

INAUGURAL - DISSERTATION

zur

Erlangung der Doktorwürde

der

Naturwissenschaftlich - Mathematischen

Gesamtfakultät

der Ruprecht-Karls-Universität

Heidelberg

vorgelegt von

Daniel Dieter Glodeck

geboren in Lich

Tag der mündlichen Prüfung: 21.11.2018

Entwicklung von Regularisierungsverfahren und
zusammengesetzten Ähnlichkeitsmaßen
für die multimodale Bildregistrierung in der
medizinischen Physik

Gutachter: Prof. Dr. Jürgen Hesser
PD. Dr. Christoph Garbe

Entwicklung von Regularisierungsverfahren und zusammengesetzten Ähnlichkeitsmaßen für die multimodale Bildregistrierung in der medizinischen Physik

Ziel dieser Arbeit ist die Untersuchung und Weiterentwicklung von Ähnlichkeitsmaßen zur Registrierung von multimodalen medizinischen Bilddaten wie sie zum Beispiel in der Planung und Diagnose von klinischen Eingriffen zum Einsatz kommen.

Hierbei wird zunächst eine Methode mit einem anisotropen Regularisierungsterm zur elastischen Registrierung von EPI-Daten vorgestellt, der speziell für das zu Grunde liegende Problem entwickelt wurde und dadurch genauere Registrierungsergebnisse ermöglicht.

Außerdem werden anhand von rigiden Problemstellungen zwei Konzepte zur Registrierung entwickelt, bei denen zwei Maße zur Messung der Ähnlichkeit kombiniert werden. Durch die vorgestellte Linearkombination zweier Maße, die auf verschiedenen Bildmerkmalen beruhen, wird ein Ähnlichkeitsmaß erzeugt, das vielseitiger einsetzbar ist als die einzelnen Maße. Durch das in dieser Arbeit entwickelte Konzept einer Homotopie von Ähnlichkeitsmaßen, bei dem die Maße durch eine dynamische Gewichtungsfunktion verknüpft werden, lassen sich dagegen die Stärken zweier Maße kombinieren, die diese in unterschiedlichen Phasen der Optimierung aufweisen. Im hier präsentierten Fall kann somit eine kürzere Laufzeit und eine erhöhte Robustheit gegenüber Fehlregistrierungen bei gleicher Genauigkeit erzielt werden.

Für die Evaluation der elastischen Registrierungsmethoden wird in dieser Arbeit zusätzlich ein neues Maß entwickelt und diskutiert, das durch eine automatische und damit objektive Auswertung der Registrierungsergebnisse einen Vergleich der Ergebnisse verschiedener Methoden ermöglicht.

Development of regularization methods and composite similarity measures for multimodal image registration in medical physics

The aim of this thesis is to investigate and further develop similarity measures for the registration of multimodal medical image data as used in the planning and diagnosis of clinical surgeries, for example.

First a method with an anisotropic regularization term for the elastic registration of EPI data is presented which was developed especially for the underlying problem and thus enables more accurate registration results.

Besides, on the basis of rigid problems two concepts for registration are developed which combine two similarity measures. Through the presented linear combination of two similarity measures which are based on different image features, a similarity measure is generated, which is more versatile than the individual measures. The second concept is a homotopy of similarity measures, which links the measures by a dynamic weighting function. This allows to combine the strengths of two measures which they have in different phases of the optimization. In the case presented, a shorter runtime and an increased robustness against false registrations can be achieved with the same accuracy.

For the evaluation of the elastic registration methods a new measure is developed and discussed in this work, which enables a comparison of various registration results by the use of an automatic and thus objective evaluation of the results.

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	1
1.1. Gliederung der Arbeit	4
1.2. Eigene Publikationen	5
2. Grundlagen	7
2.1. Medizinische Bildregistrierung	7
2.2. Bildtransformationen	10
2.2.1. Rigide Transformation	10
2.2.2. Affine Transformation	11
2.2.3. Elastische Transformation	11
2.3. Ähnlichkeitsmaße	13
2.3.1. Merkmalbasierte Messung der Ähnlichkeit	14
2.3.2. Intensitätsbasierte Messung der Ähnlichkeit	15
2.4. Verwendete Optimierungsverfahren	20
2.5. Interpolationsverfahren	21
2.6. Bildgebungsverfahren	22
2.6.1. MRT-Bildgebung	23
2.6.2. Artefakte in MR-Bildern	26
2.6.3. Physikalisches Modell der Deformation von EPI-Daten	27
2.6.4. CT-Bildgebung	28
3. Stand der Technik	29
4. Verwendete Daten	37
4.1. Datensätze zum Test der Methode der elastischen Registrierung mit Intensitätskorrektur	37
4.1.1. SPM-Phantom-Daten	37
4.1.2. SPM-Subjekt-Daten	38
4.1.3. BrainSuite-Trainingsdaten	38
4.2. Datensätze zum Test von rigiden Registrierungsansätzen	38
5. Evaluationsmethoden	41
5.1. Outer Structure Shape Methode	42
5.1.1. Bild-Vorverarbeitung und Extraktion der äußeren Kontur	43
5.1.2. Unterteilung und Diskretisierung der äußeren Kontur	44

5.1.3.	Abstandsberechnung	45
5.1.4.	Analyse der Abhängigkeit der Methode von der Anzahl der Segmente	45
5.2.	Vergleich von rigiden Transformationen	46
6.	Elastische multimodale Bildregistrierung mit einem anisotropen Re- regularisierungsterm	47
6.1.	Stand der Technik	48
6.2.	Methode	49
6.2.1.	Konstruktion des gemeinsamen Histogramms	50
6.2.2.	Technik für eine mehrstufige Optimierung	51
6.2.3.	Definition des Regularisierungsterms	52
6.3.	Ergebnisse	54
6.3.1.	Untersuchung der Eigenschaften der Registrierungsmethode	54
6.3.2.	Evaluation der Registrierungsergebnisse	58
6.4.	Diskussion	64
7.	Multimodale Bildregistrierung mit einer Linearkombination von Ähn- lichkeitsmaßen	67
7.1.	Stand der Technik	68
7.2.	Methode	69
7.2.1.	Generierung der simulierten Daten	69
7.2.2.	Definition des Ähnlichkeitsmaßes	69
7.3.	Ergebnisse	71
7.4.	Diskussion	72
8.	Multimodale Bildregistrierung mit einer Homotopie von Ähnlich- keitsmaßen	75
8.1.	Stand der Technik	75
8.2.	Einführung des Begriffs der Homotopie	77
8.3.	Methode	78
8.3.1.	Verwendete Ähnlichkeitsmaße	79
8.3.2.	Konstruktion der Gewichtungsfunktion	79
8.3.3.	Normalisierung der Terme der Kostenfunktion	82
8.3.4.	Datenvorverarbeitung und Optimierung	83
8.3.5.	Definition und Detektion der Landmarken	83
8.4.	Ergebnisse	85
8.4.1.	Ergebnisse der landmarkenbasierten Registrierung	85
8.4.2.	Evaluation der hier entwickelten Registrierungsmethode	85
8.4.3.	Vergleich der eigenen Ergebnisse mit Ergebnissen aus der Li- teratur	92
8.5.	Diskussion	93

9. Zusammenfassung und Ausblick	99
A. Abbildungsverzeichnis	103
B. Tabellenverzeichnis	107
C. Literaturverzeichnis	109

Liste an Abkürzungen

BFGS	Broyden-Fletcher-Goldfarb-Shanno-Algorithmus
CC	Correlation Coefficient
CT	Computer-Tomographie
DFP	Davidon-Fletcher-Powell-Algorithmus
ECC	Entropy Correlation Coefficient
EPI	Echo Planar Bildgebung (Echo Planar Imaging)
FOV	Field of View
ICP	Iterative Closest Point
ITK	Insight Segmentation and Registration Toolkit
LBFGS	Limited Memory Broyden-Fletcher-Goldfarb-Shanno-Methode
MI	Mutual Information
MR	Magnet-Resonanz
MRF	Markov Random Fields
MRT/MRI	Magnet-Resonanz-Tomographie / Magnetic Resonance Imaging
MSD	Mean Squared Difference
NCC	Normalized Cross-Correlation
NMI	Normalized Mutual Information
OSS	Outer Structure Shape
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
RIRE	Retrospective Image Registration Evaluation Project
RMS	Root Mean Square Metrik
SAD	Summe der Absoluten Abweichungen (Sum of Absolute Differences)
SCD	Standardisierte Konturdistanz
SPM	Statistical Parametric Mapping
SSD	Summe der quadratischen Abweichungen (Sum of Squared Differences)
TE	Echozeit
TR	Repetitionszeit
VOI	Betrachtetes Volumen (Volume of Interest)

1. Einleitung

Medizinische Bildregistrierung ist in den vergangenen Jahrzehnten zu einem elementaren Bestandteil des klinischen Alltags geworden, sei es in der Diagnostik oder in der Planung chirurgischer Eingriffe. Unterschiedliche Bildgebungssysteme wie CT oder MRT und die Vielzahl an Aufnahmesequenzen ermöglichen eine Kombination der Informationen aus verschiedenen Bildgebungsverfahren. Eine solche Kombination verschiedener Aufnahmen erfordert jedoch immer zunächst eine Korrelation der Aufnahmen, um zugehörige Informationen in den Bildern an gleicher Stelle anzeigen zu können. Die Ermittlung der Parameter von Transformationen, die die Informationen eines Bildes denen eines zweiten zuordnen, heißt Bildregistrierung. In dieser Arbeit wird das Thema Bildregistrierung im Kontext von medizinischen Bilddaten behandelt.

Ein Beispiel für eine Anwendung im klinischen Alltag ist der Vergleich mehrerer Aufnahmen des gleichen Objekts, die zu verschiedenen Zeitpunkten aufgenommen wurden. Bewegungen des Patienten zwischen den Aufnahmen führen zu unterschiedlichen Positionen der zueinander gehörigen Informationen in den Bilddaten. Bilddaten, die mit dem gleichen Aufnahmesystem generiert wurden, werden monomodal genannt. Ein anderes Beispiel ist die Kombination von Aufnahmen aus verschiedenen Bildgebungssystemen in den Bereichen der Diagnostik und Planung. Solche Bilddaten werden auch multimodal genannt. Ein Grund für die Nutzung multimodaler Bilddaten ist, dass unterschiedliche Bildgebungssysteme unterschiedliche Informationen in den Bildern hervorheben. Da jedoch die Aufnahmen in der Regel nicht gleichzeitig gemacht werden, müssen auch hier die Informationen in den Bilddaten zunächst korreliert werden. Eine solche Kombination von Aufnahmen wird zum Beispiel im Bereich der Planung von chirurgischen Eingriffen eingesetzt. Ein anderer Fall für die Registrierung von Bilddaten ist die Zuordnung von Röntgenbildern aus unterschiedlichen Perspektiven wie sie bei zahnärztlichen Untersuchungen erfolgt. Die im klinischen Bereich am häufigsten vorkommenden Bildgebungen sind Computer-Tomographie (CT), Magnet-Resonanz-Tomographie (MRT), Positronen-Emissions-Tomographie (PET) und Röntgenaufnahmen.

Nur in dem sehr speziellen Fall, dass die Koordinatensysteme zweier Aufnahmesysteme bei der Messung genau kalibriert sind, kann durch eine einfache Koordinatenumrechnung ein Bild in das System des anderen Bildes überführt werden. In der Regel ist jedoch eine direkte Umrechnung nicht möglich, sondern die Parameter, die

die Transformation zwischen zwei Datensätzen beschreiben, müssen durch ein Optimierungsverfahren ermittelt werden. Bildregistrierung ist daher das inverse Problem der Transformation eines Bildes mit gegebenen Parametern.

Ein solches inverses Problem wird in der Regel durch die Optimierung einer Kostenfunktion gelöst, die das Problem beschreibt. Dabei definiert die Kostenfunktion die Ähnlichkeit zweier Datensätze. Forschungspunkte im Bereich Bildregistrierung sind daher zum einen die Definition geeigneter Kostenfunktionen sowie Verbesserungen der Optimierungsstrategien. Das Ziel hierbei ist einerseits, die Genauigkeit bestehender Methoden zu verbessern, und andererseits insbesondere im medizinischen Bereich, die Methoden zu beschleunigen.

Ein wichtiges Kriterium bei der Konzeption des Registrierungsalgorithmus ist das betrachtete Objekt. Kann man den Schädel eines Menschen in der Regel gut als starres Objekt beschreiben, so ist das bei Organen im Brustkorb aufgrund der Atmung nicht gegeben. Die Möglichkeiten des betrachteten Objekts, seine Geometrie zu verändern, haben einen Einfluss auf die Komplexität der Transformation, die die Bewegung zwischen den Bildern modelliert. Mehr Freiheitsgrade in der Bewegung führen zu mehr Parametern, die die Transformation beschreiben und im Rahmen der Registrierung ermittelt werden müssen, und erhöhen somit die Dimension des Parameterraums, der bei der Suche nach der optimalen Lösung betrachtet werden muss.

Für objektive, schnelle Methoden ist eine automatische Registrierung mit möglichst geringer Nutzerinteraktion wünschenswert. In der Regel wird diese jedoch im klinischen Bereich anschließend von einem geschulten Experten auch visuell kontrolliert. Diese visuelle Kontrolle zeigt eine weitere Problematik der Registrierung als inverses Problem. Da die durch die Registrierung generierten Parameter für die Transformation durch eine Optimierung ermittelt werden, kann nicht garantiert werden, dass es sich dabei tatsächlich um die Parameter handelt, die die Eingangsdaten ideal einander zuordnen. Insbesondere bei komplexen Systemen ist es sogar eher unwahrscheinlich, dass die bestmöglichen Parameter ermittelt werden. Die Ergebnisse der Registrierung haben somit in der Regel einen Fehler, der bei der Interpretation der Ergebnisse berücksichtigt werden muss. Die Ermittlung eines Maßes für diesen Fehler ist je nach zu Grunde liegender Problemstellung mehr oder weniger komplex.

Der Fokus dieser Arbeit liegt auf der Untersuchung und Weiterentwicklung von Kostenfunktionen für die medizinische Bildregistrierung multimodaler Daten. Da anhand der Kostenfunktion die Parameter ermittelt werden, die die Transformation zwischen den Bilddaten beschreiben, ist diese für die Bildregistrierung von entscheidender Bedeutung. Kriterien bei der Beurteilung der neu entwickelten Kostenfunktionen im Vergleich zum bisherigen Stand der Technik sind die generelle Eignung der Funktionen, die Daten zu registrieren, die Genauigkeit der Registrierung sowie deren Laufzeit.

