

DISS. ETH N° 23385

Multimodal mapping of brain structural properties by combining T1- and T2-weighted MR imaging data

A thesis submitted to attain the degree of
DOCTOR OF SCIENCES of ETH ZURICH (Dr. sc. ETH Zurich)
presented by

Marco Ganzetti

M.Eng. in Biomedical Engineering - Marche Polytechnic University

born on 10.12.1986

citizen of ITALY

accepted on the recommendation of

Prof. Dr. Spyros Kollias

Prof. Dr. Dante Mantini

Prof. Dr. Nicole Wenderoth

2016

ABSTRACT

In 1973, Paul C. Lauterbur, a chemist at the State University of New York, published the first nuclear magnetic resonance (NMR) image. Though, the image was a mere representation of two tubes of water, that moment laid the foundations of one of the most important medical advances of the 20th century. Only four years later, in 1977, Raymond Damadian a medical doctor and research scientist performed a full body scan of a human being to diagnose cancer. He discovered that cancerous and healthy tissue could be distinguished in-vivo because of their intrinsic tendency of emitting different response signals. Damadian also invented and patented an apparatus to use NMR safely and reliably to scan the human body, a groundbreaking innovation now well known as magnetic resonance imaging (MRI). From that moment on, the medical use of MRI has advanced rapidly. The first MRI scanners started to appear in the hospitals at the beginning of the 1980s.

Nowadays, non-invasive analyses of altered brain structures in neurological and psychiatric patients largely rely on MRI. In particular, images from conventional T1-weighted (T1-w) and T2-weighted (T2-w) MRI, being characterized by high contrast and spatial resolution, have been widely used to investigate structural properties of the brain. Since being introduced into clinics several decades ago, the interpretation of T1-w and T2-w images is presently a routine task for the majority of clinicians. Importantly, the two images differ with respect to their intrinsic sensitivities towards biophysical properties of brain tissues. This implies that, in the case of brain pathologies, structural alterations resulting from edema, inflammation, tumor infiltration, iron accumulation, or atrophy, will manifest themselves differently in the two kinds of images.

However, T1-w and T2-w images also have some common limitations, which primarily relate to: 1) the presence of spatial inhomogeneities in image intensity, produced by interactions between the subject's body and the MR scanner, and 2) the lack of image intensity standardization, mainly related to the features of the MR instrumentation and acquisition sequence used. These factors limit the use of conventional structural MR images for the study of pathological changes in brain structure. Therefore, by combining an intensity inhomogeneity correction procedure with a retrospective calibration algorithm, we aim to address these issues. This will permit standardizing the intensity histogram of both T1-w and T2-w images, thereby allowing for across-subject statistical analyses.

Clinicians most often tend to infer brain tissue integrity through visual comparison of T1-w and T2-w images, when both are available. Also, a number of clinical studies have combined the information

from the two kinds of images to study, for instance, multiple sclerosis or mesial temporal lobe epilepsy. The parallel analysis of T1-w and T2-w images represents a first attempt to implement a multi-modal structural imaging approach for the study of brain tissue abnormalities. However, direct fusion of the two kinds of images, so as to produce a multi-modal T1-w/T2-w image could be an interesting alternative. In particular, T1-w sequences are characterized by better contrast-to-noise ratio in white matter regions, whereas T2-w sequences can be used to better discriminate structural differences in fluid-filled regions. In this study, we develop a workflow for the combined analysis of T1-w and T2-w scans from the same individual, based on their ratio of the two images. After testing the method on simulated and real MR data from healthy subjects, we also apply the T1-w/T2-w analysis to structural MRI data collected in individuals with schizophrenia and age-matched healthy controls. Accordingly, we compare the T1-w/T2-w images between groups to verify whether the technique can detect disease-related structural impairment. Since T1-w and T2-w images are most often collected in clinical scanning protocols and do not require long acquisition times, the T1-w/T2-w technique may become a widely-used tool for mapping potential pathological changes resulting from brain disease.

