

Modellbasierte Analyse zerebrovaskulärer Erkrankungen durch Kombination von 3D und 4D MRA Datensätzen*

Nils Daniel Forkert

Department Informatik, Universität Hamburg
nforkert@uke.uni-hamburg.de

Abstract: Der Schlaganfall ist eine der häufigsten Todesursachen und Hauptgrund für schwere Behinderungen in Deutschland. Moderne Bildgebungstechniken ermöglichen eine präzise 3D-Abbildung der Gefäßanatomie und der zeitlichen Blutflussdynamik bzw. der Perfusion, was die Basis für Diagnose, Therapie sowie für die bildgestützte Forschung darstellt. Die Begutachtung dieser immensen Bilddaten kann allerdings zeitintensiv und auch sehr komplex sein. In der hier zusammengefassten Dissertation wurden Algorithmen und Methoden entwickelt, die es erlauben mehr 3-dimensionale und zeitaufgelöste Bildsequenzen eines Patienten computergestützt und kombiniert zu analysieren und visualisieren. Dieses ermöglicht nicht nur die patientenspezifische Struktur der Blutgefäße zu segmentieren und quantitativ auszuwerten, sondern auch den entsprechenden Blutfluss im Gefäß und Gehirngewebe. Neben der Möglichkeit einer direkten Verwendung in der Diagnostik, wurden die entwickelten Methoden auch bereits in mehreren klinischen Studien eingesetzt.

1 Einführung

Der zerebrale Schlaganfall ist weltweit eine der Haupttodesursachen und ein Hauptgrund für neurologische Defizite [DFMD08]. Es wird geschätzt, dass jeder zwanzigste Erwachsene in seinem Leben einen Schlaganfall erleiden wird [FLBCP09]. Die alternde Bevölkerung wird voraussichtlich zu einem weiteren Anstieg der Inzidenz zerebraler Schlaganfälle führen. Daher wird der optimalen Behandlung von Schlaganfallpatienten zukünftig eine noch größere Bedeutung zukommen, als das schon zurzeit der Fall ist.

Ungefähr 72% aller zerebralen Schlaganfälle zählen zu den ischämischen Schlaganfällen [TDM⁺01]. Hierbei kommt es zu dem Verschluss einer Arterie, was zu einer partiellen bis hin zu einer vollständigen Einschränkung der zerebralen Perfusion in den versorgten Gehirnarealen führt. Im Gegensatz dazu werden ca. 20% aller Schlaganfälle durch eine akute Blutung aus einem Blutgefäß aufgrund einer zerebralen Gefäßerkrankung, wie zum Beispiel Aneurysmen und arteriovenöse Malformationen, hervorgerufen [TDM⁺01]. In beiden Fällen ist eine genaue Analyse der zerebralen Gefäßanatomie notwendig, um eine bestmögliche Diagnose, Therapieentscheidung, Intervention und Nachuntersuchung zu

*Englischer Titel der Dissertation: "Model-Based Analysis of Cerebrovascular Diseases Combining 3D and 4D MRA Datasets"

ermöglichen. Darüber hinaus bietet ein detailliertes Verständnis des zerebralen Blutflusses auf makrovaskulärer Ebene und/oder der mikrovaskulären Perfusion weitere Vorteile für viele Fragestellungen in der klinischen Praxis.

Ein fundiertes Wissen über diese Aspekte kann zum Beispiel aus Magnetresonanztomographie (MRT) Bildsequenzen extrahiert werden. Ein typischer MRT Datensatz, der sowohl hochaufgelöste 3D als auch zeitaufgelöste (4D) Bildsequenzen enthält, führt jedoch auch zu einer immensen Masse an Daten, die in der klinischen Praxis durch Ärzte visuell analysiert werden muss. Eine genaue Diagnose ist daher nicht nur sehr zeitaufwändig, sondern auch fehleranfällig. Computergestützte Analysemethoden eines solchen MRT Datensatzes könnten nicht nur die Diagnose selbst verbessern, sondern auch die Zeit, die hierfür benötigt wird, verringern.

Aus methodischer Sicht sind hierbei drei Probleme von besonderer Bedeutung, die im Fokus dieser Arbeit stehen: Die automatische Segmentierung der zerebralen Blutgefäße, die Analyse der Hämodynamik auf Basis von zeitaufgelösten MRT Datensätzen sowie die kombinierte Analyse und Visualisierung von zerebralen Gefäßen und Hämodynamik.