Die in dieser Arbeit entwickelten Algorithmen werden anhand von multimodalen Aufnahmen des Kopfes getestet. Registrierungen von Kopfdaten werden in der Regel mit Hilfe von rigiden oder affinen Transformationen durchgeführt, da hier nicht von einer Deformation des Gewebes auszugehen ist, wie es zum Beispiel im Brustraum aufgrund von Atmung der Fall ist. Eine Ausnahme hiervon stellt der in Kapitel 6 vorgestellte Fall dar. Die hier auftretenden Deformationen basieren auf der Bildgebungsmethode und sind in der Literatur bereits durch ein physikalisches Modell beschrieben worden. Der Schwerpunkt dieses Kapitels liegt auf der Entwicklung eines anisotropen Regularisierungsterms für die Kostenfunktion, der an die Problemstellung angepasst ist. Ein Regularisierungsterm wird in Verbindung mit einem Ähnlichkeitsmaß in einer Kostenfunktion verwendet, um bestimmte Lösungen im Parameterraum gegenüber anderen zu bevorzugen und so den Optimierer in bestimmte Richtungen zu lenken. Ein Beispiel hierfür ist die Forderung, dass bei einem Transformationsfeld, bei dem jeder Gitterpunkt den Transformationsparameter an der zugehörigen Position im Bild definiert, der Gradient in diesem Transformationsfeld möglichst gering sein soll.

In den darauf folgenden Kapiteln wird anhand von klassischen Problemstellungen zur Registrierung multimodaler Kopfdaten, wie sie zum Beispiel in der Strahlentherapie vorliegen, der Schwerpunkt auf das Ähnlichkeitsmaß gelegt. Hierbei werden mehrere Ähnlichkeitsmaße kombiniert, um eine Funktion zu erhalten, deren Eigenschaften in Bezug auf die Registrierung besser sind als die der einzelnen Terme.

Diese Kombination erfolgt zum einen durch eine Linearkombination zweier Ähnlichkeitsmaße mit einer konstanten Gewichtung der Terme. Dadurch können zwei Maße gleichzeitig bei der Optimierung berücksichtigt und deren Einfluss anhand der Gewichtung festgelegt werden. Zum anderen wird das Konzept einer Homotopie von Ähnlichkeitsmaßen präsentiert, bei dem zwei Ähnlichkeitsmaße in einer Kostenfunktion durch eine dynamische Gewichtung kombiniert werden, die einen kontinuierlichen Übergang von dem einen Ähnlichkeitsmaß zum anderen Maß im Verlauf der Optimierung ermöglicht. Dadurch lassen sich die Stärken ausnutzen, die die einzelnen Maße in unterschiedlichen Phasen der Optimierung haben.

Neben der Entwicklung der Algorithmen zur Registrierung der Bilddaten sind im Rahmen dieser Arbeit auch zwei Verfahren zur Evaluation von Registrierungsergebnissen entwickelt worden, die bei der Auswertung der Methoden genutzt wurden. Der eine Algorithmus wurde für die Evaluation der Ergebnisse der deformierbaren Registrierung in Kapitel 6 verwendet, der andere Algorithmus für die Evaluation der Ergebnisse in Kapitel 7.

1.1. Gliederung der Arbeit

Die Arbeit gliedert sich in folgende Abschnitte. In Kapitel 2 werden die Grundlagen der medizinischen Bildregistrierung vorgestellt. Zusätzlich werden die medizinischen Bildgebungsverfahren beschrieben, die für diese Arbeit von Bedeutung sind. Im Anschluss wird in Kapitel 3 der für diese Arbeit relevante Stand der Technik vorgestellt. Die in dieser Arbeit verwendeten Daten werden in Kapitel 4 beschrieben.

In Kapitel 5 werden die im Rahmen dieser Arbeit entwickelten Verfahren zur Evaluation der Genauigkeit der Registrierungsverfahren präsentiert. Dazu gehört die Methode Outer Structure Shape (OSS), ein Verfahren zur Evaluation der Ergebnisse einer elastischen Registrierung, sowie ein Maß für den Fehler einer rigiden Registrierung bei gegebenen idealen Parametern. Die OSS-Methode wird im Folgenden für die Evaluation der Ergebnisse von elastischen Registrierungen in Kapitel 6 verwendet.

Die im Rahmen dieser Arbeit entwickelten Registrierungsalgorithmen werden in den Kapiteln 6-8 präsentiert. In Kapitel 6 wird ein Algorithmus für eine elastische Registrierung mit einer anisotropen Regularisierung vorgestellt und die generierten Ergebnisse werden mit den Ergebnissen von bestehenden Softwareprodukten verglichen. Die Besonderheit liegt hierbei in den verwendeten Bilddaten, die neben einer speziellen geometrischen Verzerrung auch eine Verzerrung der Bildintensitäten aufweisen.

Ein Anwendungsbeispiel für die Kombination zweier Ähnlichkeitsmaße wird in Kapitel 7 präsentiert. Ziel der Methode ist es, eine bezüglich der Beschaffenheit der genutzten Daten vielseitiger einsetzbare Kostenfunktion für die Registrierung zu generieren.

Im Anschluss wird in Kapitel 8 eine komplexere Kombination von Maßen in Form einer Homotopie von Ähnlichkeitsmaßen vorgestellt. Hierbei werden die Ähnlichkeitsmaße nicht durch eine statische Gewichtung in der Kostenfunktion kombiniert, sondern durch eine dynamische Gewichtungsfunktion, die die einzelnen Gewichtungsfaktoren der Maße während der Optimierung anpasst. Am Ende jedes dieser drei Kapitel findet auch eine Diskussion der Ergebnisse statt.

Den Abschluss der Arbeit bildet eine Zusammenfassung mit einem Ausblick auf zukünftige Forschungsfragen im Bereich der Bildregistrierung in Kapitel 9.

1.2. Eigene Publikationen

Die Ergebnisse dieser Arbeit wurden bereits in verschiedenen Fachzeitschriften oder auf Konferenzen vorgestellt.

In Zeitschriften erschienen sind:

- Daniel Glodeck, Jürgen Hesser, and Lei Zheng. Distortion correction of epi data using multimodal nonrigid registration with an anisotropic regularization. *Magnetic Resonance Imaging*, 34(2):127 - 136, 2016. [1]
- Daniel Glodeck, Jürgen Hesser, and Lei Zheng. Potential of metric homotopy between intensity and geometry information for multi-modal 3d registration. *Zeitschrift für Medizinische Physik*, 2018. [2]

Als Posterbeitrag für eine Konferenz ist erschienen:

- Glodeck D, Zheng L, Hesser J. Verwendung mehrerer Bildmerkmale mit Mutual Information in der multimodalen Bildregistrierung. In: 47. Jahrestagung der DGMP und 19. Jahrestagung der ISMRM-DS. 47. Jahrestagung der DGMP und 19. Jahrestagung der ISMRM-DS. Würzburg; 2016. [3]

Das Evaluierungsverfahren für elastische Registrierungsmethoden, das in Kapitel 5 vorgestellt wird, und der Registrierungsalgorithmus aus Kapitel 6 sind Inhalt der Publikation [1].

Das Verfahren zur Kombination von Ähnlichkeitsmaßen, das in Kapitel 7 präsentiert wird, wurde als Poster auf der 47. Jahrestagung der DGMP und 19. Jahrestagung der ISMRM-DS vorgestellt [3].

Das Konzept der Homotopie von Ähnlichkeitsmaßen und die in Kapitel 8 vorgestellten Ergebnisse sind Thema der Publikation [2].

Inhalte dieser Publikationen wie zum Beispiel Ergebnisse, Abbildungen, Formulierungen und Formeln in exakter oder geänderter Form werden daher in dieser Arbeit verwendet ohne im Folgenden speziell zitiert zu werden.

2. Grundlagen

Dieses Kapitel umfasst die Grundlagen der medizinischen Bildregistrierung. Medizinische Bildregistrierung wird eingesetzt im Bereich der Diagnostik, Planung und Evaluierung insbesondere im Bereich der Strahlentherapie [4].

Da zeitgleich mit der Entstehung dieser Arbeit auch die Anleitung für den Versuch FP-95 für ein Fortgeschrittenenpraktikum von mir erstellt wurde [5], können im Kapitel *Grundlagen* beider Arbeiten ähnliche Abschnitte enthalten sein. Im Folgenden wird hier an entsprechenden Stellen nur die ursprüngliche Quelle zitiert, auf der die Inhalte beruhen, da die Inhalte der angeführten Anleitung sich im Laufe der Zeit noch ändern können.

2.1. Medizinische Bildregistrierung

Ziel der Bildregistrierung ist die Bestimmung der Transformationsparameter, mit denen sich zwei Bilder für ein vorgegebenes Modell einer Transformation bestmöglich überlagern lassen. Anders als bei dem Problem der Transformation eines Bildes mit gegebenen Parametern, bei der die Zielkoordinaten der Bildpunkte berechnet werden müssen, ist bei diesem Problem die Ausgangslage und die Endlage der Daten bekannt, jedoch nicht die Transformation, die zu diesem Ergebnis geführt hat. Da die optimalen Parameter für dieses Problem oftmals nicht direkt berechnet werden können, müssen sie durch ein Optimierungsverfahren ermittelt werden. Diese Art der Problemstellung wird auch als inverses Problem bezeichnet, wobei in diesem Fall die Anwendung der Transformation das Vorwärtsproblem beschreibt.

Die Ähnlichkeit der Bilddaten wird dabei durch eine Kostenfunktion definiert und diese Ähnlichkeit wird anschließend durch Variation der Transformationsparameter maximiert. Die allgemeine Form der Problemstellung kann beschrieben werden als

$$\bar{\mathbf{u}} = \arg \max_{\mathbf{u}} (C(\mathbf{u})), \quad (2.1)$$

wobei $C(\mathbf{u})$ die Kostenfunktion beschreibt, \mathbf{u} den zu optimierenden Parametervektor und $\bar{\mathbf{u}}$ den Parametervektor, der die optimale Transformation beschreibt. Hierbei wird angenommen, dass $\bar{\mathbf{u}}$ eindeutig ist, was jedoch je nach Kostenfunktion nicht garantiert werden kann.

In Gleichung 2.1 zeigt sich bereits die Bedeutung von drei Kernkomponenten der Registrierung: Das Modell der Transformation, das bestimmt, wie viele und welche Arten von Transformationsparametern im Vektor \mathbf{u} für die Veränderung der Daten zugelassen sind, das Ähnlichkeitsmaß, das in der Funktion $C(\mathbf{u})$ enthalten ist und der verwendete Optimierungsalgorithmus.

Ausgangspunkt für eine Registrierung ist ein Bild B , das auf ein Bild A registriert werden soll. Hierbei wird das Bild A im Folgenden als das Referenzbild bezeichnet, B als das bewegte Bild. Im Falle von dreidimensionalen Problemen wird anstelle des Wortes Bild auch der Begriff Volumen verwendet. Ein Bild oder Bildvolumen kann als Zuordnung von Koordinaten auf Intensitäten interpretiert werden. Diese Funktion ist jedoch aufgrund der Pixel oder Voxel diskretisiert und nur im Blickfeld der Bildes (Field of View - FOV) definiert. Dieses Blickfeld wird auch als die Domäne Ω des Bildes bezeichnet. Diese Zuordnung von Koordinaten x_A eines Bildes A zu Intensitätswerten $A(x_A)$ kann beschrieben werden als [6]

$$A : x_A \in \Omega_A \mapsto A(x_A). \quad (2.2)$$

Analog wird die gemeinsame Domäne zweier Bilder A und B mit $\Omega_{A,B}$ bezeichnet.

Die Transformation zwischen den Koordinatensystemen beider Bilder kann über eine geometrische Transformation T beschrieben werden als [6]

$$T : x_A \mapsto x_B \iff T(x_A) = x_B \quad (2.3)$$

Für den Vergleich des bewegten Bildes mit dem Referenzbild muss das bewegte Bild in das System des Referenzbildes übertragen werden. Hierfür müssen die Intensitäten des bewegten Bildes in das Koordinatensystem des Referenzbildes transformiert werden. Da dabei in der Regel Intensitäten von Positionen des Bildes bestimmt werden müssen, die zuvor nicht mit den Positionen der Voxel übereinstimmten, wird das Ergebnis dieser Transformation auch von der Wahl des Bildinterpolationsverfahrens beeinflusst. Die Transformation eines Bildes in ein anderes System wird daher mit \mathcal{T} bezeichnet, um die Abhängigkeit des resultierenden Bildes vom gewählten Bildinterpolationsverfahren zu verdeutlichen. Im Folgenden wird das Referenzbild mit I_R und das bewegte Bild mit I_M bezeichnet. Das transformierte bewegte Bild in der Domäne des Referenzbildes wird mit $I_M^{\mathcal{T}}$ bezeichnet und ist gegeben durch

$$I_M^{\mathcal{T}}(x_R) = I_M(T(x_R)) = I_M(x_M) \quad \text{mit } x_R \in \Omega_{I_R, I_M^{\mathcal{T}}}. \quad (2.4)$$

In der Literatur werden oft ähnliche Darstellungen für die Verbindung der Komponenten eines Registrierungsframeworks [7, 8] verwendet. In Abbildung 2.1 sind die wesentlichen Eingangsdaten sowie die Komponenten des Frameworks dargestellt.

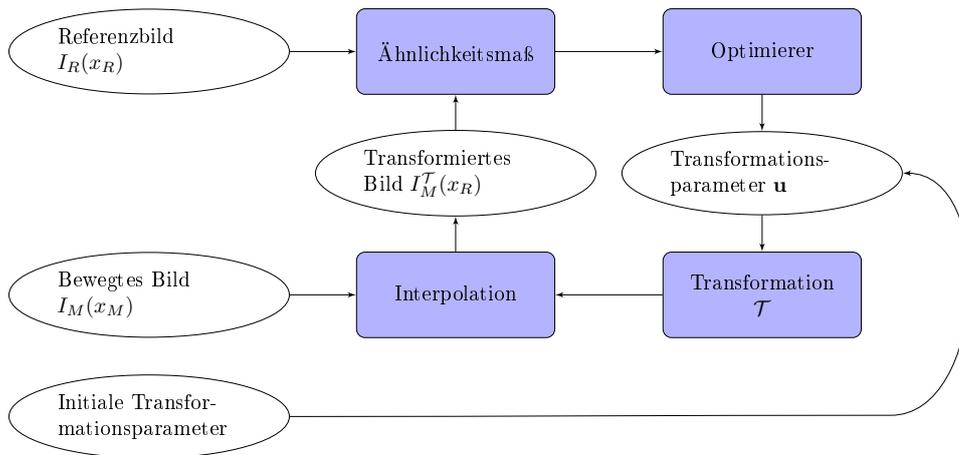


Abbildung 2.1.: Darstellung der Komponenten eines Registrierungsframeworks. Aus dem bewegten Bild wird mit Hilfe der aktuellen Transformationsparameter mit einem Interpolierer das transformierte Bild im Koordinatensystem des Referenzbildes bestimmt. Mit dem Ähnlichkeitsmaße kann der Funktionswert berechnet werden, anhand dessen mit Hilfe eines Optimierers die idealen Parameter ermittelt werden.

