Effiziente, nicht-lineare Registrierung eines histologischen Serienschnittes durch das menschliche Gehirn

Jan Modersitzki[a)], Oliver Schmitt[b)] und Bernd Fischer[a)]

Institute für Mathematik[a)] und Anatomie[b)],
Medizinische Universität zu Lübeck, Ratzeburger Allee 160, 23538 Lübeck
Email: {modersitzki,fischer}@math.mu-luebeck.de,
schmitt@anat.mu-luebeck.de

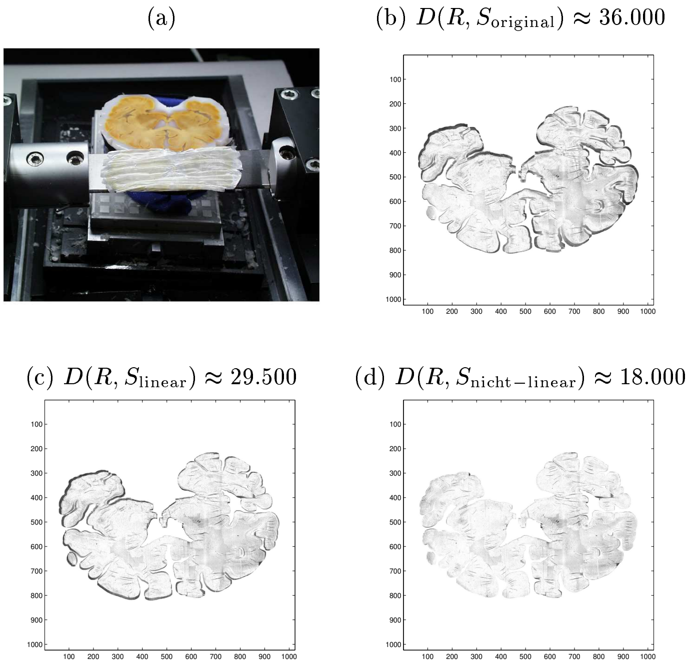
Zusammenfassung Das Ziel des *Human Neuroscanning Projects* ist die dreidimensionale Rekonstruktion der neuronalen Verteilung in einem menschlichen Gehirn auf der Basis hochaufgelöster histologischer Schnittbilder. Eine Zuordnung der aus den Schnitten abgeleiteten Daten zu ihren originären Positionen erfordert eine nicht-lineare Registrierung der Schnitte.
Wir stellen ein auf globaler Bildinformation basierendes Verfahren zur Minimierung der mittleren Grauwertdistanz vor. Die Deformation wird, um die physikalischen Eigenschaften des Gewebes zu modellieren, als im physikalischen Sinne elastisch angenommen (*elastische Deformation*). Ein auf FFT-Techniken basierendes, schnelles Verfahren zur Berechnung der Deformation und dessen parallele Umsetzung wird präsentiert.

1 Einleitung

Die nicht-lineare, dreidimensionale Registrierung von hochaufgelösten Bildfolgen stellt hohe Anforderungen an Speicher und Rechenzeit. Derartige Bildfolgen entstehen z.B. im *Human Neuroscanning Project* des Instituts für Anatomie der Medizinischen Universität zu Lübeck. Das Ziel dieses Projektes ist die dreidimensionale Rekonstruktion eines menschlichen Gehirns auf der Basis einer hochaufgelösten histologischen Schnittfolge. Die Einzelbilder können dann mittels eines speziellen Mikroskops und einer anschliessenden Bildanalyse ausgewertet werden. Problematisch ist die Einordnung der durch das Mikroskop gewonnenen Objektdaten eines Schnittes in einen dreidimensionalen Datensatz für das gesamte Gehirn. Der Schneideprozess führt zu linearen und nicht-linearen Deformationen des Schnittgewebes, die eine direkte Zuordnung der Objektdaten verbieten, vgl. Abb. 1. Um derartige Deformationen der Bilddaten zu korrigieren, wurden hochaufgelöste Flat-Bed-Scans (FBS) der Gewebeschnitte hergestellt (zur Vereinfachung der Notation wird auf eine Unterscheidung zwischen den Schnitten und deren digitaler Bilder verzichtet).

