A. Halving MR imaging time by conjugation: demonstration at 3.5 kG. *Radiology.* 1986;161(2):527–531 doi: 10.1148/radiology.161.2.3763926.
47. Roemer PB, Edelstein WA, Hayes CE, Souza SP, Mueller OM. The NMR phased array. *Magn Reson Med.* 1990;16(2):192–225.
48. Walsh DO, Gmitro AF, Marcellin MW. Adaptive reconstruction of phased array MR imagery. *Magn. Reson. Med.* 2000;43(5):682–690 doi: 10.1002/(SICI)1522-2594(200005)43:5<682:AID-MRM10>3.0.CO;2-G.
49. Spalletta G, Piras F, Gili T, editors. *Brain morphometry.* New York, NY: Humana Press; Springer; 2018. 1 online resource (xvi, 534. (Neuromethods; vol. 136).
50. Toga AW, editor. *Brain Mapping: An Encyclopedic Reference.* Burlington: Elsevier Science; 2015. 2668 p.
51. Hennig J, Speck O. *High-Field MR Imaging.* Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag Berlin Heidelberg; 2011. (Medical Radiology).
52. Haast RAM, Ivanov D, Uludağ K. The impact of B1+ correction on MP2RAGE cortical T1 and apparent cortical thickness at 7T. *Hum Brain Mapp.* 2018;39(6):2412–2425 doi: 10.1002/hbm.24011.
53. van de Moortele P-F, Auerbach EJ, Olman C, Yacoub E, Ugurbil K, Moeller S. T1 weighted brain images at 7 Tesla unbiased for Proton Density, T2* contrast and RF

- coil receive B1 sensitivity with simultaneous vessel visualization. *Neuroimage*. 2009;46(2):432–446 doi: 10.1016/j.neuroimage.2009.02.009.
54. Zhang Y, Brady M, Smith S. Segmentation of brain MR images through a hidden Markov random field model and the expectation-maximization algorithm. *IEEE Trans Med Imaging*. 2001;20(1):45–57 doi: 10.1109/42.906424.
55. Jenkinson M, Beckmann CF, Behrens TEJ, Woolrich MW, Smith SM. FSL. *Neuroimage*. 2012;62(2):782–790 doi: 10.1016/j.neuroimage.2011.09.015.
56. Ashburner J, Friston KJ. Unified segmentation. *Neuroimage*. 2005;26(3):839–851 doi: 10.1016/j.neuroimage.2005.02.018.
57. Ashburner J. SPM: a history. *Neuroimage*. 2012;62(2):791–800 doi: 10.1016/j.neuroimage.2011.10.025.
58. Sled JG, Zijdenbos AP, Evans AC. A nonparametric method for automatic correction of intensity nonuniformity in MRI data. *IEEE Trans Med Imaging*. 1998;17(1):87–97 doi: 10.1109/42.668698.
59. Tustison NJ, Avants BB, Cook PA, Zheng Y, Egan A, Yushkevich PA, Gee JC. N4ITK: improved N3 bias correction. *IEEE Trans Med Imaging*. 2010;29(6):1310–1320 doi: 10.1109/TMI.2010.2046908.
60. Fischl B. FreeSurfer. *Neuroimage*. 2012;62(2):774–781 doi: 10.1016/j.neuroimage.2012.01.021.
61. Avants BB, Tustison NJ, Johnson HJ. Advanced Normalization Tools (ANTs) [Internet]; 2015. Available from: <http://stnava.github.io/ANTs/>.
62. Zilles K, Tillmann BN. Anatomie. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag Berlin Heidelberg; 2010. 1 Online-Ressource. (Springer-Lehrbuch).
63. Nieuwenhuys R, Voogd J, van Huijzen C. The human central nervous system. 4th ed. New York: Springer; 2008. 1 online resource (xiv, 967).
64. Wagstyl K, Ronan L, Goodyer IM, Fletcher PC. Cortical thickness gradients in structural hierarchies. *Neuroimage*. 2015;111:241–250 doi: 10.1016/j.neuroimage.2015.02.036.
65. Kuperberg GR, Broome MR, McGuire PK et al. Regionally localized thinning of the cerebral cortex in schizophrenia. *Arch. Gen. Psychiatry*. 2003;60(9):878–888 doi: 10.1001/archpsyc.60.9.878.
66. Rosas HD, Liu AK, Hersch S, Glessner M, Ferrante RJ, Salat DH, van der Kouwe A, Jenkins BG, Dale AM, Fischl B. Regional and progressive thinning of the cortical ribbon

- in Huntington's disease. *Neurology*. 2002;58(5):695–701 doi: 10.1212/WNL.58.5.695.
67. Anderson BJ, Eckburg PB, Relucio KI. Alterations in the thickness of motor cortical subregions after motor-skill learning and exercise. *Learn Mem*. 2002;9(1):1–9 doi: 10.1101/lm.43402.
68. Wagstyl K, Lerch JP. Cortical Thickness. In: Spalletta G, Piras F, Gili T, editors. *Brain morphometry*, vol. 136. New York, NY: Humana Press; Springer; 2018. p. 35–49. (vol. 136).
69. Song C, Schwarzkopf DS, Kanai R, Rees G. Neural Population Tuning Links Visual Cortical Anatomy to Human Visual Perception. *Neuron*. 2015;85(3):641–656 doi: 10.1016/j.neuron.2014.12.041.
70. Gogtay N, Giedd JN, Lusk L et al. Dynamic mapping of human cortical development during childhood through early adulthood. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2004;101(21):8174–8179 doi: 10.1073/pnas.0402680101.
71. Salat DH, Buckner RL, Snyder AZ, Greve DN, Desikan, Rahul S R, Busa E, Morris JC, Dale AM, Fischl B. Thinning of the cerebral cortex in aging. *Cereb. Cortex*. 2004;14(7):721–730 doi: 10.1093/cercor/bhh032.
72. Sowell ER, Thompson PM, Leonard CM, Welcome SE, Kan E, Toga AW. Longitudinal mapping of cortical thickness and brain growth in normal children. *J. Neurosci.* 2004;24(38):8223–8231 doi: 10.1523/JNEUROSCI.1798-04.2004.
73. Thambisetty M, Wan J, Carass A, An Y, Prince JL, Resnick SM. Longitudinal changes in cortical thickness associated with normal aging. *Neuroimage*. 2010;52(4):1215–1223 doi: 10.1016/j.neuroimage.2010.04.258.
74. Burzynska AZ, Nagel IE, Preuschhof C, Gluth S, Bäckman L, Li S-C, Lindenberger U, Heekeren HR. Cortical thickness is linked to executive functioning in adulthood and aging. *Hum Brain Mapp*. 2012;33(7):1607–1620 doi: 10.1002/hbm.21311.
75. Walhovd KB, Storsve AB, Westlye LT, Drevon CA, Fjell AM. Blood markers of fatty acids and vitamin D, cardiovascular measures, body mass index, and physical activity relate to longitudinal cortical thinning in normal aging. *Neurobiol. Aging*. 2014;35(5):1055–1064 doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2013.11.011.
76. Fjell AM, Westlye LT, Amlien I et al. High consistency of regional cortical thinning in aging across multiple samples. *Cereb. Cortex*. 2009;19(9):2001–2012 doi: 10.1093/cercor/bhn232.