2 Methoden

2.1 Gefäßsegmentierung

In der Vergangenheit wurde eine Vielzahl automatischer Segmentierungsmethoden zur Extraktion von zerebralen Gefäßen aus räumlich hochaufgelösten 3D Magnetresonanztomographie (MRA) Datensätzen vorgestellt. Für eine detaillierte Übersicht zu Gefäßsegmentierungsansätzen sei an dieser Stelle auf die Arbeit von Lesage et al. [LABFL09] verwiesen. Die meisten dieser Methoden führen jedoch dazu, dass die Ergebnisse einen Kompromiss zwischen ausreichender Präzision bei der Detektion von kleinen oder von pathologischen Gefäßen darstellen.

Aus diesem Grund wurde im Rahmen der Promotionsarbeit ein mehrstufiges Segmentierungsverfahren entwickelt, das in der Lage ist, sowohl kleine als auch pathologische Blutgefäße mit hoher Präzision zu segmentieren. In einem ersten Schritt wird hierbei das Gehirngewebe mittels eines graphenbasierten Ansatzes aus einem 3D MRA Datensatz extrahiert [FSF⁺09], um in den folgenden Schritten eine Übersegmentierung von nicht-zerebralen Strukturen zu verhindern. Im zweiten Schritt werden dann Intensitäts- und Vesselness-Werte mittels Fuzzy Logik kombiniert [FSRF⁺11], wobei der Vesselness-Parameter [SNS⁺98] die lokale Ähnlichkeit zu einer tubulären Struktur quantifiziert, was insbesondere eine verbesserte Darstellung kleiner Gefäße ermöglicht. Die nicht-lineare Kombination von Intensitäts- und Vesselnesswerten mittels Fuzzy-Logik hat den Vorteil, dass in den hieraus resultierenden Parameterbildern sowohl pathologische als auch kleine Gefäße im Vergleich zum Hintergrund hervorgehoben werden. Im dritten Schritt des mehrstufigen Segmentierungsverfahrens wird das Gefäßsystem aus diesem Fuzzy-Datensatz mittels einer Level-Set Methode extrahiert, welche unter Zuhilfenahme der Richtungsinformation aus dem Vesselnessfilter eine verbesserte Gefäßsegmentierung erlaubt [FSRF⁺12a]. Hierdurch wird insbesondere ermöglicht, dass die interne Energie nicht

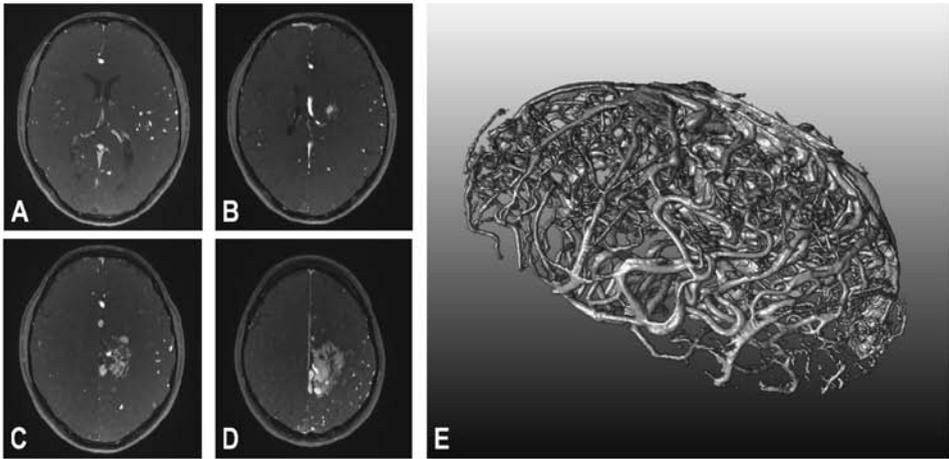


Abbildung 1: Vier ausgewählte Schichten aus einem 3D MRA Datensatz von einem Patienten mit einer arteriovenösen Malformation (A-D) und das korrespondierende 3D Oberflächenmodell des segmentierten Gefäßsystems (E).

