

## ***Ultrahoch aufgelöster $T_1$ -gewichteter *in vivo* MRT Datensatz des gesamten menschlichen Gehirns***

Falk Lüsebrink<sup>1\*</sup>, Hendrik Mattern<sup>1</sup>, Alessandro Sciarra<sup>1</sup>, Renat Yakupov<sup>2</sup>, und Oliver Speck<sup>1,2,3,4</sup>

<sup>1</sup> Biomedizinische Magnetresonanz, Otto-von-Guericke Universität, Magdeburg

<sup>2</sup> Deutsches Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen, Magdeburg

<sup>3</sup> Leibnitz Institut für Neurobiologie, Magdeburg

<sup>4</sup> Center for Behavioral Brain Sciences, Magdeburg

\* falk.luesebrink@ovgu.de

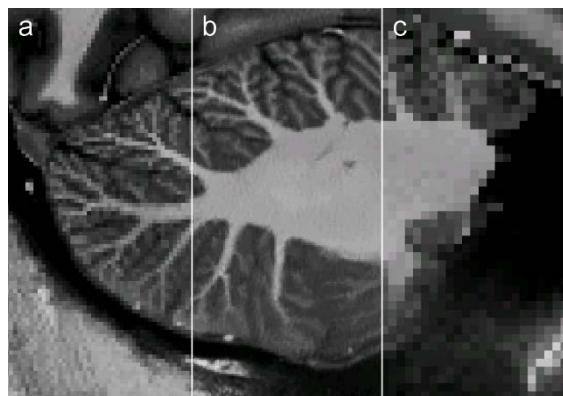
**Abstract:** This work presents our  $T_1$ -weighted dataset of the whole human brain *in vivo* with an ultrahigh isotropic resolution of 250  $\mu\text{m}$ . It was created by averaging eight volumes acquired of a single Caucasian male subject at 7 Tesla within 7 hours of scan time. The resolution is far beyond any previously published structural *in vivo* MRI dataset. The data amounts to approximately 1.2 TB and is freely available from scanner's raw to processed data through the original publication (1–3).

**Zusammenfassung:** Diese Arbeit präsentiert unseren  $T_1$ -gewichteten Datensatz eines vollständigen menschlichen Gehirns *in vivo* mit einer ultrahohen isotropen Auflösung von 250  $\mu\text{m}$ . Er wurde aus acht Datensätzen gemittelt und von einem einzelnen Probanden, welche bei einer Feldstärke von 7 T innerhalb von 7 Stunden akquiriert wurden. Die Auflösung ist deutlich höher als alle bisher veröffentlichten strukturellen *in vivo* MRT Daten. Die Roh- bis prozessierten Daten mit einem Datenvolumen von über 1,2 TB sind frei erhältlich über die ursprüngliche Publikation (1–3).

### **Motivation**

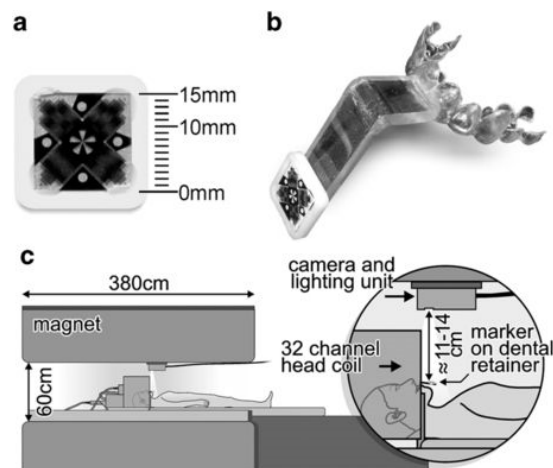
Ein Ziel der Ultrahochfeld-Magnetresonanztomographie (MRT) ist es eine Brücke zwischen der optischen Mikroskopie von histologischen Proben und der nicht-invasiven *in vivo* Bildgebung zu schlagen. Die MRT erlaubt einen Einblick in die Entwicklung des menschlichen Gehirns durch die Untersuchung von strukturellen Veränderungen. In Quer- und Längsschnittstudien können diese Abweichungen quantifiziert werden, um orthologische oder pathologische Prozesse, wie neurodegenerative oder psychische Erkrankungen, zu untersuchen. Allerdings werden in den meisten Studien nur  $T_1$ -gewichtete Daten mit einer isotropen Auflösung von 1 mm akquiriert, obwohl die zu untersuchenden Variationen im submillimeter Bereich liegen. Hochfeld-MRTs ermöglichen ein besseres Signal-zu-Rausch-Verhältnis (SNR) und damit eine potentiell höhere räumliche Auflösung. Die daraus resul-