77. Nesvåg R, Lawyer G, Varnäs K, Fjell AM, Walhovd KB, Frigessi A, Jönsson EG, Agartz I. Regional thinning of the cerebral cortex in schizophrenia: effects of diagnosis, age and antipsychotic medication. *Schizophr. Res.* 2008;98(1-3):16–28 doi: 10.1016/j.schres.2007.09.015.
78. Schultz CC, Koch K, Wagner G, Roebel M, Schachtzabel C, Gaser C, Nenadic I, Reichenbach JR, Sauer H, Schlösser, Ralf G M. Reduced cortical thickness in first episode schizophrenia. *Schizophr. Res.* 2010;116(2-3):204–209 doi: 10.1016/j.schres.2009.11.001.
79. Rimol LM, Nesvåg R, Hagler DJ et al. Cortical volume, surface area, and thickness in schizophrenia and bipolar disorder. *Biol. Psychiatry.* 2012;71(6):552–560 doi: 10.1016/j.biopsych.2011.11.026.
80. Wolosin SM, Richardson ME, Hennessey JG, Denckla MB, Mostofsky SH. Abnormal cerebral cortex structure in children with ADHD. *Hum Brain Mapp.* 2009;30(1):175–184 doi: 10.1002/hbm.20496.
81. Shaw P, Lerch J, Greenstein D, Sharp W, Clasen L, Evans A, Giedd J, Castellanos FX, Rapoport J. Longitudinal mapping of cortical thickness and clinical outcome in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Arch. Gen. Psychiatry.* 2006;63(5):540–549 doi: 10.1001/archpsyc.63.5.540.
82. Sailer M, Fischl B, Salat D, Tempelmann C, Schönfeld MA, Busa E, Bodammer N, Heinze H-J, Dale A. Focal thinning of the cerebral cortex in multiple sclerosis. *Brain.* 2003;126(Pt 8):1734–1744 doi: 10.1093/brain/awg175.
83. Pereira JB, Ibarretxe-Bilbao N, Marti M-J, Compta Y, Junqué C, Bargallo N, Tolosa E. Assessment of cortical degeneration in patients with Parkinson's disease by voxel-based morphometry, cortical folding, and cortical thickness. *Hum Brain Mapp.* 2012;33(11):2521–2534 doi: 10.1002/hbm.21378.
84. Li M, Tian J, Zhang R, Qiu Y, Wen X, Ma X, Wang J, Xu Y, Jiang G, Huang R. Abnormal cortical thickness in heroin-dependent individuals. *Neuroimage.* 2014;88:295–307 doi: 10.1016/j.neuroimage.2013.10.021.
85. Li Q, Pardoe H, Lichter R, Werden E, Raffelt A, Cumming T, Brodtmann A. Cortical thickness estimation in longitudinal stroke studies: A comparison of 3 measurement methods. *NeuroImage: Clinical.* 2014 doi: 10.1016/j.nicl.2014.08.017.
86. Chan D, Janssen JC, Whitwell JL, Watt HC, Jenkins R, Frost C, Rossor MN, Fox NC. Change in rates of cerebral atrophy over time in early-onset Alzheimer's disease:

- Longitudinal MRI study. *Lancet*. 2003;362(9390):1121–1122 doi: 10.1016/S0140-6736(03)14469-8.
87. Richards BA, Chertkow H, Singh V, Robillard A, Massoud F, Evans AC, Kabani NJ. Patterns of cortical thinning in Alzheimer's disease and frontotemporal dementia. *Neurobiol. Aging*. 2009;30(10):1626–1636 doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2007.12.019.
88. Desikan RS, Cabral HJ, Hess CP et al. Automated MRI measures identify individuals with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Brain*. 2009;132(Pt 8):2048–2057 doi: 10.1093/brain/awp123.
89. Li Y, Wang Y, Wu G, Shi F, Zhou L, Lin W, Shen D. Discriminant analysis of longitudinal cortical thickness changes in Alzheimer's disease using dynamic and network features. *Neurobiol. Aging*. 2012;33(2):427.e15-30 doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2010.11.008.
90. Lerch JP, Carroll JB, Dorr A, Spring S, Evans AC, Hayden MR, Sled JG, Henkelman RM. Cortical thickness measured from MRI in the YAC128 mouse model of Huntington's disease. *Neuroimage*. 2008;41(2):243–251 doi: 10.1016/j.neuroimage.2008.02.019.
91. Gilmore RO, Diaz MT, Wyble BA, Yarkoni T. Progress toward openness, transparency, and reproducibility in cognitive neuroscience. *Ann N Y Acad Sci*. 2017;1396(1):5–18 doi: 10.1111/nyas.13325.
92. Tustison NJ, Johnson HJ, Rohlfing T, Klein A, Ghosh SS, Ibanez L, Avants BB. Instrumentation bias in the use and evaluation of scientific software: recommendations for reproducible practices in the computational sciences. *Front Neurosci*. 2013;7:162 doi: 10.3389/fnins.2013.00162.
93. Nichols TE, Das S, Eickhoff S et al. Best Practices in Data Analysis and Sharing in Neuroimaging using MRI [Internet]. Available from: <http://www.humanbrainmapping.org/files/2016/COBIDASreport.pdf>.
94. Kim JS, Singh V, Lee JK, Lerch J, Ad-Dab'bagh Y, MacDonald D, Lee JM, Kim SI, Evans AC. Automated 3-D extraction and evaluation of the inner and outer cortical surfaces using a Laplacian map and partial volume effect classification. *Neuroimage*. 2005;27(1):210–221 doi: 10.1016/j.neuroimage.2005.03.036.
95. Han X, Pham DL, Tosun D, Rettmann ME, Xu C, Prince JL. CRUISE: cortical reconstruction using implicit surface evolution. *Neuroimage*. 2004;23(3):997–1012 doi: 10.1016/j.neuroimage.2004.06.043.