die Level-Set Evolution in kleine Gefäße verhindert. Trotz dieser Adaption weisen die resultierenden Segmentierungen immer noch Unterbrechungen von Gefäßen, insbesondere von sehr dünnen Blutgefäßen, auf. Diese werden im letzten Schritt des vorgestellten Segmentierungsansatzes korrigiert [FSRF⁺ 12b]. Hierfür werden zunächst alle Gefäßenden in der vorhandenen Gefäßsegmentierung bestimmt, die dann unter Verwendung des Dijkstra-Algorithmus im dreidimensionalen Raum zu anderen bereits segmentierten Gefäßen verbunden werden. Die extrahierten Pfade werden mittels eines Level-Set Ansatzes an die Gefäßgrenzen expandiert und diese dann mit der ursprünglichen Gefäßsegmentierung kombiniert.

2.2 Analyse der Hämodynamik und Perfusion

Die automatische Segmentierung der zerebralen Gefäße kann zum Beispiel für eine oberflächenbasierte 3D-Visualisierung verwendet werden, was eine intuitive 3D-Darstellung des Gefäßsystems erlaubt (siehe Abb. 1). Eine solche Darstellung beinhaltet jedoch noch keine Information über die Hämodynamik, welche aber häufig von Interesse für die Diagnostik ist.

Für diesen Zweck müssen zusätzlich zu den räumlich hochaufgelösten MRA Datensätzen noch zeitaufgelöste 3D-Magnetresonanzangiographien analysiert werden, welche die zeitliche Dynamik des Kontrastmittels darstellen. In der Vergangenheit wurde eine Vielzahl an Parametern beschrieben, die sich auf Basis von zeitlichen Kontrastmittelkurven bestimmen lassen. Ein Parameter, der hierbei von generellem Interesse für die Analyse des Blutflusses sowohl auf makrovaskulärer Ebene als auch der Perfusion ist, ist der Time-to-Peak (TTP) Parameter. Typische Kontrastmittelkurven weisen jedoch nicht nur Rauschartefakte und

Rezirkulationen des Kontrastmittels auf, sondern bestehen auch nur aus diskreten Messpunkten, weshalb die direkte Bestimmung des TTP-Parameters häufig zu ungenau ist. Um dieses Problem zu vermeiden, wurden in der Vergangenheit mehrere parametrische Modelle, wie zum Beispiel das Gamma Variate Model [TSWM64] oder das Local Density Random Walk Model [BJvR⁺86], vorgestellt, die vor der Parameterbestimmung an die diskreten Kurven angepasst werden (siehe Abb. 2). Diese Modelle machen jedoch sehr starke Annahmen über die Form von typischen Kontrastmittelkurven, die im Falle von zerebralen Gefäßkrankheiten häufig nicht mehr zutreffend sind. Deshalb wurde im Rahmen dieser Arbeit das Model der referenzbasierten Kurvenanpassung zur Analyse der Hämodynamik entwickelt [FFR⁺11]. Hierbei wird eine patientenindividuelle Referenzkurve direkt aus dem zeitaufgelösten MRA Datensatz extrahiert und dann für die Kurvenanpassung verwendet. Genauer gesagt werden hierfür in einem ersten Schritt n Kontrastmittelkurven zufällig aus dem zeitaufgelösten MRA Datensatz extrahiert und hieraus mittels iterativer Kurvenanpassung eine Referenzkurve generiert. Nach einer B-Spline Approximation der Referenzkurve, um eine Abtastung unterhalb der zeitlichen Auflösung der Bildakquisition zu ermöglichen, wird der Referenz-TTP bestimmt. In einem folgenden Schritt wird die generierte Referenzkurve unter Berücksichtigung von Zeitverzögerung und Dispersion des Kontrastmittels, an jede Kontrastmittelkurve in dem zeitaufgelösten MRA Datensatz angepasst. Der TTP Wert für jede einzelne Kontrastmittelkurve kann durch Transformation des Referenz-TTP entsprechend der Optimierungsparameter aus der Kurvenanpassung bestimmt werden.