tierenden kleinere Voxelgröße reduziert den Partialvolumeneffekt, führt zu akkurateren Segmentierungen und daher zu genaueren Ergebnissen (4). Jedoch wird durch die Aufnahme von Daten mit einer höheren Auflösung und ausreichend hohem SNR die Messzeit verlängert. Selbst erfahrene Probanden bewegen sich wenige Millimeter in einer einstündigen Sitzung im MRT, wodurch wiederum die effektive Auflösung reduziert wird. Durch die Benutzung von hochpräzisen Methoden der prospektiven Bewegungskorrektur können schon während der Aufnahme mikroskopisch kleine Bewegungen kompensiert werden (5), wodurch die Aufnahme von ultrahoch aufgelösten Daten *in vivo* ohne Reduktion der effektiven Auflösung ermöglicht wird (6). In dieser Studie haben wir ein optisches Trackingsystem mit einem einzelnen an einer Aufbisschiene befestigten Marker verwendet. Unser Akquisitionsprotokoll wurde mit der Motivation erstellt die Grenzen des Bildgebungs- und Bewegungskorrektursystems auszuloten und Daten mit einer nominellen räumlichen Auflösung von 250  $\mu\text{m}$ , maximalem SNR und einer tolerierbaren Akquisitionszeit von einer Stunde pro Volumen aufzunehmen. Die derzeit höchst aufgelösten *in vivo* Daten bestehen aus  $T_1$ -,  $T_2^*$ - und  $T_2$ -gewichteten Daten mit einer nominellen Auflösung von 350 bis 380  $\mu\text{m}$  (7), wobei ausschließlich die Bilddaten nicht jedoch die Rohdaten zur Verfügung stehen. Damit ist die Auflösung unserer Daten deutlich höher als von allen bisher veröffentlichten strukturellen *in vivo* MR Daten des vollständigen menschlichen Gehirns (Abbildung 1). Das Voxelvolumen ist 64-mal kleiner verglichen mit der klinischen und neurowissenschaftlichen Standardauflösung von 1 mm und würde für das identische SNR eine 64<sup>2</sup>-mal längere Messzeit mit traditionellen Methoden benötigen. Um ein akzeptables SNR zu erreichen haben wir insgesamt acht Datensätze eines einzelnen jungen gesunden männlichen kaukasischen Probanden mit einem 7 T MRT und prospektiver Bewegungskorrektur aufgenommen.



**Abbildung 1:** Kollage des Kleinhirns mit einer isotropen Auflösung von (a) 500 µm, (b) 250 µm und (c) 1 mm. Dabei entspricht (a) dem Stand der Technik, (b) der höchsten erreichten isotropen Auflösung *in vivo* und (c) der klinischen Standardauflösung.

Mit dieser erreichten Auflösung können anatomische Strukturen womöglich erstmals *in vivo* oder zumindest in größerem Detail dargestellt werden. Beispielsweise beträgt das Volumen der Amygdala und des Hippocampus ungefähr 1,25 beziehungsweise 3,5 ml. Bei einer Auflösung von 1 mm entspricht dies gerade mal einem Würfel mit einer Kantenlänge von 11 respektive 15 Voxeln. Zwischen Amygdala und Hippocampus verläuft ein dünnes Band aus weißer Materie welches bei einer isotropen Auflösung von 500 µm, aber nicht bei 1 mm, zweifelsfrei identifizierbar ist (8). Da Atlanten des menschlichen Gehirns üblicherweise nur mit einer makroskopischen Auflösung von 1 mm aufgenommen werden, könnten unsere Daten unterstützend in der Segmentierung von subkortikalen Strukturen des Gehirns, wie dem Hippocampus oder Thalamus, verwendet werden. Der hier von uns gezeigte Datensatz könnte zudem dazu genutzt werden, Methoden zur Rekonstruktion oder Restauration von Daten mit geringem SNR zu verbessern. Darüber hinaus können Vorverarbeitungs- und Segmentierungsverfahren für hohe Feldstärken angepasst werden. Die Daten erlauben die Durchführung von Studien zur Ermittlung von potentiellen auflösungsabhängigen Fehlern bei der Quantifizierung von der kortikalen Dicke oder volumetrischen Messungen (4). In der nahen Zukunft soll das hier vorgestellte Repository um Daten von weiteren Probanden erweitert werden, um die Normvariation genauer abbilden zu können. Des Weiteren werden Daten des gleichen Probanden in jährlichem Abstand aufgenommen, um die longitudinale Verarbeitung zu ermöglichen. Es werden ebenfalls andere Kontraste, wie zum Beispiel  $T_2^-$ ,  $T_2^+$ -gewichtete oder quantitative Suszeptibilitäts-Daten, hinzugefügt werden.