96. van Essen DC, Drury HA, Dickson J, Harwell J, Hanlon D, Anderson CH. An Integrated Software Suite for Surface-based Analyses of Cerebral Cortex. *Journal of the American Medical Informatics Association*. 2001;8(5):443–459 doi: 10.1136/jamia.2001.0080443.
97. Zeng X, Staib LH, Schultz RT, Duncan JS. Segmentation and measurement of the cortex from 3-D MR images using coupled-surfaces propagation. *IEEE Trans Med Imaging*. 1999;18(10):927–937 doi: 10.1109/42.811276.
98. Das SR, Avants BB, Grossman M, Gee JC. Registration based cortical thickness measurement. *Neuroimage*. 2009;45(3):867–879 doi: 10.1016/j.neuroimage.2008.12.016.
99. Jones SE, Buchbinder BR, Aharon I. Three-dimensional mapping of cortical thickness using Laplace's Equation. *Hum. Brain Mapp*. 2000;11(1):12–32 doi: 10.1002/1097-0193(200009)11:1<12:AID-HBM20>3.0.CO;2-K.
100. Acosta O, Bourgeat P, Zuluaga MA, Fripp J, Salvado O, Ourselin S. Automated voxel-based 3D cortical thickness measurement in a combined Lagrangian-Eulerian PDE approach using partial volume maps. *Med Image Anal*. 2009;13(5):730–743 doi: 10.1016/j.media.2009.07.003.
101. Aganj I, Sapiro G, Parikshak N, Madsen SK, Thompson PM. Measurement of cortical thickness from MRI by minimum line integrals on soft-classified tissue. *Hum Brain Mapp*. 2009;30(10):3188–3199 doi: 10.1002/hbm.20740.
102. Cardinale F, Chinnici G, Bramerio M et al. Validation of FreeSurfer-estimated brain cortical thickness: comparison with histologic measurements. *Neuroinformatics*. 2014;12(4):535–542 doi: 10.1007/s12021-014-9229-2.
103. Lerch JP, Evans AC. Cortical thickness analysis examined through power analysis and a population simulation. *Neuroimage*. 2005;24(1):163–173 doi: 10.1016/j.neuroimage.2004.07.045.
104. Haidar H, Soul JS. Measurement of cortical thickness in 3D brain MRI data: validation of the Laplacian method. *J Neuroimaging*. 2006;16(2):146–153 doi: 10.1111/j.1552-6569.2006.00036.x.
105. Schulz G, Crooijmans, Hendrikus J A, Germann M, Scheffler K, Muller-Gerbl M, Muller B. Three-dimensional strain fields in human brain resulting from formalin fixation. *J Neurosci Methods*. 2011;202(1):17–27 doi: 10.1016/j.jneumeth.2011.08.031.

106. Quester R, Schröder R. The shrinkage of the human brain stem during formalin fixation and embedding in paraffin. *Journal of Neuroscience Methods*. 1997;75(1):81–89 doi: 10.1016/S0165-0270(97)00050-2.
107. Kretschmann HJ, Tafesse U, Herrmann A. Different volume changes of cerebral cortex and white matter during histological preparation. *Microsc Acta*. 1982;86(1):13–24.
108. Reuter M, Sand P, Huber K, Nguyen K, Sayhin Z, Rosas HD, Augustinack JC, Fischl B. Registration of Histology and MRI using Blockface as Intermediate Space. *Hum Brain Mapp*. 2012.
109. Evans AC. CIVET [Internet]. Available from: <http://www.bic.mni.mcgill.ca/Services-Software/CIVET>.
110. Gaser C, Dahnke R. Computational Anatomy Toolbox (CAT) for SPM [Internet]. Available from: <http://dbm.neuro.uni-jena.de/cat/>.
111. Seiger R, Ganger S, Kranz GS, Hahn A, Lanzenberger R. Cortical Thickness Estimations of FreeSurfer and the CAT12 Toolbox in Patients with Alzheimer's Disease and Healthy Controls. *J Neuroimaging*. 2018;28(5):515–523 doi: 10.1111/jon.12521.
112. Dickerson BC, Fenstermacher E, Salat DH et al. Detection of cortical thickness correlates of cognitive performance: Reliability across MRI scan sessions, scanners, and field strengths. *Neuroimage*. 2008;39(1):10–18 doi: 10.1016/j.neuroimage.2007.08.042.
113. Han X, Jovicich J, Salat D et al. Reliability of MRI-derived measurements of human cerebral cortical thickness: the effects of field strength, scanner upgrade and manufacturer. *Neuroimage*. 2006;32(1):180–194 doi: 10.1016/j.neuroimage.2006.02.051.
114. Gronenschild, Ed H B M, Habets P, Jacobs, Heidi I L, Mengelers R, Rozendaal N, van Os J, Marcelis M. The effects of FreeSurfer version, workstation type, and Macintosh operating system version on anatomical volume and cortical thickness measurements. *PLoS ONE*. 2012;7(6):e38234 doi: 10.1371/journal.pone.0038234.
115. Fujimoto K, Polimeni JR, van der Kouwe, André J W, Reuter M, Kober T, Benner T, Fischl B, Wald LL. Quantitative comparison of cortical surface reconstructions from MP2RAGE and multi-echo MPRAGE data at 3 and 7 T. *Neuroimage*. 2014;90:60–73 doi: 10.1016/j.neuroimage.2013.12.012.
116. Maclaren J, Han Z, Vos SB, Fischbein N, Bammer R. Reliability of brain volume measurements: A test-retest dataset. *Sci. Data*. 2014;1:140037 doi: 10.1038/sdata.2014.37.

117. Glasser MF, Sotiropoulos SN, Wilson JA et al. The minimal preprocessing pipelines for the Human Connectome Project. *Neuroimage*. 2013;80:105–124 doi: 10.1016/j.neuroimage.2013.04.127.
118. Bazin P-L, Weiss M, Dinse J, Schäfer A, Trampel R, Turner R. A computational framework for ultra-high resolution cortical segmentation at 7Tesla. *Neuroimage*. 2014;93 Pt 2:201–209 doi: 10.1016/j.neuroimage.2013.03.077.
119. Huntenburg JM, Steele CJ, Bazin P-L. Nighres: processing tools for high-resolution neuroimaging. *Gigascience*. 2018;7(7) doi: 10.1093/gigascience/giy082.
120. Tardif CL, Schafer A, Trampel R, Villringer A, Turner R, Bazin P-L. Open Science CBS Neuroimaging Repository: Sharing ultra-high-field MR images of the brain. *Neuroimage*. 2016;124(Pt B):1143–1148 doi: 10.1016/j.neuroimage.2015.08.042.
121. Eickhoff S, Nichols TE, van Horn JD, Turner JA. Sharing the wealth: Neuroimaging data repositories. *Neuroimage*. 2016;124(Pt B):1065–1068 doi: 10.1016/j.neuroimage.2015.10.079.
122. Lüsebrink F, Sciarra A, Mattern H, Yakupov R, Speck O. Raw data from: T1-weighted in vivo human whole brain MRI dataset with an ultrahigh isotropic resolution of 250 μm doi: 10.24352/UB.OVGU-2017-001.
123. Lüsebrink F, Sciarra A, Mattern H, Yakupov R, Speck O. Data from: T1-weighted in vivo human whole brain MRI dataset with an ultrahigh isotropic resolution of 250 μm doi: 10.5061/DRYAD.38S74.
124. Mugler JP, Brookeman JR. Three-dimensional magnetization-prepared rapid gradient-echo imaging (3D MP RAGE). *Magn. Reson. Med*. 1990;15(1):152–157 doi: 10.1002/mrm.1910150117.
125. Federau C, Gallichan D. Motion-Correction Enabled Ultra-High Resolution In-Vivo 7T-MRI of the Brain. *PLoS ONE*. 2016;11(5):e0154974 doi: 10.1371/journal.pone.0154974.
126. Lüsebrink F, Mattern H, Sciarra A, Speck O. Quantitative and qualitative evaluation of bias field correction methods. In: *ISMRM 2017 (Honolulu, HI, USA)*.
127. Ardekani BA, Bachman AH. Model-based automatic detection of the anterior and posterior commissures on MRI scans. *Neuroimage*. 2009;46(3):677–682 doi: 10.1016/j.neuroimage.2009.02.030.
128. Derix J, Yang S, Lüsebrink F, Fiederer, Lukas Dominique Josef, Schulze-Bonhage A, Aertsen A, Speck O, Ball T. Visualization of the amygdalo-hippocampal border and