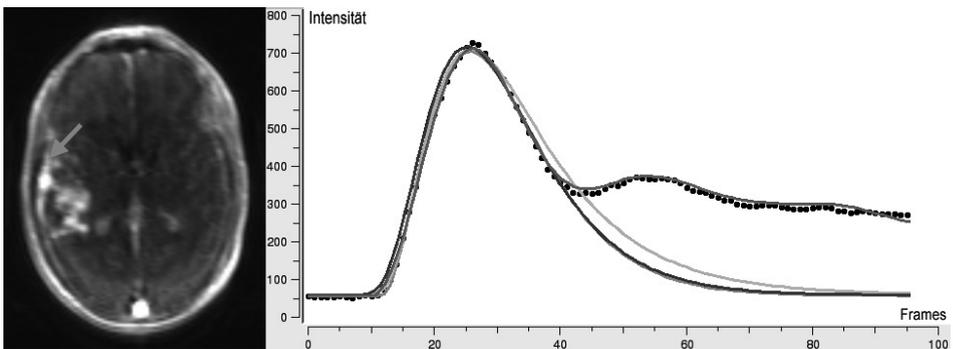


Abbildung 2: Beispiele für parametrische hämodynamische Modelle, die an eine diskrete zeitliche Kontrastmittelkurve (schwarz gepunktet) aus einem zeitaufgelösten MRA Datensatz angepasst wurden: Gamma Variate Model (rot), Local Density Random Walk Model (blau), Log-Normal Model (orange) und die referenzbasierte lineare Kurvenanpassung (lila).

2.3 4D Blutflussvisualisierung

Die hämodynamische Analyse reduziert den zeitaufgelösten MRA Datensatz auf eine dreidimensionale TTP-Parameterkarte. Hierdurch wird zwar eine quantitative Auswertung der Hämodynamik möglich, jedoch noch keine direkte kombinierte Analyse und Visualisie-

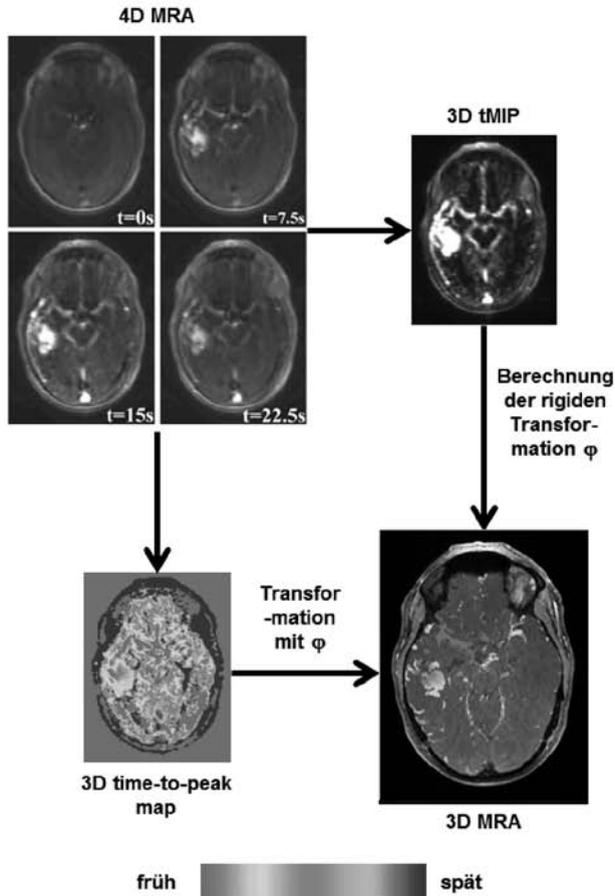


Abbildung 3: Illustration des Registrierungsverfahrens.

zung des zerebralen Gefäßsystems und dessen Hämodynamik. Aus diesem Grund wurde eine neue Methode zur 4D-Blutflussvisualisierung [FFI⁺12] entwickelt, die dieses Problem behebt. Hierbei wird der zeitaufgelöste MRA Datensatz eines Patienten zunächst unter Verwendung einer zeitlichen Maximumintensitätsprojektion (tMIP) auf einen 3D Datensatz reduziert. In dem entstehenden tMIP Datensatz sind alle Gefäße unabhängig von der Ankunftszeit des Kontrastmittels dargestellt, so dass dieser eine verbesserte Registrierung auf den entsprechend räumlich hochaufgelösten MRA Datensatz unter Verwendung einer rigiden Transformation und Maximierung der Mutual Information Metrik [WVA⁺96] ermöglicht. Die berechnete optimale rigide Transformation wird dann dazu verwendet, die TTP-Werte auf den hochaufgelösten MRA Datensatz zu übertragen und dort farbkodiert anzuzeigen (siehe Abb. 3). Darüber hinaus kann die hämodynamische Information farbkodiert und auch dynamisch auf dem Oberflächenmodell des Gefäßsystems visualisiert werden (siehe Abb. 4).

