Hochaufgelöste MR-Tomografie durch lineare und nichtlineare Transformationen lichtmiskrokopischer Bildsequenzen

Thorsten Schormann, Karl Zilles*

Universität Düsseldorf, 40001 Düsseldorf, Germany
*Institut für Medizin, Forschungszentrum Jülich, 52425 Jülich, Germany
Email: thorsten@hirn.uni-duesseldorf.de

Zusammenfassung. Es wird ein System von Bildverarbeitungs-Techniken/Theorien vorgestellt, mit dem es möglich wird, linear und nichtlinear verzerrte, lichtmikroskopische, histologische Bildsequenzen mit Hilfe eines MR-Datensatzes des identischen Objekts zu rekonstruieren, um sowohl die 3D Integrität des geschnittenen Objekts wiederherzustellen und um die durch die histologischen Aufbereitungsprozesse unvermeidbaren räumlichen Verzerrungen zu beseitigen. Die Rekonstruktion wird durch Anwendung der auf affine Bewegungen erweiterten Momenten-Hauptachsentransformation (eMHT), einer Matrixnorm zur Abschätzung der Anpassungsgüte einer 3D affinen Transformation, der Auswertung der Rayleigh-Bessel-Statistik nichtlinearer Verzerrungen und einem Bewegungsmodell MFMG (von engl.: Multiresolution Full Multi-Grid) zur Korrektur nichtlinearer Deformationen erreicht.

1 Medizinischer Hintergrund

Die Überlagerung von Bildvolumina aus verschiedenen bildgebenden Modalitäten, wie z.B. MRI, fMRI, PET oder CT, wird in zahlreichen Arbeiten verwendet, in denen morphologische und funktionelle Daten zur Erforschung des menschlichen Gehirns miteinander kombiniert werden. Diese Zuordnung von funktioneller und morphologischer Information geschieht auf der Basis von makroskopischer Information, da die klinische Auflösung der MR-Tomografie bei ca. 1mm liegt. Die architektonischen Gebiete des Gehirns werden aber durch mikroskopische Information definiert, wobei eine um den Faktor 1000 höhere Auflösung erforderlich ist. Es wurde daher ein Verfahren entwickelt, mit dem es möglich ist, histologische Bildsequenzen 3D zu rekonstruieren und dabei die durch die histologische Aufbereitung eingeführten linearen und nichtlinearen Verzerrungen zu kompensieren. Das aus Einzelschnitten rekonstruierte histologische Volumen ist vollständig verzerrungsfrei und ermöglicht die Identifikation von Texturen mikroskopisch definierter Hirnstrukturen. Hiermit steht ein Verfahren zur Verfügung, mit dem funktionelle Daten anhand morphologischer Information besser lokalisiert werden können und es können Aussagen über die interindividuelle Variabilität von mikroskopisch definierten Hirnstrukturen (z.B. Faserbahnen) gemacht werden.

