

Rekonstruktion von neuronalen Trajektorien mittels Time-Of-Arrival-Maps

Sarah Mang, Daniel Gembris und Reinhard Männer

Institut für Computerunterstützte Medizin - Süddeutsches Brain Imaging Center -
Universität Mannheim, 68131 Mannheim
Email: sarah.mang@ti.uni-mannheim.de

Zusammenfassung. Die Forschung im Bereich der Hirn-Konnektivität befasst sich damit, wie die einzelnen Regionen im Gehirn miteinander und mit peripheren Nerven verbunden sind. Mit der Diffusionstensor-Magnetresonanztomographie (DT-MRT) ist es möglich, diese Fragestellung nicht-invasiv am Menschen *in vivo* zu untersuchen. Im Folgenden wird eine neue Methode zur Rekonstruktion des Verlaufs von Nervenfaserbahnen auf Basis der mit DT-MRT gewonnenen Daten („Fiber-Tracking“) vorgestellt. Zur Rekonstruktion der Trajektorien wird zunächst ein Diffusionsprozess vom Ursprung der Trajektorien aus simuliert. Auf einer aus den Ergebnissen der Simulation für diesen Ursprung generierten Time-of-Arrival-Map, die jedem Punkt im Datensatz den Zeitpunkt an dem ihn die Diffusionsfront erreicht zuordnet, wird ein Gradientenabstieg durchgeführt um die Trajektorien zu rekonstruieren. Diese Methode ist stabiler gegenüber Rauschen und komplexen Subvoxelstrukturen als die verbreiteten Streamline-Methoden.

1 Problemstellung

Die Fragestellung, wie die einzelnen Regionen im Gehirn miteinander und mit peripheren Nerven verbunden sind, beschäftigt verschiedene Disziplinen der Medizin, wie zum Beispiel die Psychiatrie und die (Neuro-)Chirurgie. Bis vor kurzem konnte hierzu nur invasiv geforscht werden, wodurch Studien am Menschen stark eingeschränkt waren. Durch die Entwicklung der Diffusionstensor-Magnetresonanztomographie (DT-MRT) wurde es möglich, Hirn-Konnektivität nicht-invasiv am Menschen *in vivo* zu untersuchen.

In diesem Beitrag wird eine neue Methode zur Rekonstruktion des Verlaufs von Nervenfaserbahnen (Trajektorien) auf Basis der mit DT-MRT gewonnenen Daten („Fiber-Tracking“) vorgestellt. Die bisher gebräuchlichen Verfahren haben Probleme, Trajektorien bei Vorliegen komplexer Subvoxelstrukturen, wie zum Beispiel die Spaltung von Fasern innerhalb eines Voxels, zu rekonstruieren. Die hier entwickelte Methode sieht hingegen einen stabilen, globalen Lösungsansatz vor.

2 Stand der Forschung

Die DT-MRT [1] kann die Anisotropie der Selbstdiffusion von Wasser im Gehirn abbilden. Die Ursache für diese, im Allgemeinen durch einen 3×3 -Diffusionstensor beschriebene Anisotropie ist die Stärke der Diffusion, die quer zum Faserverlauf geringer ist als entlang der Nervenfasern. Die daraus resultierenden richtungsabhängigen Diffusionsstärken können mit DT-MRT *in vivo* gemessen werden.

Es sind bereits verschiedene Ansätze entwickelt worden, aus den Diffusionstensordaten den Verlauf der Nervenbahnen in der weißen Hirnsubstanz abzuleiten. Die einfachste und am weitesten verbreitete Methode um Faserverläufe (Trajektorien) zu rekonstruieren, besteht darin, für jedes Voxel im betrachteten Volumen, den Eigenvektor zum größten Eigenwert des zugehörigen Diffusionstensors zu berechnen. Dieser primäre Eigenvektor gibt die Richtung an, in der die Diffusion innerhalb dieses Voxels am stärksten ist.

