

6 Morphometrie

CHRISTIAN GASER

6.1 Einführung

Der Jenaer Psychiater Hans Berger wurde berühmt für die Entdeckung der Elektroenzephalographie, mit der elektrische Potenziale an der menschlichen Schädeloberfläche abgeleitet werden können. Weniger bekannt und vorwiegend mündlich überliefert sind jedoch Bergers einflussreiche Untersuchungen zur Hirnmorphometrie. So versuchte er etwa die Kortexoberfläche post mortem durch Aufkleben kleiner Metallplättchen zu bestimmen. Da Fläche und Gewicht eines Metallplättchens bekannt waren, konnte er anhand des Gesamtgewichtes der Plättchen die Fläche des Kortex abschätzen. Heute werden computergestützte Verfahren mit der sogenannten **Triangularisierung** dieselbe Idee. Allerdings werden jetzt die Metallplättchen durch kleine Dreiecke ersetzt, welche die Kortexoberfläche nachbilden und eine reliable und genaue Vermessung erlauben. Neben der Verwendung von Computeralgorithmen stellt jedoch die Verwendung neuer bildgebender Methoden den entscheidenden methodischen Durchbruch in der Morphometrie dar. Hierdurch ist es möglich geworden, Aufnahmen des gesamten Gehirns *in vivo* anzufertigen und auch etwa im Verlauf zu wiederholen. Dies war lange Zeit nicht möglich, da Untersuchungen *post mortem* die einzige Möglichkeit boten, Hirnstrukturen zu untersuchen und vermessen.

Die erste Methode, mit der *in vivo* zerebrale Strukturen dargestellt werden konnten, war die **Pneumenzephalographie**, eine sehr invasive und nebenwirkungsbehaftete Methode, bei der die Liquorräume mit Luft gefüllt werden und anschließend eine Röntgenaufnahme des Schädels angefertigt wurde. Erst in den siebziger Jahren des vergangenen Jahrhunderts gelang es, mit der Computertomographie (CT) das Gehirn dreidimensional darzustellen. Der entscheidende Fortschritt bei bildgebenden Verfahren gelang jedoch mit der Magnetresonanztomographie (MRT), die eine deutlich höhere räumliche Auflösung unter Verzicht auf ionisierende Strahlung ermöglichte. Dieses Verfahren hat sich zum Standardwerkzeug makroskopischer Anatomie sowohl im klinischen Alltag als auch in der Forschung entwickelt.

Neben den verschiedenen methodischen Entwicklungen hat die Morphometrie durch neue Fragestellungen eine zunehmende Bedeutung in der Neurowissenschaft erlangt. Ging es in den Anfängen um die Quantifizierung globaler Parameter wie z.B. dem Hirngewicht, eröffnet sich heute ein breites Spektrum von der Rekonstruktion und Berechnung zerebraler Läsionen über lokale volumetrische Veränderungen bei bestimmten Erkrankungen bis hin zu Fragen der Hirnplastizität als Fähigkeit zur Adaptation auf physiologische und pathologische Veränderungen.

In diesem Kapitel werden Verfahren zur morphometrischen Analyse von magnetresonanztomographischen Bildern (MR-Bildern) des Gehirns vorgestellt. Dabei soll zunächst auf technische Grundlagen und einzelne Techniken morphometrischer Methoden eingegangen werden. Daran anschließend folgt ein Überblick über ausgewählte morphometrische Verfahren, die auf diesen Grundlagen aufbauen.

6.2 Technische Grundlagen

Magnetresonanztomographie

Die MRT benutzt den **Eigendrehimpuls** (Kernspin), der Atomkerne mit ungerader Zahl an Neutronen und Protonen (z.B. Wasserstoff) um ihre Längsachse kreiseln lässt. In einem Magnetfeld mit hoher Feldstärke richten sich diese Atomkerne aus, durch die Eigenrotation verbleibt jedoch immer ein Winkel zur Nord-Süd-Achse des Magnetfeldes. In diesem Winkel rotieren die Atomkerne. Ein **Hochfrequenzimpuls** gleicher Frequenz (also in Resonanz) lenkt diese aus ihrer Gleichgewichtslage. Nach diesem Hochfrequenzimpuls kehren die Atomkerne wieder in ihre Gleichgewichtslage zurück und geben dabei ein Signal ab. Die Zeit bis zur Rückkehr in den Ausgangszustand, wird **Relaxationszeit** genannt und zur Grundlage der Bilderzeugung genutzt. Dabei kann zwischen der longitudinalen Relaxation (T_1 -Zeit) und der transversalen Relaxation (T_2 -Zeit) unterschieden werden. Der Abfall des Signals bzw. seiner T_1 - und T_2 -Komponenten ist aufgrund der ungleichen Verteilung der Wasserstoffatome in den verschiedenen Geweben unterschiedlich. Durch die Auswahl entsprechender Messfrequenzen kann der Einfluss der jeweiligen Zeiten verstärkt oder unterdrückt werden, das Bild ist dann

T₁- oder T₂-gewichtet. Eine T₁-Wichtung zeichnet sich durch einen hohen Kontrast zwischen grauer und weißer Substanz aus und ist damit für die Morphometrie sehr gut geeignet, z.B. um das Volumen einer kortikalen oder subkortikalen Struktur zu bestimmen. Dabei wird Fett (weiße Substanz) mit hoher Signalintensität und Flüssigkeit (Liquor cerebrospinalis) mit niedriger Signalintensität dargestellt (Abb. 1). Andere Wichtungen wie T₂- oder Protonenwichtung sind vor allem dann hilfreich, wenn unterschiedliche Gewebetypen differenziert und von pathologischen Prozessen abgegrenzt werden sollen.

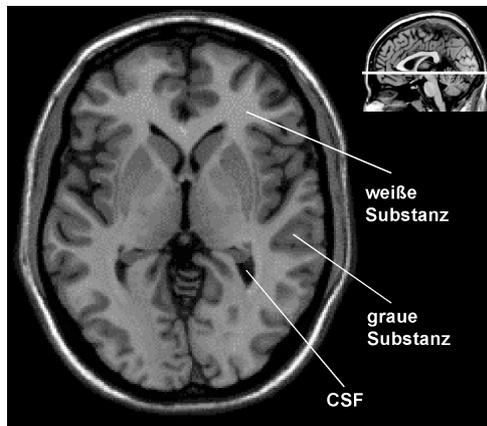


Abb. 1 T₁-gewichtete MRT-Aufnahme. Das kleine Bild rechts oben zeigt die Lage der axialen Schicht, die in der linken Bildhälfte dargestellt ist. Anhand der unterschiedlichen Signalintensitäten ist eine Unterscheidung zwischen grauer und weißer Substanz und Liquor (CSF) möglich.

Stereotaktische Normalisierung

Stereotaktische oder räumliche Normalisierungsverfahren werden vorwiegend zur räumlichen Anpassung von Bildern angewandt, um diese in einem standardisierten Raum bzw. Koordinatensystem zu analysieren. Dieses Vorgehen ist auch für die Morphometrie nützlich und so gibt es eine Vielzahl neuer Verfahren, die auf dieser Idee aufbauen.

Grundlage bildet ein durch bestimmte anatomische Landmarken definierter Raum mit standardisierten (normierten) stereotaktischen Koordinaten. Häufig wird hierfür das von Talairach und Tournoux vorgeschlagene Referenzsystem benutzt (Talairach u. Tournoux 1988). Dieser so genannte Talairach-Raum definiert als Nullpunkt oder Koordinatenursprung die Commissura anterior (CA oder AC) und benutzt die Linie zwischen anteriorer und posteriorer Kommissur zur Ausrichtung eines Koordinatenraumes. Ausgehend hiervon können in Millimeterschritten alle Strukturen des Gehirns mit standardisierten Koordinaten versehen werden (Abb. 2). Der Vorteil hierbei ist, dass alle Punkte des Bildes als normierte Koordinaten angegeben werden können. Damit lassen sich Lokalisationen unterschiedlicher Gehirne miteinander vergleichen, wodurch eine gemeinsame Analyse über mehrere Gehirne möglich wird.

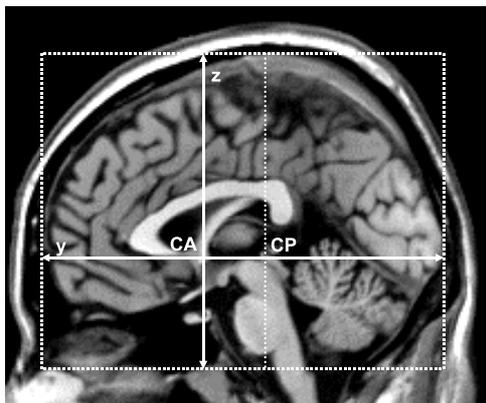


Abb. 2 Talairach-Koordinatensystem. Der Koordinatenursprung des Talairach-Raums wird durch die anteriore Kommissur (CA) definiert. Von dort ausgehend können alle Punkte des Gehirns als Koordinaten in Millimetern angegeben werden. Die Linie durch die anteriore und posteriore Kommissur (PC) dient dabei zur Ausrichtung des Koordinatensystems.