- its structural variability by 7T and 3T magnetic resonance imaging. *Hum Brain Mapp.* 2014;35(9):4316–4329 doi: 10.1002/hbm.22477.
129. Yang QX, Mao W, Wang J, Smith MB, Lei H, Zhang X, Ugurbil K, Chen W. Manipulation of image intensity distribution at 7.0 T: passive RF shimming and focusing with dielectric materials. *J Magn Reson Imaging.* 2006;24(1):197–202 doi: 10.1002/jmri.20603.
130. Padormo F, Beqiri A, Hajnal JV, Malik SJ. Parallel transmission for ultrahigh-field imaging. *NMR Biomed.* 2016;29(9):1145–1161 doi: 10.1002/nbm.3313.
131. Blaimer M, Breuer FA, Mueller M, Seiberlich N, Ebel D, Heidemann RM, Griswold MA, Jakob PM. 2D-GRAPPA-operator for faster 3D parallel MRI. *Magn Reson Med.* 2006;56(6):1359–1364 doi: 10.1002/mrm.21071.
132. Budde J, Shajan G, Scheffler K, Pohmann R. Ultra-high resolution imaging of the human brain using acquisition-weighted imaging at 9.4T. *Neuroimage.* 2014;86:592–598 doi: 10.1016/j.neuroimage.2013.08.013.
133. Hurley AC, Al-Radaideh A, Bai L, Aickelin U, Coxon R, Glover P, Gowland PA. Tailored RF pulse for magnetization inversion at ultrahigh field. *Magn Reson Med.* 2010;63(1):51–58 doi: 10.1002/mrm.22167.
134. Gallichan D, Marques JP, Gruetter R. Retrospective correction of involuntary microscopic head movement using highly accelerated fat image navigators (3D FatNavs) at 7T. *Magn Reson Med.* 2016;75(3):1030–1039 doi: 10.1002/mrm.25670.
135. Ehses P.
136. Michael Lustig. Publicly shared software [Internet]. Available from: <http://people.eecs.berkeley.edu/~mlustig/Software.html>.
137. Martin Uecker, Jonathan Tamir. bart: version 0.4.04: Zenodo; 2018.
138. Eichner C, Cauley SF, Cohen-Adad J, Möller HE, Turner R, Setsompop K, Wald LL. Real diffusion-weighted MRI enabling true signal averaging and increased diffusion contrast. *Neuroimage.* 2015;122:373–384 doi: 10.1016/j.neuroimage.2015.07.074.
139. Zhang T, Pauly JM, Vasanawala SS, Lustig M. Coil compression for accelerated imaging with Cartesian sampling. *Magn Reson Med.* 2013;69(2):571–582 doi: 10.1002/mrm.24267.
140. Yarach U, Luengviriyi C, Danishad A, Stucht D, Godenschweger F, Schulze P, Speck O. Correction of gradient nonlinearity artifacts in prospective motion correction for 7T MRI. *Magn Reson Med.* 2015;73(4):1562–1569 doi: 10.1002/mrm.25283.

141. Maggioni M, Katkovnik V, Egiazarian K, Foi A. Nonlocal transform-domain filter for volumetric data denoising and reconstruction. *IEEE Trans Image Process.* 2013;22(1):119–133 doi: 10.1109/TIP.2012.2210725.
142. Zhang K, Zuo W, Chen Y, Meng D, Zhang L. Beyond a Gaussian Denoiser: Residual Learning of Deep CNN for Image Denoising. *IEEE Trans Image Process.* 2017;26(7):3142–3155 doi: 10.1109/TIP.2017.2662206.
143. Manjón JV, Coupe P. MRI Denoising Using Deep Learning. In: Bai W, Sanroma G, Wu G, Munsell BC, Zhan Y, Coupé P, editors. *Patch-Based Techniques in Medical Imaging*, vol. 11075. Cham: Springer International Publishing; 2018. p. 12–19. (vol. 11075).
144. Buades A, Coll B, Morel J-M. A Non-Local Algorithm for Image Denoising. In: Schmid C, editor. *CVPR: IEEE Computer Society Conference on Computer Vision and Pattern Recognition ; 20-25 June 2005, San Diego, CA. 2005 IEEE Computer Society Conference on Computer Vision and Pattern Recognition (CVPR'05); 20-26 June 2005; San Diego, CA, USA. Los Alamitos, Calif. [u.a.]: IEEE Computer Society; 2005. p. 60–65.*
145. Dabov K, Foi A, Kathovnik, V, Egiazarian, K. Image denoising with block-matching and 3D filtering. *Electronic imaging.* 2006 doi:
146. Huynh-Thu Q, Ghanbari M. Scope of validity of PSNR in image/video quality assessment. *Electron. Lett.* 2008;44(13):800 doi: 10.1049/el:20080522.
147. Huynh-Thu Q, Ghanbari M. The accuracy of PSNR in predicting video quality for different video scenes and frame rates. *Telecommun Syst.* 2012;49(1):35–48 doi: 10.1007/s11235-010-9351-x.
148. Kim TH, Haldar JP. The Fourier radial error spectrum plot: A more nuanced quantitative evaluation of image reconstruction quality. In: *2018 IEEE 15th International Symposium on Biomedical Imaging (ISBI 2018): April 4-7, 2018, Washington, D.C., USA. 2018 IEEE 15th International Symposium on Biomedical Imaging (ISBI 2018); 4/4/2018 - 7/4/2018; Washington, DC. [Piscataway, NJ]: IEEE; 2018. p. 61–64.*
149. Kellman P, McVeigh ER. Image reconstruction in SNR units: a general method for SNR measurement. *Magn Reson Med.* 2005;54(6):1439–1447 doi: 10.1002/mrm.20713.
150. Marques JP, Kober T, Krueger G, van der Zwaag W, van de Moortele P-F, Gruetter R. MP2RAGE, a self bias-field corrected sequence for improved segmentation and T1-mapping at high field. *Neuroimage.* 2010;49(2):1271–1281 doi: 10.1016/j.neuroimage.2009.10.002.