Um ganze Trajektorien zu rekonstruieren, werden die primären Eigenvektoren der einzelnen Voxel in einer geeigneten Weise miteinander ‚verbunden‘. Ausgehend von einem gewählten Startpunkt aus wird der Verlauf der Trajektorie durch Verfolgung der primären Eigenvektoren rekonstruiert. Mit dieser so genannten Streamline-Methode [2] wurden größerer Faserbündel erfolgreich rekonstruiert. Allerdings ist sie aufgrund der erforderlichen Eigenwertzerlegung sehr anfällig gegenüber Rauschen in den Datensätzen. Zu dem resultieren aus der begrenzten Auflösung, die sich zurzeit noch im mm-Bereich bewegt, Schwierigkeiten, wenn dünne Faserbündel, die ihrerseits aus Fasern mit Durchmessern im μm -Bereich bestehen, in einem Voxel komplexe Strukturen, wie Kreuzungen, Spaltungen, Berührungen oder Vereinigungen, bilden. Der Tensor für ein derartiges Voxel entspricht einer Mittelung der Tensoren der einzelnen im Voxel enthaltenen Fasern. Der zugehörige primäre Eigenvektor repräsentiert deshalb keine eindeutige Faserrichtung mehr sondern nur noch die gemittelte Richtung aller im Voxel enthaltenen Fasern. Da der rekonstruierte Verlauf der Nervenbahnen lokal durch den primären Eigenvektor bestimmt wird, kann es in den ‚komplexen‘ Voxeln zu Fehlrekonstruktionen und plötzlichen Abbrüchen der Trajektorien kommen.

Der Streamline-Ansatz wurde durch die Entwicklung einiger Erweiterungen verbessert. Zum Beispiel werden vorher bekannte Informationen über Faserbündel in die Berechnung mit einbezogen um ihre Stabilität zu erhöhen oder ein hinzugefügter „Energiterm“ reguliert Steifheit und Biegung der Fasern.

Es gibt auch Ansätze, die zur Rekonstruktion der Fasern die Monte-Carlo-Methode benutzen. Neuerdings wird die Fast-Marching-Methode aus der Level-Set-Theorie zur Faserrekonstruktion angewendet [3]. Dabei werden expandierende Fronten berechnet aus denen dann Rückschlüsse auf den Faserverlauf gezogen werden.

Außerdem gibt es eine neue MRT-Technik namens *q-ball-imaging* [4], die in der Lage ist mehrere Faserrichtungen innerhalb eines Voxels zu messen. Diese zusätzlichen Informationen können z.B. für erweiterte Streamline-Ansätze verwendet werden, um deren Probleme mit Kreuzung, Spaltungen und Vereinigungen von Fasern zu reduzieren.

3 Wesentlicher Fortschritt durch den Beitrag

Im Gegensatz zum Streamline-Ansatz ist bei der hier vorgestellten Methode eine Bestimmung der primären Eigenvektoren nicht erforderlich. Durch die Verwendung der gesamten Tensor-Informationen können von dem Verfahren komplexe Subvoxel-Faserstrukturen besser berücksichtigt werden.

Gegenüber dem Fast-Marching-Ansatz besteht der Vorteil der hier präsentierten Methode im Lösen der problembezogenen Diffusionsgleichung statt einer allgemeinen Formel für propagierende Fronten. Dadurch wird es erleichtert, Fortschritte der MR-Messtechnik für genauere und stabilere Trajektorien-Rekonstruktionen zu nutzen.