Neben den zuvor genannten Komponenten Ähnlichkeitsmaß, Optimierer und Transformation wird hier auch die Rolle des Interpolierungsverfahrens deutlich. Aus der Transformation mit den aktuellen Parametern und dem bewegten Bild wird zunächst das transformierte Bild I_M^T in der Domäne Ω_R des Referenzbildes ermittelt. Da das bewegte Bild nicht zwingend überall in Ω_R definiert ist, kann I_M^T nur in der gemeinsamen Domäne beider Bilder, also dem Bereich, in dem die Bilder überlappen, bestimmt werden. Die initialen Parameter, mit denen die Registrierung gestartet wird, können dabei entweder ein Vektor mit Nullen sein oder für den Fall, dass Vorinformationen für das Problem gegeben sind, eine erste Schätzung der idealen Parameter.

Mit dem Referenzbild I_R und dem transformierten Bild I_M^T wird dann der Wert des Ähnlichkeitsmaßes ermittelt. Da I_M^T von den für die Transformation genutzten Parametern \mathbf{u} abhängig ist, ist der ermittelte Wert ebenfalls von \mathbf{u} abhängig. Mit Hilfe des Optimierers wird der Parametervektor \mathbf{u} so lange optimiert, bis der Funktionswert des Ähnlichkeitsmaßes sein Optimum erreicht.

Bei der Implementierung der einzelnen Komponenten können noch weitere Konzepte genutzt werden, um die Qualität oder die Laufzeit der Registrierung zu verbessern. Die einzelnen Komponenten werden in den folgenden Abschnitten noch näher beschrieben. Zunächst werden die einzelnen Kriterien vorgestellt, nach denen unterschiedliche Problemstellungen und Verfahren der Registrierung klassifiziert werden können.

2.2. Bildtransformationen

Die Art der Transformationsparameter, die im Rahmen einer Registrierung ermittelt werden sollen, hängt vom Typ der zu Grunde gelegten Transformation ab. Hierbei beeinflusst die Anzahl der Parameter sowohl die möglichen Registrierungsergebnisse und die Fähigkeit des Modells, bestimmte Transformationen oder Verzerrungen in den Daten zu berücksichtigen, als auch die Laufzeit des Algorithmus, da diese von der Anzahl der zu optimierenden Parameter abhängt.

Im Folgenden werden verschiedene Typen für Transformationen vorgestellt und ihre Einsatzmöglichkeiten diskutiert.

2.2.1. Rigide Transformation

Eins der einfachsten Modelle einer Transformation ist die rigide Transformation. Diese berücksichtigt nur eine globale Translation und Rotation aller Bildpunkte zusammen. Folglich ist eine wesentliche Eigenschaft der rigiden Transformation, die auch starre Transformation oder Euklidische Transformation genannt wird, dass sich die Abstände zwischen einzelnen Punkten im Bild durch die Transformation nicht ändern. Die Parameter, durch die die Transformation beschrieben wird, unterteilen sich in Translationsparameter und Rotationsparameter, wobei für jede Raumrichtung jeweils ein Translations- und ein Rotations-Parameter benötigt wird. Die Transformation lässt sich z.B. in drei Dimensionen in Matrixform darstellen als [4]

$$\begin{pmatrix} y_1 \\ y_2 \\ y_3 \\ 1 \end{pmatrix} = \left(\begin{array}{ccc|c} & & & \mathbf{t} \\ \mathbf{R} & & & \\ \hline 0 & 0 & 0 & 1 \end{array} \right) \cdot \begin{pmatrix} x_1 \\ x_2 \\ x_3 \\ 1 \end{pmatrix}, \quad (2.5)$$

mit einem dreidimensionalen Translations-Vektor \mathbf{t} und einer 3×3 Rotations-Matrix \mathbf{R} , die gegeben ist durch [4]

$$\mathbf{R}_{il} = \mathbf{R}_{ij}^{(1)} \mathbf{R}_{jk}^{(2)} \mathbf{R}_{kl}^{(3)}, \quad (2.6)$$

$$\mathbf{R}^{(1)} = \begin{pmatrix} 1 & 0 & 0 \\ 0 & \cos \alpha_1 & -\sin \alpha_1 \\ 0 & \sin \alpha_1 & \cos \alpha_1 \end{pmatrix}, \quad (2.7)$$

$$\mathbf{R}^{(2)} = \begin{pmatrix} \cos \alpha_2 & 0 & \sin \alpha_2 \\ 0 & 1 & 0 \\ -\sin \alpha_2 & 0 & \cos \alpha_2 \end{pmatrix}, \quad (2.8)$$

$$\mathbf{R}^{(3)} = \begin{pmatrix} \cos \alpha_3 & -\sin \alpha_3 & 0 \\ \sin \alpha_3 & \cos \alpha_3 & 0 \\ 0 & 0 & 1 \end{pmatrix}, \quad (2.9)$$

wobei $\mathbf{R}^{(i)}$ eine Rotation des Bildes um die i -te Achse um den Winkel α_i bewirkt.

Eine zusätzliche Einschränkung der rigiden Transformation stellt eine Beschränkung auf entweder nur Rotationen oder nur Translationen dar. Translation und Rotation sind in Abbildung 2.2(a,b) dargestellt.

2.2.2. Affine Transformation

Neben Translationen und Rotationen können auch Scherungen und Skalierungen in den Bilddaten auftreten. Um auch solche Änderungen bei der Transformation berücksichtigen zu können, benötigt man zusätzlich jeweils einen Parameter pro Raumrichtung für jede dieser Eigenschaften der Transformation. Zusammen mit den Parametern für Translation und Rotation erhöht sich somit die Gesamtzahl der Parameter für die affine Transformation auf 12. Diese können in einer 4x4 Matrix als globale Transformation geschrieben werden, die auf jeden Bildpunkt angewendet wird.

Die einzelnen Elemente einer affinen Transformation sind in Abbildung 2.2 dargestellt.

2.2.3. Elastische Transformation

Elastische Registrierung, auch deformierbare Registrierung genannt, wird in der medizinischen Bildanalyse eingesetzt, wenn von einer Deformation des aufgenommenen Objektes zwischen den betrachteten Aufnahmen oder von einer Verzerrung eines der Bilddatensätze ausgegangen werden muss. Beispiele für eine Deformation des aufgenommenen Objektes gibt es zum Beispiel bei der Untersuchung von Lungendaten, da es hier zu atmungsbedingten Veränderungen der Organgeometrie kommt. Verzerrungen von Bilddaten treten außerdem zum Beispiel bei der Echo-Planar-Bildgebung (Echo-Planar-Imaging - EPI) auf. Bei dieser speziellen Sequenz der Magnet-Resonanz-Bildgebung (MRI) kommt es aufnahmebedingt sowohl zu geometrischen Verzerrungen als auch zu Intensitätsverzerrungen, die durch die schnellen Änderungen des magnetischen Feldes verursacht werden.

Im Vergleich zu globalen Registrierungen wie zum Beispiel affinen Registrierungen, bei denen jeder Punkt anhand der gleichen Parameter transformiert wird, kann bei einer elastischen Registrierung jeder Punkt individuell transformiert werden. Um nicht für jeden Punkt die Transformationsparameter ermitteln zu müssen, werden diese in der Regel nur für Knotenpunkte auf einem Gitter bestimmt und dann für alle anderen Punkte durch Interpolation ermittelt. Abbildung 2.3 zeigt ein Beispiel für eine elastische Registrierung mit einem Gitter.

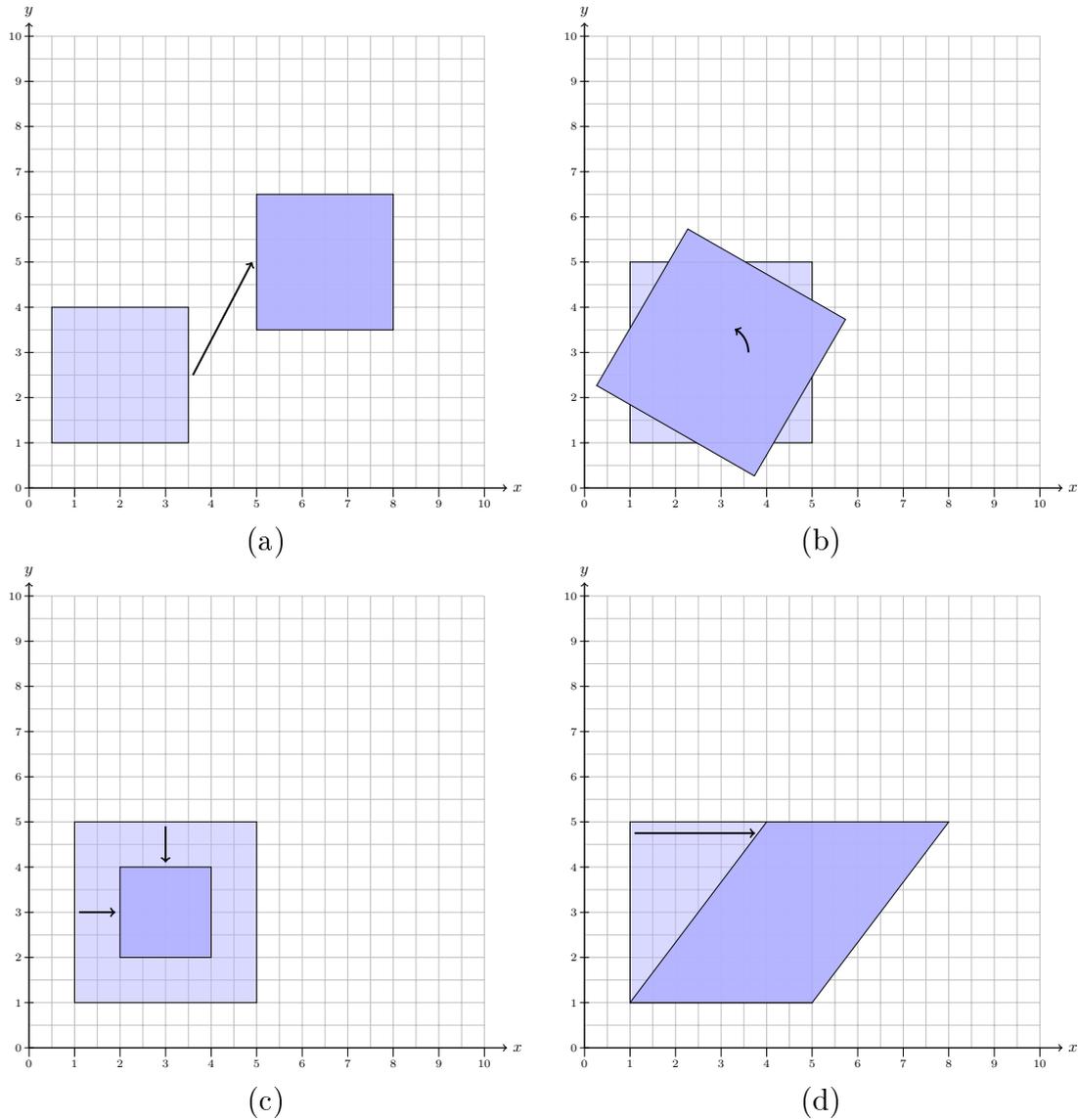


Abbildung 2.2.: Darstellungen der möglichen Transformationen einer affinen Transformation. Das hellblaue Rechteck bezeichnet hierbei das Ausgangsbild und die dunkelblaue Fläche das transformierte Bild. (a) Translation, (b) Rotation, (c) Skalierung, (d) Scherung. Im Falle der rigiden Transformationen sind nur Kombinationen der Fälle (a) und (b) erlaubt.

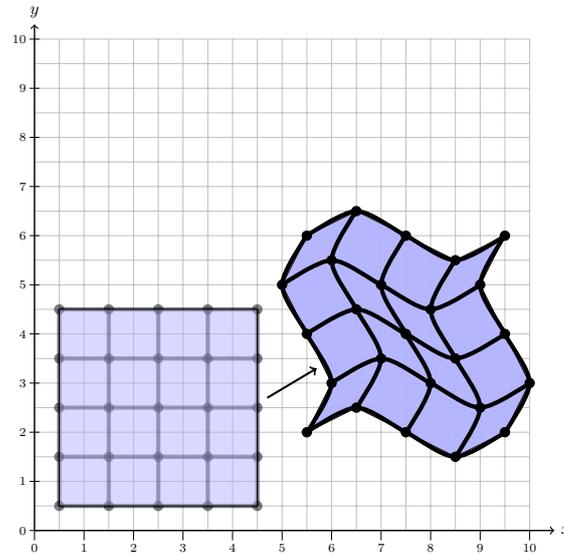


Abbildung 2.3.: Darstellung einer elastischen Transformation.

2.3. Ähnlichkeitsmaße

Abhängig von der Problemstellung werden unterschiedliche Ähnlichkeitsmaße in der Bildregistrierung eingesetzt. Die erste elementare Unterscheidung ist, ob man für die Bestimmung der Ähnlichkeit Intensitäten nutzt oder die räumliche Anordnung von Landmarken vergleicht. Bei der Nutzung von Intensitäten ist die nächste Unterscheidung, ob diese direkt zwischen den betrachteten Bilddaten verglichen werden können oder ob nur eine Korrelation zwischen den Intensitäten erwartet wird. Ersteres ist im monomodalen Fall zu erwarten, wohingegen bei der Betrachtung von multimodalen Daten oftmals nur von Letzterem ausgegangen werden kann.

In der Literatur und in Software-Frameworks werden die in der Bildregistrierung verwendeten Ähnlichkeitsmaße oft auch als Metriken bezeichnet. Diese Bezeichnung ist in Bezug auf einige der in diesem Bereich gebräuchlichen Maße zutreffend, die tatsächlich die Eigenschaften einer Metrik erfüllen, es gibt jedoch auch Maße, die nicht die Eigenschaften einer Metrik aufweisen. Hier wird die Definition aus dem Buch 'Topologie' von Klaus Jänich verwendet, die eine Metrik definiert als eine reelle Funktion $d : X \times X \rightarrow \mathbb{R}$, für die gilt [9]:

- $d(x, y) \geq 0$ für alle $x, y \in X$, und $d(x, y) = 0$ genau dann, wenn $x = y$
- $d(x, y) = d(y, x)$ für alle $x, y \in X$

- $d(x, z) \leq d(x, y) + d(y, z)$ für alle $x, y, z \in X$ ("Dreiecksungleichung").