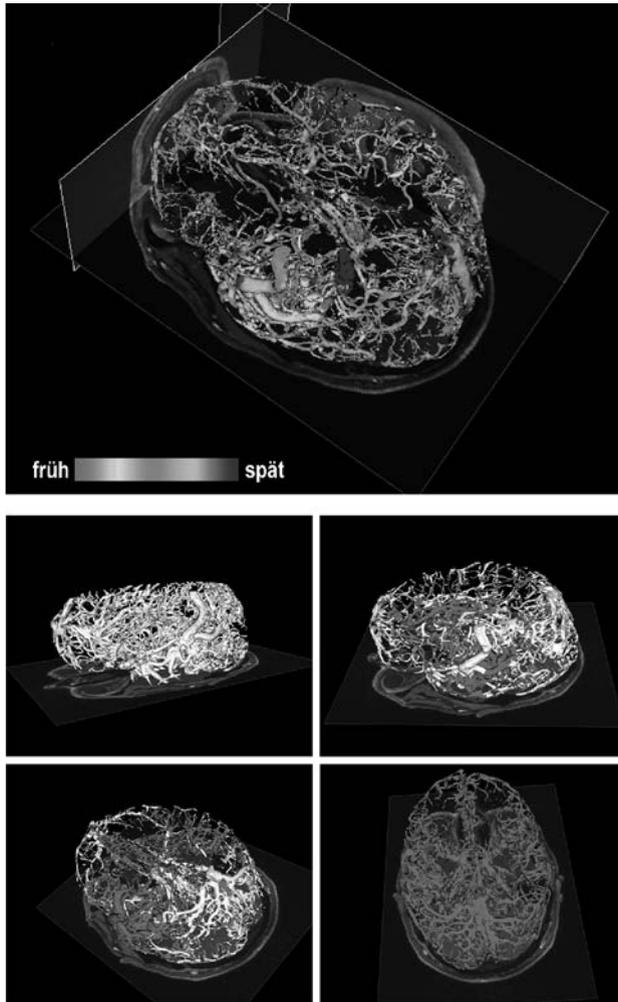


Abbildung 4: Farbkodierte statische Visualisierung des zerebralen Blutflusses auf dem 3D Oberflächenmodell sowie die korrespondierende 4D Blutflussvisualisierung aus verschiedenen Perspektiven für vier ausgewählte Zeitpunkte.

3 Ergebnisse

Das mehrstufige Segmentierungsverfahren zur Extraktion von zerebralen Blutgefäßen wurde auf Basis von 10 Time-of-Flight (TOF) MRA Datensätzen von Patienten mit einer arteriovenösen Malformation evaluiert. Hierbei standen zu jedem TOF-MRA Datensatz manuelle Gefäßsegmentierungen von zwei erfahrenen medizinischen Experten zur Verfügung, welche als Goldstandard gedient haben. Neben dem in dieser Arbeit beschriebenen mehrstufigen Segmentierungsansatz wurden noch vier weitere etablierte Methoden verwendet, um die Gefäße aus den MRA Datensätzen zu extrahieren. Für die quantitative Evaluation der Segmentierungsergebnisse wurde unter anderem der Dice-Koeffizient verwendet: $D(A, B) = \frac{2 * |A \cap B|}{|A| + |B|}$, wobei Werte nahe 1 auf eine gute Übereinstimmung zwischen zwei Segmentierungen hindeuten. Insgesamt konnte gezeigt werden, dass das beschriebene mehrstufige Segmentierungsverfahren in der Lage ist, die Blutgefäße mit einer mittleren Genauigkeit von $D = 0,806$ zu segmentieren, was sogar leicht besser als die Inter-Observer Übereinstimmung ($D = 0,791$) ist. Darüber hinaus konnte nachgewiesen werden, dass der vorgestellte mehrstufige Segmentierungsansatz zu signifikant besseren Ergebnissen führt als andere etablierte automatische Segmentierungsverfahren. Insbesondere zeigte sich, dass die entwickelte Methode zu einem größeren Anteil an segmentierten kleinen Gefäßen führt.

