

# Evaluierung von Registrierungsstrategien zur multimodalen 3D-Rekonstruktion von Rattenhirnschnitten

Christoph Palm, Andrea Vieten, Dagmar Bauer und Uwe Pietrzyk

Institut für Medizin, Forschungszentrum Jülich GmbH, 52425 Jülich  
Email: ch.palm@fz-juelich.de

**Zusammenfassung.** In dieser Arbeit werden drei Strategien zur 3D Stapelung von multimodalen Schnittbildern vorgestellt. Die Strategien werden experimentell anhand von Dualtracer-Autoradiographien evaluiert. Dazu werden neue Maße zur Beschreibung der Konsistenz innerhalb einer Modalität und der Konsistenz der Modalitäten untereinander entwickelt, die auf bekannten Registrierungsmetriken basieren. Gerade bezüglich der Konsistenz der Modalitäten untereinander zeigen zwei Strategien die besten Resultate: (1) abwechselnde multimodale Registrierung (2) monomodale Rekonstruktion einer Modalität und multimodale 2D Registrierung der zweiten Modalität.

## 1 Einleitung

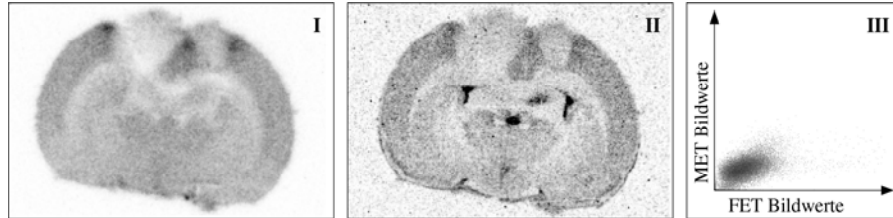
In der Neurologie werden häufig bildgebende Verfahren wie MRT und PET eingesetzt, die ein kohärentes 3D-Hirnmodell liefern. Allerdings weisen die Verfahren eine geringe Ortsauflösung auf. Daher werden bei Tierexperimenten hochauflösende *ex vivo* Techniken wie Autoradiographie und Histologie von 2D Hirnschnitten verwendet. Der Bezug der Einzelschnitte zueinander geht dabei verloren, da jede Schicht praktisch separat ausgemessen wird. Der Vergleich mit originären 3D Verfahren erfordert daher die nachgelagerte Registrierung der Schnittserien zu einem 3D Datensatz.

Speziell in der neurologischen Tumorforschung wird durch gleichzeitige Beobachtung verschiedener Eigenschaften wie Rezeptordichte oder pH-Wert die Wirkungsweise eines Tumors auf molekularer Ebene untersucht. Jede dieser Eigenschaften kann durch ein anderes bildgebendes Verfahren visualisiert werden. Allerdings ist für jeden Hirnschnitt nur genau ein Verfahren anwendbar. Deshalb werden unter der Annahme geringer morphologischer Veränderungen benachbarte Schnitte verschieden aufgenommen. Bei der Zusammensetzung dieser multimodalen Schnittserien ergibt sich damit das besondere Problem der konsistenten Rekonstruktion eines multimodalen 3D Modells.

## 2 Stand der Forschung

Die Registrierung eines monomodalen Rattenhirn-Schnittbildstapels, sei es Histologie oder Autoradiographie, wird mangels eindeutiger Landmarken meist

**Abb. 1.** Beispiel eines Schnittbildes mit FET (I) und MET Anreicherung (II). Das gemeinsame Histogramm (III) nach Registrierung zeigt genau ein Cluster.



intensitätsbasiert gelöst. Als Metriken kommen dabei die normalisierte Korrelation [1] oder Mutual Information in Frage. Einige Verfahren beschränken sich auf eine rigide Registrierung, andere setzen nicht-rigide Techniken ein [2].

Es finden sich nur wenige Ansätze zum speziellen Problem der multimodalen Stapelregistrierung. In [3] wird genau ein Verfahren zur multimodalen Schnittbildregistrierung angewendet ohne die Qualität zu untersuchen.