SOMMARIO

Nel 1973, Paul C. Lauterbur, un chimico della State University di New York, pubblicò la prima immagine di risonanza magnetica nucleare (RMN). Anche se l'immagine era una semplice rappresentazione di due tubi d'acqua, quel momento pose le fondamenta di uno dei più importanti progressi della medicina del XX secolo. Solo quattro anni più tardi, nel 1977, Raymond Damadian, un dottore e ricercatore scientifico, eseguì una scansione total-body su di una persona con l'obiettivo di diagnosticare il cancro. Scopri che tessuti cancerogeni e sani potevano essere individuati in-vivo grazie alla loro intrinseca tendenza a emettere diversi segnali di risposta. Damadian inventò e brevettò anche un apparato per usare in modo sicuro e affidabile il fenomeno della RMN, un'innovazione oggi nota come risonanza magnetica (RM). Da quel momento in poi, l'uso medico di questo dispositivo è cresciuto rapidamente. I primi scanner di RM iniziarono ad apparire negli ospedali agli inizi degli anni 80.

Oggi, la maggior parte delle analisi non invasive della struttura cerebrale in neurologia e psichiatria sono effettuate mediante RM. In particolare, le immagini T1-pesato (T1-w) e T2-pesato (T2-w), essendo caratterizzate da un elevato contrasto e risoluzione spaziale, sono state ampiamente adottate nello studio delle proprietà strutturali del cervello. Dall'introduzione in clinica diversi decenni fa l'interpretazione delle immagini T1-w e T2-w è un compito di routine per la maggior parte dei medici. È importante notare che le due immagini differiscono per quanto riguarda la loro sensibilità verso le proprietà biofisiche dei diversi tessuti cerebrali. Ciò implica che, in caso di patologie cerebrali, alterazioni strutturali derivanti da edema, infiammazione, infiltrazione tumorale, accumulo di ferro, o atrofia, si manifestano diversamente nei due tipi d'immagini.

Tuttavia, le immagini T1-w e T2-w sono soggette ad alcune limitazioni, in particolare: 1) la presenza di disomogeneità spaziali d'intensità, causate principalmente da interazioni tra soggetto e scanner, e 2) la mancanza di una standardizzazione dell'intensità, principalmente legata alle caratteristiche della strumentazione e della sequenza di acquisizione utilizzata. Questi fattori limitano l'utilizzo delle tradizionali tecniche di RM per lo studio di alterazioni patologiche nella struttura del cervello. Pertanto, combinando una procedura di correzione delle disomogeneità intensità con un algoritmo di calibrazione retrospettiva, ci proponiamo di risolvere queste problematiche. Questo permetterà di ottenere una distribuzione standardizzata delle intensità per entrambe le immagini T1-w e T2-w, consentendo in tal modo di eseguire analisi statistiche tra diversi soggetti.

Molto spesso, i medici tendono a fare una diagnosi circa l'integrità del tessuto cerebrale attraverso

il confronto visivo delle immagini T1-w e T2 w, quando entrambe sono disponibili. Inoltre, diversi studi clinici hanno provato a combinare l'informazione prodotta dalle due immagini per lo studio di patologie come la sclerosi multipla e l'epilessia del lobo temporale mediale. L'analisi parallela delle immagini T1-w e T2-w rappresenta un primo tentativo per attuare una strategia di imaging strutturale multimodale per lo studio delle anomalie del tessuto cerebrale. Tuttavia, la fusione diretta delle due immagini, in modo da produrre un'immagine multimodale T1-w/T2-w potrebbe essere un'interessante possibilità. In particolare, le sequenze T1-w sono caratterizzate da un migliore rapporto di contrasto-rumore nelle regioni della sostanza bianca, mentre sequenze T2-w possono essere utilizzati per discriminare meglio le differenze strutturali nelle regioni contraddistinte dalla presenza di liquidi. In questo studio, ci proponiamo di sviluppare un flusso di lavoro per l'analisi combinata d'immagini T1-w e T2-w dallo stesso individuo, sulla base del diretto rapporto delle due immagini. Dopo aver testato il metodo su dati simulati e in seguito validato su soggetti sani, andremo ad applicare l'analisi T1-w/T2-w su immagini strutturali raccolte in individui con schizofrenia e le confronteremo con controlli sani di pari età. Di conseguenza, metteremo a confronto le immagini T1-w/T2-w tra gruppi per verificare se la tecnica sia in grado di rilevare alterazioni strutturali dovute alla malattia. Poiché le immagini T1-w e T2-w sono normalmente acquisite in quasi tutti i protocolli clinici e non richiedono lunghi tempi di scansione, la tecnica T1-w/T2-w può diventare un potenziale strumento per la mappatura di alterazioni strutturali derivanti da patologie cerebrali.