Im Bild ist die Ausdehnung in y-Richtung (posterior-anterior) und z-Richtung (inferior-superior) zu sehen. Die x-Achse (hier nicht dargestellt) bestimmt die Ausdehnung links-rechts.

Unterschiedliche Gehirne haben jedoch auch individuelle Abmessungen und vor allem auch individuell unterschiedliche anatomische Variationen, welche eine Anpassung an das Referenzsystem erfordern. Hierfür erfolgt eine Normalisierung, ein Vorgang, mit dem ein individuelles Gehirn auf ein Referenzgehirn angepasst werden kann. Diese Anpassung kann auf unterschiedliche Art und Weise erfolgen und unterschiedliche Aspekte berücksichtigen (Abb. 3). Die einfachste Anpassung besteht darin, lediglich die Position der Bilder zu korrigieren, wofür Verschiebungen und Rotationen angewendet werden.

Die Bildgröße (bzw. Gehirngröße) bleibt dabei unverändert. Dies wird etwa dann benötigt, wenn es sich um Bilder der gleichen Person handelt, wie z.B. bei longitudinalen (seriellen) Messungen im Zeitverlauf. Da keine Größenänderung erfolgt, wird dieser Spezialfall auch als **rigide oder starre Transformation** bezeichnet. Dagegen wird bei Bildern unterschiedlicher Personen zusätzlich die Bildgröße korrigiert, um z.B. Unterschiede in der Länge oder Breite zu berichtigen. Dazu werden die Bilder entsprechend vergrößert oder verkleinert; zusätzlich kann auch noch eine Scherung des Bildes erfolgen (Abb. 3). Die Gesamtheit der genannten Transformationen wird als affine Normalisierung bezeichnet. Da die Anpassung immer für das gesamte Bild erfolgt – also linear – wird meist der Begriff **lineare Normalisierung** verwendet.

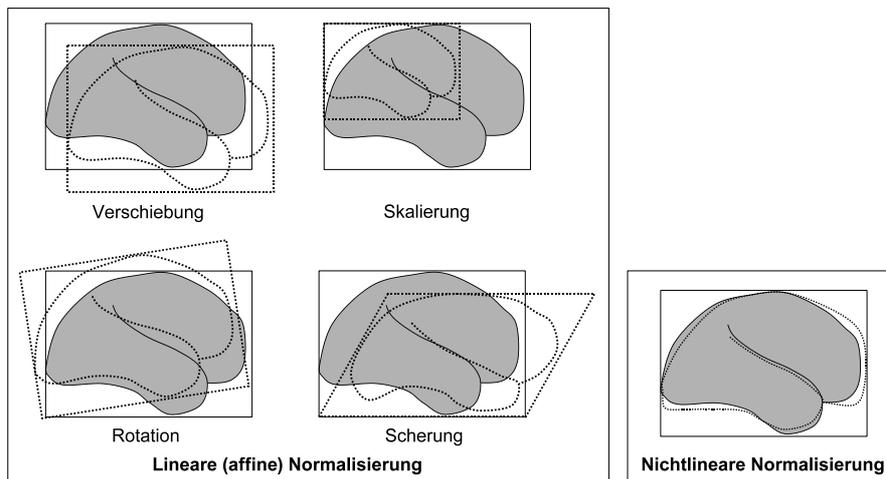


Abb. 3 Lineare und nichtlineare räumliche Normalisierung. Die linke Bildhälfte zeigt die möglichen linearen Transformationen, die jeweils auf das gesamte Bild wirken. Ein Spezialfall ist dabei die so genannte rigide oder starre Transformation. Hier wird das Bild nur durch Verschiebung und Rotation angepasst. Eine zusätzliche Änderung der Bildgröße kann dann durch Skalierung und Scherung des Bildes erfolgen. Die Gesamtheit dieser linearen Transformationen wird auch als affine Normalisierung bezeichnet. Häufig wird auch die Anzahl der benötigten Parameter angegeben. Da bei dreidimensionalen Bildern eine Transformation der Gehirne in allen drei Ebenen (x,y,z) erfolgt, werden sechs (für die rigide Transformation) bzw. 12 (für die affine Transformation) Parameter verwendet.

Im Gegensatz zu diesen linearen Transformationen setzt die nichtlineare Normalisierung (dargestellt in der rechten Bildhälfte) lokale Verzerrungen ein, um eine noch genauere Anpassung des Bildes zu erzielen.

Im Unterschied zur linearen Normalisierung passt eine nichtlineare Normalisierung auch lokale Unterschiede zwischen zwei Gehirnen an. Dazu werden die Bilder regional so gezerzt (deformiert) bis die Unterschiede zwischen ihnen minimiert werden. Der Aufwand für die Berechnung solcher lokaler Deformationen ist wesentlich höher und steigt mit der geforderten Auflösung der Deformationen. Der Vorteil der nichtlinearen Normalisierung besteht jedoch in der deutlich genaueren Anpassung der Gehirne an das Referenzhirn.

Lineare und nichtlineare Normalisierung können anhand unterschiedlicher Normalisierungsalgorithmen erreicht werden (für eine detaillierte Übersicht s. Toga 1999). Dabei verwenden landmarkbasierte Methoden manuell markierte Punkte (*landmarks*) des Gehirns. Diese korrespondierenden Punkte werden jeweils in den zu untersuchenden Gehirnen und im Referenzhirn gesetzt und danach in Übereinstimmung gebracht. Konturbasierte Verfahren benutzen dagegen nicht nur wenige Punkte, sondern die gesamte Kontur einer Region, wie z.B. die Umrisse des Corpus callosum im sagittalen Schnittbild oder die gesamte Kortexoberfläche als dreidimensionale Kontur (Thompson et al. 1997). Schließlich gibt es intensitätsbasierte Verfahren, welche die gesamte Bildintensität einsetzen, um eine räumliche Anpassung zwischen den Bildern zu erreichen. Hierbei nutzt man den Umstand, dass die Gesamtdifferenz der Signalintensitätsunterschiede (also die Summe der voxelweisen Subtraktion aller Bildwerte) als Indikator für die Ähnlichkeit zweier Bilder dient. Minimiert man diese Intensitätsunterschiede, erreicht man eine genauere Anpassung beider Bilder.

Segmentierung

Segmentierungsalgorithmen zählen zu den am häufigsten eingesetzten Verfahren in der Hirnmorphometrie. Ziel dieser Methoden ist die Unterteilung (Segmentierung) eines Bildes in verschiedene anatomische Regionen, wie z.B. graue Substanz, weiße Substanz und Liquor (*cerebrospinal fluid*, CSF). Es lassen sich aber ebenso pathologische Veränderungen (Tumoren oder Regionen, die von einem Schlaganfall betroffen sind) segmentieren.