**Abbildung 2:** Aufbau für die prospektive Bewegungskorrektur mittels optischem Moiré Phase Tracking. (a) Marker mit Moiré Muster. (b) Individuell hergestellte Aufbisschiene mit Verlängerung zur Befestigung des Markers. (c) Aufbau für Bewegungsaufnahme während einer MRT Untersuchung. Abbildung mit Genehmigung verwendet aus (6).

## Material und Methoden

### Proband

An dieser Studie hat ein männlicher kaukasischer Proband (Alter: 32) ohne bekannten neurologischen Befund teilgenommen. Er war Proband in mehreren hundert MR Untersuchungen bei 3 und 7 Tesla und ist bekannt dafür sich auch während äußerst langen Sitzungen nur wenig zu bewegen. Er wurde über den Inhalt dieser Studie informiert und gab sein schriftliches Einverständnis für die Teilnahme sowie für die Veröffentlichung sämtlicher erhobenen Daten. Die Studie wurde von der lokalen Ethikkommission der Otto-von-Guericke Universität Magdeburg genehmigt.

### Datenakquisition

Die Akquisition wurde mit einem 7 T MRT (Siemens Healthcare, Erlangen) und mit einer 32-Kanal Empfangsspieler (Nova Medical Head Coil, Siemens Healthcare, Erlangen) durchgeführt. Die Implementierung der MPRAGE Sequenz des Herstellers wurde sowohl für die Aufnahme von höheren Auflösungen und mehr Schichten als auch um die prospektive Bewegungskorrektur erweitert. Folgende Parameter wurden verwendet: TR 3580 ms, TE 2,41 ms, TI 1210 ms, FA 5°, BW 440 Hz/px, Slice Partial Fourier 6/8, Phase Partial Fourier 8/8, iPat Aus, FoV 220mm x 220mm x 160mm, Matrix 880 x 880 x 640, Akquisitionszeit ≈53 min.

Sowohl Slice Partial Fourier als auch eine relativ hohe Bandbreite von 440 Hz/px mussten gewählt werden, um eine Inversionszeit von 1210 ms für einen guten Kontrast zwischen grauer und weißer Substanz zu gewährleisten. Allerdings reduziert die hohe Bandbreite das SNR im Vergleich zu einer niedrigeren Band

-breite um die Wurzel aus deren Verhältnis. Um dies zu kompensieren wurden insgesamt acht Volumina in fünf verschiedenen Sitzungen aufgenommen. In der ersten Sitzung wurde zusätzlich ein protonendichte-gewichtetes Volumen aufgenommen und in der dritten Sitzung wurde eine zweite Messung kurz vor Ende vom MR System abgebrochen, wodurch die Daten unwiederbringlich verloren gingen.

### Bewegungskorrektur

Die Bewegungen des Probanden wurden über einen einzelnen Marker mit Moiré Mustern (Abbildung 2, a) optisch mit 80 Bildern pro Sekunde durch Verwendung von einer MR-kompatiblen Kamera verfolgt (MT384i, Metria Innovation Inc., Milwaukee, WI, USA). Der Trackingmarker wurde an einer Verlängerung einer individuell hergestellten Aufbisschiene der Eck- und Schneidezähne des Oberkiefers befestigt (Abbildung 2, b). Die Aufbisschiene fixiert den Marker rigide über die Zähne mit dem Schädel und damit auch mit dem Gehirn. Die Kamera wurde oberhalb der Kopfspule an der Innenseite der Bohrung des Scanners mit Blickrichtung zum Hals des Probanden befestigt (Abbildung 2,c). Mit diesem Aufbau können Bewegungen in sechs Freiheitsgraden mit einer Genauigkeit von bis zu 10 µm und 0.01° verfolgt werden (5). Durch die Verwendung einer Verlängerung reicht der Marker aus der Kopfspule heraus, so dass die Sichtlinie zur Kamera nicht unterbrochen werden kann. Das Field of View wird entsprechend der Position des Markers vor der Aufnahme jeder k-Raum Zeile durch Neuberechnung der Gradienten und Frequenzen aktualisiert (5).