In den folgenden Abschnitten werden einige Ähnlichkeitsmaße vorgestellt, die in den verschiedenen Fällen genutzt werden können.

2.3.1. Merkmalbasierte Messung der Ähnlichkeit

Iterative Closest Point

Iterative Closest Point (ICP) wurde von Chen und Medioni [10] und Besl und McKay [11] entwickelt. ICP wird noch heute standardmäßig zur Anpassung der Lage von Punktwolken verwendet und bietet sich somit insbesondere für die Registrierung von Landmarken an. ICP hat die Form

$$S_{\text{ICP}}(L_A, L_B) = \sum_{\mathbf{l}_A \in L_A} \min_{\mathbf{l}_B \in L_B} \|\mathbf{l}_A - \mathbf{l}_B\|, \quad (2.10)$$

wobei \mathbf{l}_A und \mathbf{l}_B die Landmarken in den Punktesets L_A und L_B sind und $\|\cdot\|$ die Euklidische Norm beschreibt.

Root Mean Square Metrik

Die Root Mean Square Metrik (RMS) ist ein weiteres Maß für die Distanz zweier Landmarken-Sets. RMS ist definiert als:

$$S_{\text{RMS}}(L_A, L_B) = \sqrt{\sum_{i=1}^n \|\mathbf{l}_{A,i} - \mathbf{l}_{B,i}\|^2}, \quad (2.11)$$

wobei n die Anzahl Punkte in den Landmarken-Sets und $\mathbf{l}_{A,i}$ ($\mathbf{l}_{B,i}$) der i -te Punkt im Landmarken-Set L_A (L_B) ist. Abhängig davon, ob die Funktion maximiert oder minimiert werden soll, wird auch die negative Form der Metrik verwendet [12]. Die RMS-Metrik und ihre negative Variante können dann eingesetzt werden, wenn es eine Zuordnung zwischen den Punkten in den Sets L_A und L_B gibt.

2.3.2. Intensitätsbasierte Messung der Ähnlichkeit

Metriken mit direktem Vergleich der Intensitäten

Metriken, die zur Ermittlung der Ähnlichkeit zweier Bilder deren Intensitätswerte direkt miteinander vergleichen, können nur eingesetzt werden, wenn die Intensitäten beider Bilder bei korrekter Zuordnung bis auf ein eventuelles Rauschen gleich sind. Dies ist im Fall von monomodalen Problemen gegeben, in der Regel jedoch nicht bei multimodalen Bilddaten. In einigen Fällen lässt sich durch eine Normierung der Bilddaten aus einem multimodalen Problem ein monomodales Problem annähern, wodurch die Metriken in diesen Fällen auch eingesetzt werden können.

Eine Metrik zur Messung der Ähnlichkeit von Bilddaten anhand ihrer Intensitäten ist die Summe der Quadratischen Abweichungen (Sum of Squared Distances (SSD)) oder auch Mittlere Quadratische Abweichung (Mean Squared Difference (MSD)). Bezogen auf zwei Bilder A und B ist SSD definiert als [13, 6]

$$S_{\text{SSD}} = \frac{1}{N} \sum_{x_A \in \Omega_{A,B}} (A(x_A) - B^{\mathcal{T}}(x_A))^2. \quad (2.12)$$

Hierbei ist $\Omega_{A,B}$ die Überlappungs-Domäne der Bilder A und B , \mathcal{T} die Transformation, die das bewegte Bild in das System des Referenzbildes transformiert, und N die Anzahl Voxel in der Domäne $\Omega_{A,B}$. Ein Nachteil dieser Metrik ist, dass durch die quadratische Gewichtung einzelne Ausreißer einen starken Einfluss auf den Wert der Metrik haben. Alternativ zu SSD kann auch die Summe der Absoluten Abweichungen (SAD) verwendet werden [6]:

$$S_{\text{SAD}} = \frac{1}{N} \sum_{x_A \in \Omega_{A,B}} |A(x_A) - B^{\mathcal{T}}(x_A)|. \quad (2.13)$$

Die Wahl zwischen diesen Metriken ist abhängig vom angenommenen Rauschen in den Bilddaten [14].

Ähnlichkeitsmaße mit Intensitäts-Korrelationen

Ähnlichkeitsmaße, die Intensitäts-Korrelationen nutzen, basieren auf der Annahme einer linearen Abhängigkeit zwischen den Intensitäten der Bilder [6]. Cross-Correlation ist definiert als das Skalarprodukt zweier Vektoren A und B , welche im Falle der Bildregistrierung die Intensitäten der Voxel an der Position x enthalten [6]:

$$S_{\text{C}} = \frac{1}{N} \sum_x A(x)B(x) \quad (2.14)$$

Die auf einen Mittelwert von 0 und eine Standardabweichung von 1 normierte Version von C wird auch correlation coefficient (CC) [15, 16] oder Normalized Cross-Correlation (NCC) [13, 12] genannt und hat die Form:

$$S_{\text{NCC}} = \frac{\sum_x (A(x) - \bar{A})(B(x) - \bar{B})}{\sqrt{\sum_x (A(x) - \bar{A})^2} \sqrt{\sum_x (B(x) - \bar{B})^2}} \quad (2.15)$$

Die vorherigen Benennungen sind in der Literatur nicht immer eindeutig. So wird zum Beispiel in Avants et al. das Quadrat des Ausdrucks aus Gleichung 2.15 als Cross-Correlation bezeichnet [17].

Entropiebasierte Ähnlichkeitsmaße

Ein Ansatz, der nicht auf einer direkten oder linearen Abhängigkeit der Intensitäten in den betrachteten Bilddaten beruht, geht zurück auf ein 1928 von Hartley et al. entwickeltes Maß für den Informationsgehalt von Daten [18]. Für eine Nachricht von n Zeichen, wobei es für jedes dieser Zeichen s gleich wahrscheinliche Möglichkeiten gibt, sollte ein Maß H entwickelt werden, das zwei Anforderungen genügt [19]. Zum einen sollte H linear mit der Anzahl Zeichen wachsen, zum anderen sollte H für zwei Nachrichten gleich sein, wenn deren Anzahl möglicher Nachrichten gleich ist, also $s_1^{n_1} = s_2^{n_2}$ gilt. Das gilt für das Maß von Hartley [18]

$$H = n \cdot \log(s) = \log(s^n). \quad (2.16)$$

Das heute gebräuchlichste Maß für den Informationsgehalt in der Signal- und Datenverarbeitung [6] ist die Shannon Entropie [20]

$$H = - \sum_i p_i \cdot \log(p_i), \quad (2.17)$$

die nicht voraussetzt, dass alle Symbole in einer Nachricht und somit alle Nachrichten mit fester Länge gleich wahrscheinlich sind. Statt dessen wird bei dieser Definition jedem möglichen Ereignis eine Wahrscheinlichkeit p_i zugewiesen. Im Falle, dass alle Ereignisse gleich wahrscheinlich sind, also für $p_i = \frac{1}{s^n}$, entspricht die Shannon Entropie dem von Hartley eingeführten Maß [19]

$$H = - \sum_{i=1}^{s^n} \frac{1}{s^n} \cdot \log\left(\frac{1}{s^n}\right) = \sum_{i=1}^{s^n} \frac{1}{s^n} \cdot \log(s^n) = \log(s^n). \quad (2.18)$$

Die Shannon Entropie kann auch als Maß der Unbestimmtheit interpretiert werden, da sie maximal wird, wenn alle Wahrscheinlichkeiten gleich groß sind, also man keine Information darüber hat, welches Ereignis bzw. welche Nachricht eintreten wird [19].

Im Bereich der Bildregistrierung betrachtet man bei der Berechnung der Shannon Entropy die Verteilung der Intensitätswerte in den Bildern. Diese kann durch ein Histogramm aller vorkommenden Intensitätswerte bestimmt werden, das anhand der Anzahl Voxel normiert wird. Somit gilt für die Entropie H eines Bildes A

$$H(A) = - \sum_a p_A(a) \log(p_A(a)), \quad (2.19)$$

wobei $p_A(a)$ die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten der Intensität a im Bild A beschreibt. Wenn die Intensitäten in den Bildern nicht als ganze Zahlen, sondern als reelle Zahlen vorliegen, wird häufig ein sogenanntes Binning der Intensitäten vorgenommen, bei dem alle Werte in einem festgelegten Intervall bei der Bildung des Histogramms zu einem Eintrag im Histogramm zusammengefasst werden.

Als Maß für die Ähnlichkeit von Bilddaten wurde zunächst die Shannon Entropie für eine gemeinsame Verteilung von zwei Datensätzen verwendet [21]. Die gemeinsame Entropie zweier Datensätze ist gegeben durch

$$H(A, B) = - \sum_a \sum_b p_{A,B}(a, b) \log(p_{A,B}(a, b)), \quad (2.20)$$

wobei $p_{A,B}(a, b)$ die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten des Paares (a, b) an einer Position in den Daten A und B beschreibt.

Auf Basis der gemeinsamen Entropie wurde Mutual Information (MI) entwickelt mit der Form [22, 23]

$$S_{\text{MI}}(A, B) = H(A) + H(B) - H(A, B) = \sum_a \sum_b p_{A,B}(a, b) \cdot \log\left(\frac{p_{A,B}(a, b)}{p_A(a) \cdot p_B(b)}\right). \quad (2.21)$$

Bei diesem Maß werden neben der gemeinsamen Entropie der Daten auch noch ihre jeweiligen individuellen Entropien betrachtet. MI kann alternativ auch definiert werden als [19]

$$S_{\text{MI}}(A, B) = H(B) - H(B|A), \quad (2.22)$$

wobei $H(B|A)$ die bedingte Entropie beschreibt, die auf der bedingten Wahrscheinlichkeit $p(b|a)$ beruht.

Die Eigenschaften von Mutual Information sind [19]:

1. Symmetrie bezüglich der Bilder: $S_{\text{MI}}(A, B) = S_{\text{MI}}(B, A)$.
2. Die gemeinsame Information eines Bildes mit sich selbst entspricht der Entropie des Bildes: $S_{\text{MI}}(A, A) = H(A)$.
3. Die gemeinsame Information der Bilder ist nie negativ. $S_{\text{MI}}(A, B) \geq 0$.

4. Die gemeinsame Information kann nie größer sein als die Informationen der einzelnen Bilder $S_{MI}(A, B) \leq H(A)$, $S_{MI}(A, B) \leq H(B)$
5. $S_{MI}(A, B) = 0$ gilt genau dann, wenn A und B unabhängig voneinander sind.

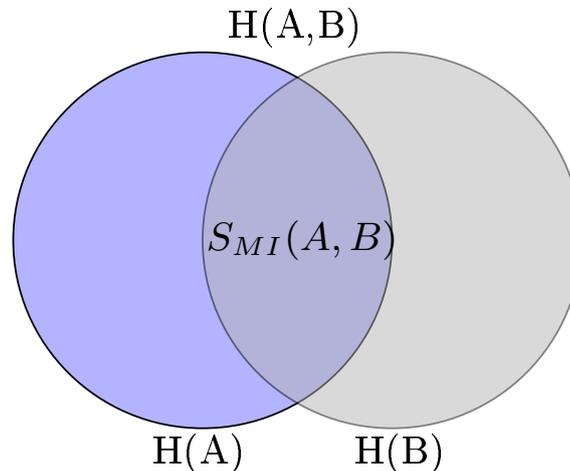


Abbildung 2.4.: Darstellung von Mutual Information als Venn-Diagramm. Blauer Kreis: Information aus Bild A. Grauer Kreis: Information aus Bild B. Die Schnittfläche aus den Kreisen bildet die Mutual Information. (siehe: Vergara et al. verändert [24])

In der Literatur hat sich gezeigt, dass es bei großer Fehlregistrierung, die zu einem verkleinerten Überlappungs-Bereich der Bilddaten führt, zu einem Anstieg des Wertes von MI kommen kann. Zur Lösung dieses Problems, dass als Überlappungs-Problem in der Literatur diskutiert wird [25, 19, 16], wurden normierte Ähnlichkeitsmaße basierend auf Mutual Information eingeführt. Die gebräuchlichste normierte Variante von Mutual Information bildet Normalized Mutual Information (NMI), die von Studholme et al. 1999 definiert wurde als [25]

$$S_{NMI} = \frac{H(A) + H(B)}{H(A, B)}. \quad (2.23)$$

Alternativ dazu wurde der Entropy Correlation Coefficient (ECC) diskutiert [26]

$$S_{ECC} = \frac{2 \cdot S_{MI}}{H(A) + H(B)}, \quad (2.24)$$

der sich jedoch auch durch NMI ausdrücken lässt durch [19]

$$S_{ECC} = 2 - \frac{2}{S_{NMI}}. \quad (2.25)$$

Eine Erweiterung von Mutual Information durch zusätzliche Gradienteninformationen wurde von Pluim et al. vorgeschlagen [27]. Für jeden betrachteten Punkt x im einen Bild und seinen zugehörigen Punkt x' im zweiten Bild werden die Intensitäts-Gradienten durch eine Faltung des Bildes mit einem Gauß-Filter der Größe σ bestimmt. Der Winkel $\alpha_{x,x'}$ zwischen den Gradienten-Vektoren $\nabla x(\sigma)$ und $\nabla x'(\sigma)$ ist definiert durch [27]

$$\alpha_{x,x'}(\sigma) = \arccos \frac{\nabla x(\sigma) \cdot \nabla x'(\sigma)}{|\nabla x(\sigma)| \cdot |\nabla x'(\sigma)|}, \quad (2.26)$$

wobei $|\cdot|$ für den Betrag steht. Da bei multimodalen Bilddaten auch bei optimaler Zuordnung der Bilder die Gradienten entgegengesetzt zueinander stehen können, wurde eine Gewichtung eingeführt, die Winkel von 0 bzw. 180 Grad zwischen den Gradienten-Vektoren favorisiert. Diese hat die Form [27]

$$w(\alpha) = \frac{\cos(2\alpha) + 1}{2} \quad (2.27)$$

Das Gradientenmaß wird definiert als die Summe aller minimalen Gradienten an einer Position multipliziert mit der zuvor definierten Gewichtungsfunktion für diese Position [27]:

$$S_G(A, B) = \sum_{(x,x') \in \Omega_{A,B}} w(\alpha_{x,x'}(\sigma)) \cdot \min(|\nabla x(\sigma)|, |\nabla x'(\sigma)|). \quad (2.28)$$

Als Kostenfunktion für die Bildregistrierung wird von Pluim et al. eine Kombination dieses Gradientenmaßes mit MI vorgeschlagen in der Form [27]

$$S_I(A, B) = S_G(A, B) \cdot S_{MI}(A, B). \quad (2.29)$$

Von den vorgestellten intensitätsbasierten Ähnlichkeitsmaßen erfüllen SSD und SAD die Anforderungen an eine Metrik, die korrelationsbasierten Maße und entropiebasierten Maße erfüllen diese jedoch nicht. Insbesondere die Bedingung

- $d(x, y) = 0$ genau dann, wenn $x = y$

wird von Cross Correlation und Mutual Information nicht erfüllt. Melbourne et al. präsentierten in diesem Zusammenhang eine Variante von MI, die die Eigenschaften einer Metrik aufweist [28].