151. Boyes RG, Gunter JL, Frost C et al. Intensity non-uniformity correction using N3 on 3-T scanners with multichannel phased array coils. *Neuroimage*. 2008;39(4):1752–1762 doi: 10.1016/j.neuroimage.2007.10.026.
152. Ganzetti M, Wenderoth N, Mantini D. Intensity Inhomogeneity Correction of Structural MR Images: A Data-Driven Approach to Define Input Algorithm Parameters. *Front Neuroinform*. 2016;10:10 doi: 10.3389/fninf.2016.00010.
153. Vovk U, Pernus F, Likar B. A review of methods for correction of intensity inhomogeneity in MRI. *IEEE Trans Med Imaging*. 2007;26(3):405–421 doi: 10.1109/TMI.2006.891486.
154. Chua ZY, Zheng W, Chee MWL, Zagorodnov V. Evaluation of performance metrics for bias field correction in MR brain images. *J Magn Reson Imaging*. 2009;29(6):1271–1279 doi: 10.1002/jmri.21768.
155. Zheng W, Chee MWL, Zagorodnov V. Improvement of brain segmentation accuracy by optimizing non-uniformity correction using N3. *Neuroimage*. 2009;48(1):73–83 doi: 10.1016/j.neuroimage.2009.06.039.
156. Uwano I, Kudo K, Yamashita F, Goodwin J, Higuchi S, Ito K, Harada T, Ogawa A, Sasaki M. Intensity inhomogeneity correction for magnetic resonance imaging of human brain at 7T. *Med Phys*. 2014;41(2):22302 doi: 10.1118/1.4860954.
157. Trefler A, Sadeghi N, Thomas AG, Pierpaoli C, Baker CI, Thomas C. Impact of time-of-day on brain morphometric measures derived from T1-weighted magnetic resonance imaging. *Neuroimage*. 2016;133:41–52 doi: 10.1016/j.neuroimage.2016.02.034.
158. Streitbürger D-P, Möller HE, Tittgemeyer M, Hund-Georgiadis M, Schroeter ML, Mueller K. Investigating structural brain changes of dehydration using voxel-based morphometry. *PLoS ONE*. 2012;7(8):e44195 doi: 10.1371/journal.pone.0044195.
159. Jovicich J, Czanner S, Greve D et al. Reliability in multi-site structural MRI studies: effects of gradient non-linearity correction on phantom and human data. *Neuroimage*. 2006;30(2):436–443 doi: 10.1016/j.neuroimage.2005.09.046.
160. Avants BB, Epstein CL, Grossman M, Gee JC. Symmetric diffeomorphic image registration with cross-correlation: evaluating automated labeling of elderly and neurodegenerative brain. *Med Image Anal*. 2008;12(1):26–41 doi: 10.1016/j.media.2007.06.004.
161. Avants BB, Duda JT, Kilroy E et al. The pediatric template of brain perfusion. *Sci Data*. 2015;2:150003 doi: 10.1038/sdata.2015.3.

162. Reuter M, Schmansky NJ, Rosas HD, Fischl B. Within-subject template estimation for unbiased longitudinal image analysis. *Neuroimage*. 2012;61(4):1402–1418 doi: 10.1016/j.neuroimage.2012.02.084.
163. Biller A, Reuter M, Patenaude B, Homola GA, Breuer F, Bendszus M, Bartsch AJ. Responses of the Human Brain to Mild Dehydration and Rehydration Explored In Vivo by 1H-MR Imaging and Spectroscopy. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2015;36(12):2277–2284 doi: 10.3174/ajnr.A4508.
164. Duning T, Kloska S, Steinsträter O, Kugel H, Heindel W, Knecht S. Dehydration confounds the assessment of brain atrophy. *Neurology*. 2005;64(3):548–550 doi: 10.1212/01.WNL.0000150542.16969.CC.
165. Meyers SM, Tam R, Lee JS et al. Does hydration status affect MRI measures of brain volume or water content? *J Magn Reson Imaging*. 2016;44(2):296–304 doi: 10.1002/jmri.25168.
166. Nakamura K, Brown RA, Araujo D, Narayanan S, Arnold DL. Correlation between brain volume change and T2 relaxation time induced by dehydration and rehydration: Implications for monitoring atrophy in clinical studies. *Neuroimage Clin*. 2014;6:166–170 doi: 10.1016/j.nicl.2014.08.014.
167. Cocosco CA, Kollokian V, Kwan RK-S, Pike GB, Evans AC. BrainWeb: Online Interface to a 3D MRI Simulated Brain Database. 1997;(5):425.
168. Chen N-K, Wu P-H. The use of Fourier-domain analyses for unwrapping phase images of low SNR. *Magn Reson Med*. 2019 doi: 10.1002/mrm.27719.
169. Coupe P, Yger P, Prima S, Hellier P, Kervrann C, Barillot C. An optimized blockwise nonlocal means denoising filter for 3-D magnetic resonance images. *IEEE Trans Med Imaging*. 2008;27(4):425–441 doi: 10.1109/TMI.2007.906087.
170. Dahnke R, Ziegler G, Gaser C. Local adaptive segmentation [Internet]; 2012. Available from: www.neuro.uni-jena.de/hbm2012/HBM2012-Dahnke02.pdf.
171. Fischl B, Salat DH, Busa E et al. Whole brain segmentation: automated labeling of neuroanatomical structures in the human brain. *Neuron*. 2002;33(3):341–355.
172. Desikan RS, Ségonne F, Fischl B et al. An automated labeling system for subdividing the human cerebral cortex on MRI scans into gyral based regions of interest. *Neuroimage*. 2006;31(3):968–980 doi: 10.1016/j.neuroimage.2006.01.021.
173. Destrieux C, Fischl B, Dale A, Halgren E. Automatic parcellation of human cortical gyri and sulci using standard anatomical nomenclature. *Neuroimage*. 2010;53(1):1–15 doi: 10.1016/j.neuroimage.2010.06.010.

174. Yang S. Bestimmung kortikaler Dicke mit räumlich hoch- und ultra-hochauflöser MRT bei 7 Tesla. Magdeburg: Otto-von-Guericke Universität; 2014 Mrz. Available from: <https://core.ac.uk/download/pdf/51448869.pdf>.
175. Lewis LB, Lepage C, Evans AC. Utilizing the BigBrain as ground truth for evaluation of CIVET & FreeSurfer structural MRI pipelines; 2018.
176. Amunts K, Lepage C, Borgeat L et al. BigBrain: an ultrahigh-resolution 3D human brain model. *Science*. 2013;340(6139):1472–1475 doi: 10.1126/science.1235381.
177. Hansen MS, Kellman P. Image reconstruction: an overview for clinicians. *J Magn Reson Imaging*. 2015;41(3):573–585 doi: 10.1002/jmri.24687.
178. Lohmann G, Bohn S, Müller K, Trampel R, Turner R. Image restoration and spatial resolution in 7-tesla magnetic resonance imaging. *Magn Reson Med*. 2010;64(1):15–22 doi: 10.1002/mrm.22488.
179. Lüsebrink F, Speck O. Beyond high resolution: Pitfalls in quantification of cortical thickness based on higher and ultra-high resolution data. In: ISMRM-ESMRMB 2018 Paris, Frankreich.
180. Loris website. BigBrain FAQ [Internet] [cited 2019 Jun 1]. Available from: https://bigbrain.loris.ca/main.php?test_name=FAQ.
181. Annese J, Schenker-Ahmed NM, Bartsch H et al. Postmortem examination of patient H.M.'s brain based on histological sectioning and digital 3D reconstruction. *Nature Communications*;5 doi: 10.1038/ncomms4122.
182. Ding S-L, Royall JJ, Sunkin SM et al. Comprehensive cellular-resolution atlas of the adult human brain. *J. Comp. Neurol*. 2016 doi: 10.1002/cne.24080.