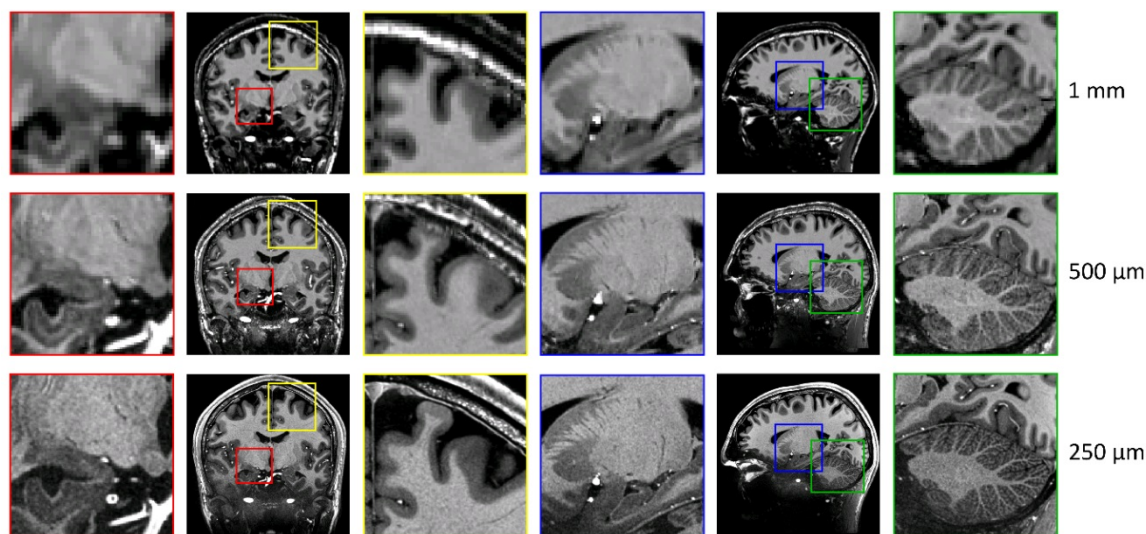
### Rekonstruktion

Die Rekonstruktion der Daten erfolgte auf dem Rekonstruktionsrechner des MR Systems und wurde im DICOM Format gespeichert. Details des exakten Rekonstruktionsprozesses

sind nicht vom Hersteller veröffentlicht worden, besteht allerdings im Prinzip aus „zero-padding“ im Falle einer Akquisition mit Partial Fourier zum Auffüllen der fehlenden k-Raum Daten, einer schnellen Fourier Transformation und abschließend der Implementierung des Herstellers mit „adaptive combine“ (9), um die Spulenkanäle zu einem Bild zu kombinieren.

### Datenverarbeitung

Als erstes wurde in allen Bildern die Inhomogenität der Intensität mit SPM12 (10) und an 7 T Daten angepassten Parametern korrigiert (11). Danach wurden die Volumina mit der „Automatic Registration Toolbox“ (12) automatisch entlang der AC/PC Linie ausgerichtet und der Ursprung auf die Commissura anterior in SPM gesetzt. Anschließend wurden die Daten in einem iterativen Prozess mit ANTs (13) zueinander registriert. Für den iterativen Registrierungsprozess wurde zunächst ein Template basierend auf allen acht Datensätze nach rigider Registrierung und Mittelung gebildet. Anschließend wurden die Volumina rigide, affin und nichtlinear zu dem Template registriert, bevor das arithmetische Mittel aus den acht Volumina zur Steigerung des SNR gebildet wurde. Die nichtlineare Registrierung wurde bei einem Viertel der Auflösung mit 20 Iterationen, der halben Auflösung mit 15 Iterationen und der vollen Auflösung mit 5 Iterationen durchgeführt, wobei „cross correlation“ als Ähnlichkeitsmaß gewählt wurde (14). Das resultierende gemittelte Volumen wurde als Template für den zweiten Durchgang der Registrierung verwendet. Nach insgesamt vier Durchgängen wurde der iterative Registrierungsprozess nach visueller Prüfung beendet, da nur noch sehr geringe Veränderungen erzielt wurden. Die gesamte Rechenzeit betrug etwa vier Wochen unter Verwendung von bis zu 24 CPUs @2.800 MHz mit einem durch-