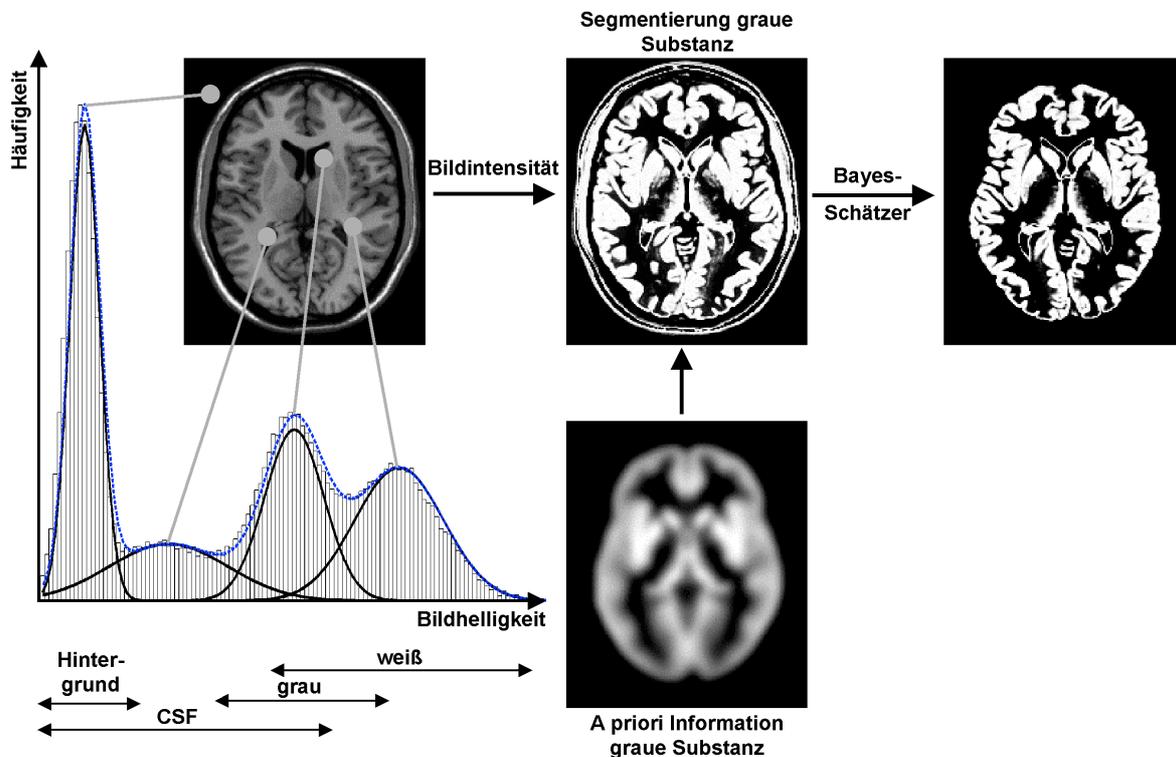


Abb. 4 Segmentierung. Die Segmentierung eines Bildes in graue und weiße Substanz und CSF ist hier dargestellt am Beispiel eines Gaussian-Mixture-Model in Verbindung mit einem Expectation-Maximization-Algorithmus. Dabei wird nicht nur die Information der Bildintensität genutzt, sondern zusätzlich geht auch die A-priori-Information über die räumliche Verteilung für graue und weiße Substanz und CSF ein. Die Häufigkeit der einzelnen Bildintensitäten über das gesamte Bild bildet das Histogramm, in das einzelne Gausskurven für die jeweiligen Verteilungen eingepasst werden. Zusätzlich zu dieser Helligkeitsinformation wird eine A-priori-Information aus bereits segmentierten Gehirnen verwendet und über einen Bayes-Schätzer verknüpft. CSF=Liquor

Es existiert eine Vielzahl entsprechender Algorithmen wie z.B. Schwellenwertverfahren, Regionenwachstumsmethoden, Klassifikatoren, Clusteralgorithmen, Markov-Ketten, künstliche neuronale Netzwerke, deformierbare Modelle oder atlasbasierte Verfahren (Pham et al., 2000). Aus diesen Verfahren soll exemplarisch ein Algorithmus näher vorgestellt werden: das **Gaussian Mixture Model** (Ashburner u. Friston 1997). Dabei wird zuerst ein Histogramm des Bildes bestimmt. Dieses setzt sich aus den unterschiedlichen Häufigkeiten der Bildhelligkeiten (Intensitäten) zusammen (Abb. 4, links unten). Das vereinfachte Beispiel in Abb. 4 zeigt vier verschiedene Verteilungen. Die geringsten Bildintensitäten sind dabei dem Hintergrund zugeordnet (links im Histogramm). Es folgen CSF, graue und weiße Substanz mit der höchsten Bildintensität im rechten Teil des Histogramms. In diese Häufigkeitsverteilungen werden jetzt vier Gausskurven eingepasst, die unterschiedlich hoch und breit sein können. Jede dieser Gausskurven hat einen Maximalwert, der in der Mitte der Kurve liegt und den mittleren Helligkeitswert der jeweiligen Verteilung angibt. Dort ist die Wahrscheinlichkeit für diesen Gewebetyp auch am größten. Am Beispiel für graue Substanz würde das bedeuten, dass die Bildintensitäten, die diesem Mittelwert entsprechen, mit sehr großer Wahrscheinlichkeit graue Substanz sind. Je mehr die Bildintensitäten von diesem Mittelwert abweichen, desto weniger wahrscheinlich ist dort graue Substanz, sondern eher CSF (bei niedrigerer Intensität) oder weiße Substanz (bei höherer Intensität). Die Angabe der Wahrscheinlichkeiten ist also kontinuierlich (fließend) und es gibt Bildbereiche, in denen

sich die Gausskurven überschneiden. Anhand der Bildintensität kann im ersten Schritt die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Gewebetyps in jedem Bildpunkt ermittelt werden (Abb. 4 Mitte, oben). Wenn jedoch nur die Intensität zur Beurteilung herangezogen wird, kommt es z.B. im Bereich des Schädels zur fehlerhaften Segmentierung, da dort die Bildintensität Werte aufweist, welche der grauen Substanz entsprechen. Deshalb wird in einem weiteren Schritt auch die a priori Information über die räumliche Verteilung der Gewebetypen einbezogen. Die Verbindung beider Informationen erfolgt dabei über einen Bayes-Schätzer. Damit kann das Ergebnis der Segmentierung weiter verbessert werden, da anatomisches Vorwissen eingebracht wird (Abb. 4, rechts). Dieser Prozess wird in mehreren Schritten (also iterativ) wiederholt, bis sich das Ergebnis der Segmentierung nicht mehr entscheidend verbessert.

Obwohl das gezeigte Beispiel auf ein T1-gewichtetes MR-Bild beschränkt war, können zusätzlich auch andere Bildwichtungen (T2, Diffusions- oder Perfusionswichtung) einbezogen werden, sodass der Algorithmus dann multimodal arbeitet. Das bietet sich vor allem bei der Segmentierung pathologischer Veränderungen an, wie z.B. bei Tumoren oder Läsionen nach einem Schlaganfall. Diese Regionen zeichnen sich zusätzlich durch einen unterschiedlichen Bildkontrast in anderen Bildwichtungen aus, was die Segmentierung entscheidend verbessert.

Kantendetektion

Ziel der Kantenerkennung ist die Bestimmung von Objektgrenzen im Bild, um eine Hirnstruktur abzugrenzen. Eine Kante wird dabei durch Hell-Dunkel-Grenzen im Bild bestimmt. In diesen Bereichen ist der Gradient - also die lokale Änderung der Bildintensität (z.B. im Übergang von einer Hirnstruktur zur nächsten) höher als in Regionen, die eine homogene Helligkeitsverteilung aufweisen (Abb. 5). Es gibt verschiedene Möglichkeiten Kanten zu detektieren. Eine häufig benutzte Variante ist der Einsatz von **Gradientenfiltern**, z.B. einem Sobel-Filter (Jain 1989). Je stärker die Änderung der Grauwerte im Bild ist, desto höher ist die Kantenstärke, die diese Filter ermitteln. In Regionen mit homogener Helligkeit ist der Signalwert dagegen sehr niedrig. Durch einen Schwellenwert kann festgelegt werden, ab wann eine Hell-Dunkel-Grenze als Kante erkannt wird.

Eine weitere Möglichkeit zur Kantendetektion besteht z.B. in der Anwendung einer Hough-Transformation (Jain 1989). Diese Transformation sucht Formen, die von Kantenpunkten gebildet werden. Solche Formen können Geraden oder Kreise sein, aber auch Ellipsen und andere geometrische Formen.

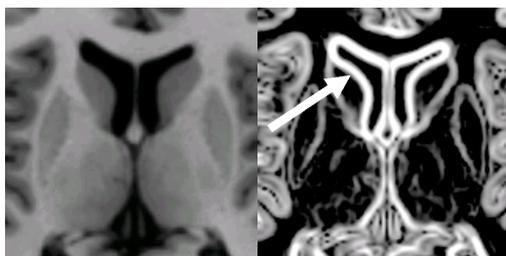


Abb. 5 Beispiel für Kantendetektion mit einem Sobel-Filter. Dieses Bild zeigt links einen Ausschnitt aus einem axialen Schnitt eines T1-gewichteten Bildes. Das Ergebnis des Sobel-Filters ist in der rechten Bildhälfte zu sehen. Die Hell-Dunkel-Grenzen im linken Bild sind durch hohe Signalwerte im rechten Bild gekennzeichnet und lassen sich z.B. zur Abgrenzung der Seitenventrikel (siehe Pfeil) einsetzen.

Reliabilitätsbestimmung

Bei der manuellen Vermessung von Hirnstrukturen ist es wichtig zu wissen, wie reproduzierbar die Ergebnisse sind. Dazu können Verfahren eingesetzt werden, welche die Reliabilität einer Messung durch Messwiederholungen abschätzen (Fleiss 1981). Wird die Messung z.B. durch denselben Untersucher wiederholt, kann daraus die Intrarater-Reliabilität berechnet werden. Diese gibt an wie reproduzierbar die Messung eines Untersuchers ist. Die Interrater-Reliabilität hingegen ergibt sich, wenn mindestens zwei unterschiedliche Untersucher dieselbe Messung durchführen. Damit kann die Übereinstimmung einer Messung durch unterschiedliche Untersucher gemessen werden.