So zeigt die Abb. 1 die Differenz der willkürlich gewählten Schnitte S_{3799} und S_{3800} (b) sowie die Differenz der linear (c) und nicht-linear (d) registrierten Bilder.

Abb. 1. (a) Paraffin-Block mit eingebettetem, präpariertem Gehirn im Mikrotom sowie ein Gewebeschnitt auf der Mikrotomklinge (Frontalschnitt aus dem Bereich des mittleren Gehirns); Differenzbild und Abweichung D, vgl. (1), zweier aufeinanderfolgender Schnitte R und S: (b) nicht, (c) linear und (d) nicht-linear registriert.



Die Bilder entstammen einer Schnittserie von ca. 5.000 Bildern in einer Auflösung von bis zu 8.000×12.000 Pixel. Die in Abb. 1 verwendeten Bilddaten wurden geeignet auf eine Auflösung von 1024×1024 Pixel skaliert. Die Deformationsfelder können schliesslich mittles Interpolation auf die mikroskopisch gewonnenen Objektdaten übertragen werden. Das bei der 2D-Registrierung der in Abb. 1 gezeigten Bilder aufkommende Datenvolumen entspricht dem einer 3D-Registrierung von $128 \times 128 \times 64$ Voxel.

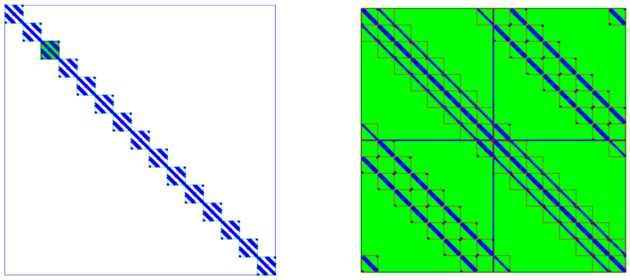
2 Methoden

Für die Registrierung wurde ein auf der Elastizität des in Paraffin eingebetteten Gewebes basierendes Modell zugrunde gelegt [1, 2]. Bei dieser auch als *Elastic-Matching* bekannten Registrierung wird ein auf Intensitätsdifferenzen basierendes Distanzmaß minimiert, welches über das elastische Potenzial der Deformation regularisiert wird [3, 4, 5, 6].

Für einen Serienschnitt mit Schnittbildern S_ν, $\nu = 1, \ldots, N$, werden folgende Modellannahmen zugrunde gelegt:

Abb. 2. (a) Nicht-null Einträge der Matrix einer diskreten Fassung von Gl. (3), jeder Diagonalblock (b) besteht aus einer 2×2 Blockmatrix mit blockzirkulanten Blöcken, die ihrerseits zirkulant sind.

(a) Blockdiagonal-Matrix (b) Diagonalblock



1. Räumlich benachbarte (monomodale) Bilder $S_\nu, S_{\nu+1}$ sind ähnlich bzgl. des intensitätsbasierten Distanzmaßes
$$D(S_\nu, S_{\nu+1}) = \frac{1}{2}\int_\Omega \Big(S_\nu(x,y) - S_{\nu+1}(x,y)\Big)^2 d(x,y) \tag{1}$$
und $\cup_{\nu=1}^{N} \mathrm{supp(S_\nu)} \subset \Omega$ kompakt.
2. Die Planarität der Schnitte bleibt bei der Deformation erhalten.
3. Die Deformation ist im physikalischen Sinne elastisch.