Die referenzbasierte Kurvenanpassung zur Analyse der Hämodynamik wurde unter Verwendung von Monte-Carlo Simulationen und klinischen Datensätzen evaluiert. Im Rahmen der Monte-Carlo Evaluation konnte nachgewiesen werden, dass der Time-to-Peak Parameter im Vergleich zu anderen Kriterien am besten geeignet ist, um die Ankunftszeit des Kontrastmittelbolus zu bestimmen. Es konnte weiterhin gezeigt werden, dass bei Verwendung dieses Parameters die referenzbasierte Kurvenanpassung die Genauigkeit der Time-to-Peak Abschätzung in zeitlichen Kontrastmittelkurven mit niedrigen Signal-zu-Rausch Verhältnissen im Vergleich zu den anderen etablierten Modellen um bis zu 59% verbessern kann. Im Rahmen einer weitergehenden klinischen Analyse konnte darüber hinaus nachgewiesen werden, dass eine zeitliche Auflösung von 1.5 Sekunden ausreichend ist, um die zerebrale Hämodynamik zu analysieren [FIM⁺ 12]. Hierdurch ist es möglich, die örtliche Auflösung der zeitaufgelösten MRA Datensätze im Vergleich zu den bisher verwendeten 4D MRA Datensätzen, die mit einer zeitlichen Auflösung von 0.5 Sekunden aufgenommen wurden, deutlich zu steigern.

Die 4D Blutflussvisualisierung wurde auf Basis von 31 Datensätzen von Patienten mit einer arteriovenösen Malformation klinisch evaluiert [IFR⁺ 13]. Hierbei konnte demonstriert werden, dass die 4D Blutflussvisualisierung zu einer guten Inter-Rater Übereinstimmung führt. Gleichzeitig wurde auch eine hohe Übereinstimmung der klinischen Bewertungen auf Basis von den 4D Visualisierungen und denen auf Basis von 2D digitalen Subtraktionsangiographien, welche den Goldstandard in der Klinik darstellen, festgestellt. Insgesamt zeigte sich, dass die 4D Blutflussvisualisierung eine zuverlässige, intuitive und schnelle klinische Begutachtung der Anatomie und Hämodynamik erlaubt.

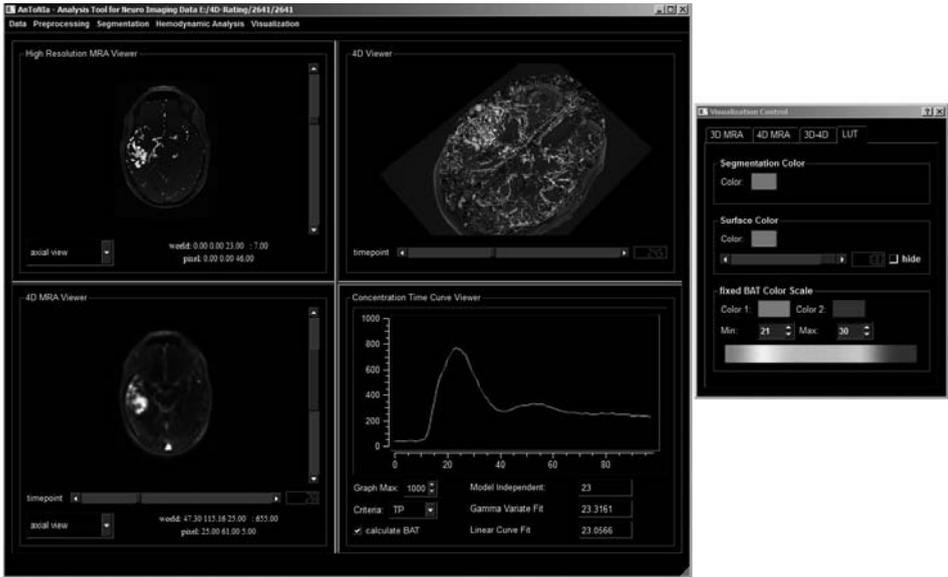


Abbildung 5: Abbildung der Benutzungsoberfläche von dem entwickelten Softwareprogramm AnToNi