Um die Interrater-Reliabilität zu bestimmen, kann z.B. der Pearson Korrelationskoeffizient eingesetzt werden. Nachteilig ist aber, dass mit diesem Parameter nur das Verhältnis der Messungen ausgedrückt wird und nicht deren Übereinstimmung. Deshalb wird häufig die so genannte **Intraclass Correlation (ICC)** bevorzugt, die diesen Nachteil vermeidet. Die ICC bestimmt die Reliabilität aus dem Verhältnis der beobachteten Varianz (die den wirklichen Unterschieden zwischen unterschiedlichen Versuchspersonen zugeordnet werden kann) und der Gesamtvarianz. Die Gesamtvarianz enthält dabei zusätzlich die Fehlervarianz durch unterschiedliche Untersucher bzw. Messungen.

Diese Reliabilitätsparameter werden ergänzt durch die Test-Retest-Reliabilität. Dazu wird die gleiche Messung mit den gleichen Versuchspersonen zu zwei verschiedenen Zeitpunkten durchgeführt. Damit kann die Stabilität einer Messung über die Zeit ermittelt werden.

6.3 Verfahren der Hirnmorphometrie

In diesem Abschnitt werden einige ausgewählte Verfahren zur Hirnmorphometrie vorgestellt werden, die auf den beschriebenen Grundlagen aufbauen. Mittlerweile gibt es eine Vielzahl verschiedenster Verfahren, deren detaillierte Vorstellung aber den Rahmen dieses Abschnitts sprengen würde. Hier soll eher ein Überblick gegeben werden, welche Methoden bei bestimmten Fragestellungen angewendet werden können. Damit soll eine Entscheidungshilfe geliefert werden, um je nach Aufgabenstellung ein Verfahren auszuwählen und dessen Vor- und Nachteile gegenüber anderen Alternativen abzuwägen.

Die beschriebenen Verfahren basieren ausschließlich auf MR-Bildern. Bis auf wenige Ausnahmen werden dafür Bilder mit einer T1-Wichtung verwendet, die sich durch eine gute Differenzierung zwischen grauer und weißer Substanz und CSF auszeichnet.

Eine Systematik der vorgestellten Verfahren ist nach verschiedenen Gesichtspunkten möglich. So gibt es z.B. manuelle, semiautomatische oder automatische Verfahren. Dann wiederum analysieren einige Verfahren das Gehirn nur Schicht für Schicht, andere dagegen verwenden die gesamte dreidimensionale Bildinformation gleichzeitig. Weiterhin kann z.B. das Volumen oder die Kontur einer vorher definierten Region bestimmt werden, oder eine Analyse in jedem Bildpunkt (Voxel) erfolgen. Bezugnehmend auf dieses letztgenannte Kriterium werden im Folgenden regionenorientierte, konturbasierte und voxelbasierte Verfahren beschrieben. In einem abschließenden Abschnitt wird auch auf solche Parameter eingegangen, die keine direkten volumetrischen Maße darstellen.

Regionenorientierte Verfahren

Konventionelle Morphometrie

Die konventionelle Morphometrie gilt immer noch als **Standardmethode** in der Hirnmorphometrie. Bei diesem Verfahren wird eine a priori definierte Region (*region of interest*, ROI) gegen das umgebende Gewebe abgegrenzt. Dies kann manuell durch das Umfahren einer Region in einzelnen Schichten und auch unter Zuhilfenahme semiautomatischer Verfahren erfolgen. Aus der Anzahl der umgrenzten Voxel und der Voxelgröße lässt sich die Fläche in einer Schicht berechnen, wobei sich aus der Anzahl der Schichten schließlich das Volumen ergibt. Semiautomatische Methoden können z.B. Hell-Dunkel-Grenzen durch Kantenfilter hervorheben und diese Kanten beim Umfahren bevorzugen (Buchsbaum et al. 1997). Diese semiautomatischen Methoden lassen sich jedoch nur bei Regionen mit einem hohen Kontrast zum umliegenden Gewebe einsetzen, wie den Seitenventrikel, dem Corpus callosum oder den Grenzen zwischen Kortex und äußerem Liquorraum. Das Umfahren einer Region kann aber auch durch das automatische Verbinden von manuell gesetzten Punkten unterstützt werden. So können z.B. Splines benutzt werden, um die Punkte miteinander zu verbinden (Abb. 6). Splines sind so genannte parametrische Kurven, welche Punkte durch eine glatte Linie verbinden können. Dadurch muss nicht die gesamte Region umfahren werden, sondern nur markante Begrenzungspunkte. Alle dazwischen liegenden Punkte werden durch Splinekurven beschrieben.

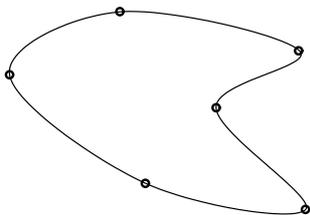


Abb. 6 Splines können Punkte durch eine glatte Linie miteinander verbinden. Im gezeigten Beispiel reichen sechs Punkte aus, um eine relativ komplexe Form zu beschreiben. Alle dazwischen liegenden Punkte werden durch eine Splinekurve angenähert.

Das Umfahren einer Region in einzelnen Schichten ist ein zweidimensionales Verfahren. Da sich eine Region in verschiedenen Orientierungen (axial, koronar oder sagittal) unterschiedlich gut abgrenzen lässt, hängt das Ergebnis somit auch von der Orientierung der Schnitte ab. Einen großen Vorteil bieten hier dreidimensionale Methoden, welche die Regionen in orthogonalen Schnitten bestimmen (Magnotta et al., 2002). Orthogonal heißt, dass der Untersucher das Bild in allen 3 Orientierungen gleichzeitig einsehen kann. Damit lassen sich die anatomischen Grenzen einfacher und reliabler auffinden.

Auch wenn mittlerweile viele Verfahren semiautomatisch arbeiten, ist die Arbeitsweise der konventionellen Morphometrie geprägt durch einen sehr intensiven Zeitaufwand, starke Benutzerabhängigkeit, und die Limitation auf eine bestimmte Anzahl kontrastreich darstellbarer Regionen. Für die Erfassung diffuser Alterationen ist die Sensitivität dieses konventionellen Verfahrens oftmals nicht ausreichend. Um die Reliabilität der Ergebnisse zu sichern, müssen die Messungen oft durch einen zweiten Untersucher wiederholt werden. Ein weiterer Nachteil sind Partialvolumeneffekte, die auftreten wenn eine umgrenzte Struktur nur teilweise von Volumenänderungen betroffen ist. So wird es schwieriger, einen Volumenunterschied in der gesamten Struktur festzustellen, wenn nur ein kleiner Bereich der Struktur wirklich einen Unterschied aufweist. Damit verringert sich die Sensitivität der Messung, da jetzt größere Volumenunterschiede notwendig sind, um für die gesamte Struktur einen Effekt nachzuweisen.

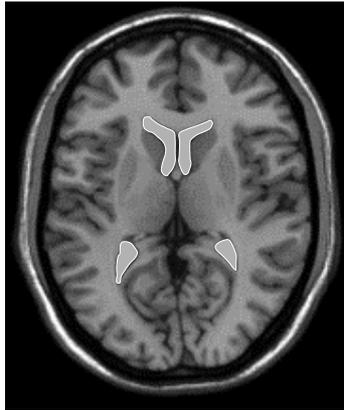


Abb. 7 Konventionelle Morphometrie am Beispiel der Seitenventrikel. In der konventionellen Morphometrie wird eine a priori definierte Region manuell oder semiautomatisch umfahren. Aus der Anzahl und Größe der umgrenzten Voxel lässt sich die Fläche der Region bestimmen und mit Hilfe der Schichtanzahl das Volumen. Das manuelle Setzen von Punkten kann durch Verfahren unterstützt werden, welche die Kanten im Bild hervorheben. Die Verbindung der Punkte lässt sich z.B. mit der Annäherung durch Spline-Kurven erleichtern.

Atlas- oder Labelbasierte Morphometrie und Parzellierung

Das Prinzip dieser Methoden basiert auf der Anwendung **stereotaktischer Normalisierungsverfahren**. Alle Gehirne werden mittels nichtlinearer Normalisierung auf ein Referenzhirn angepasst, in welchem die zu untersuchenden Hirnstrukturen bereits identifiziert sind. Die Grenzen der Regionen sind also im Referenzhirn definiert. Bekannt sind auch die Normalisierungsparameter, die zur Anpassung eines beliebigen Gehirns an dieses Referenzhirn notwendig sind. Da sich diese Normalisierungsparameter invertieren lassen, können die Regionen des Referenzhirns auf das zu untersuchende Gehirn übertragen werden. Somit müssen die zu untersuchenden Regionen nur im Referenzhirn bestimmt werden und die Normalisierung sorgt für deren Zuordnung zu allen anderen Gehirnen. Damit wird auch offensichtlich, dass die Auflösung der Normalisierung eine entscheidende Rolle spielt. Je höher die räumliche Auflösung der Normalisierung, desto besser ist die Anpassung an das Referenzhirn und damit auch die Qualität der Segmentierung. Deshalb bieten hier nichtlineare Normalisierungsmethoden mit hoher räumlicher Auflösung Vorteile.