Sampling-Ansätze für die Auswertung von intensitätsbasierten Ähnlichkeitsmaßen

Die Berechnung der Ähnlichkeit kann abhängig von der Größe der Input-Daten sehr aufwendig sein. Da im Rahmen der Registrierung die Werte der Ähnlichkeitsmaße

sehr häufig berechnet werden müssen, um die optimalen Transformationsparameter zu ermitteln, wurden Ansätze präsentiert, um diese Berechnung zu beschleunigen. Einer dieser Ansätze sieht vor, nicht alle Bildpunkte bei der Berechnung des Funktionswertes zu verwenden, sondern nur einen Subset dieser Punkte. Dieses Vorgehen wird Sampling genannt. Für die Auswahl der Sample-Punkte gibt es verschiedene Ansätze.

Ein einfacher Weg zur Reduzierung der Anzahl der Punkte liegt darin, ein regelmäßiges Gitter über die Daten zu legen und nur die Gitterpunkte für die Berechnung zu verwenden. Die Auflösung des Gitters bestimmt in diesem Fall die Anzahl Datenpunkte, die für die Berechnung verwendet werden, und somit auch den zu erwartenden Zeitaufwand.

Untersuchungen haben gezeigt, dass ein regelmäßiges Gitter in vielen Fällen zu schlechteren Ergebnissen führt als eine zufällige Auswahl an Datenpunkten [29, 30]. Im Rahmen der zufälligen Auswahl von Sample-Punkten können auch Punkte außerhalb des Voxel-Gitters ausgewählt werden, um sogenannte Gitter-Artefakte zu reduzieren [30].

Statt einer rein zufälligen Auswahl von Punkten für die Berechnung des Ähnlichkeitswertes gibt es auch Ansätze, die Punkte je nach Signifikanz für die Berechnung auswählen. Ein solcher Ansatz nutzt die Intensitäts-Gradienten in den Bildern für die Auswahl des Sample-Sets [31, 32].

2.4. Verwendete Optimierungsverfahren

Sotiras et al. kategorisierten die für die Bildregistrierung verwendeten Optimierungsverfahren nach der Art der zu optimierenden Variablen in kontinuierliche und diskrete Methoden sowie sonstige Methoden [14]. Bei der Bildregistrierung ist es in der Regel sinnvoll, von kontinuierlichen Parametern für die Beschreibung der Transformation auszugehen. Diese haben die Form [14]

$$\mathbf{u}_{t+1} = \mathbf{u}_t + \alpha_t \mathbf{g}_t(\mathbf{u}_t), \quad (2.30)$$

wobei \mathbf{u} den Parametervektor beschreibt, t den Index der Iteration, α die Schrittweite, die für die Änderung der Parameter in jeder Iteration verwendet wird und \mathbf{g} die Richtung der Parameteränderung.

Die in diesem Kontext von Sotiras et al. aufgeführten Methoden sind Gradient Descent Methoden, Stochastic Gradient Descent, Conjugate Gradient Methoden, Powell's Conjugate Direction Methode, Quasi-Newton Methoden und der Levenberg-Marquardt Algorithmus [14]. Im Folgenden werden einige dieser Algorithmen beschrieben.

Bei der Gradient Descent Methode erfolgt die Optimierung durch die Änderung der Variablen entlang der Richtung des negativen Gradienten [33, 14]

$$\mathbf{g} = -\nabla_{\mathbf{u}}(S) \quad (2.31)$$

beziehungsweise des normierten Gradienten $\frac{\nabla_{\mathbf{u}}(S)}{\|\nabla_{\mathbf{u}}(S)\|}$, wobei S die zu optimierende Funktion beschreibt.

Die Conjugate Gradient Methode nutzt nicht nur die Richtung des aktuellen Gradienten, sondern auch die Richtung des Gradienten aus der letzten Iteration bei der Anpassung der Parameter in jedem Schritt. Die Richtungen der verschiedenen Gradienten werden dabei in der Regel durch eine Linearkombination miteinander verknüpft [14].

Mit der von Powell entwickelten Methode ist es möglich, die Parameter ohne Gradienteninformationen zu optimieren. Dabei werden konjugierte Richtungen zur Suche verwendet und die einzelnen Suchrichtungen im eindimensionalen Fall optimiert. Eine häufig zur eindimensionalen Suche der Optima verwendete Methode ist die Brent Methode [34, 26].

Quasi-Newton Methoden nutzen Informationen aus den vorherigen Iterationen, um die inverse Hesse-Matrix, die für die Suchrichtung \mathbf{g} verwendet wird, näherungsweise zu bestimmen und so eine aufwendige Berechnung dieser Matrix zu vermeiden. Zu diesen Methoden zählen der Davidon-Fletcher-Powell-Algorithmus (DFP) und der Broyden-Fletcher-Goldfarb-Shanno-Algorithmus (BFGS) [14].

Mehrstufige Optimierung

Um die Optimierung robuster gegen lokale Optima oder ein frühzeitiges Konvergieren aufgrund von kleinen Gradienten-Werten weit entfernt von der optimalen Lösung zu machen, kann die Optimierung in mehreren Stufen erfolgen.

Zu diesem Zweck kann die Registrierung entweder mit unterschiedlichen Auflösungen der zu registrierenden Bilder durchgeführt werden oder im Falle der elastischen Registrierung mit unterschiedlichen Auflösungen des Deformationsfeldes.

2.5. Interpolationsverfahren

Bei der Transformation eines Bildes müssen in der Regel auch Intensitätswerte von Punkten bestimmt werden, die nicht auf dem Voxelgitter liegen. Hierfür ist eine Interpolation der Intensitätswerte notwendig, die die diskreten Voxelinformationen in ein kontinuierliches Bild überführt [35]. Ein weiteres Anwendungsgebiet ist die

Darstellung von Bilddaten in anderen Auflösungen, die je nach Umrechnungsfaktor ebenfalls Interpolationen erfordert.

Die Konstruktion eines kontinuierlichen Signals $s(x, y)$ anhand von diskreten Abtastwerten $s(k, l)$ wird von Lehmann et al. im zweidimensionalen Fall formuliert als [35]

$$s(x, y) = \sum_k \sum_l s(k, l) \cdot h_{2D}(x - k, y - l), \quad (2.32)$$

mit $s, x, y \in \mathbb{R}$ und $k, l \in \mathbb{N}^0$. $h_{2D}(x - k, y - l)$ ist ein zweidimensionaler kontinuierlicher Filter. Zur Verringerung der Komplexität werden in der Regel symmetrische und separierbare Filter verwendet mit der Form [35]

$$h_{2D}(x, y) = h(x) \cdot h(y). \quad (2.33)$$

In der Literatur werden verschiedene Funktionen als Filter für die Interpolation vorgeschlagen, deren Wahl die Rechenzeit für die Interpolation und die Genauigkeit des Ergebnisses beeinflusst. Eine der einfachsten Funktionen zur Interpolation ist die *Nearest Neighbor Interpolation*, bei der jedem Ort im Bild der Wert seines nächsten definierten Abtastpunktes zugeordnet wird [35].

Etwas genauer sind Interpolationsfunktionen höherer Ordnung wie lineare oder quadratische Interpolationen, die die Werte mehrerer Abtastpunkte für die Berechnung des zu interpolierenden Wertes berücksichtigen. Darüber hinaus werden auch B-Spline Funktionen häufig zur Bildinterpolation eingesetzt, insbesondere kubische B-Splines [35].

2.6. Bildgebungsverfahren

Zwei entscheidende Bildgebungstechniken im klinischen Alltag sind die Magnetresonanztomographie (MRT, auch: Magnetic Resonance Imaging (MRI)) und die Computertomographie (CT). Da man mit den verschiedenen Bildgebungstechniken unterschiedliche Informationen hervorheben kann, ist die Wahl des Aufnahmesystems abhängig von der Fragestellung. In diesem Abschnitt sollen insbesondere die Modalitäten MR-T1, MR-T2 und CT erläutert werden, da die Registrierungsalgorithmen in dieser Arbeit anhand dieser Modalitäten evaluiert werden. Die folgenden Grundlagen zur MRI-Bildgebung sind dem Buch *Wie funktioniert MRI?* von Weishaupt et al. entnommen [36].

2.6.1. MRT-Bildgebung

Entscheidend für die Magnetresonanztomographie sind die Kerne von Wasserstoffatomen, die Protonen, und ihre Eigenschaft des Spins. Als rotierende Massen verfügen sie über einen Drehimpuls und als Ladungsträger über ein magnetisches Moment. Somit haben sie sowohl Eigenschaften eines Kreisels als auch eines Magneten. Wie bei einem Kreisel versucht das Proton die Lage seiner Rotationsachse beizubehalten und ist dabei wie ein Magnet durch andere Magnetfelder beeinflussbar. Wie bei Magneten kann daher auch durch Bewegungen des Protons eine Spannung in einer Empfangsspule induziert werden. Somit können sowohl der Magnetfeldvektor, also die Lage der Rotationsachse des Protons, beobachtet werden als auch eine Änderung von dessen Ausrichtung, durch die in einer Empfangsspule eine messbare Spannung induziert wird.

In einem äußeren Magnetfeld B_0 richtet sich ein Magnet (wie zum Beispiel bei einem Kompass) entlang des Magnetfeldes aus. Da das Proton jedoch aufgrund seines Drehimpulses die Lage seiner Drehachse beibehalten will, führt es in einem äußeren Magnetfeld B_0 eine Präzessionsbewegung aus. Diese hat eine charakteristische Frequenz, die Larmorfrequenz

$$\omega_0 = \gamma_0 \cdot B_0, \quad (2.34)$$

die proportional zum angelegten Magnetfeld ist. Hierbei ist ω_0 die Larmorfrequenz in MHz, γ_0 ist das gyromagnetische Verhältnis, eine materialspezifische Konstante, und B_0 die Stärke des Magnetfeldes in Tesla [T].

In einem äußeren Magnetfeld in z -Richtung erfolgt allmählich eine Ausrichtung der Spins. Bei dieser Ausrichtung ist sowohl eine parallele als auch eine antiparallele Ausrichtung möglich, wobei die parallele Ausrichtung energetisch günstiger ist. Daraus, dass mehr Spins parallel als antiparallel ausgerichtet sind, resultiert eine kleine messbare Längsmagnetisierung M_z , die umso größer ist, je größer das angelegte Magnetfeld ist. Will man nun Energie in dieses System einbringen, so kann dies mit einer elektromagnetischen Welle erfolgen, die die gleiche Frequenz hat wie die Präzession der Spins im Magnetfeld, also die Larmorfrequenz. Durch diese Anregung kippen die Drehachsen der Spins wieder aus der z -Richtung heraus. Mit einem präzisen Hochfrequenzpuls mit bestimmter Leistung und Dauer können so die Drehachsen gezielt um einen bestimmten Winkel wie z.B. 90° bzw. 180° gekippt werden. Bei einem 90° -Puls kippt die Magnetisierung M von der z -Richtung in die x - y -Ebene und dreht sich dort mit der Larmorfrequenz, wodurch eine Wechselspannung mit dieser Frequenz in den Empfangsspulen induziert wird. Diese Spannung ist das MR-Signal, auf dem die MRT-Bildgebung beruht.

Das allmähliche Zurückfallen der Spins aus den angeregten Zuständen in den stabilen Ausgangszustand und der damit verbundene Abbau der transversalen Magnetisierung in der x - y -Ebene erfolgt aufgrund der Spin-Gitter-Wechselwirkung und der

Spin-Spin-Wechselwirkung. Diese Prozesse werden auch als T1- bzw. T2-Relaxation bezeichnet.

Durch die Abgabe von Energie an die Umgebung richten sich die Spins mit der Zeit wieder entlang des Magnetfeldes aus, wodurch die transversale Magnetisierung abnimmt und die longitudinale Magnetisierung M_Z wieder zunimmt. Daher wird dieser Vorgang als Spin-Gitter- oder longitudinale Relaxation bezeichnet. Die Zeitkonstante T1 für diesen Vorgang ist abhängig von der Magnetfeldstärke und von der inneren Bewegung der Moleküle, also materialabhängig. Bei einem angelegten Magnetfeld der Stärke 1,5 T liegt sie für Körpergewebe in der Größenordnung von einer halben bis mehreren Sekunden.

Neben der Energieabgabe an die Umgebung zerstört noch ein zweiter Effekt die transversale Magnetisierung. Direkt nach der Anregung präzedieren alle Spins synchron, haben also die gleiche Phase. Durch Energieaustausch von Spins untereinander verursacht von rasch wechselnden lokalen Magnetfeldänderungen durch benachbarte Spins zerfällt die Phasenkohärenz. Dadurch heben sich die Magnetvektoren teilweise auf, anstatt sich zu addieren, und die transversale Magnetisierung nimmt ab. Man spricht hierbei von der Spin-Spin-Wechselwirkung. Sie hat die Zeitkonstante T2. Neben der Beeinflussung durch andere Spins führen auch Inhomogenitäten des äußeren Magnetfeldes zu einer Dephasierung der Spins. Verursacht werden diese Inhomogenitäten von dem Gerät selbst sowie vom untersuchten Objekt im Magnetfeld, also z.B. einem menschlichen Körper. Diese zusätzliche Dephasierung der Spins hat die Zeitkonstante $T2^*$, die in der Regel kürzer ist als die Spin-Spin-Relaxationszeit T2. Der $T2^*$ -Effekt in den Messungen kann durch Spin-Echo-Sequenzen unterdrückt werden. Die Spin-Gitter-Wechselwirkung und die Spin-Spin-Wechselwirkung laufen gleichzeitig und unabhängig voneinander ab. Da jedoch die T2-Zeit viel kürzer ist als die T1-Zeit, verschwindet die messbare transversale Magnetisierung schon lange bevor sich die Längsmagnetisierung wieder aufgebaut hat.

Drei Gewebeparameter bestimmen die Intensität, mit der das Gewebe in einem MRT-Bild dargestellt wird: Zum einen die Protonendichte, also der Anzahl anregbarer Spins pro Volumeneinheit, dann die T1-Zeit, also die Zeit, bis sich die Spins nach einer Anregung wieder entlang des Magnetfeldes ausgerichtet haben, und zuletzt die T2-Zeit, also die Zeit, bis das Signal nach einer Anregung abklingt aufgrund der aus der Phase laufenden Spins. Je nachdem, welche Eigenschaft in einem Bild hervorgehoben wird, spricht man von protonengewichteten, T1-gewichteten bzw. T2-gewichteten MR-Bildern. Ein Beispiel für die so gewichteten Bilder ist in Abbildung 2.5 gezeigt. Die Bilder entstammen dabei alle dem gleichen Datensatz aus der RIRE-Datenbank.