Unter Ausnutzung der Planarität ergibt sich das folgende Problem. Gesucht sind planare Transformationen $\phi_\nu : \mathbb{R}^2 \to \mathbb{R}^2$, $\nu = 1, \ldots, N$, mit

$$\mathcal{D}(\phi_1, \ldots, \phi_N) := \sum_{\nu=2}^{N} D(S_{\nu-1} \circ \phi_{\nu-1}, S_\nu \circ \phi_\nu) + \sum_{\nu=1}^{N} E(\phi_\nu) \xrightarrow{\phi_\nu} \min, \tag{2}$$

wobei E das elastische Potential für $\phi(x,y) = (\varphi(x,y), \psi(x,y))$ beschreibt,

$$E(\phi) = \int_\Omega \frac{\lambda}{2}(\varphi_x + \psi_y)^2 + \mu\Big(\varphi_x^2 + \psi_y^2 + \frac{1}{2}(\varphi_y + \psi_x)\Big) d(x,y),$$

vgl. [7]. Hierbei sind λ, μ die sogenannten *Lamé-Konstanten*, die die Eigenschaften des histologischen Gewebes beschreiben. Mit Hilfe der Euler-Lagrange Rechnung lässt sich das gesuchte Minimum charakterisieren und ergibt sich als Lösung der sogenannten *Navier-Lamé-Gleichung*,

$$\begin{aligned}
\mathcal{A}\phi_\nu &:= \mu\Delta\phi_\nu + (\lambda+\mu)\nabla\,\mathrm{Div}\;\phi_\nu && (3)\\
&= f_\nu(S_{\nu-1}, S_\nu, S_{\nu+1}, \phi_{\nu-1}, \phi_\nu, \phi_{\nu+1}) && (4)\\
&:= (S_{\nu-1} \circ \phi_{\nu-1} - 2S_\nu \circ \phi_\nu + S_{\nu+1} \circ \phi_{\nu+1}) \cdot \nabla S_\nu \circ \phi_\nu,
\end{aligned}$$

für $\nu = 1, \ldots, N$ (die Terme $S_0 \circ \phi_0$ bzw. $S_{N+1} \circ \phi_{N+1}$ entfallen).

Tabelle 1. Berechnungszeiten für das Lösen eines Blocksystems auf einer 16 bzw. 32 Knoten Konfiguration des PC-Clusters [11].

Bildgröße	128^2	256^2	512^2	1024^2
16 Knoten	0.12s	0.50s	2.08s	8.55s
32 Knoten	0.11s	0.31s	1.11s	4.38s

Die numerische Umsetzung des Problems erfolgt über Finite-Differenzen Approximation und führt schliesslich auf eine Fixpunktiteration für die gesuchte Deformation. Dabei muss in jedem Iterationsschritt ein lineares Gleichungssystem gelöst werden. Die Anzahl der Unbekannten ergibt sich aus der Anzahl der zu registrierenden Schnitte multipliziert mit der Bildauflösung. So beträgt die Anzahl der Unbekannten für die in Abb. 1 gezeigte 2D-Registrierung 2.097.152, für die in Abb. 3 gezeigte 3D-Registrierung 67.108.864 und für die Registrierung des originalen Datenvolumens ca. $2 \cdot 10^{12}$. Derartige Probleme lassen sich mittelfristig nicht mit Standardmethoden angehen. Die Abb. 2 zeigt exemplarisch die nicht-null Einträge einer Matrix für die Anpassung von 15 Schnittbildern von 12×8 Pixel. Die offensichtliche Blockstruktur der Matrix kann zur Reduktion in Teilprobleme ausgenutzt werden. Weiter können auch die Teilprobleme unter Ausnutzung von FFT-Techniken effizient gelöst werden [8].

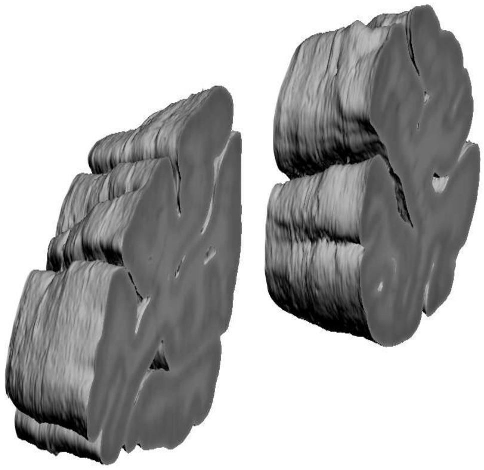
Die Parallelisierung der Blocksysteme kann z.B. mit einem Block-Jacobi-Verfahren realisiert werden [9]. Unter Beachtung einer speziellen Kommunikationsstruktur konnten darüberhinaus auch die verwendeten FFT's parallelisiert werden [10]. Der typische Engpass einer parallelen FFT, die sogenannte *all-to-all* Kommunikation, wurde umgangen. Die Parallelisierung erfolgte auf einem PC-Cluster [11, 10] (48 Knoten, 96 Prozessoren, insgesamt 32 GFLOPS, 6 GByte Hauptspeicher, Myrinet/fast Ethernet interface; pro Knoten: 2×333 MHz PII, 128 MB RAM).