2 Methoden

Zur Rekonstruktion des histologischen Volumens wird jedes Gehirn durch drei Datensätze repräsentiert: (i) einem histologischen Datensatz mit hohem Kontrast und lichtmikroskopischer Auflösung, der aber ungeordnet und verzerrt durch die histologischen Aufbereitungsschritte ist (ii) einem Photo-Datensatz mit geringem Kontrast, der die 3D Rekonstruktion der histologischen Serienschnitte erlaubt und (iii) einem MR-Datensatz, der die voxelgenaue Rekonstruktion des histologischen Volumens ermöglicht. Die gesamte Sequenz der Bildverarbeitungsmethoden zur 3D-Rekonstruktion läßt sich wie folgt zusammenfassen: In einem ersten Schritt wird der Photo-Datensatz, der die Anschnittfläche des in Paraffin eingebetteten Gehirns vor dem Schneiden zeigt, mit Hilfe eines Referenzsystems und einem automatisierten least-square Transformations-Verfahren ausgerichtet. In einem weiteren Schritt erfolgt die Anpassung der histologischen Schnitte an den ausgerichteten Photo-Datensatz unter Verwendung der erweiterten Momenten-Hauptachsentransformation (Schormann & Zilles, 1997b; Schormann et al. 1997a). Hierfür war es erforderlich, die klassische MHT auf affine Bewegungen zu erweitern (ausf. Herleitung vgl. Schormann, 1998b), weil durch die histologische Aufbereitung affine Deformationen eingeführt werden, die schon bei kleinsten Scherungen zu erheblichen Rotationsfehlern führen (Schormann & Zilles, 1997b). Daran anschließend wird der MR-Datensatz 3D affin an die erste Approximation des histologischen Volumens (s.o.) unter Abschätzung einer Matrixnorm (Schormann et al, 1993) angepaßt, womit - trotz vorhandener nichtlinearer Deformationen in dem histologischen Volumen - korrespondierende Schnittebenen im MR- und dem histologischen Volumen berechnet werden können. In einem nächsten Schritt wird eine Verbesserung der globalen 2D linearen Anpassung durch Anwendung der Rayleigh-Bessel-Statistik (Schormann et al, 1995) vorgenommen. Hierfür konnte gezeigt werden (Schormann, 1998), daß Deformationen in histologischen Bildserien Rayleigh-Bessel-verteilt sind. Die Berücksichtigung dieser statistischen Verteilungsfunktion ist eine wichtige Voraussetzung zur Anwendung eines nichtlinearen Bewegungsmodells (Schormann et al, 1996, Schormann et al, 1997c) mit bis zu 24 Millionen Freiheitsgraden, das interaktionsfrei nichtlineare Deformationen in den histologischen Schnitten anhand des korrespondierenden MR-Datensatzes korrigiert (Abb. 1). Mit dem Verfahren wird die Grauwertdifferenz zwischen Ausgangs- und Zielvolumen für jeden Bildpunkt in mehreren Auflösungsstufen bzgl. der Volumina minimiert, wobei der hohe numerische Aufwand mit einem Multigrid-Verfahren (Schormann et al., 1997c, 1999) kompensiert wird.

3 Diskussion und Ergebnisse

Die Anwendung der linearen und nichtlinearen Verfahren ermöglicht es, die durch die histologische Aufbereitung eingeführten Deformationen zu korrigieren und die 3D Integrität des Objekts wiederherzustellen (Abb. 2). Ein Vergleich mit dem korrespondierenden MR-Referenz-Datensatz des identischen Gehirns zeigt