Im Rahmen der Ortsauflösung sind mehrere Anregungen derselben Schicht notwendig. Die Zeit zwischen diesen Anregungen wird Repetitionszeit (TR) genannt. Je

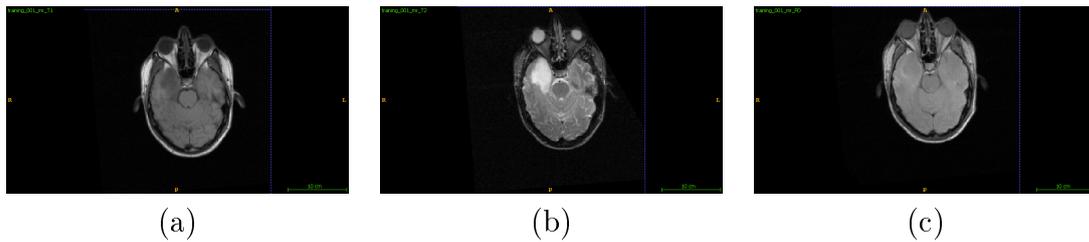


Abbildung 2.5.: Darstellung verschiedener MR-Modalitäten des gleichen Datensatzes: (a) MR-T1, (b) MR-T2, (c) MR-PD. Die Abbildungen wurden anhand des Trainings-Datensatzes aus der RIRE-Datenbank erstellt (siehe Kapitel 4). Es ist erkennbar, dass gleiche Strukturen in den Bilddaten je nach Modalität durch unterschiedliche Intensitäten dargestellt werden.

länger man zwischen zwei Anregungen wartet, umso mehr Spins richten sich wieder entlang des Magnetfeldes aus und können bei der nächsten Anregung wieder zum Signal beitragen. Eine kurze Repetitionszeit bedeutet, dass je nach Gewebe die Spins unterschiedlich stark relaxieren konnten, bevor es zu einer neuen Anregung kommt. Dadurch liefern unterschiedliche Stoffe unterschiedliche Intensitäten abhängig von ihrer T1-Zeit. Wird TR jedoch sehr lang gewählt, haben die Spins in allen Geweben die Zeit sich wieder abzuregen, wodurch der Bildkontrast nicht mehr von den T1-Zeiten der Gewebe abhängig ist. Eine weitere Zeit, die den späteren Bildkontrast bestimmt, ist die Echozeit (TE), die Zeit zwischen der Anregung der Spins und deren Messung. Das Ein- und Ausschalten der Gradientenspulen im Rahmen der Ortskodierung erzeugt Inhomogenitäten im Magnetfeld, die die T2- und T2*-Effekte verstärken. Bei einer sehr kurzen Echozeit verglichen mit den T2-Zeiten der untersuchten Gewebe sind die T2- und T2*-Effekte noch gering und kaum messbar. Erst wenn die Echo-Zeit in der Größenordnung der vorkommenden T2-Zeiten gewählt wird, sind die Signalunterschiede zwischen den verschiedenen Geweben signifikant und man erhält eine starke T2-Gewichtung. Durch die Zeiten TR und TE kann also die Gewichtung des Bildes bestimmt werden. Der Zusammenhang ist in Tabelle 2.1 zusammengefasst.

	Repetitionszeit TR	Echozeit TE
T1-gewichtet	kurz	kurz
T2-gewichtet	lang	lang
Protonengewichtet	lang	kurz

Tabelle 2.1.: Bildgewichtung durch die Wahl von TR und TE.

Die Ortskodierung der MR-Information erfolgt nicht direkt wie bei einer Kamera, sondern mit Hilfe der Larmorfrequenz. Um ein dreidimensionales Bild aufnehmen zu

können, müssen den MR-Signalen Koordinaten zugeordnet werden, es muss also klar sein, von wo im Körper sie ausgegangen sind. Für die Auflösung der z -Koordinate verwendet man eine zusätzliche Magnetspule, die dem Magnetfeld einen Gradienten in z -Richtung gibt. Da die Larmorfrequenz abhängig von der Stärke des äußeren Magnetfeldes ist, unterscheiden sich die Larmorfrequenzen der Spins anschließend in z -Richtung. Dadurch wird immer nur eine Schicht im Körper mit einer Frequenz angeregt. Durch einen starken Gradienten kann man somit feine Schichten auflösen, wohingegen man bei einem schwachen Gradienten nur grobe Schichten auflösen kann. Für die Auflösung in y -Richtung, die Phasenkodierung, wird ein zusätzlicher Gradient in y -Richtung angelegt. Hierdurch ist die Larmorfrequenz im oberen Bereich der betrachteten Schicht etwas höher als im unteren, wodurch die Spins im oberen Bereich schneller kreisen als die im unteren Bereich. So kommt es zu einer Phasenverschiebung der Spins. Schaltet man die Spule für den Phasengradienten kurz danach wieder ab, bewegen sich alle Spins wieder gleich schnell, können aber anhand ihrer Phase bzgl. ihrer y -Position zugeordnet werden. Mit einem Gradienten in x -Richtung erreicht man, dass die Spins in dem Bereich mit dem höheren Magnetfeld schneller präzedieren als in dem Bereich mit dem niedrigeren Magnetfeld. Dadurch hat das MR-Signal nicht mehr nur eine Frequenz, sondern ein Frequenzspektrum, bei dem die Höhe der Frequenz die Information über den Ursprung des Signals liefert. Die Frequenzen können durch eine Fourier-Transformation analysiert werden. Zur Analyse der Phaseninformation ist jedoch eine Messung nicht ausreichend, sondern es müssen mehrere Messungen mit unterschiedlichen Phasenkodierungen durchgeführt werden. Auf diese Weise kann man aus den Ergebnissen die Phaseninformationen mit Hilfe einer weiteren Fourier-Transformation dekodieren. Die Zeit zwischen diesen Messungen ist die bereits eingeführte Repetitionszeit TR .

2.6.2. Artefakte in MR-Bildern

Bei der Aufnahme von MR-Bildern können verschiedene Bildstörungen, sogenannte Artefakte, auftreten [36]. Dazu gehören Bewegungsartefakte, die durch Bewegungen des aufgenommenen Objekts entstehen und durch die lange Aufnahmezeit der Bilddaten begünstigt werden, aber auch Artefakte, die durch die Methode der Ortskodierung durch Magnetgradienten selbst entstehen, wie zum Beispiel Suszeptibilitätsartefakte, die an Übergängen zwischen Stoffen beziehungsweise Geweben aufgrund der unterschiedlichen Magnetisierbarkeit der Stoffe auftreten können. Ein weiteres Beispiel sind Ströme, die durch schnelles An- und Abschalten der Gradientenspulen ungewollt induziert werden, sogenannte Eddy Currents, und zu einem Signalabfall am Bildrand führen können. Im folgenden Abschnitt wird ein physikalisches Modell für die Verzerrungen in EPI-Daten beschrieben, das in dieser Arbeit verwendet wird.

2.6.3. Physikalisches Modell der Deformation von EPI-Daten

In der dreidimensionalen Echo-Planar-Bildgebung werden Bilder schichtweise in z -Richtung generiert. Die Koordinaten in den einzelnen Schichten sind die phasen-kodierte Richtung y und die Ausleserichtung x . Für die Modellierung der geometrischen Verzerrungen und der daran gekoppelten Verzerrungen der Intensitäten, die auf Störungen des magnetischen Feldes $\Delta B_0(x, y, z)$ beruhen, wird in dieser Arbeit die Theorie von Jezzard et al. und Studholme et al. verwendet [37, 38].

Die geometrische Transformation der Koordinaten im unverzerrten Bild (x, y, z) zu den Koordinaten im verzerrten Bild (x_E, y_E, z_E) ist gegeben durch $T : \mathbb{R}^3 \rightarrow \mathbb{R}^3$ mit der Abbildung $(x, y, z) \mapsto (x_E, y_E, z_E) = (x, y, z) + \mathbf{v}(x, y, z)$. Hierbei ist \mathbf{v} der die Deformation beschreibende Vektor, der nach Studholme et al. gegeben ist als [38]

$$\mathbf{v} = \begin{bmatrix} v_x \\ v_y \\ v_z \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} \frac{\Delta B_0(x, y, z)}{G_x} \\ \frac{\Delta B_0(x, y, z)}{G_y} \cdot \frac{N \cdot t}{\tau} \\ \frac{\Delta B_0(x, y, z)}{G_z} \end{bmatrix}. \quad (2.35)$$

Hierbei bezeichnet G_x den Gradienten des Feldes in der Ausleserichtung, G_y den Gradienten in der phasen-kodierten Richtung und G_z beschreibt den Gradienten in der Schichtrichtung. t beschreibt die aktive Zeit des Gradienten in der Ausleserichtung, τ die aktive Zeit des Gradienten in der phasen-kodierten Richtung und N gibt die Anzahl der phasen-kodierenden Schritte entlang des betrachteten Blickfeldes (Field of View - FOV) an.

Die geometrischen Verzerrungen führen zusätzlich zu Verzerrungen der Intensitäten, da größere Signale und damit höhere Bildintensitäten gemessen werden, wenn ein höherer Anteil der Spins einem kleineren räumlichen Bereich zugeordnet wird als das tatsächlich der Fall ist. Die Änderung des Intensitätswertes i_E im EPI-Bild an den Koordinaten (x_E, y_E, z_E) zu dem Intensitätswert i im unverzerrten Bild an den Koordinaten (x, y, z) wird beschrieben durch [38]

$$i(x, y, z) = i_E(T(x, y, z)) \cdot J(x, y, z), \quad (2.36)$$

wobei $J(x, y, z) = |\nabla T|$ die Jacobi-Determinante der Transformation zwischen dem Koordinatensystem des Referenzbildes zu dem des EPI-Bildes beschreibt.

Durch die Annahme $\frac{N \cdot t}{\tau} \gg 1$ [38] bezüglich der Parameter der Bildaufnahme können die Beiträge v_x und v_z vernachlässigt werden, wodurch der Vektor v durch den Beitrag v_y beschrieben werden kann. Dadurch reduzieren sich die zu betrachtenden Verzerrungen auf Verzerrungen in der phasen-kodierten Richtung y . Diese Annahme

ist in der Literatur häufig zu finden, zum Beispiel in [38, 39, 40] und wird auch in dieser Arbeit verwendet. Die Jacobi-Determinante kann geschrieben werden als

$$J(x, y, z) \approx \frac{\partial y_E}{\partial y} \quad (2.37)$$

und die Deformation \mathbf{v} hat nur in der y -Komponente einen Eintrag ungleich Null. Somit reduziert sich das ursprüngliche Vektorfeld zur Beschreibung der Deformation auf ein skalares Feld $v = v_y$, das im Verlauf der Registrierung ermittelt werden muss.

2.6.4. CT-Bildgebung

Aufgrund ihrer Eigenschaft, überlagerungsfreie Schichtbilder der Anatomie eines Objektes erstellen zu können, hat sich die Computertomographie zu einem unverzichtbaren Diagnoseinstrument im klinischen Alltag entwickelt [41]. Die folgenden Grundlagen zur CT-Bildgebung sind dem Buch *Wie funktioniert CT?* von Alkadhi et al. entnommen [41].

Ein Computertomograph besteht aus einer Röntgenröhre, Blenden, einem Liegetisch und einem Detektor. Für die Berechnung eines Bildes aus den Detektordaten sind zudem eine Recheneinheit nötig sowie Bedien- und Anzeigevorrichtungen. Mit Hilfe der Blenden wird sichergestellt, dass die in der Röntgenröhre erzeugte Strahlung kontrolliert durch den zu untersuchenden Körper strahlt und danach auf den Detektor trifft, der die ankommende geschwächte Strahlung misst. Anhand mehrerer Messungen aus verschiedenen Richtungen kann so ermittelt werden, an welchen Stellen die Intensität der Strahlen auf ihrem Weg durch Gewebe geschwächt wurde. Dadurch entsteht ein Bild, dessen Kontrast durch die Absorptionsfähigkeit der darauf dargestellten Materialien definiert wird. Heutige Geräte nehmen etwa 1000 Projektionen aus leicht unterschiedlichen Winkeln vom gleichen Objekt auf [41]. Aus diesen Projektionen wird mit Hilfe der Recheneinheit ein 3D-Volumen rekonstruiert.

Die Grau-Werte im resultierenden Bild werden in Hounsfield-Einheiten (HU) gemessen

$$I = 1000 \cdot \frac{\mu - \mu_w}{\mu_w}, \quad (2.38)$$

wobei I der Intensitäts-Wert im CT-Bild, μ der Absorptionskoeffizient des dargestellten Gewebes und μ_w der Absorptionskoeffizient von Wasser ist. Die CT-Werteskala erstreckt sich von -1024 HU bis 3071 HU, wobei Wasser immer den Wert 0 HU und Luft den Wert -1000 HU hat [41]. Knochen kann mit Werten bis zu 2000 HU dargestellt werden.

3. Stand der Technik

Medizinische Bildregistrierung ist seit Jahren ein aktives Forschungsthema. Dabei wurden in frühen Publikationen auch andere Begriffe wie zum Beispiel 'image matching', also sinngemäß Bildabgleich, anstelle des Begriffs Registrierung benutzt [42]. Oliveira et al. haben einige der Begriffe, die in der Literatur ersatzweise für Bildregistrierung verwendet werden, näher eingeordnet. So wird mit Bildfusion ('image fusion') der Prozess der Kombination von Bildern zu einem Bild bezeichnet, mit Bildabgleich ('image matching') die Ermittlung des Zusammenhangs zwischen den Bilddaten ohne Anpassung der einzelnen Bilder, und mit Bildverzerrung ('image warping') die Anpassung eines Bildes anhand einer Transformation [43].

Eine umfangreiche Klassifizierung von Registrierungsmethoden geht zurück auf eine Einteilung von van den Elsen et al. [42], die später von Maintz et al. erweitert wurde [4]. Im Jahr 2016 prüften Viergever et al. die Einteilung von 1998 erneut auf ihre Zweckmäßigkeit mit dem Ergebnis, dass die Einteilung auch zur Abbildung des heutigen Standes der Technik geeignet ist und in ähnlicher Form auch in [44] verwendet wird [45]. Die verwendeten Kategorien sind [4]:

1. Dimensionalität
2. Art der Registrierungsbasis
3. Art der Transformation
4. Domäne der Transformation
5. Interaktion
6. Art der Optimierung
7. Involvierte Modalitäten
8. Subjekt
9. Objekt

Bei der Dimensionalität wird primär unterschieden, ob es sich um Daten mit ausschließlich räumlichen Dimensionen handelt oder um Bildserien, die über eine Zeitspanne aufgenommen wurden und somit eine zusätzliche zeitliche Dimension besitzen. Bei den räumlichen Dimensionen der zu registrierenden Daten unterscheidet man hauptsächlich zwischen den Fällen 2D-2D, 3D-3D, und 2D-3D.