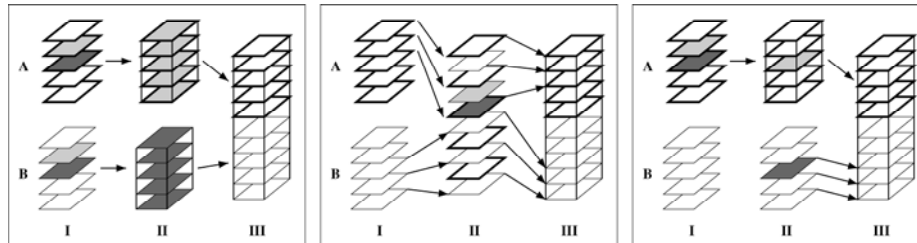
In diesem Beitrag werden erstmals verschiedene Strategien zur Registrierung von multimodalen Schnittbildserien vorgestellt. Für eine nicht-rigide Registrierung fehlt eine anatomische Referenz, so dass wir uns hier auf rigide Registrierungstechniken beschränken. Zur Erzeugung eines *Quasi*-Goldstandards zur rigiden Registrierung wird die spezielle Aufnahmetechnik der Dual-Tracer-Autoradiographie (Abschn. 3) genutzt. Damit lassen sich intermodale und intramodale Konsistenzmaße definieren (Abschn. 3), um die Strategien quantitativ zu vergleichen (Abschn. 5).

### 3 Qualitätsmaße

Die Registrierungsgenauigkeit kann bei multimodalen Bildern wegen der unterschiedlichen Signale nicht in Form von Differenzbildern gemessen werden. Statt dessen werden segmentierte Regionen oder deren Konturen verglichen. Ein solches Verfahren ist auf Schnittserien nicht ohne Weiteres übertragbar, weil Differenzen neben der möglichen Registrierungsungenauigkeit eine weitere Ursache in morphologischen Unterschieden von Schnitt zu Schnitt haben können.

**Dual-Tracer-Autoradiographie:** Um morphologische Unterschiede ausschließen zu können, wurde für diese Studie die Technik der Dual-Tracer-Autoradiographie eingesetzt, bei der zwei unterschiedliche Tracer FET (O-2-[ $^{18}\text{F}$ ]fluoroethyl-L-tyrosin) und MET (L-methyl- $^3\text{H}$ -methionin) gleichzeitig injiziert werden. Die unterschiedliche Halbwertszeit beider Isotope (110 Minuten bzw. 12,3 Jahre) und die Möglichkeit der Abschirmung des Tritiums [ $^3\text{H}$ ], erlauben die Autoradiographie des FET (Abb. 1, I) sofort und des MET (Abb. 1, II) nach Abklingen des  $^{18}\text{F}$ . Damit liegen multimodale autoradiographische Daten bei *identischen* Hirnschnitten vor. Obwohl beide Modalitäten unterschiedliches Rauschverhalten aufweisen, ergibt sich im gemeinsamen Histogramm ein Cluster (Abb. 1, III).

**Abb. 2.** Strategien zur Registrierung zweier Modalitäten *A* und *B*: MOP (links), SOP (Mitte), und MOSOP (rechts). Die Schnitte in hellgrau markieren die Referenzbilder, die dunkelgrau markierten Schichten die auszurichtenden Bilder. Theoretisch führen alle drei Strategien zu einem konsistenten 3D Modell (III).



**Intramodale- und Intermodale Konsistenz:** Zur Beurteilung der Registrierungsqualität unterscheiden wir die intramodale Konsistenz sowie die intermodale Konsistenz. Als Maß für die Genauigkeit einer 2D Registrierung zweier Schnitte wird als regionenbasierter Ansatz das Überlappungsgebiet (UG) der Schnittsegmente definiert.

Bei der intramodalen Konsistenz wird nach der Registrierung jeweils ein monomodaler Schnittbildstapel angenommen, d.h. nur die Schnitte einer Modalität werden zu einem 3D Modell zusammengefügt. Dabei werden benachbarte Schnitte miteinander verglichen, obwohl sie morphologisch Unterschiede aufweisen. Folglich hilft hier die Technik der Dual-Tracer-Autoradiographie nicht weiter. Die Ergebnisse sind entsprechend vorsichtig zu interpretieren. Als Maß für die Registrierungsqualität des Gesamtstapels wird der Median aller paarweiser Einzelergebnisse verwendet.