11 ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

ANTs	Advanced Normalization Tools
AC	Anteriore Kommissur
ADC	Analog-Digital-Konverter
AWGN	Additives weißes Gaußsches Rauschen
BA	Brodman-Areal
BW	Bandbreite
CAT	Computational Anatomy Toolbox
CSF	Zerebrospinalflüssigkeit
CV	Koeffizient der Variation
DTI	Diffusions-Tensor-Bildgebung
FA	Flipwinkel
FLASH	Fast low angle snap shot
FoV	Field of view
FSL	FMRIB software library
GM	Graue Substanz (Gray matter)
GRE	Gradientenecho-Sequenz (Gradient recalled echo)
HCP	Human connectome project
HF	Hochfrequenz
MPRAGE	Magnetization prepared rapid acquisition gradient echo
MR	Magnetresonanz

MRT	Magnetresonanztomographie
PC	Posteriore Kommissur
PD	Protonendichte
PPF	Partielle Fourier Akquisition in Phasenkodierrichtung (Phase partial Fourier)
PSF	Punktspreizfunktion
PSNR	Peak signal to noise ratio
PTx	Parallele Transmission
PVE	Partialvolumeneffekt
QSM	Quantitative susceptibility mapping
ROI	Region of interest
SAR	Spezifische Absorptionsrate
SE	Spinecho-Sequenz
SMF	Spatial matched filter
SNR	Signal zu Rausch Verhältnis
SoS	Sum of squares
SPF	Partielle Fourier Akquisition in Schichtrichtung (Slice partial Fourier)
SPM	Statistical Parametric Mapping
SSIM	Structural similarity index
TE	Echozeit
TI	Inversionszeit
ToA	Akquisitionszeit (Time of acquisition)
ToF	Time of Flight
TR	Repetitionszeit
WM	Weißer Substanz (White matter)

12 ABBILDUNGSVERZEICHNIS

- Abbildung 2.1: Um das B_0 -Feld präzedierendes Magnetisches Moment mit der Larmorfrequenz ω_0 . In Anlehnung an [36]. 8
- Abbildung 2.2: Die Absorption der Energie eines 90° Hochfrequenzpulses mit der Frequenz ω_0 führt zur vollständigen Rotation der Magnetisierung M_0 in die Transversalebene. Die Rotationsachse steht sowohl zu dem äußeren Magnetfeld B_0 als auch zur magnetischen Komponente B_1 des Anregungspulses senkrecht. In Anlehnung an [36]. 9
- Abbildung 2.3: Das MRT-Signal, der FID (Free Induction Decay), bildet sich direkt im Anschluss an einen 90° Anregungspuls. Er entspricht der transversalen Magnetisierung M_{xy} und nimmt im zeitlichen Verlauf ab. In Anlehnung an [40]. 9
- Abbildung 2.4: Die longitudinale Magnetisierung M_z im zeitlichen Verlauf unmittelbar nach Applikation eines 90° Anregungspulses. In Anlehnung an [36]. 10
- Abbildung 2.5: Die transversale Magnetisierung M_{xy} im zeitlichen Verlauf unmittelbar nach Applikation eines 90° Anregungspulses. Die Zeitpunkte sind Analog zu denen von Abbildung 2.6. In Anlehnung an [36]. 11
- Abbildung 2.6: Darstellung der magnetischen Momente von Spins und deren Dephasierung zu verschiedenen Zeitpunkten in Analogie zu den Zeitpunkten in Abbildung 2.5. In Anlehnung an [36]. 12

- Abbildung 2.7: T_1 -Relaxationskurven von der weißen und grauen Substanz sowie zerebrospinalen Flüssigkeit im zeitlichen Verlauf nach Anregung durch einen 90° -Anregungspuls bei 3 und 7 T. 12
- Abbildung 2.8: Darstellung des Schichtselektionsgradienten. Gewebe an der Stelle z_s absorbiert Energie ausgesandt mit der mittleren Frequenz ω_s mit S entsprechend der Schicht. Die Schichtdicke Δz wird durch die Amplitude des Schichtselektionsgradienten G_{SS} und durch die Bandbreite $\Delta\omega$ bestimmt. In Anlehnung an [36]. 14
- Abbildung 2.9: Vor der Überlagerung des B_0 -Feldes mit dem Phasenkodiergradienten G_{PE} ist die Larmorfrequenz an jeder Position identisch. Während der Applikation nimmt die Frequenz in Abhängigkeit der Position y_i zu oder ab. Nach der Applikation normalisiert sich die Frequenz wieder, ist aber in ihrer Phase voraus oder zurück. In Anlehnung an [36]. 15
- Abbildung 2.10: Der Auslesegradient G_{RO} wird während der Aufnahme des Echos eingeschaltet, wodurch die Frequenz der Spins entsprechend ihrer Position variiert. In Anlehnung an [36]. 16
- Abbildung 2.11: Pulsdiagramm einer Spinecho-Sequenz. In Anlehnung an [36]. 17
- Abbildung 2.12: Pulsdiagramm einer weitverbreiteten Gradientenecho-Sequenz genannt FLASH. In Anlehnung an [36]. 18
- Abbildung 2.13: Pulsdiagramm der MPRAGE-Sequenz. A beschreibt die äußere Schleife welche jeweils vor der inneren Schleife B durchgeführt wird. Bei der äußeren Schleife handelt es sich um einen Inversionspuls und der inneren um eine FLASH-Sequenz. In Anlehnung an [36]. 19
- Abbildung 2.14: Relaxation der Nettomagnetisierung nach Applikation eines Inversionspulses (durchgezogene Linien) und ohne Inversionspuls (gestrichelte Linien) bei 7 T. Mit Inversion ist der Abstand zwischen den Kurven der verschiedenen Gewebe größer, weswegen der Kontrast stärker ist und sich die Gewebe besser separieren lassen. 19
- Abbildung 2.15: Füllung des k-Raums mit zunehmender Akquisitionszeit. 20
- Abbildung 2.16: Effekt durch die Reduktion des k-Raums auf das Zentrum bei gleich großem FoV. Links oben ist der vollständig abgetastete k-Raum dargestellt und links unten das daraus rekonstruierte Bild. Rechts oben ist nur das Zentrum des k-Raum mit