Eine vereinfachte Variante dieser Verfahren unterteilt das Referenzhirn in kleine Würfel. Jedem dieser Würfel im Referenzhirn wird eine anatomische Region zugeordnet. Die zu untersuchenden Gehirne werden jetzt mittels linearer Normalisierung an dieses Referenzhirn angepasst, womit eine Zuordnung der Strukturen über die einzelnen Würfel möglich ist. Diese Variante wird auch oft als **Parzellierung** bezeichnet, da das gesamte Referenzhirn in kleine Einheiten (Parzellen) unterteilt wird.

Eine weitere Variante baut wiederum auf den Segmentierungsergebnissen in einer großen Anzahl von Gehirnen auf. Dazu werden die zu untersuchenden Strukturen (z.B. die Seitenventrikel) in den Gehirnen segmentiert, die alle zuvor linear normalisiert wurden und sich damit im gleichen anatomischen Raum befinden. Voxel, die innerhalb dieser Region liegen, weisen im segmentierten Bild einen Signalwert von „1“ auf, alle anderen Bereiche eine „0“. Aus diesen Bildern wird ein Mittelwertbild erstellt. Ein Voxel in diesem Bild gibt jetzt die Wahrscheinlichkeit an, dass dieser Punkt zur untersuchten Region gehört. Regionen, die Mittelwerte nahe „1“ aufweisen, sind also innerhalb der untersuchten Gehirne nur sehr gering variant. Dieses Bild wird auch als **Wahrscheinlichkeitskarte** bezeichnet (Mazziotta et al. 1995). Diese Wahrscheinlichkeitskarte drückt damit die Variabilität zwischen unterschiedlichen Gehirnen aus. Damit lässt sich nicht nur die mittlere Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer Struktur angeben, sondern z.B. auch das Konfidenzintervall. Diese Information lässt sich z.B. beim Vergleich einzelner Gehirne mit einer Kontrollgruppe anwenden, deren Variabilität durch die Wahrscheinlichkeitskarten beschrieben wird. Damit lässt sich u.a. abschätzen, ob krankhafte Verände-

rungen in einem einzelnen Gehirn vorliegen oder ob diese Abweichungen nicht über die üblichen Schwankungen innerhalb einer Kontrollgruppe hinausgehen, die durch das Konfidenzintervall bestimmt sind.

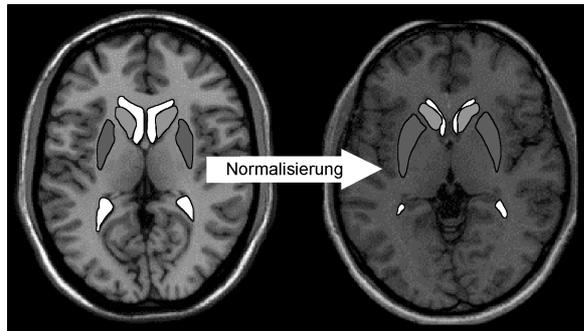


Abb. 8 Atlasbasierte Morphometrie. Ein Gehirn wird räumlich auf ein Referenzhirn normalisiert, in dem die zu untersuchenden Hirnstrukturen bereits definiert sind. Da die Normalisierungsparameter bekannt sind, lassen sich damit die Regionen aus dem Referenzhirn (rechte Bildhälfte) auf das zu untersuchende Gehirn (links) übertragen. Im hier gezeigten Beispiel wurden damit die Seitenventrikel, das Putamen und der Nucleus caudatus segmentiert.

Konturbasierte Verfahren

Aktive Konturen (Snakes)

Die Idee der aktiven Konturen besteht darin, eine initiale Kontur durch entsprechende Verformung an die Grenzen einer Region anzupassen (Kass et al. 1987). Die Grenzen der Region werden meist durch große Hell-Dunkel-Kontraste bestimmt, d.h. der Gradient der Bildintensität ist dort sehr groß. Abb. 9 zeigt am Beispiel des Balkens (Corpus callosum) das Prinzip der aktiven Konturen. In der oberen Bildhälfte ist die initiale Kontur zu sehen, die sich nach innen bewegt, bis sie an den Bildkanten des Corpus callosum zum Stillstand kommt (untere Bildhälfte). Dieses Beispiel illustriert die Arbeitsweise anhand einer einzelnen Schicht, aber genauso ist diese Methode für dreidimensionale Daten anwendbar. Man kann sich das Prinzip auch gut am Beispiel eines Luftballons vorstellen, der innerhalb eines begrenzten Körpers aufgeblasen wird. Die Ausdehnung ist einerseits durch die vorgegebene Form des Ballons und seine Materialeigenschaften bestimmt und andererseits durch die Form des umgebenden Körpers, über dessen Grenzen sich der Ballon nicht weiter ausdehnen kann. Es gibt also zwei bestimmende Größen:

- die **innere Kraft**, welche die Spannung bzw. Glattheit der Kontur bestimmt und damit wie stark sich die Kontur ausdehnen kann und
- die **äußere Kraft**, die durch die Grenzen einer Region definiert wird.

Die innere Kraft hält die Kontur zusammen und verhindert zu starke Krümmungen und die äußere Kraft zieht die Kontur zu den Bildkanten. Dies geschieht iterativ (also in mehreren Schritten) bis beide Kräfte minimiert sind.

Ein Vorteil aktiver Konturen ist, dass sie relativ unempfindlich gegen Rauschen sind. Nachteilig ist, dass die initiale Kontur vorher festgelegt werden muss, was z.B. durch manuelles Umfahren der Region erfolgen kann. Aktive Konturen können dann eingesetzt werden, wenn eine anatomische Region kontrastreich dargestellt ist. Typische Regionen, bei denen aktive Konturen zur Anwendung kommen, sind z.B. das Corpus callosum, die Seitenventrikel oder auch die Grenze zwischen Kortex und äußerem Liquorraum. Gerade aus dem letzten Beispiel ergeben sich viele interessante Anwendungen. Die Kortexoberfläche kann nicht nur zur Visualisierung verwendet werden, sondern es lassen sich Parameter wie kortikale Dicke oder das lokale Volumen der grauen Substanz direkt auf der Kortexoberfläche darstellen und analysieren (Thompson et al. 1997).

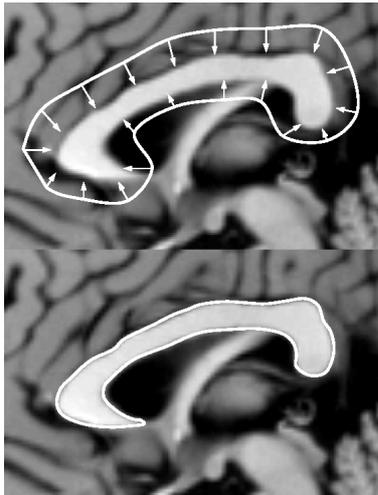


Abb. 9 Prinzip der aktiven Kontur am Beispiel des Balkens. In der oberen Bildhälfte ist die initiale Kontur zu sehen, die sich in mehreren Iterationsschritten nach innen bewegt. Die Bewegung wird gestoppt, wenn die Bildkanten einer Region erreicht werden (untere Bildhälfte). Die Form und Bewegung der Kontur wird durch zwei Kräfte bestimmt: (i) eine innere Kraft, welche die Spannung bzw. Glattheit der Kontur bestimmt und (ii) eine äußere Kraft, die durch die Grenzen der Region definiert wird. Die innere Kraft hält die Kontur zusammen und verhindert zu starke Krümmungen; die äußere Kraft zieht die Kontur zu den Bildkanten der Region.

Voxelbasierte Verfahren

Die bisher vorgestellten Methoden haben jeweils die Fläche oder das Volumens einer a priori definierten Region bestimmt. Im Gegensatz dazu verfolgen voxelbasierte Verfahren einen anderen Ansatz, bei dem eine Analyse in jedem Bildpunkt (Voxel) der MR-Daten erfolgt. Diese voxelweise Analyse wird möglich, da alle Gehirne mittels einer räumlichen Normalisierung an einen anatomischen Standardraum angepasst werden. Auf diese Weise können die einzelnen Gehirne in jedem Voxel miteinander verglichen werden, wobei davon ausgegangen wird, dass je nach Qualität der Normalisierung ein gegebenes Voxel dieselbe anatomische Struktur in den unterschiedlichen Gehirnen darstellt. Ausgangspunkt für den Vergleich der normalisierten Gehirne kann z.B. das Ergebnis einer Segmentierung in verschiedene Gewebetypen sein (z.B. Konzentration bzw. Dichte an grauer Substanz). Mit voxelbasierten Verfahren können jedoch auch die lokalen Volumenänderungen erfasst werden, die notwendig sind, um zwei Gehirne durch Deformationen aufeinander anzupassen.