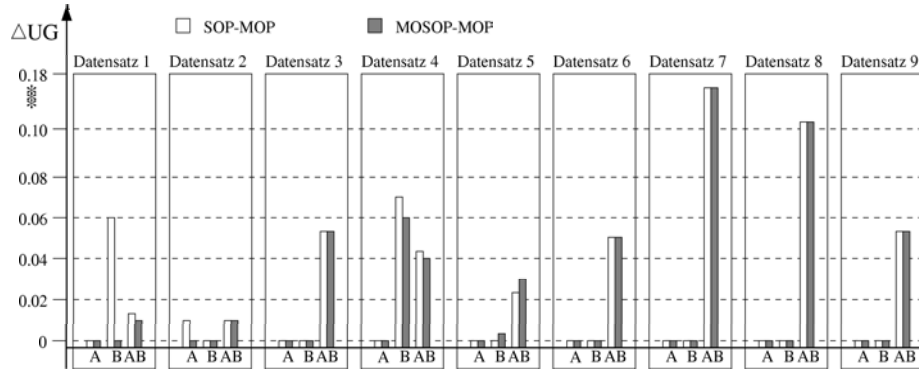
Bei der intermodalen Konsistenz werden zwei monomodale Stapel miteinander verglichen. Dieser Vergleich bezieht sich auf gleiche Schnitte unterschiedlicher Modalität. Durch Anwendung der Dual-Tracer-Autoradiographie handelt es sich damit sogar um absolut identische Schnitte, was eine exakte Quantisierung der Registrierungsgenauigkeit zulässt. Auch hier wird als Maß für die Gesamtstapel der Median der Einzelergebnisse genutzt.

## 4 Strategien zur multimodalen Stapel-Registrierung

Drei Strategien zur Registrierung der multimodalen Schnittbildstapel werden hier vorgestellt und verglichen: MOP, SOP und MOSOP.

- **MOP** (Modality-Preferred): Zuerst werden beide Stapel monomodale mit einer Reihe von 2D Registrierungen rekonstruiert. Erst dann erfolgt die multimodale Registrierung der 3D Stapel (Abb. 2, links). Mit dieser Strategie wird die Konsistenz der monomodalen Stapel optimiert.
- **SOP** (Sliceorder-Preferred): Beide Modalitäten werden gemäß der Schnittrihenfolge gemischt. Durch eine Reihe von 2D Registrierungen werden jeweils die morphologisch ähnlichsten Schnitte unabhängig von der Aufnah-

**Abb. 3.** Vergleich der Ergebnisse verschiedener Strategien zur multimodalen Schnittbildstapelung. Dargestellt sind jeweils die Differenzen zwischen MOP und SOP (weiß) sowie zwischen MOP und MOSOP (grau) für neun Datensätze.



memodalität überlagert. Durch die wechselnde Aufnahmetechnik sind alle Registrierungen multimodal (Abb. 2, Mitte).

- **MOSOP** (Modality-and-Sliceorder-Preferred): Wie bei MOP wird zunächst ein monomodaler Stapel gebildet. Die Schnitte der zweiten Modalität werden dann multimodal in 2D mit den korrespondierenden Schnitten der bereits registrierten ersten Modalität überlagert (Abb. 2, rechts).

## 5 Ergebnisse

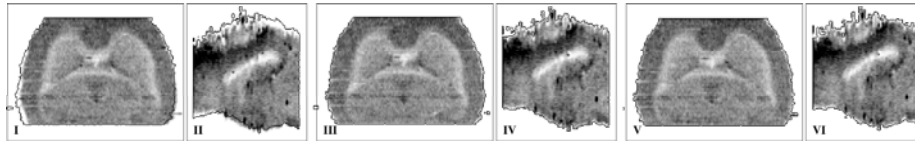
Zur Evaluation wurden neun Datensätze mit Hilfe der Strategien MOP, SOP und MOSOP rigid registriert. Im Rahmen der Einzelregistrierungen wurde die normalisierte Korrelation über ein Gradientenabstiegsverfahren optimiert. Für die resultierenden Stapel wurde die intramodale- sowie die intermodale Konsistenz berechnet. Jeder Datensatz besteht aus ca. 60 Schnitten, die jeweils mit zwei Modalitäten *A* und *B* nach der Technik der Dual-Tracer-Autoradiographie aufgenommen wurden.