- dem Signal gefüllt, der restliche k-Raum ist mit Nullen aufgefüllt. Das daraus resultierende Bild ist rechts unten dargestellt und weniger scharf. 23
- Abbildung 2.17: Zu 6/8 gefüllter k-Raum nach partieller Fourier Akquisition. Die fehlenden Informationen sind mit Nullen aufgefüllt, um dennoch einen vollständigen k-Raum zu erhalten. Dies führt zu einer Verbreiterung der Punktspreizfunktion (PSF). Die Verbreiterung der PSF ist rechts für die partielle Fourier Akquisition von 6/8 in Schichtrichtung und Auffüllen der fehlenden Information durch zero-filling dargestellt. 24
- Abbildung 2.18: Schematische Darstellung von der Datenakquisition mit einer 8-Kanalspule im k-Raum, der Rekonstruktion in den x-Raum mittels inverser Fourier Transformation und anschließender Kombination der Kanäle mittels der „sum-of-squares“-Methode. 26
- Abbildung 2.19: Verteilung des Rauschens in Abhängigkeit zur Methode der Kanalkombination. Falls die Kanäle zueinander korreliert sind führt dies zu einer räumlich abhängigen Verteilung des Rauschens. 31
- Abbildung 2.20: Darstellung einer T_1 -gewichteten und PD-gewichteten MPRAGE sowie das daraus bestimmte Divisionsbild mit einer isotropen Auflösung von 500 μm akquiriert bei einer Feldstärke von 7 T. 34
- Abbildung 2.21: Darstellung des durch Inhomogenität der Intensitäten korrumpierten Bildes aus axialer Sicht. (a) T_1 -gewichtetes MR Bild mit Inhomogenität. (b) Abgeschätztes glattes langsam variierendes Biasfeld. Die Farbkodierung von pink über rot zu blau beschreibt die Stärke des Biasfeldes. (c) Nach Inhomogenitätskorrektur. 35
- Abbildung 3.1: Zytologische Architektur einiger Brodmann Areale des Neokortex. Römische Zahlen bezeichnen ihre jeweiligen Schichten. Abbildung aus [63]. 41
- Abbildung 3.2: Schematische Darstellung des menschlichen Gehirns mit Parzellierung nach Brodmann. Abbildung aus [62]. 42
- Abbildung 4.1: Exemplarische Darstellung der Translation und Rotation des Probanden während einer 52 minütigen Messung im MRT. 50
- Abbildung 4.2: Aufbau für die Bewegungskorrektur mit dem Moiré Phase Tracking System. (a) Moiré Phase Tracking Marker. (b) Individuell angefertigtes Mundstück mit Verlängerung, damit der Marker aus der geschlossenen Kopfspule herausragt. (c)

Messaufbau für die Bewegungsverfolgung während der MR Untersuchung. Abbildung aus [33].	51
Abbildung 4.3: Flussdiagramm der Vorverarbeitung der ultrahochauflösten MRT Daten, bestehend aus Rekonstruktion, Inhomogenitätskorrektur, Ausrichtung entlang der AC-PC Linie, iterativer linearer und nicht-linearer Registrierung sowie Mittelung der Daten. Abbildung aus [33].	51
Abbildung 4.4: Darstellung eines einzelnen unbearbeiteten Datensatzes des gesamten Kopfes mit einer nominellen isotropen Auflösung von 250 μm .	52
Abbildung 4.5: Axiale Ansicht nach automatischer Ausrichtung entlang der AC-PC Linie (blau). Die rote Markierung zeigt die Commisura anterior und die grüne Markierung die Commisura posterior.	53
Abbildung 4.6: Koronale und sagittale Ansicht bei unterschiedlichen isotropen Auflösungen von 1 mm, 500 μm sowie 250 μm . Abbildung aus [33].	54
Abbildung 4.7: Darstellung der Inhomogenität einer MPRAGE-Sequenz bei 7T akquiriert (a) und mit leicht reduzierter Inhomogenität im <i>Cerebellum</i> sowie deutlich weniger ausgeprägtem Suszeptibilitätsartefakt oberhalb des Sinus paranasales durch Applikation des TR-FOCI Inversionspulses (b).	57
Abbildung 5.1: Flussdiagramm der Rekonstruktionspipeline.	60
Abbildung 5.2: Darstellung einer Kovarianzmatrix einer 32-Kanal Kopfspule bestimmt aus separat aufgenommenem Rauschen (links) sowie der aus der Kovarianzmatrix bestimmten Dekorrelationsmatrix (rechts).	61
Abbildung 5.3: Verjüngung eines Tukey Fensters. Bei minimaler Verjüngung wird das Tukey Fenster zum Rechteck Fenster und bei maximaler Verjüngung zum Hanning Fenster.	62
Abbildung 5.4: Tukey Fensterfunktion mit variierender Verjüngung. Oben: Bei minimaler Verjüngung von null wird aus dem Tukey Fenster die Rechteck-Funktion. Mitte: Bei maximaler Verjüngung von eins wird aus dem Tukey Fenster die Hanning-Funktion, wodurch die Punktspreizfunktion sehr stark verbreitert wird und zu einer Verschlechterung der effektiven Auflösung von circa 72 % führt. Unten: Bei einer Verjüngung von 0,2 ist eine deutliche Reduktion des Gibbs Ringing zu erkennen, während sich die Punktspreizfunktion nur um nahezu 12% verbreitert.	63

Abbildung 5.5: Rauschfilterung mit Angabe des „Structural Similarity Index Metric“ (SSIM) und „Peak Signal to Noise Ratio“ (PSNR) im Vergleich zur oben gezeigten Referenz. Die Referenz wurde aus vier gemittelten Datensätze mit hohem SNR desselben Probanden gebildet. Die Histogramme der Bilder wurden an das der Referenz angeglichen und die Fensterung ist identisch. a-e) Ein Datensatz mit hohem SNR. f-j) Ein Datensatz mit geringem SNR. k-o) Vier gemittelte Datensätze mit niedrigem SNR. Von links nach rechts: Ohne Rauschfilterung, Rauschfilterung nach Rekonstruktion mit BM4D und konservativer Einstellung, Rauschfilterung während der Rekonstruktion mit BM4D und konservativer Einstellung, Rauschfilterung während der Rekonstruktion mit BM4D und starker Filterung, Rauschfilterung während der Rekonstruktion mit DnCNN. 69

Abbildung 5.6: Visueller Vergleich nach Rauschfilterung während Rekonstruktion von Daten mit hohem SNR. Die Histogramme der Volumina wurden angeglichen und die Fensterung ist identisch. (a) Ohne Filterung. (b) Filterung mit BM4D bei konservativer Einstellung. (c) Filterung mit DnCNN. 70

Abbildung 6.1: Coronale Ansicht vor und nach Inhomogenitätskorrektur mit unterschiedlichen Algorithmen sowie Sequenzen. Die Reihen zeigen die jeweilige Sequenz. In der linken Spalte sind die unkorrigierten Bilder dargestellt. Die anderen Spalten zeigen die Parameterkombination des jeweiligen Algorithmus mit dem geringsten gemeinsamen Koeffizienten der Variation zwischen weißer und grauer Substanz. Aufgrund unterschiedlicher Dynamikbereiche und manueller Fensterung ergeben sich leicht unterschiedliche Darstellungen. Die angegebenen Zahlenwerte repräsentieren von links nach rechts den Koeffizienten der Variation der weißen Substanz, der grauen Substanz sowie den gemeinsamen Koeffizienten der Variation dieser beiden Gewebearten. 76