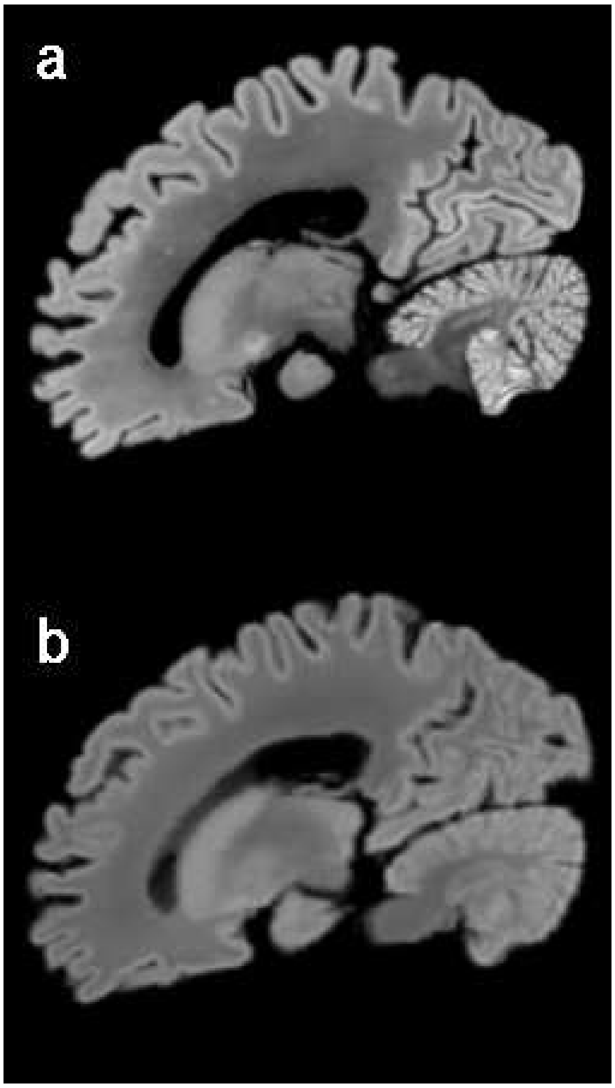

Abb. 1. Korrespondierende Schnittebenen aus dem 3D rekonstruierten histologischen (a) und dem MR-Datensatz (b) in sagittaler Richtung. Jeder entzerrte und 3D rekonstruierte histologische Schnitt kann mit mikroskopischer Auflösung ($\sim 1\mu m$) untersucht werden. Hiermit wird es möglich, anatomische Strukturen wie z.B. Faserbahnen oder Cortexareale, die mit der MR-Technik nicht darstellbar sind (Auflösung $\sim 1mm$), anhand der Textur zu differenzieren. Die durch den histologischen Aufbereitungsprozeß eingeführten morphologischen Verzerrungen werden mit Hilfe des MR-Referenzvolumens korrigiert. Erkennbar ist die hohe Übereinstimmung der morphologischen Information bei der gezeigten Auflösungsstufe.

eine voxelgenaue Anpassung. Hiermit wird es möglich, Strukturgrenzen verschiedener Individuen zu überlagern. Es wurde die Überlagerungswahrscheinlichkeit der Pyramidenbahnen und des visuellen Cortex von 10 post-mortem Gehirnen berechnet. Weitere cytoarchtiktonische Abgrenzungen von Cortexarealen anhand der mikroskopischen Information histologischer Volumina sind geplant. Hiermit wird durch Abgrenzung weiterer Hirnstrukturen ein Referenzgehirn zur Verfügung stehen, mit dem es möglich wird, aktuelle Befunde morphologisch exakt anhand von Variabilitätskarten des menschlichen Gehirns zu lokalisieren. Die Basis von 12 3D rekonstruierten, entzerrten histologischen Volumina dient ebenfalls in der European Computerized Human Brain Database (ECHBD, Roland & Zilles, 1994) als Referenz für sämtliche Struktur- und Funktionsbeziehungen im menschlichen Gehirn.

4 Resumé

Die 3D-Rekonstruktion und die durch die histologische Aufbereitung erforderlichen Entzerrungen der histologischen Serienschnitte erfolgte mit einer Kombination der hier beschriebenen Anpassungsverfahren. Durch die Integration mikroskopischer Information aus histologischen Bildsequenzen kann die makroskopische Auflösung der MR-Tomographie um den Faktor 1000 verbessert werden, womit die Abgrenzung mikroskopisch definierter, anatomischer Areale (z.B. Faserbahnen, Pyramidenbahnen) ermöglicht wird. Darüber hinaus eröffnet es Möglichkeiten, um Struktur-Funktionsbeziehungen durch Überlagerung von PET, fMRT mit entzerrten histologischen Bildsequenzen besser untersuchen und für die Neurologie wichtige neurochemische Daten auf definierte Struktureinheiten des Cortex beziehen zu können.

5 Literaturverzeichnis

Roland, P., Zilles K. Brain atlases - a new research tool. TINS 17(4) (1994), 458-467

Schormann, T., v. Matthey, M., Dabringhaus, A., Zilles, K. Alignment of 3-D brain data sets originating from MR and histology. Bioimaging 1 (1993), 119-128 and Bioimaging 1 (1993), 185 (Erratum)

Schormann, T., Dabringhaus, A., Zilles, K. Statistics of deformations in histology and improved alignment with MRI. IEEE Transactions on Medical Imaging 14 (1995), 25-35

Schormann, T., Henn S., Zilles, K. A new approach to fast elastic alignment with application to human brains. Lecture Notes in Computer Science 1131 (1996), 437-442