4 Diskussion

Die entwickelten Bildverarbeitungsmethoden wurden in das Softwareprogramm AnToNi (Analysis Tool for Neuroimaging Data) implementiert, das ebenfalls im Rahmen dieser Arbeit entstanden ist. Dieses Softwaretool wurde in einem stark interdisziplinären Forschungsumfeld in direkter Kooperation mit den lokalen Kliniken für Neuroradiologie und Neurologie entwickelt und verfügt über eine intuitiv verwendbare Benutzungsoberfläche (siehe Abb. 5). Neben der 4D-Blutflussvisualisierung wurde die Software bereits für eine Vielzahl von klinischen Studien eingesetzt. So wurde das Programm zum Beispiel für die Analyse der Auswirkung unterschiedlicher anatomischer Risikofaktoren für eine Ruptur einer arteriovenösen Malformation auf die zerebrale Hämodynamik [IFS⁺12] verwendet sowie für eine computergestützte Segmentierung und angiographische Charakterisierung von arteriovenösen Malformationen eingesetzt [FIG⁺13]. Im Bereich von Aneurysmen hat sich insbesondere die Gefäßsegmentierung als nützlich erwiesen und wurde zum Beispiel als Grundlage für eine verbesserte 3D-Vermessung von Aneurysmen [GFB⁺13] verwendet. Weiterhin wurde unter Verwendung der entwickelten Methoden ebenfalls der Einfluss hämodynamischer Modelle auf die Tissue-at-Risk Quantifizierung bei ischämischen Schlaganfällen [FKT⁺13] untersucht und ein neues Konzept zur Identifikation von Patienten mit ischämischen Schlaganfall, die sich innerhalb eines 4,5 Stunden-Fensters nach Symptomauftritt befinden, vorgestellt und in einer großen multi-zentrischen Studie evaluiert [CBF⁺13].

Zusammenfassend hat sich gezeigt, dass das mehrstufige Segmentierungsverfahren zur automatischen Extraktion von Gefäßstrukturen und die hämodynamische Analyse wertvoll für die klinische Anwendung sind und das Fundament für viele weitere Forschungsprojekte legen, die letztendlich zu einem tieferen Verständnis und einer verbesserten Behandlung von zerebralen Gefäßerkrankungen führen können.

Literatur

- [BJvR⁺86] J.M. Bogaard, J.R. Jansen, E.A. von Reth et al. Random walk type models for indicator-dilution studies. *Cardiovasc Res*, 20(1):789–96, 1986.
- [CBF⁺13] B. Cheng, M. Brinkmann, N.D. Forkert et al. Quantitative measurements of relative fluid-attenuated inversion recovery (FLAIR) signal intensities in acute stroke for the prediction of time from symptom onset. *J Cereb Blood Flow Metab*, 33(1):76–84, 2013.
- [DFMD08] G.A. Donnan, M. Fisher, M. Macleod und S.M. Davis. Stroke. *Lancet*, 371:1612–1623, 2008.
- [FFI⁺12] N.D. Forkert, J. Fiehler, T. Illies et al. 4D blood flow visualization fusing 3D and 4D MRA image sequences. *J Magn Reson Imaging*, 36(2):443–553, 2012.
- [FFR⁺11] N.D. Forkert, J. Fiehler, T. Ries et al. Reference-based linear curve fitting for bolus arrival time estimation in 4D MRA and MR perfusion-weighted image sequences. *Magn Reson Med*, 65(1):289–94, 2011.
- [FIG⁺13] N.D. Forkert, T. Illies, E. Goebell et al. Computer-aided nidus segmentation and angiographic characterization of arteriovenous malformations. *Int J Comput Assist Radiol Surg*, 8(5):775–86, 2013.
- [FIM⁺12] N.D. Forkert, T. Illies, D. Möller et al. Analysis of the Influence of 4D MR Angiography Temporal Resolution on Time-to-Peak Estimation Error for Different Cerebral Vessel Structures. *Am J Neuroradiol*, 33(11):2103–9, 2012.
- [FKT⁺13] N.D. Forkert, P. Kaesemann, A. Treszl et al. Comparison of Ten TTP and Tmax Estimation Techniques for MR Perfusion-diffusion Mismatch Quantification. *Am J Neuroradiol*, 34(9):1697–703, 2013.
- [FLBCP09] V.L. Feigin, C.M. Lawes, D.A. Bennett S.L. Barker-Collo und V. Parag. Worldwide stroke incidence and early case fatality reported in 56 population-based studies: A systematic review. *Lancet Neurol*, 8(4):355–69, 2009.
- [FSF⁺09] N.D. Forkert, D. Säring, J. Fiehler et al. Automatic brain segmentation in Time-of-Flight MRA images. *Methods Inf Med*, 48(5):399–407, 2009.
- [FSRF⁺11] N.D. Forkert, A. Schmidt-Richberg, J. Fiehler et al. Fuzzy-based vascular structure enhancement in Time-of-Flight MRA images for improved segmentation. *Methods Inf Med*, 50(1):74–83, 2011.
- [FSRF⁺12a] N.D. Forkert, A. Schmidt-Richberg, J. Fiehler et al. 3D cerebrovascular segmentation combining fuzzy vessel enhancement and level-sets with anisotropic energy weights. *Magn Reson Imaging*, 31(2):262–271, 2012.