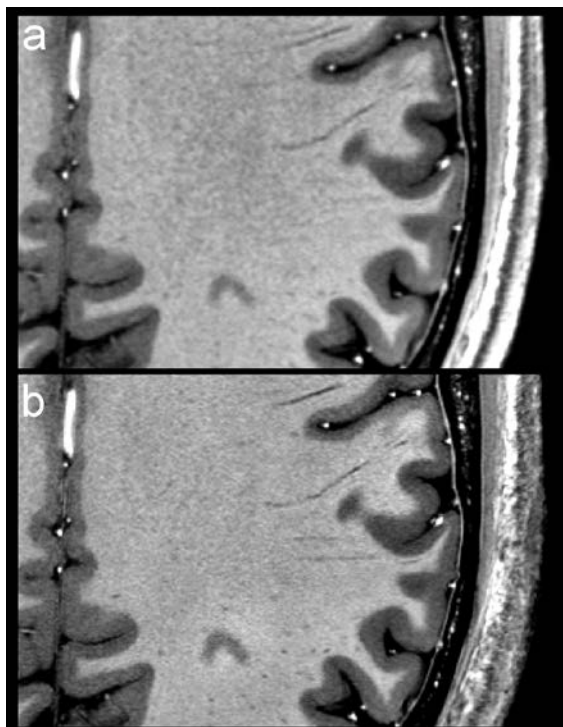


**Abbildung 3:** Verschiedene vergrößerte koronale und sagittale Ansichten des Gehirns mit einer isotropen Auflösung von 1 mm, 500 µm und 250 µm. Abbildung mit Genehmigung verwendet aus (1).

schnittlichen Speicherbedarf von 60 GB und einem maximalen von 90 GB.

#### Verbesserung der Bildqualität

Um die Bildqualität weiter zu verbessern wurden die Volumina von Grund auf neu bearbeitet (15). Zuerst wurde das Rauschen von allen Datensätzen mit dem „Multiresolution Non-Local Means Filter for 3D MRI“ (16) und geringer Filterstärke korrigiert. Anschließend erfolgte wie bisher die Korrektur der Inhomogenität, bevor die Daten zunächst linear und anschließend nichtlinear mit ANTs zu dem Ergebnis aus dem vorherigen Registrierungsprozess registriert wurden.



**Abbildung 4:** Verbesserung der Bildqualität durch schwache Rauschfilterung vor der nichtlinearen Registrierung. (a) Originalbild aus (1) und (b) nach Rauschfilterung vor der Registrierung zu dem Ergebnis aus (1). Qualitativ sind mehr Details in (b) zu erkennen und das Bild wirkt sichtlich schärfer.

#### Ergebnisse und Diskussion

Durch die iterative Registrierung aller acht Datensätze konnte das SNR auf das Niveau von üblichen Datensätzen einer isotropen Auflösung mit  $500\ \mu\text{m}$  beziehungsweise  $1\ \text{mm}$  erhöht werden (Abbildung 3). Die Bildschärfe konnte durch die Verwendung eines Rauschfilters vor der Registrierung noch einmal verbessert werden (Abbildung 4). Die Daten wurden nur mit einer geringen Filterstärke des Rauschfilters korrigiert, um zu verhindern, dass die Daten negativ beeinflusst werden. Allerdings führt Rauschen in den Bilddaten dazu, dass die Registrierung weniger genau ist. Daher sollte in einer Folgestudie untersucht werden, ob es von Vorteil eine stärkere Einstellung des

Rauschfilters zu verwenden, um das Registrierungsergebnis zu verbessern. Anschließend könnte die Transformationsmatrix auf die nativen Daten verwendet werden, um die Daten nicht negativ zu beeinflussen, aber dennoch die Vorteile der genaueren Registrierung auszunutzen.

Die Verwendung von 6/8 Slice Partial Fourier und der Rekonstruktion mit „zero-padding“ führt zu einer Zunahme der Halbwertsbreite von etwa 15 % der Punktspreizfunktion. Dadurch wird die effektive Auflösung in Schichtrichtung von  $250\ \mu\text{m}$  auf ungefähr  $290\ \mu\text{m}$  verschlechtert (7). Durch die Verwendung einer Homodyne-Rekonstruktion könnte dies umgegangen werden und zu einer Verbesserung der Auflösung in Schichtrichtung führen (17).