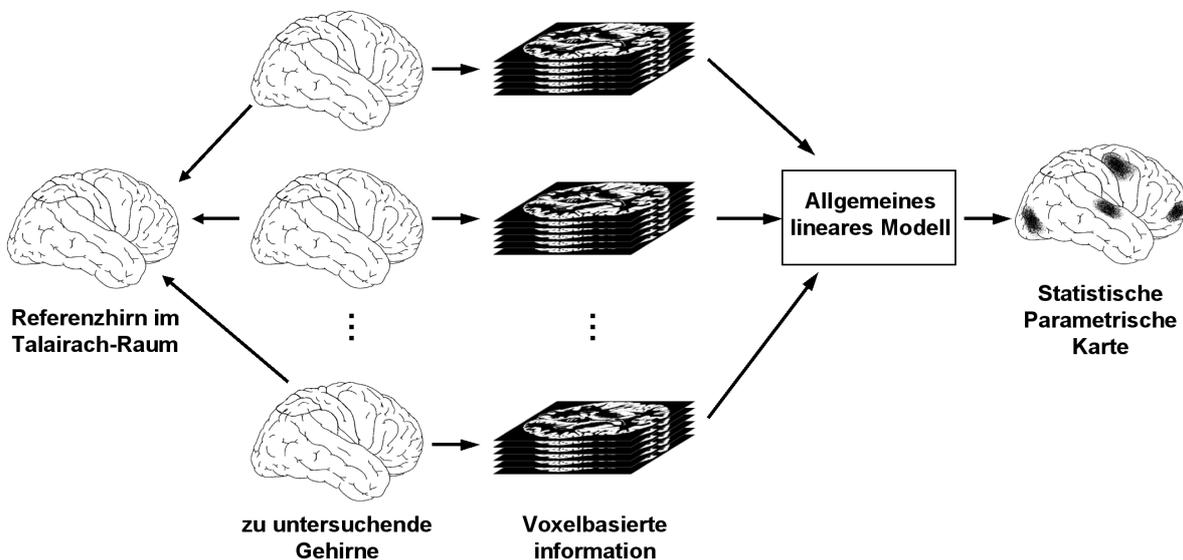


Abb. 10 Prinzip einer voxelbasierten Analyse. Für eine voxelweise Analyse ist es zuerst notwendig, alle Gehirne auf ein Referenzhirn zu normalisieren. Jetzt wird in jedem Voxel ein morphometrischer Parameter bestimmt (z.B. Konzentration an grauer Substanz, Volumenänderung), der mit dem Allgemeinen Linearen Modell statistisch analysiert werden kann. Das Ergebnis ist eine statistische parametrische Karte, die in jedem Voxel eine statistische Aussage über die aufgestellte Hypothese erlaubt.

Diese Bilder können anschließend in jedem Voxel miteinander verglichen werden. Für die statistische Analyse wird meist das Allgemeine Lineare Modell eingesetzt. Dieses Modell – das einer multiplen Regression entspricht – erlaubt mehr Fragestellungen als z.B. ein t-Test. Als Ergebnis erhält man eine

statistische parametrische Karte, die in jedem Voxel eine statistische Aussage über die aufgestellte Hypothese erlaubt.

Da die Analyse voxelweise erfolgt, ergeben sich zahlreiche methodische Vorteile im Vergleich zur konventionellen Morphometrie. Einer dieser Vorteile liegt in der Verminderung von Partialvolumeneffekten, da eine strukturelle Änderung in jedem Voxel des Gehirns und nicht nur in der gesamten Struktur nachgewiesen werden kann. Damit wird eine deutlich bessere Sensitivität gegenüber konventionellen Methoden in genau den Strukturen erzielt, die nur eine räumlich begrenzte Volumenänderung aufweisen. Weiterhin kann eine Messung nicht nur in a priori definierten Regionen erfolgen, sondern über das gesamte Gehirn. Aufgrund der automatischen Arbeitsweise lassen sich große Stichproben mit hoher Reliabilität untersuchen. Diese Vorteile erklären auch die große Popularität, die voxelbasierte Verfahren in letzter Zeit erfahren haben, obwohl nicht alle Regionen gleichermaßen für diese Art der Analyse zugänglich sind. Die Sensitivität voxelbasierter Verfahren hängt vor allem vom verwendeten Normalisierungsverfahren ab, welches zum einen durch die räumliche Auflösung und Qualität der Normalisierung selbst und zum anderen durch die anatomische Variabilität der jeweiligen Region beeinflusst wird.

Deformationsbasierte Morphometrie (DBM)

Die Deformationsbasierte Morphometrie basiert auf der Anwendung räumlicher Normalisierungsverfahren. Ziel dieser Normalisierungen ist im einfachsten Fall die Korrektur von Ausrichtung und Größe der untersuchten Gehirne, wodurch die gemeinsame Analyse von verschiedenen Versuchspersonen ermöglicht wird. In Ergänzung zu diesen globalen Anpassungen ist eine weitere, lokale Anpassung durch eine nichtlineare Normalisierung notwendig, um die verbleibenden lokalen Unterschiede durch Deformationen weiter zu minimieren. Genau an der Stelle setzt die Idee der DBM an: Wenn diese lokale Anpassung möglich ist, dann sind die regionalen Unterschiede zwischen den Gehirnen als Information in den Deformationen enthalten und können analysiert werden (Abb. 11 u. 12).

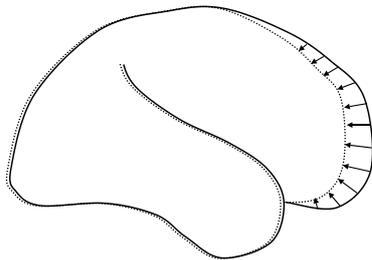


Abb. 11 Prinzip der Deformationsbasierten Morphometrie. Die durchgezogene Linie zeigt den schematischen Umriss eines Gehirns, das lokal so gezerzt wird, dass es dem Umriss eines anderen Gehirns (mit gestrichelter Linie dargestellt) entspricht. Die dazu notwendigen Deformationen (mit Pfeilen dargestellt) enthalten jetzt die Information über die vorher bestehenden Unterschiede zwischen beiden Gehirnen und können analysiert werden.

Dieses Konzept ist generell einsetzbar, wenn Deformationen verwendet werden, um eine Bildanpassung zu erreichen. Die einzelnen Verfahren unterscheiden sich nur durch die Arbeitsweise und Auflösung der eingesetzten Normalisierung und die statistische Analyse der Deformationen.

Wie die Wirkung dieser Deformationen auf ein anatomisches MR-Bild aussehen kann, zeigt Abb. 12. Deutlich ist zu erkennen, dass einige Bildregionen vergrößert und wiederum andere gestaucht wurden, was sich an den verkleinerten bzw. vergrößerten Gitterabständen erkennen lässt. Diese Volumenänderungen lassen sich quantifizieren, indem eine mathematische Eigenschaft dieser Deformationen analysiert wird – die **Jacobi-Determinante**. Dieser Parameter ist aus der Kontinuumsmechanik bekannt und wird dort zur Analyse von Volumenänderungen in strömenden Flüssigkeiten und Gasen eingesetzt. Die Jacobi-Determinante erlaubt eine direkte Angabe der prozentualen Volumenänderung in jedem Voxel und lässt sich statistisch auswerten (Gaser et al., 2001).

Eine deformationsbasierte Analyse kann nicht nur über die lokalen Volumenänderungen erfolgen, sondern auch über die gesamte Information der Deformationen, welche die Richtung und die Stärke der lokalen Verzerrungen beinhaltet (Gaser et al. 1999). Da in jedem Voxel eine dreidimensionale Information vorliegt, wird hier ein multivariater statistischer Test zur Analyse eingesetzt. Das kann z.B. ein multivariates Allgemeines Lineares Modell sein oder auch ein Hotellings- T^2 -Test (Thompson et al. 1997).