Bei der Art der Registrierungsbasis unterscheidet man primär zwischen extrinsischen und intrinsischen Problemstellungen [4]. Zu den extrinsischen Problemen gehören zum Beispiel invasive Systeme mit Stereotaktischen Rahmen, Markierungen auf der Haut oder andere Systeme, die am Körper des Patienten angebracht werden, um anhand der zusätzlichen Markierungen eine Registrierung durchzuführen. Zu den intrinsischen Problemen gehören landmarkenbasierte Registrierungen anhand von anatomischen oder geometrischen Merkmalen, intensitätsbasierte Registrierungen und auf Bildsegmentierung basierende Registrierungen. Neben extrinsischen und intrinsischen Problemen können zudem noch nicht-bildbasierte Registrierungen zum Beispiel bei der Zuordnung von kalibrierten Koordinatensystemen betrachtet werden.

Art und Domäne der Transformation definieren, in welcher Form Anpassungen des bewegten Bildes zulässig sind, um dieses mit dem Referenzbild zu korrelieren. Hierbei unterscheidet man bei der Domäne der Transformation zwischen lokalen und globalen Transformationen. Bei globalen Transformationen können die gleichen Transformationsparameter auf alle Punkte im betrachteten Bild angewendet werden. Bei lokalen Transformationen werden für verschiedene Bereiche im Bild unterschiedliche Parameter bestimmt. Bei der Art der Transformation unterscheidet man nach der Anzahl der Freiheitsgrade der Transformation. Hierbei wird in der Arbeit von Maintz et al. zwischen rigiden, affinen, projektiven und frei deformierbaren Problemen unterschieden [4]. Die einzelnen Transformationen werden in den folgenden Abschnitten genauer vorgestellt.

Die Interaktion gibt an, welchen Einfluss der Anwender auf die Registrierung hat. Hierbei werden drei Fälle unterschieden. Im interaktiven Fall mit oder ohne Parameterinitialisierung führt der Anwender die Registrierung unter Assistenz von visuellen oder numerischen Informationen durch die Software selbst durch. Bei der semi-automatischen Registrierung wird zwischen einer Nutzerinteraktion durch die Initialisierung des Algorithmus und der Interaktion durch die Bewertung des Ergebnisses unterschieden. Die Registrierung wird hierbei nicht vom Nutzer, sondern durch einen Registrierungsalgorithmus durchgeführt. Im automatischen Fall stellt der Nutzer dem Algorithmus nur die Bilddaten und vorhandene Informationen zur Bildakquisition zur Verfügung, damit der Algorithmus die Transformationsparameter selbstständig ermittelt. Auch wenn eine automatische und damit objektive Registrierung im Rahmen automatischer Prozesspipelines und zur Evaluierung der Algorithmen notwendig ist, haben semiautomatische Prozesse den Vorteil, dass durch Nutzerinteraktion offensichtliche Fehlregistrierungen vermieden werden können oder die Laufzeit durch eine manuelle Einschränkung des Parameterraums reduziert werden kann.

Bei der Art der Optimierung wird zwischen der direkten Berechnung der Transformationsparameter und der Ermittlung der Parameter durch einen Optimierungsal-

gorithmus unterschieden. Bei der Registrierung von Punktwolken mit einer geringen Anzahl an Punkten oder der Zuordnung von verschiedenen kalibrierten Koordinatensystemen ist eine direkte Berechnung der Parameter möglich. Bei den meisten Registrierungsproblemen ist jedoch eine direkte Berechnung der Parameter nicht möglich oder aufgrund der Komplexität nicht sinnvoll. In diesen Fällen können die idealen Parameter nur ermittelt werden durch die Optimierung einer Kostenfunktion, die die Ähnlichkeit der Daten durch eine mathematische Funktion bewertet. Einige solcher Ähnlichkeitsmaße wurden bereits in den Grundlagen eingeführt.

Bei den involvierten Bildmodalitäten der Problemstellung kann zwischen monomodalen Zuordnungen, multimodalen Zuordnungen, der Zuordnung von einer Modalität zu einem Modell und der Zuordnung von einem Patienten zu einer Modalität unterschieden werden [4]. Bei monomodalen Problemen, bei denen die zu registrierenden Daten mit dem gleichen Aufnahmesystem aufgenommen wurden, ist ein direkter Vergleich der Intensitäten in den Bilddaten möglich. Im Gegensatz dazu werden im multimodalen Fall Daten von unterschiedlichen bildgebenden Systemen verglichen. Anstelle einer zweiten Aufnahme des Patienten kann auch eine Aufnahme zu einem allgemeinen Modell registriert werden. Der Fall der Registrierung von Modalität zu Patient findet nahezu ausschließlich im intra-operativen Fall statt [4]. Ein Beispiel hierfür ist die Patientenpositionierung.

Bei der Kategorie Subjekt wird zwischen Intra-Subjekt, Inter-Subjekt und Atlas-Registrierungen unterschieden [4]. Bei einer Intra-Subjekt-Registrierung werden alle zu registrierenden Bildaufnahmen von dem gleichen Patienten gewonnen, wohingegen bei der Inter-Subjekt-Registrierung Aufnahmen von unterschiedlichen Patienten zueinander registriert werden. Bei der Registrierung zu einem Atlas wird nach der Definition von Maintz et al. eine von einem Patienten gewonnene Aufnahme zu einem aus den Informationen einer Datenbank generierten Atlas registriert [4]. Die Kategorie Objekt spezifiziert den Bereich des Körpers, von dem die zu registrierenden Daten aufgenommen wurden. Mögliche Objekte sind hierbei zum Beispiel der Kopf, die Brust oder einzelne Organe.

Die in dieser Arbeit präsentierten Methoden sind für die Registrierung von Daten gleicher Dimensionalität wie 2D-2D und 3D-3D entwickelt worden. Hierbei wird von intrinsischen Problemstellungen ausgegangen, bei denen keine zusätzlichen Informationen vorliegen. Bezüglich der Transformation werden in dieser Arbeit verschiedene Problemstellungen behandelt, bei denen rigide oder elastische Transformationen eingesetzt werden. Um Fehler durch Nutzerinteraktionen zu vermeiden, wurden im Rahmen dieser Arbeit Algorithmen entwickelt, die eine automatische Registrierung ermöglichen. Bezüglich der Daten können die präsentierten Methoden als multimodale intra-subjekt Registrierungen von Kopfdaten eingeordnet werden.

In der aktuellen Forschung zur Bildregistrierung liegt der Schwerpunkt auf intrinsischen Methoden, auch wenn im klinischen Alltag auch extrinsische Verfahren zum

Einsatz kommen. Bei den intrinsischen Registrierungsmethoden verlagerte sich der Schwerpunkt von konturbasierten Methoden hin zu intensitätsbasierten Methoden, wobei auch landmarkenbasierte Methoden noch verwendet werden [45]. Weil in vielen klinischen Untersuchungen Daten von unterschiedlichen Modalitäten verwendet werden [46], sind dabei vor allem Algorithmen zur multimodalen Bildregistrierung wichtig. Ein wichtiges Anwendungsgebiet dafür ist die Strahlentherapie, in der Bildregistrierung in Bereichen wie Patienten-Positionierung, Planung und Diagnostik eingesetzt wird [45]. Die für die Bildregistrierung verwendeten Ähnlichkeitsmaße werden hierbei in die Kategorien merkmalsbasiert und intensitätsbasiert unterteilt, wobei einige Ähnlichkeitsmaße in beiden Bereichen eingesetzt werden können [43].

In der merkmalsbasierten Registrierung sind SSD und ICP häufig eingesetzte Ähnlichkeitsmaße [43]. Mit ihnen wird die Distanz zwischen zueinander gehörigen Merkmalen in den Bilddaten minimiert, um die optimale Lösung zu erhalten. Intensitätsbasierte [43] oder auch voxelbasierte [4] Methoden sind abhängig von der Art und den Modalitäten der vorliegenden Daten. So können SSD oder seine normierten Varianten eingesetzt werden, wenn die Intensitäten in den Bilddaten gleich sind [43]. Dies ist bei monomodalen Daten der Fall, in der Regel jedoch nicht bei multimodalen Bilddaten. Die Annahme, die Cross Correlation und seine Varianten zugrunde liegt, ist ein linearer Zusammenhang zwischen den Intensitäten in den betrachteten Bilddaten [16]. Auch diese Annahme wird jedoch in der multimodalen Bildregistrierung oft nicht erfüllt. SSD und Cross Correlation sowie ihre Varianten sind daher vor allem für die monomodale Bildregistrierung geeignet [43]. Einen entscheidenden Beitrag daran, dass intensitätsbasierte Registrierung zur Methode der Wahl im Bereich der multimodalen Bildregistrierung geworden ist, leistete laut Viergever et al. das Ähnlichkeitsmaß Mutual Information [45].

Das aus der Informationstheorie übernommene Maß MI wurde von Gruppen aus den USA und Belgien unabhängig voneinander für die multimodale Bildregistrierung vorgeschlagen [6]. Hierbei arbeiteten am MIT die Forscher Viola und Wells mit ihren Kollegen [22, 47] und in Belgien die Forscher Collignon und Maes mit ihren Kollegen [23, 26] [6]. Studholme et al. untersuchten die Abhängigkeit von MI von der überlappenden Region der Bilder [25]. Ist die Region, in der die Bilder überlappen, klein und fällt auf homogene Regionen der Bilder wie zum Beispiel den Hintergrundbereich, so erreicht der Funktionswert von MI ein Maximum, obwohl die Bilder nicht korrekt überlagert sind. Als Lösung für dieses Überlappungsproblem schlagen sie als Maß NMI anstatt von MI vor [25], die als Quotient aus der Summe der marginalen Entropien und der gemeinsamen Entropie berechnet wird. Darüber hinaus wurde auch das Fehlen von lokalen Informationen bei der Berechnung von MI vielfach diskutiert. Daraus resultierten Varianten von MI, die aus einer Kombination von MI mit zusätzlichen lokalen Informationen bestehen. Beispiele hierfür sind Localized Mutual Information [48] und Regional Mutual Information [49].

Einen Überblick über Ansätze, die mehr als eine Methode für die Registrierung nutzen, bietet das Review zur medizinischen Bildregistrierung von Oliveira et al. [43]. Die häufigste Strategie zur Kombination einer merkmalsbasierten Methode mit einer intensitätsbasierten Methode liegt nach der Arbeit von Oliveira et al. darin, zunächst mit Hilfe von extrahierten Merkmalen eine grobe Registrierung und dann im Anschluss eine intensitätsbasierte Registrierung durchzuführen, um eine genauere Lösung zu erzielen [50, 51, 52, 53]. Im Gegensatz dazu wird in der Arbeit von Auer et al. zunächst mit MI eine intensitätsbasierte Registrierung durchgeführt und deren Ergebnis im Anschluss mit einer punktbasierten Registrierung verfeinert [54].

Kim et al. präsentierten eine Kombination aus merkmalsbasierten Termen und intensitätsbasierten Termen in einer Kostenfunktion [55]. Hierbei wurde die Kostenfunktion als eine Linearkombination aus einem merkmalsbasierten Term, einem intensitätsbasierten Term sowie einem Term zur Regularisierung mit konstanten Gewichtungsparemtern aufgebaut.

Insbesondere im Bereich der deformierbaren Registrierung ist es üblich, neben dem Term zur Definition der Ähnlichkeit einen Regularisierungsterm in die Kostenfunktion zu integrieren [6]. Dieser soll zu einer Bevorzugung von Lösungen führen, die bestimmte Eigenschaften des Deformationsfeldes aufweisen, zum Beispiel bezüglich der Gradienten. Dies kann ein Term wie Total Variation (TV) wie in der Arbeit von R. Tao et al. sein [40] oder auch die zweite Ableitung des Deformationsfeldes betreffende Terme wie in C. Bhushan et al., der ein 3D-Äquivalent der Bindungsenergie von dünnen Metallplatten für die Regularisierung verwendete [39]. Neben diesen Termen, die die Ableitung des Deformationsfeldes betreffen, gibt es auch Ansätze, die die von M. Heinrich et al. präsentierte Selbst-Ähnlichkeit (self similarity) [56, 57] oder die damit gewichtete α -MI [58] für die Regularisierung verwenden.

In der Literatur wurden unterschiedliche Methoden zur Ermittlung der korrekten Transformationsparameter verwendet. Maes et al. verwendeten Powell's Methode zur Optimierung [26], die ohne die Ableitung der Kostenfunktion auskommt. Diese gilt als sehr robust, jedoch auch als langsamer als viele andere Methoden [59]. Oftmals schneller sind Methoden, die die Ableitung der Kostenfunktion verwenden, um deren Extremwert zu finden. Aus diesem Bereich sind zum Beispiel Gradient Descent und Quasi-Newton Methoden zu nennen [60, 30]. Quasi-Newton Methoden verzichten auf eine direkte Berechnung der inversen Hesse-Matrix wie sie bei Newton-Methoden stattfindet und ermitteln stattdessen iterativ eine gute Näherung der Matrix, wodurch die Laufzeit verkürzt werden kann [61]. Zu den Quasi-Newton Methoden gehören unter anderem die Broyden-Fletcher-Goldfarb-Shanno (BFGS) Methode und die Limited Memory BFGS Methode (LBFGS), die eine bessere Performance bei hohem Speicherbedarf gegenüber BFGS hat, was bei einer großen Anzahl zu optimierender Parameter relevant sein kann [62]. Neben diesen klassischen Ansätzen wurden auch Partikel-Schwarm-basierte Optimierungsmethoden für MI

vorgestellt [63] sowie Multistart-Methoden [64, 65]. Ziel dieser Algorithmen ist es, mit Hilfe einer Suchstrategie von mehreren Startpunkten aus ein Konvergieren gegen nur lokale Optima zu vermeiden.