Verbesserungen im Sequenz-Timing könnten dazu führen, dass die Bandbreite leicht reduziert werden kann, um ein besseres SNR zu erhalten. Die Verwendung von 2D-GRAPPA in Schichtkodierrichtung könnte dazu ausgenutzt werden, die Bandbreite und die Inversionszeit zu reduzieren, um generell das SNR und das Kontrast-zu-Rausch zwischen grauer und weißer Substanz zu verbessern. Darüber hinaus können selbstgebaute Spulen und Methoden wie die parallele Bildgebung oder die Applikation von speziellen Inversionspulsen (18) zur Steigerung der Homogenität bei Aufnahmen mit Hochfeld-MRTs genutzt werden. Die Benutzung angepasster Inversionspulse reduziert ebenfalls die Suszeptibilitätsartefakte an Grenzschichten zwischen Luft und Gewebe, beispielsweise im Bereich des Gehörgangs oder oberhalb der Nasennebenhöhlen. Mittels einer gewichteten k-Raum Akquisition könnte zudem eine zeitlich effizientere Aufnahme bezogen auf das SNR erfolgen (19).

Das Interesse an ultrahoch aufgelösten Datensätzen wie diesem ist sehr hoch, so wurde der Datensatz innerhalb der ersten vier Wochen seit der Veröffentlichung insgesamt 17,500-mal heruntergeladen. Darüber hinaus wurde der Artikel über 130-mal über Twitter mit knapp 130,000 Followers geteilt, zweimal in anderen Publikationen zitiert, darüber gebloggt und Videos von dem Datensatz bei YouTube hochgeladen.

#### Referenzen

1. Lüsebrink F, Sciarra A, Mattern H, Yakupov R, Speck O. T1-weighted in vivo human whole brain MRI dataset with an ultrahigh isotropic resolution of  $250\ \mu\text{m}$ . *Sci Data*. 2017;4:170032. [eng doi: 10.1038/sdata.2017.32](https://doi.org/10.1038/sdata.2017.32).
2. 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  $250\ \mu\text{m}$ ; 2017.

3. Lüsebrink F, Sciarra A, Mattern H, Yakupov R, Speck O. Raw data from: T1-weighted in vivo human whole brain MRI dataset with an ultra-high isotropic resolution of 250  $\mu\text{m}$ ; 2017. English.
4. 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. eng doi: 10.1016/j.neuroimage.2012.12.016.
5. 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. eng doi: 10.1371/journal.pone.0048088.
6. Stucht D, Danishad KA, Schulze P, Godenschweger F, Zaitsev M, Speck O. Highest Resolution In Vivo Human Brain MRI Using Prospective Motion Correction. *PLoS ONE*. 2015;10(7):e0133921. eng doi: 10.1371/journal.pone.0133921.
7. Federau C, Gallichan D. Motion-Correction Enabled Ultra-High Resolution In-Vivo 7T-MRI of the Brain. *PLoS ONE*. 2016;11(5):e0154974. eng doi: 10.1371/journal.pone.0154974.
8. 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. eng doi: 10.1002/hbm.22477.
9. 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.
10. Ashburner J. SPM: a history. *Neuroimage*. 2012;62(2):791–800. eng doi: 10.1016/j.neuroimage.2011.10.025.
11. Lüsebrink F, Mattern H, Sciarra A, Speck O. Quantitative and qualitative evaluation of bias field correction methods. In: *ISMRM 2017* (Honolulu, HI, USA).
12. Ardekani BA, Bachman AH. Model-based automatic detection of the anterior and posterior commissures on MRI scans. *Neuroimage*. 2009;46(3):677–682. eng doi: 10.1016/j.neuroimage.2009.02.030.
13. Avants BB, Tustison NJ, Johnson HJ. Advanced Normalization Tools (ANTs) [Internet]; 2015. Available from: <http://stnava.github.io/ANTs/>.
14. 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. eng doi: 10.1016/j.media.2007.06.004.
15. Lüsebrink F, Speck O. Beyond high resolution: Noise filtering of 250  $\mu\text{m}$  T1-weighted in vivo human whole brain data to improve image quality. In: *ESMRMB 2017* (Barcelona, Spanien).
16. Coupé P, Manjón JV, Robles M, Collins DL. Adaptive multiresolution non-local means filter for three-dimensional magnetic resonance image denoising. *IET Image Process*. 2012;6(5):558 doi: 10.1049/iet-ipr.2011.0161.
17. Bernstein MA, Fain SB, Riederer SJ. Effect of windowing and zero-filled reconstruction of MRI data on spatial resolution and acquisition strategy. *J Magn Reson Imaging*. 2001;14(3):270–280. eng.
18. 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. ENG doi: 10.1002/mrm.22167.
19. 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. eng doi: 10.1016/j.neuroimage.2013.08.013.