3 Ergebnisse

Die Abb. 1 zeigt exemplarisch das Ergebnis einer 2D-Registrierung. Die Rechnung erfolgte unter MATLAB 5.3 auf einer SGI OCTANE (175 MHz, MIPS R10000, 128 MB RAM unter IRIX 6.5) und benötigte ca. 60 sec für die lineare und ca. 160 sec für die nicht-lineare Registrierung. Durch Registrierung konnte die Bilddifferenz um ca. 50% (linear um ca. 18%) reduziert werden. Die Berechnungszeiten für das Lösen der linearen Gleichungssysteme auf dem PC-Cluster [11] sind in Tabelle 1 angegeben. Die Berechnungszeit ist in etwa proportional zur Bildgröße. Unterschiede zwischen den zwei betrachteten Konfigurationen werden erst ab einer Bildgröße von 256^2 Pixel deutlich, ab einer Bildgröße von 512^2 Pixel kann ein linearer und damit nahezu optimaler Speedup vermutet werden [10].

Schliesslich zeigt die Abb. 3 die Visualisierung einer 3D Rekonstruktion eines Teils des menschlichen Gehirns. Sie wurde ebenfalls auf einer SGI OCTANE

Abb. 3. Visualisierung einer 3D-Registrierung des Hinterhauptlappens eines menschlichen Gehirns (Ansicht der beiden Hemisphären von hinten), Schnitte $S_{100}, \ldots, S_{199}$ a 512×512 Pixel.



durchgeführt. Diese Darstellung zeigt ein aus morphologischer Sicht konsistentes Ergebnis, in dem strukturelle Details bei einer effizienten Registrierungsstrategie erhalten blieben.

Literatur

1. Broit C: *Optimal Registration of Deformed Images.* PhD thesis, Computer and Information Science, University of Pensylvania, 1981.
2. Bajcsy R, Kovačič S: Toward an individualized brain atlas elastic matching. Technical Report MS-CIS-86-71 Grasp Lap 76, Dept. of Computer and Information Science, Moore School, University of Philadelphia, 1986.
3. Amit Y: A nonlinear variational problem for image matching. *SIAM J. Sci. Comput.*, 15(1):207–224, 1994.
4. Bro-Nielsen M: *Medical Image Registration and Surgery Simulation.* PhD thesis, IMM, Technical University of Denmark, 1996.
5. Christensen GE: *Deformable Shape Models for Anatomy.* PhD thesis, Sever Institute of Technology, Washington University, 1994.
6. Christensen GE, Rabbitt RD, Miller MI: 3D brain mapping using a deformable neuroanatomy. *Physics in Medicine and Biology*, 39:609–618, 1994.
7. Budó A: *Theoretische Mechanik.* VEB, Berlin, 10 Aufl., 1980.
8. Fischer B, Modersitzki J: Fast inversion of matrices arising in image processing. *Numerical Algorithms*, 22:1–11, 1999.
9. Ortega JM, Rheinbold WC: *Iterative Solution of nonlinear equations in several variables.* Academic Press, 1970.
10. Böhme M, Hagenau R, Modersitzki J, Siebert B: Non-linear image registration on PC-clusters using parallel FFT techniques. In Vorbereitung, 2001.
11. Störtebeker cluster project: `http://www.iti.mu-luebeck.de/cluster`, 1998.