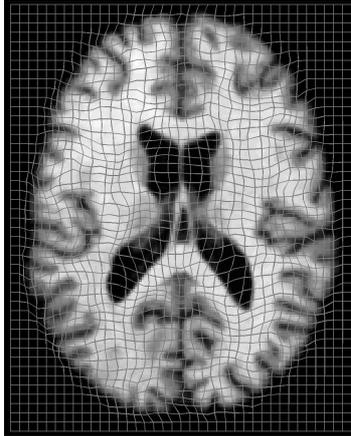


Abb. 12 Beispiel für die Wirkung von Deformationen. Im Hintergrund ist ein ausgewählter axialer Schnitt einer T1-gewichteten Aufnahme eines Gehirns zu sehen. Überlagert ist ein Gitternetz, welches die Wirkung der angewendeten Deformationen auf ein reguläres Gitter demonstriert. Bereiche, in denen die Gitterlinien aufgeweitet sind (wie z.B. in den Seitenventrikeln), zeigen eine Volumenvergrößerung, während gestauchte Gitterabstände auf eine Volumenverkleinerung hindeuten. Diese Volumenänderungen können in jedem Bildpunkt quantifiziert werden.

Das Prinzip der DBM kann sowohl für Querschnitts- als auch Längsschnittsdaten angewendet werden. Bei Querschnittsdaten liegen z.B. die Bilder von zwei Gruppen vor, die alle an ein Referenzbild angepasst werden. Danach können die unterschiedlichen Deformationen zum Referenzbild zwischen beiden Gruppen verglichen werden. Bei Längsschnittsdaten liegen dagegen Messungen derselben Versuchsperson zu verschiedenen Zeitpunkten vor. Hier wird die Idee der DBM leicht abgewandelt. Als Referenzbild dient jetzt jeweils der erste Zeitpunkt der Messungen. Alle weiteren Messzeitpunkte einer Versuchsperson werden auf dieses Bild angepasst und man erhält dann für jede Versuchsperson jeweils die individuellen Änderungen zum ersten Zeitpunkt. Dieses Vorgehen zeichnet sich durch eine hohe Sensitivität aus. Damit können subtile Änderungen im Zeitverlauf detektiert werden, die mit der konventionellen Morphometrie aufgrund der manuellen Arbeitsweise nur ungenügend erfasst werden.

Der Nachteil der DBM besteht in dem hohen Rechenaufwand zur Bestimmung der nichtlinearen Normalisierungen. Dieser Aufwand hängt vor allem von der räumlichen Auflösung der Deformationen ab. Deshalb bietet sich dieses Verfahren besonders für die Analyse von Längsschnittsdaten an. Hier ist einerseits eine hohe Auflösung gefordert, die mit anderen Methoden nicht erreicht werden kann und andererseits ist die Stichprobengröße bei diesen Daten meist begrenzt.

Voxelbasierte Morphometrie (VBM)

Bei der Voxelbasierten Morphometrie wird in jedem Voxel die Konzentration (Wahrscheinlichkeit) von grauer oder weißer Substanz oder CSF analysiert (Ashburner u. Friston, 2000). Diese Wahrscheinlichkeiten werden mittels **Segmentierung** gewonnen. Dazu werden alle Bilder zuerst linear normalisiert, um Ausrichtung und Größe zu einem Referenzhirn zu korrigieren. Es kann jedoch auch eine nichtlineare Normalisierung mit niedriger Auflösung erfolgen, die zusätzlich den Umriss und die Form des Gehirns anpasst, damit die untersuchten Strukturen besser miteinander korrespondieren. Die nachfolgende Segmentierung ergibt dann eine Karte der Anteile z.B. für graue Substanz. Dieses Bild kann in jedem Voxel statistisch analysiert werden und das Ergebnis zeigt die Regionen im Gehirn, in denen sich z.B. die Konzentration der grauen Substanz zwischen den analysierten Gehirnen unterscheidet.

Im Gegensatz zur DBM haben die nichtlinearen Normalisierungsverfahren hier eine deutlich niedrigere Auflösung. Bei der VBM wird die Normalisierung eingesetzt, um eine ungefähre Anpassung an einen standardisierten Raum zu gewährleisten. Damit wird erreicht, dass die Strukturen in verschiedenen Gehirnen miteinander vergleichbar sind und an den gleichen Lokalisationen liegen. Da diese Anpassung aber nicht „perfekt“ erfolgt, verbleiben regionale Unterschiede in den segmentierten Bildern, die anschließend analysiert werden können. Würde die Anpassung wie bei der DBM mit sehr hoher räumlicher Auflösung erfolgen, würden kaum noch regionale Unterschiede zwischen den Gehirnen vorliegen. Die Information über die regionalen Unterschiede wäre jetzt in den Deformationen enthalten, die zur Anpassung notwendig waren.

Der Vorteil der VBM besteht neben den allgemeinen Vorteilen voxelbasierter Verfahren im relativ geringen Rechenaufwand für Segmentierung und Normalisierung. Damit können große Stichproben untersucht werden, obwohl die räumliche Auflösung dieses Verfahrens gegenüber der DBM geringer ist.

Andere nicht volumetrische Parameter

Es gibt noch eine Reihe weiterer Parameter, die auf den Ergebnissen der bisher beschriebenen Verfahren aufbauen, aber keine direkten volumetrischen Maße sind. Diese zusätzlichen Parameter sind jedoch für eine Vielzahl von Fragestellungen interessant und sollen deshalb nicht unerwähnt bleiben.

Der **Gyrifizierungsindex** drückt die Komplexität der Faltung der Kortexoberfläche aus (Zilles et al. 1988). Damit kann der Grad der Gyrierung abgeschätzt werden. Dazu wird das Verhältnis zwischen innerer und äußerer Kurve der Kortexoberfläche ermittelt (Abb. 13). Die innere Kurve folgt dabei genau dem Verlauf des Kortex einschließlich der Einfaltungen durch die Sulci, während die äußere Kurve den Verlauf des Kortex eher grob nachzeichnet ohne die Sulci zu berücksichtigen. Je komplexer und stärker ausgeprägt das gyrale Muster des Kortex ist, desto größer wird auch der Gyrifizierungsindex. Da angenommen wird, dass sich der individuelle Gyrifizierungsindex nicht mit dem Alter ändert (Zilles et al. 1988), wird dieser Parameter vor allem zur Untersuchung möglicher Störungen der frühen Hirnentwicklung benutzt.

Der Nachteil des Gyrifizierungsindex ist die aufwendige, meist manuelle Bestimmung der inneren und äußeren Kurve der Kortexoberfläche. Auch die regionale Auflösung ist stark limitiert. Da die Bestimmung der äußeren und inneren Kurven häufig in koronaren Schnitten mit großem Schichtabstand erfolgt, ist nur eine grobe Trennung in frontale, temporale und okzipitale Bereiche möglich. Deshalb kann der Gyrifizierungsindex häufig auch nur für das gesamte Gehirn oder einen Hirnlappen angegeben werden.

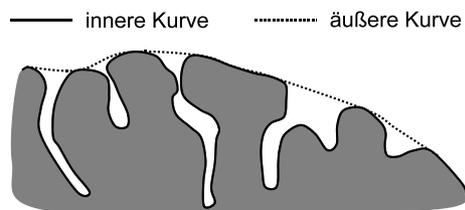


Abb. 13 Gyrifizierungsindex. Der Gyrifizierungsindex errechnet sich aus dem Verhältnis der inneren und äußeren Kurve der Kortexoberfläche. Die innere Kurve folgt dabei genau dem Verlauf des Kortex einschließlich der Einfaltungen durch die Sulci, während die äußere Kurve die Sulci nicht berücksichtigt.

Ein anderer Parameter, der sich aus den Ergebnissen der Segmentierung in verschiedene Gewebetypen ergibt, ist die **kortikale Dicke**. Dieser Parameter misst die Dicke des kortikalen Bandes, das sich aus bis zu sechs verschiedenen Schichten (*layer*) der grauen Substanz zusammensetzt und die äußere Schicht des Gehirns darstellt. Dieses kortikale Band wird nach außen durch die Grenze zwischen grauer Substanz und CSF und nach innen durch die Grenze zwischen weißer und grauer Substanz begrenzt. Grundvoraussetzung zur Erfassung der kortikalen Dicke ist somit die vorausgehende Segmentierung des Gehirns in graue bzw. weiße Substanz und CSF. Die Bestimmung der kortikalen Dicke eignet sich vor allem für die Detektion neurodegenerativer Prozesse, die z.B. bei der Alzheimer-Demenz auftreten. Mit einem weiteren Parameter kann die Hemisphärenasymmetrie beschrieben werden (Hellige, 2001). Diese Asymmetrie kann durch den **Lateralisierungsindex** (LI) bestimmt werden. Der Lateralisierungsindex misst dabei den Unterschied zwischen rechter (R) und linker (L) Hemisphäre im Verhältnis zum Gesamtwert: $LI = (R - L) / 0.5 \times (R + L)$. Diese Asymmetrieberechnung kann sowohl für regionenorientierte als auch voxelbasierte Verfahren eingesetzt werden.