Schormann, T., Dabringhaus A., Zilles K. Extension of the Principal Axes Theory for the Determination of Affine Transformations Springer Series: "Informatik-Aktuell", Springer-Verlag (1997a),384-391

Schormann, T., Zilles K. Limitations of the Principle Axes Theory IEEE Transactions on Medical Imaging 16, (1997b), 942-947

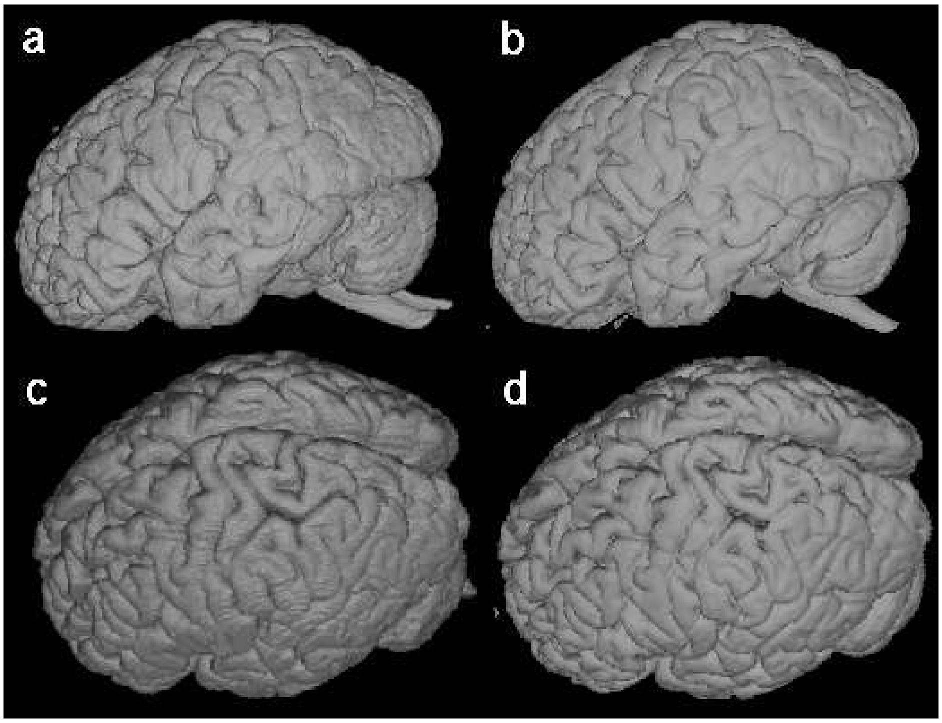

Abb. 2. Dreidimensionale Rekonstruktion des histologischen Volumens (a, c) und des korrespondierenden post-mortem MR-Volumens (b, d) in verschiedenen Ansichten. Die Abbildungen (a, c) zeigen die ortsgerechte 3D Rekonstruktion des histologischen Volumens: die Übergänge von benachbarten Schnitten verlaufen kontinuierlich (vgl. MR-Volumen (b, d)). Die Information über die exakte Lage und Ausrichtung innherhalb des post-mortem Gehirns geht durch den histologischen Aufbereitungsprozeß verloren, weil das Gehirn in ca. 5000-8000 Schnitte mit einer Schichtdicke von ca. $\sim 35\mu m$ geteilt wird.

Schormann T., Henn S., Zilles K.: Berechnung und Darstellung dreidimensionaler Strukturen. Patentschrift national 198 29 170.1 (1997c) International: Method for computing and displaying 2D- and 3D-spatial differences of structures. International Patent, PCT/EP99/04442 (1998a)

Schormann, T., Henn S., Zilles K.: Ein computergestütztes Anpassungs-System zur Integration medizinischer Bildinformation Springer Serie: "Informatik-Aktuell", Springer-Verlag (1999), 39-43

Schormann, T.: Lineare und nichtlineare Anpassungsverfahren in der digitalen Bildverarbeitung mit Anwendung zur Rekonstruktion der Abbildung von Hirnstrukturen Habilitationsschrift, Heinrich-Heine Universität Düsseldorf (1998b).