- [FSRF⁺12b] N.D. Forkert, A. Schmidt-Richberg, J. Fiehler et al. Automatic correction of gaps in cerebrovascular segmentations extracted from 3D Time-of-Flight MRA datasets. *Methods Inf Med*, 51(5):415–22, 2012.
- [GFB⁺13] M. Groth, N.D. Forkert, J.-H. Buhk et al. Comparison of 3D computer-aided with manual cerebral aneurysm measurements in different imaging modalities. *Neuroradiology*, 55(2):171–178, 2013.
- [IFR⁺13] T. Illies, N.D. Forkert, T. Ries et al. Classification of cerebral arteriovenous malformations and intranidal flow Patterns by color-encoded 4D-Hybrid-MRA. *Am J Neuroradiol*, 34(1):46–53, 2013.
- [IFS⁺12] T. Illies, N.D. Forkert, D. Säring et al. Persistent hemodynamic changes in ruptured brain arteriovenous malformations. *Stroke*, 43(11):2910–5, 2012.
- [LABFL09] D. Lesage, E.D. Angelini, I. Bloch und G. Funka-Lea. A review of 3D vessel lumen segmentation techniques. *Med Image Anal*, 13(6):819–45, 2009.
- [SNS⁺98] Y. Sato, S. Nakajima, N. Shiraga et al. Three-dimensional multi-scale line filter for segmentation and visualization of curvilinear structures in medical images. *Med Image Anal*, 2(2):143–68, 1998.
- [TDM⁺01] A.G. Thrift, H.M. Dewey, R.A. Macdonell et al. Incidence of the major stroke subtypes - Initial findings from the north east Melbourne stroke incidence study (NEMESIS). *Stroke*, 32(8):1732–38, 2001.
- [TSWM64] H.K. Thompson, C.F. Starmer, R.E. Whalen und H. McIntosh. Indicator transit time considered as a gamma variate. *Circ Res*, 14:502–15, 1964.
- [WVA⁺96] W.M. Wells, P. Viola, H. Atsumi et al. Multi-modal volume registration by maximization of mutual information. *Med Image Anal*, 1(1):35–51, 1996.



Nils Daniel Forkert schloss 2009 sein Diplomstudium der Informatik (Schwerpunkt Bildverarbeitung und Ergänzungsfach Medizin) an der Universität Hamburg ab. Im Anschluss daran arbeitete er als Doktorand am Institut für Medizinische Informatik und dem hieraus hervorgegangenen Institut für Computational Neuroscience am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf. Gleichzeitig hat er das postgraduale Fernstudium Medizinische Physik (Schwerpunkt Strahlenphysik) an der Technischen Universität Kaiserslautern begonnen und 2012 mit dem akademischen Grad Master of Science abgeschlossen. Seine Dissertation hat er im selben Jahr (2012) am Department Informatik der Uni-

versität Hamburg eingereicht und das Promotionsverfahren mit der Disputation im April 2013 mit Auszeichnung abgeschlossen. Seit August 2013 forscht Nils Daniel Forkert als Postdoctoral Research Fellow am Radiological Sciences Laboratory an der Universität Stanford.