4 Methoden

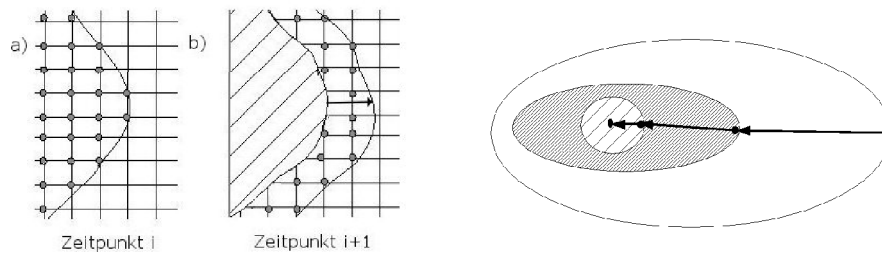
Auf den Diffusionstensor-Daten wird die Diffusion von Wasser simuliert, indem die (physikalische) Diffusionsgleichung numerisch gelöst wird. Dazu wird von einer virtuellen Wasserkonzentration, die im Startpunkt der gesuchten Faser maximal ist, ausgegangen, die sich dann, abhängig von der durch die von den Tensordaten beschriebene Anisotropie, verteilt. Zur Berechnung der Trajektorien ermittelt man zunächst die Diffusions-Konzentrations-Isofronten. Diese sind Kurven oder Flächen gleicher Konzentration zu einem bestimmten Zeitpunkt; sie repräsentieren die Fronten der Diffusionsausbreitung. Von besonderem Interesse ist die Diffusionsfront, die zuerst bisher von der Diffusion unberührte Regionen erreicht.

Um die Isofronten für die einzelnen Zeitschritte zu generieren, muss ein Klassifikationsschwellwert bestimmt werden, mit dessen Hilfe festgestellt werden kann, welcher Punkt im aktuellen Zeitschritt überstrichen wird. Dazu betrachten wir die Konzentrationsverteilung der Punkte für den jeweiligen Zeitschritt der Simulation. Von dieser Verteilung werden die 0,1% der Punkte ausgewählt, die die höchste Konzentration aufweisen. Der geringste Konzentrationswert dieser ausgewählten Punkte wird der neue Schwellwert. Um nicht immer die selben Punkte für die Klassifikation zu wählen wird darauf geachtet, dass nur unklassifizierte Punkte den Schwellwert beeinflussen können.

Aus den so aufbereiteten Daten wird eine „Time-of-Arrival-Map“ (ToA-Map) generiert, indem man jedem Punkt im Datensatz den Zeitpunkt, an dem die Diffusions-Isofront ihn überstreicht, zuordnet (Abb.: 1 links a und b). Ein Punkt gilt als überstrichen wenn die Konzentration zum betrachteten Zeitpunkt ($c_{i,t}$) größer als der Schwellwert (s) ist: $c_{i,t} > s$.

Zur Rekonstruktion der Trajektorien wird nun auf der ToA-Map ein Gradientenabstieg (Abb.: 1 rechts) durchgeführt. Da der Abstand zwischen zwei Isofronten in der ToA-Map im Allgemeinen größer ist als ein Voxel, werden die diskreten Zeitwerte der Punkte zwischen zwei Fronten durch Splineinterpolation approximiert. Der Gradientenabstieg beginnt bei den äußeren Punkten, die einen festgelegten Mindestabstand zum Ursprung der Faser haben, und läuft von jeweiligen Punkt zum Ursprung. Durch dieses 'Rückwärtslaufen' werden Faseraufspaltungen praktisch automatisch erkannt. Um nur die anatomisch realen

Abb. 1. In der linken Darstellung, Bild a), sieht man, wie Gitterpunkte bis zu dem Zeitpunkt (i) von der Front der Diffusion überstrichen wurden. Die überstrichenen Werte sind als Kreise markiert. Für jeden Punkt wird der Zeitpunkt, an dem er von der Diffusionsfront überstrichen wird, gespeichert. In b) sieht man, wie sich die Front weiter ausbreitet, die schon besuchten Punkte werden nicht weiter beachtet (schraffierter Bereich), und die neu überstrichenen werden entsprechend markiert. In der rechten Skizze, in der die Ringe die verschiedenen Zeitschritte repräsentieren, wird der Gradientenabstieg auf der Time-of-Arrival-Map schematisch dargestellt. Die Pfeile stellen eine schrittweise von außen nach innen rekonstruierte Trajektorie dar.