6.4 Fazit

Das Ziel dieses Kapitels war, einen Überblick über Verfahren zur morphometrischen Analyse von MR-Bildern des Gehirns zu geben. Neben der konventionellen Volumetrie standen dabei besonders neue Verfahren im Vordergrund, die in den letzten Jahren entwickelt wurden und eine automatische Analyse der Hirnmorphometrie erlauben. Diese Verfahren bestimmen nicht wie bei der konventionellen Volumetrie das Volumen einer vorher festgelegten Region, sondern ermöglichen die Analyse der Kontur bzw. Oberfläche von Hirnstrukturen oder eine Analyse in jedem einzelnen Voxel des Bildes. Daraus ergibt sich u.a. der Vorteil, große Stichproben mit hoher Reliabilität untersuchen zu können, was zu einer verbreiteten Anwendung dieser neuen Verfahren z.B. in der Schizophrenieforschung geführt hat. Hier stellt die Anwendung der Hirnmorphometrie zugleich Herausforderung als auch Chance dar. Da die Schizophrenie durch eine heterogene klinische Symptomatik geprägt ist, schlägt sich diese Tatsache auch in den teilweise sehr widersprüchlichen Befunden nieder. Doch nicht nur die klinische Symptomatik, sondern auch Neuroleptikaeffekte oder geschlechtsspezifische Einflüsse gewinnen immer mehr an Bedeutung, wenn es um die Ursachen für die heterogenen Befunde geht. Deshalb steht nicht

mehr nur der Vergleich von schizophrenen Patienten mit Kontrollprobanden im Vordergrund, sondern zunehmend auch die Korrelation mit klinischen Symptomen, Krankheitsverlauf, Medikation oder Genetik.

Die Vielzahl neuer hirmorphometrischer Befunde in den letzten Jahren hat ebenfalls zu einer verstärkten Diskussion in der Literatur über die Ätiologie der Schizophrenie geführt (Weinberger u. McClure, 2002). Viele Befunde unterstützen die Hypothese einer Hirnentwicklungsstörung als Grundlage der Erkrankung. Jedoch finden sich zunehmend Hinweise auf eine zusätzliche neurodegenerative Komponente, da einige hirnstrukturelle Veränderungen im Verlauf der Erkrankung zunehmen. Hier könnten z.B. deformationsbasierte Methoden neue Erkenntnisse liefern, da mit diesen Verfahren auch subtile Änderungen im Zeitverlauf nachgewiesen werden können. Diese Methoden können aber auch zur Analyse von Neuroleptikaeffekten eingesetzt werden. Damit könnte z.B. untersucht werden, inwieweit typische oder atypische Neuroleptika zu unterschiedlichen hirnstrukturellen Veränderungen führen können.

Neben der Debatte, ob die Schizophrenie auf eine Hirnentwicklungsstörung zurückzuführen ist oder ob es sich um eine progrediente Störung handelt, wird diskutiert, ob eher fokale Störungen der Hirnmorphometrie vorliegen oder verteilt gelegene Veränderungen in einem Netzwerk. Bei der Beantwortung dieser Frage bieten gerade voxelbasierte Verfahren Vorteile, da die Analyse über das gesamte Gehirn durchgeführt werden kann. Die Ergebnisse dieser Studien zeigen, dass die hirnstrukturellen Veränderungen eher über das gesamte Gehirn verteilt sind und unterstützen damit z.B. Modelle über Diskonnektivitäten bzw. Dysfunktionen innerhalb dieser Netzwerke (Andreasen et al. 1998).

Neben der Bildung von klinischen Subgruppen oder Untersuchungen im Langzeitverlauf können Zwillingsstudien weitere wichtige Hinweise zur Ätiologie der Schizophrenie liefern. So bietet der Vergleich von eineiigen Zwillingen, die diskordant für Schizophrenie sind, die Möglichkeit krankheitsspezifische Effekte zu untersuchen. Da eineiige Zwillinge die gleichen Gene besitzen, sind hirnstrukturelle Unterschiede zwischen den Zwillingspaaren eher durch Umwelt- und Krankheitseinflüsse verursacht. Genetische Effekte können dagegen untersucht werden, wenn die Unterschiede zwischen diskordanten zweieiigen und eineiigen Zwillingspaaren miteinander verglichen werden. Da hier die Anzahl der gemeinsamen Gene variiert, ist der Unterschied zwischen den zweieiigen und eineiigen Zwillingspaaren eher auf genetische Ursachen zurückzuführen. Diese Trennung in krankheitsspezifische und genetische Effekte wurde z.B. von Cannon et al. (2002) beschrieben, der eine regionenbasierte Analyse der Kortexoberfläche für diese Analyse einsetzte.

Damit zeigt sich, dass die weiterentwickelte Methodik dieser Verfahren nicht nur zu rein technischen Verbesserungen - wie z.B. einer höheren Sensitivität und Reliabilität führen kann. Zusätzlich eröffnen sich auch neue Perspektiven für eine entscheidende Verbesserung der Methodik und Konzeption morphometrischer Studien in der Schizophrenieforschung.

Literatur

Andreasen, NC, Paradiso, S, O'Leary, DS. (1998). "Cognitive dysmetria" as an integrative theory of schizophrenia: a dysfunction in cortical-subcortical-cerebellar circuitry? *Schizophr. Bull.* **24**, 203-218.

Ashburner, J, Friston, K. (1997). Multimodal image coregistration u. partitioning--a unified framework. *Neuroimage* **6**, 209-217.

Ashburner, J, Friston, K.J. (2000). Voxel-based morphometry - The methods. *Neuroimage* **11**, 805-821.

Buchsbaum, MS, Yang, S, Hazlett, E, Siegel, BV, Jr, Germans, M, Haznedar, M, O'Flaithbheartaigh, S, Wei, T, Silverman, J, Siever, LJ. (1997). Ventricular volume u. asymmetry in schizotypal personality disorder u. schizophrenia assessed with magnetic resonance imaging. *Schizophr. Res.* **27**, 45-53.

Cannon, TD, Thompson, PM, van Erp, TG, Toga, AW, Poutanen, VP, Huttunen, M, Lonnqvist, J, Standerskjold-Nordenstam, CG, Narr, KL, Khaledy, M, Zoumalan, CI, Dail, R, Kaprio, J. (2002). Cortex mapping reveals regionally specific patterns of genetic u. disease-specific gray-matter deficits in twins discordant for schizophrenia. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A* **99**, 3228-3233.

Fleiss, JL. (1981). Statistical methods for rates u. proportions. (New York: John Wiley u. Sons).

C. Gaser *Morphometrie*

Gaser, C, Nenadic, I, Buchsbaum, BR, Hazlett, EA, Buchsbaum, MS. (2001). Deformation-based morphometry u. its relation to conventional volumetry of brain lateral ventricles in MRI. *Neuroimage* **13**, 1140-1145.

Gaser, C, Volz, H-P, Kiebel, S, Riehemann, S, Sauer, H. (1999). Detecting structural changes in whole brain based on nonlinear deformations - Application to schizophrenia research. *Neuroimage* **10**, 107-113.

Hellige, JB. (2001). Hemispheric Asymmetry: What's Right u. What's Left. (Cambridge, MA: Harvard University Press).

Jain, AK. (1989). Fundamentals of image processing. (London: Prentice-Hall).

Kass, M, Witkin, A, Terzopoulos, D. (1987). Snakes - Active Contour Models. *International Journal of Computer Vision* **1**, 321-331.

Magnotta, VA, Harris, G, Andreasen, NC, O'Leary, DS, Yuh, WT, Heckel, D. (2002). Structural MR image processing using the BRAINS2 toolbox. *Comput. Med. Imaging Graph.* **26**, 251-264.

Mazziotta, JC, Toga, AW, Evans, A, Fox, P, Lancaster, J. (1995). A Probabilistic Atlas of the Human Brain - Theory u. Rationale for Its Development. *Neuroimage* **2**, 89-101.

Pham, DL, Xu, CY, Prince, JL. (2000). Current methods in medical image segmentation. *Annual Review of Biomedical Engineering* **2**, 315-337.

Talairach, J, Tournoux, P. (1988). Co-planar stereotaxic atlas of the human brain. (New York: Thieme).

Thompson, PM, MacDonald, D, Mega, MS, Holmes, CJ, Evans, AC, Toga, AW. (1997). Detection u. mapping of abnormal brain structure with a probabilistic atlas of cortical surfaces. *J. Comput. Assist. Tomogr.* **21**, 567-581.

Toga, AW. (1999). Brain Warping. (San Diego: Academic Press).

Weinberger, DR, McClure, RK. (2002). Neurotoxicity, neuroplasticity, u. magnetic resonance imaging morphometry: what is happening in the schizophrenic brain? *Arch. Gen. Psychiatry* **59**, 553-558.

Zilles, K, Armstrong, E, Schleicher, A, Kretschmann, HJ. (1988). The Human Pattern of Gyrfication in the cerebral-Cortex. *Anatomy u. Embryology* **179**, 173-179.