Die Darstellung der Ergebnisse erfolgt als Differenzen von SOP und MOSOP gegenüber MOP als Referenzstrategie. Die Graphik in Abbildung 3 zeigt die Differenzen für alle neun Datensätze mit der intramodalen Konsistenz für Modalität *A*, der intramodalen Konsistenz für Modalität *B* und der intermodalen Konsistenz für *AB*. Hohe Werte bedeuten eine große Verbesserung der Konsistenz von SOP bzw. MOSOP gegenüber MOP.

Die intramodale Konsistenz von MOP wurde durch SOP in zwei Fällen und durch MOSOP in einem Fall deutlich verbessert. Dabei ist zu beachten, dass sich durch die Definition der Strategien automatisch eine identische intramodale Konsistenz für *A* bei MOP und MOSOP ergibt (Abb. 3, graue *A*-Balken).

Bezüglich der intermodalen Konsistenz zeigt sich eine Verbesserung der MOP Basislinie für alle neun Datensätze. Dabei verhalten sich SOP und MOSOP

**Abb. 4.** Horizontale und sagitale Sicht auf einen monomodalen 3D Stapel nach Registrierung mit MOP (I+II), SOP (III+IV) and MOSOP (V+VI). Die andere Modalität ist durch die überlagerte Kontur angedeutet.



nahezu identisch. Beispielhaft wird der Unterschied zwischen den Ergebnissen der einzelnen Strategien in Abbildung 4 deutlich. Dabei werden zwei Schichten durch den rekonstruierten 3D FET Stapel in jeweils orthogonaler Richtung zum Originalschnitt mit überlagerter Kontur des MET Stapels gezeigt. Bei guter intermodaler Konsistenz passt die überlagerte Kontur gut. Die intramodale Konsistenz ist dann gut, wenn die inneren Strukturen gut sichtbar sind. Eine glatte Außenkontur z.B. in der sagitalen Sicht hat dagegen keine Bedeutung, da es im Randbereich häufig zu Artefakten aufgrund der Schnitttechnik kommt.

## 6 Zusammenfassung und Diskussion

Durch die Dual-Tracer-Autoradiographie konnte erstmals ein *Quasi-Goldstandard* zur Beurteilung der Registrierungsqualität von multimodalen Schnittbildstapeln präsentiert werden. Damit wird eine quantitative Messung der intramodalen Konsistenz und der intermodalen Konsistenz möglich. Weiterhin wurden erstmals systematisch drei Strategien zur Registrierung von multimodalen Schnittbildstapeln vorgestellt. Es zeigte sich, dass generell die Strategien SOP und MOSOP vergleichbar, aber jeweils deutlich der Strategie MOP überlegen sind.

Angesichts der als schwieriger geltenden multimodalen Registrierung war die Vergleichbarkeit der Ergebnisse von SOP und MOSOP nicht zu erwarten. Insbesondere Registrierungsfehler werden bei SOP über beide Stapel propagiert, während sie sich bei MOSOP eher lokal auswirken. Offenbar ist aber beim vorliegenden Bildmaterial die Registrierungsqualität so hoch, dass diese systematischen Unterschiede keine Bedeutung haben.

## Literaturverzeichnis

1. Nikou C, Heitz F, Nehlig A, Namer IJ, Armspach N. A robust statistics-based global energy function for the alignment of serially acquired autoradiographic sections. *Journal Neuroscience Methods* 2003;124:93–102.
2. Wirtz S, Fischer B, Modersitzki J, Schmitt O. Super-fast elastic registration of histologic images of a whole rat brain for three-dimensional reconstruction. *SPIE Medical Imaging* 2004;5370:328–334.
3. Goldszal AF, Tretiak OJ, Liu DD, Hand PJ. Multimodality multidimensional image analysis of cortical and subcortical plasticity in the rat brain. *Annals Biomedical Engineering* 1996;24:430–439.