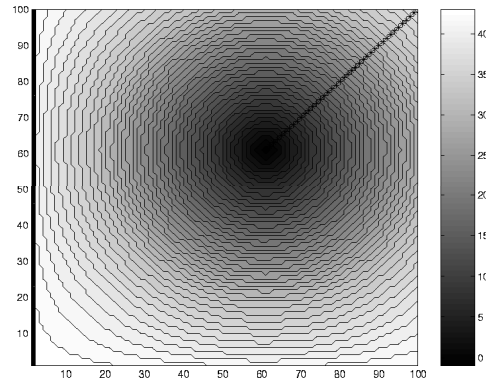
Fasern zu bestimmen, sind an die berechneten Trajektorien noch Bedingungen bezüglich Grad der Krümmung, Höhe der Konzentration, etc. zu stellen.

Für diese Art der Rekonstruktion sollten die Isofronten, besonders in der Anfangsphase, in der die Diffusion am schnellsten ist, nicht zu weit auseinander liegen. Es bietet sich daher an, die Zeitabstände zwischen zwei Isofronten abhängig von der Diffusionsgeschwindigkeit (maximale Konzentration) zu wählen - zum Ende der Simulation also größere Zeitabstände zu haben als zu Beginn.

5 Ergebnisse

Die Methode wurde anhand von synthetischen Daten verifiziert. Die Simulation der Diffusion wird mit der Software FEMLAB [5] durchgeführt. Anhand dieser Berechnungsergebnisse erfolgt dann mittels Matlab- [6] und C++-Routinen die Bestimmung der ToA-Maps, auf denen schließlich ein Gradientenabstieg zur Rekonstruktion der Trajektorien durchgeführt wird. Die Simulation der anisotropen Diffusion benötigt auf einem Rechner mit 3,0 GHz Pentium 4 Prozessor bei einer Unterteilung in 17 Zeitschritte eine Rechenzeit von 0.64s für einen 100x100 Testdatensatz und 180.0s für einen 100x100x100 Testdatensatz. Die berechneten ToA-Maps lassen erwarten, daß die Ergebnisse für Untersuchungen von großen Faserbündeln wie dem *Corpus Callosum* oder dem *Sehnerv* mit den Ergebnissen bisheriger Verfahren weitestgehend übereinstimmen. Insbesondere für feinere Strukturen wird eine größere Robustheit bei verrauschten Messdaten erwartet.

Abb. 2. Berechnete Trajektorie für synthetischen Daten zusammen mit generierter Time-of-Arrival-Map



6 Diskussion

Durch die problemangepasste Simulation der Diffusion im Gehirn ist der hier vorgestellte Ansatz zur Rekonstruktion von Trajektorien in der weißen Hirnsubstanz stabiler gegenüber Störungen der Daten verglichen mit bisher geläufigen Methoden.

Das Verfahren ist dem Fast-Marching-Ansatz sehr ähnlich, verspricht aber durch das Lösen der Diffusionsgleichung und nicht einer generischen Formel für propagierende Fronten eine bessere Nutzung neuer Möglichkeiten der MR-Diffusionsbildgebung.

Literaturverzeichnis

1. Gembris D. Rekonstruktion neuronaler Konnektivität mittels kernmagnetischer Resonanz. Ph.D. thesis. Universität Dortmund, Fachbereich Physik; 2001.
2. Contouro TE, Lori NF, Cull TS, et al. Tracking neuronal fiber pathways in the living human brain. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999;96:10422–10427.
3. Parker GJ, Stephan KE, Barker GJ, et al. Initial demonstration of in vivo tracing of axonal projections in the macaque brain and comparison with the human brain using diffusion tensor imaging and fast marching tractography. *NeuroImage* 2002;15(4):797–809.
4. Tuch DS, Reese TG, Wiegell MR, et al. Diffusion MRI of complex neural architecture. *Neuron* 2003;40(5):885–895.
5. COMSOL AB. FEMLAB. 3rd ed.; 2003.
6. The MathWorks, Inc. MATLAB. 6th ed.; 2003.