Abbildung 6.2: Graphische Darstellung des Koeffizienten der Variation des Putamen und der gemeine Koeffizient der Variation des Putamen und der weißen Substanz basierend auf Daten einer MPRAGE-Sequenz mit und ohne TR-FOCI Inversionspuls und Divisionsbildern dieser MPRAGE-Sequenzen mittels eines Gradientenechos. Die Algorithmus-basierte Korrektur wurde mit SPM (grün), N3 (blau) und N4 (rot) durchgeführt. Als Referenz dient eine MP2RAGE (violett). 78

Abbildung 6.3: Hereingezoomte Bilder der subkortikalen Strukturen nach Inhomogenitätskorrektur. (a) Ausschnitt der subkortikalen Strukturen mit dem geringsten gemeinsamen Koeffizienten der Variation zwischen weißer und grauer Substanz, (b)

zwischen weißer Substanz und Putamen. Die Überkorrektur der Intensität ist im posterioren Anteil des Putamen in (a) deutlich zu erkennen, wodurch sich auch das Pallidum sowie der Thalamus erheblich schlechter von der weißen Substanz abgrenzt. 79

Abbildung 7.1: Flussdiagramm des Registrierungsprozesses der „Advanced Normalization Tools“ (ANTs) unter Verwendung eines Multiauflösungsverfahrens und aufeinanderfolgender rigider, affiner und nichtlinearer (SyN) Registrierung. Innerhalb der Registrierungsverfahren wird jeweils das gleiche Schema ausgeführt. Die Konvergenz wird anhand eines Ähnlichkeitsmaßes überprüft. Wenn die Konvergenz einen Schwellenwert nicht erreicht hat, wird entsprechend eines Optimierers die Registrierung zu dem Template aktualisiert, bis schließlich Konvergenz erreicht ist. 86

Abbildung 7.2: Coronale Ansicht nach Transformation. (a) Median der nativen Daten. (b) Median der nativen Daten basierend auf der Registrierung der rauschgefilterten Datensätze. (c) Median der rauschgefilterten Daten. (d) Median der rauschgefilterten Daten basierend auf der Registrierung der nativen Daten. Visuell sind nur sehr geringe Unterschiede im Rauschen zwischen den ungefilterten und gefilterten Daten zu erkennen. 88

Abbildung 7.3: Sagittale Ansicht der Wurzel der mittleren quadratischen Abweichung (RMSE) der in Abbildung 7.2 dargestellten Bilder. (a) Darstellung des RMSE aus den nativen Daten. (b) Darstellung des RMSE aus den gefilterten Daten. In beiden Abbildungen sind die größten Unterschiede im Hintergrund, dem Schädel und Hirnstamm zu erkennen. Im Falle von (b) zudem bei den Gefäßen. Allerdings ist bei (b) die Achsenskalierung um eine Zehnerpotenz kleiner. 89

Abbildung 7.4: Gemittelte Daten mit hohem SNR. (a) Mittelung der komplexen Daten ohne Phasenkorrektur. (b) Mittelung der komplexen Daten mit Phasenkorrektur. (c) Mittelung der Magnitudendaten. Die Intensität aller Daten ist normalisiert und die Daten sind identisch gefenstert. 90

Abbildung 7.5: Gemittelte Daten mit niedrigem SNR. (a) Mittelung der Magnitudendaten. (b) Mittelung der komplexen Daten. 91

Abbildung 8.1: Kortikale Dicke in Abhängigkeit der räumlichen Auflösung je Areal des Desikan-Killany Atlas bestimmt mit CAT12. 99

Abbildung 8.2: Kortikale Dicke in Abhängigkeit der räumlichen Auflösung je Areal des Desikan-Killany Atlas bestimmt mit FreeSurfer v6. 100

Abbildung 8.3: Die gemittelte kortikale Dicke über den gesamten Kortex in Abhängigkeit der Messauflösung bestimmt mit CAT12 und FreeSurfer. Die blaue Linie stellt eine lineare Regression ($R^2 = 0,955$) für die Messergebnisse von CAT12 und die rote Linie eine quadratische Regression ($R^2 = 0,986$) für die Messergebnisse von FreeSurfer dar. 101

Abbildung 8.4: Darstellung der Oberflächenpositionierung. In Rot sind die Oberflächen dargestellt, welche basierend auf den heruntergesampelten Daten mit einer isotropen Auflösung von 1 mm erstellt wurden. In Gelb sind die Oberflächen dargestellt, welche basierend auf den nativen Daten mit einer isotropen Auflösung von 250 μm erstellt wurden. 105

13 TABELLENVERZEICHNIS

Tabelle 2.1: Mittlere T_1 - und T_2 -Relaxationszeiten bei 3 T [40,41] und 7 T [42] für weiße und graue Substanz sowie zerebrospinal Flüssigkeit.	13
Tabelle 6.1: Verwendete Sequenzen und deren Parameter. (*) Das GRE wurde mit der MP-RAGE-Sequenz, ohne Inversionspuls, aber mit GRAPPA 2 Beschleunigung akquiriert.	74
Tabelle 6.2: Parametrisierung der retrospektiven Korrekturverfahren für den geringsten gemeinsamen Koeffizienten der Variation zwischen weißer und grauer Substanz.	77
Tabelle 6.3: Parametrisierung der Korrekturverfahren für optimale Ergebnisse bei Betrachtung des gemeinsamen Koeffizienten der Variation zwischen weißer Substanz und dem Putamen.	77
Tabelle 6.4: Empfehlungen für die Parametrisierung verschiedener Algorithmen zur Inhomogenitätskorrektur basierend auf Ergebnissen des gemittelten gemeinsamen Koeffizienten der Variation zwischen weißer und grauer Substanz sowie weißer Substanz und Putamen.	78
Tabelle 7.1: Parameter der nichtlinearen Registrierung mit ANTs. Die Parameter der rigiden und affinen Registrierung entsprechen den Standardeinstellungen aus dem Script „antsRegistrationSyN.sh“ der Advanced Normalization Tools.	87
Tabelle 7.2: Parameter der rigiden Registrierung mit ANTs.	89

Tabelle 8.1: Volumen in Kubikzentimeter von verschiedenen Geweben bei unterschiedlichen isotropen Auflösungen mit FreeSurfer bestimmt und der Koeffizient der Variation.	96
Tabelle 8.2: Volumen in Kubikzentimetern von verschiedenen Geweben bei unterschiedlichen isotropen Auflösungen mit CAT12 bestimmt und Koeffizient der Variation.	96
Tabelle 8.3: Gemittelte kortikale Dicke über alle Regionen in Abhängigkeit der Auflösung sowie der verwendeten Software zur Bestimmung der kortikalen Dicke und die Korrelationskoeffizienten nach Pearson zwischen CAT12 und FreeSurfer.	98
Tabelle 8.4: Pearson Korrelationskoeffizient der bestimmten kortikalen Dicke mit CAT12 zwischen den unterschiedlichen Auflösungen.	98
Tabelle 8.5: Pearson Korrelationskoeffizient der bestimmten kortikalen Dicke mit FreeSurfer zwischen den unterschiedlichen Auflösungen.	98