Relevant für die Optimierung der Transformationsparameter anhand von MI ist auch, dass MI abseits der optimalen Lösung im Parameterraum relativ flach ist und keine starken Gradienten hin zur Lösung bietet [66]. Ein Ansatz, die Optimierung robuster gegen lokale Optima zu machen und schneller in die Nähe der gesuchten Lösung zu gelangen, ist es, die Optimierung auf mehreren Auflösungen durchzuführen [6, 61, 59, 19, 67, 59, 68]. Hierbei wird die Optimierung zunächst auf einer groben Auflösung der Bilddaten durchgeführt und anschließend werden die daraus ermittelten Parameter als Startwerte für die Optimierung der Parameter auf der nächstfeineren Auflösung verwendet. Die Optimierung auf mehreren Auflösungen durchzuführen kann das Problem der lokalen Optima jedoch nicht vollständig lösen [6]. Alternativ gibt es insbesondere im Falle der rigiden Registrierung oder Vorregistrierung Ansätze, bei denen die Parameter durch manuelle Überlagerung der Bilddaten bzw. durch z.B. landmarkenbasierte Ansätze zunächst grob geschätzt werden und dann die geschätzten Parameter als Startwerte für die Optimierung verwendet werden. Eine Methode zur Bestimmung ungefährender Landmarken, die dann zur Ermittlung von Startwerten für eine intensitätsbasierte Registrierung verwendet werden können, wurde von Neu et al. mit der Software LONI ICE ('It's Close Enuf') bereitgestellt [69].

Alternativ zur mehrstufigen Optimierung, bei der die Auflösung der Bilddaten variiert wird, kann auch eine mehrstufige Optimierung genutzt werden, bei der die Auflösung des Gitters für die Bestimmung des Deformationsfeldes stufenweise verfeinert wird. Auf diese Weise müssen zu Beginn der Optimierung nur eine vergleichsweise geringe Anzahl von Parametern optimiert werden, und erst wenn für diese eine Lösung gefunden wurde, wird das Deformationsfeld stufenweise verfeinert [39, 33].

Neben dem Stand der Technik, der durch neue Methoden in der Literatur stetig erweitert wird, ist auch von Bedeutung, welche Software-Anwendungen in diesem Bereich der medizinischen Bildregistrierung für Nutzer frei zur Verfügung stehen. Hier bietet die Publikation von András P. Keszei et al. [12] einen aktuellen Überblick mit Fokus auf nicht rigide Registrierungs-Frameworks. Dieser spezielle Fokus führt jedoch nur zum Ausschluss einer einzigen von 22 von den Autoren gefundenen Anwendungen (das Tool Functional Resonance Imaging of the Brain - fMRIB wurde von den Autoren nicht weiter betrachtet), wodurch die Übersicht auch als allgemeine Übersicht über aktuelle Frameworks genutzt werden kann. Wegen nicht Verfügbarkeit wurden noch drei weitere Tools ausgeschlossen, was zu einer Analyse von 18 frei verfügbaren Software-Anwendungen auf dem Gebiet der Bildregistrierung geführt hat [12]. Die von András P. Keszei et al. gefundenen Anwendungen sind [12]:

-
- Automated Image Registration (AIR) [70]
 - Advanced Normalization Tools (ANTs) [17]
 - ART 3dwarper als Teil der Automatic Registration Toolbox (ART) [71]
 - bUnwarpJ [72]
 - DRAMMS [73]
 - Drop [74]
 - Elastix [30]
 - Flexible Algorithms for Image Registration (FAIR) [75]
 - FMRIB's Non-Linear Image Registration Tool (FNIRT) [76]
 - Tool of Gilles [77]
 - Hierarchical attribute matching mechanism for elastic registration (HAMMER) [78]
 - The Medical Image Registration Toolkit (MIRTK) [33, 79]
 - Tool of Kroon [80]
 - NiftyReg [81]
 - Plastimatch [82]
 - Symmetric Log-Domain Diffeomorphic Registration (SLDIR) [83, 84]
 - Statistical Parametric Mapping (SPM) [85]
 - 3D Slicer [86]

Von den von Keszei et al. untersuchten Anwendungen bieten 13 die Möglichkeit der multimodalen Bildregistrierung, 10 davon verfügen über eine Implementierung von Mutual Information oder Normalized Mutual Information [12]. MI zählt damit zusammen mit SSD zu den am häufigsten implementierten Ähnlichkeitsmaßen in den untersuchten Registrierungsanwendungen [12].

Betrachtet man die den Anwendungen zu Grunde liegenden Software-Plattformen, so findet man vier auf dem Insight Segmentation and Registration Toolkit (ITK) basierende Anwendungen, zwei auf Matlab basierende Anwendungen und eine auf dem Simulation Open Framework Architecture (SOFA) basierende Anwendung. Insgesamt sind 14 der 18 untersuchten Programme in C bzw. C++ programmiert, 3 in Matlab und eine Anwendung in Java [12]. Dies zeigt, dass die Programmiersprache C++ zum Mittel der Wahl bei der Programmierung von Registrierungsanwendungen geworden ist. Als in aktiver Entwicklung und mit aktivem Support zum Beispiel

durch ein aktives Forum oder eine aktive Mailing-Liste werden in der Analyse von Keszei et al. die Anwendungen ANTS, Elastix, MIRTk, Plastimatch und 3D-Slicer aufgeführt [12]. Diese Programme sind alle in C++ bzw. C geschrieben und sind mit Ausnahme von MIRTk alle mit Hilfe von ITK erstellt.

Empfohlen werden in der Arbeit von Keszei et al. die Anwendungen Elastix und Plastimatch, jedoch mit dem Hinweis, dass auch bei dieser Empfehlung die Wahl der Registrierungsmethode und somit des genutzten Frameworks immer von der vorliegenden Problemstellung abhängig ist [12].

4. Verwendete Daten

4.1. Datensätze zum Test der Methode der elastischen Registrierung mit Intensitätskorrektur

Für die Evaluierung dieser Methode werden drei verschiedene Datensätze verwendet. Die SPM-Phantom-Daten und die SPM-Subjekt-Daten werden bereitgestellt von der *Statistical Parametric Mapping* (SPM) Gruppe des Wellcome Trust Centre for Neuroimaging.

Das dritte Datenset wird auf der Website des Brainsuite Projektes als Trainingsset bereitgestellt. Das Datenset ist Teil des Beijing Enhanced Datensets veröffentlicht von der Beijing Normal University als Teil der *International Neuroimaging Data-sharing Initiative* (INDI) unter der Creative Commons Attribution-NonCommercial 3.0 Unported Lizenz (CC-BY-NC).

Die folgenden Informationen zu den Datensets sind der Beschreibung der Datensätze auf den zugehörigen Webseiten entnommen.

4.1.1. SPM-Phantom-Daten

Die SPM-Phantom-Daten wurden mit einem Gel-Phantom aufgenommen mit einer manuell in phasenrichtung verzerrten Scheibe. Die Aufnahme erfolgte mit einem 3T Ganzkörperscanner (Magnetom TIM Trio, Siemens Healthcare, Erlangen, Germany) mit 12-Kanal RF Kopf-Empfangsspule und RF Körper-Übertragungs-Spule. Die zugehörigen Feld-Karten wurden mit einer Siemens Feld-Karten Sequenz mit kurzer TE = 10,0 ms und langer TE = 12,36 ms aufgenommen. Die EPI-Daten wurden mit einer Matrixgröße von 64×64 erstellt mit einer Auslesezeit von 32,0 ms und Blip-Richtung -1.

4.1.2. SPM-Subjekt-Daten

Die SPM-Subjekt-Daten aus der SPM-FieldMap-Toolbox wurden anhand eines verzerrten EPI, einer Feld-Karte und einem anatomischen Bild, bei dem der Schädel nach einer Segmentierung entfernt wurde, erstellt. Die Daten wurden wie auch die Phantom-Daten mit einem 3T Ganzkörperscanner (Magnetom TIM Trio, Siemens Healthcare, Erlangen, Germany) mit 12-Kanal RF Kopf-Empfangsspule und RF Körper-Übertragungs-Spule aufgenommen. Die zugehörigen Feld-Karten wurden mit einer Siemens Feld-Karten Sequenz mit kurzer TE = 10,0 ms und langer TE = 12,36 ms aufgenommen. Die EPI-Daten wurden mit einer Matrixgröße von 64×64 erstellt mit einer Auslesezeit von 32,0 ms und Blip-Richtung -1.

4.1.3. BrainSuite-Trainingsdaten

Die in dieser Arbeit genutzten BrainSuite-Trainingsdaten entstammen den Daten 2467264.nii.gz, 2467264.dwi.nii.gz, 2467264.dwi.bvec, und 2467264.dwi.bval. Diese Daten sind Teil des *Beijing Enhanced dataset*.

Das Referenzbild ist mit T1-gewichteter MP-Rage (3D magnetization prepared rapid gradient echo) Sequenz aufgenommen und umfasst das gesamte Gehirn. Die Aufnahmeparameter sind TR = 2530 ms, TE = 3,39 ms, Schichtdicke = 1,33 mm, Flip-Winkel = 7° , Umkehrzeit = 1100 ms Blickfeld (Field of View - FOV) = 256 mm \times 256 mm.

Das bewegte Bild wurde mit einer Einzelbild EPI-basierten Sequenz erzeugt. Es besteht aus 49 Schichten mit 2,5 mm Dicke. Die Aufnahmeparameter sind TR = 7200 ms, TE = 104 ms, b = 0 (keine Diffusionsgewichtung), Aufnahme-Matrix = 128 \times 128 und FOV = 230 mm \times 230 mm.

4.2. Datensätze zum Test von rigiden Registrierungsansätzen

Zum Testen der rigiden Registrierungsverfahren wurden die Daten des Retrospective Image Registration Evaluation Project, Version 2.0 (RIRE) [87] verwendet. Auf der Homepage des Projekts befindet sich ein Datensatz mit verschiedenen Modalitäten zum Training, wobei die Idealtransformation für diese Daten bereitgestellt wird. Außerdem werden eine Reihe von Testdaten bereitgestellt, für die die Transformation nicht mitgeliefert wird. Durch Einreichen der resultierenden Transformationen aus eigenen Registrierungen auf der Homepage des Projekts kann man sich für diese

Daten den Registrierungsfehler angeben lassen. Die Evaluation ist somit für die Testdaten vorgegeben und macht die Ergebnisse verschiedener Publikationen, die diese Daten verwenden, aufgrund der automatisierten Evaluation einfach vergleichbar. In dieser Arbeit werden nur die CT-Daten und MR-T2-Daten für die Registrierung verwendet.

Von den Testdaten wurden die Sets der Patienten 101-109 verwendet, wobei der Patient 103 aufgrund von fehlenden MR-T2-Daten ausgeschlossen werden musste. Die Anzahl Voxel und Anzahl Schichten variieren geringfügig zwischen den Datensätzen, wohingegen die anderen Aufnahmeparameter gleich bleiben. Als Beispiel für die Parameter werden die Werte für den Patienten 101 in den Tabellen 4.1 und 4.2 präsentiert.

Parameter	Wert
Spannung (KVP)	120 kVp;
Gantry Neigung	0,0;
Aufnahmedauer	2 ms;
Aufnahmefrequenz	250 mA;
Bilddimension	3;
Zeilen	512;
Spalten	512;
Schichten	49;
Pixelgröße	0,45 mm × 0,45 mm;
Schichtdicke	3,0 mm;

Tabelle 4.1.: Eigenschaften des CT Datensatzes für das Testdatenset Patient 101

Parameter	Wert
Kontrast/Kontrastmittel	Gadolinium;
Scan-Sequenz	SE;
Wiederholungszeit (TR)	3000 ms;
Echo Zeit (TE)	90 ms;
Anzahl Mittelwert-Bildungen	1;
Bilddimension	3;
Zeilen	256;
Spalten	256;
Schichten	52;
Pixelgröße	0,86 mm × 0,86 mm;
Schichtdicke	3,0 mm;

Tabelle 4.2.: Eigenschaften des MR-T2 Datensatzes für das Testdatenset Patient 101

5. Evaluationsmethoden

Ein wichtiger Bestandteil bei der Entwicklung neuer Algorithmen in der medizinischen Bildregistrierung ist die Wahl der Evaluierungsverfahren, mit denen diese Algorithmen getestet werden. Im Idealfall sind dabei die optimalen Transformationsparameter bekannt, wodurch das vom neu entwickelten Algorithmus ermittelte Ergebnis mit diesen optimalen Parametern verglichen werden kann. Bei nicht simulierten medizinischen Daten ist die korrekte Transformation zwischen den betrachteten Volumen jedoch in der Regel nicht bekannt. In diesem Fall müssen die Ergebnisse der Registrierungsalgorithmen auf andere Weise beurteilt werden.

Für diese Beurteilung gibt es zwei Möglichkeiten. Einerseits können die Ergebnisse der Registrierungen von geschulten Ärzten bewertet werden. Auf diese Weise können Fehler erkannt werden, die im für den Arzt sichtbaren Bereich liegen. Insbesondere bei Analysen der Genauigkeit im Subvoxelbereich, also unterhalb der Auflösung der verwendeten Bilddaten, ist eine visuelle Begutachtung nicht sinnvoll, um die Unterschiede in den Ergebnissen verschiedener Algorithmen zu vergleichen. Ein weiterer Nachteil der visuellen Begutachtung ist, dass die Analyse immer eine subjektive Komponente enthält und verschiedene Experten zu unterschiedlichen Ergebnissen kommen können.

Statt einer subjektiven Begutachtung der Ergebnisse kann eine automatisierte Analyse der Ergebnisse durchgeführt werden. Voraussetzung hierfür ist, dass die Bilddaten mit einem Maß evaluiert werden können, das nicht für die Registrierung verwendet wurde. Der Vorteil dieser Methode ist, dass die Ergebnisse eines solchen Evaluierungsverfahrens nachvollziehbar und reproduzierbar sind und die subjektive Komponente entfällt.

Die Registrierung von multimodalen Bilddaten wird durch die unterschiedlichen Intensitäten und Bildinformationen in den zu vergleichenden Bilddaten erschwert. Diese Problematik verschärft sich zusätzlich bei der Analyse der Qualität der Registrierung und dem Vergleich von Ergebnissen aus unterschiedlichen Registrierungsansätzen. Eine einfache Regel ist, dass zur Evaluierung der Ergebnisse nicht das Ähnlichkeitsmaß eingesetzt werden soll, das für die Registrierung verwendet wurde. Da für multimodale Daten MI und ihre Varianten oftmals für die Registrierung verwendet werden, ist ein Vergleich anhand der MI-Werte in diesen Fällen nicht besonders aussagekräftig. Stattdessen können die Ergebnisse anhand einzelner Landmarken, die

von Experten wie zum Beispiel Ärzten definiert werden, analysiert werden. Dies erweist sich insbesondere bei einer elastischen Registrierung jedoch als schwierig, da in diesem Fall eine hohe Anzahl an markanten Punkten zuverlässig erkannt und präzise markiert werden müssten, was einen hohen Aufwand bedeuten würde. Außerdem ist es fraglich, inwieweit sich die Ergebnisse von zwei oder mehr Ärzten bei der Analyse unterscheiden würden.

Die in dieser Arbeit entwickelten Registrierungsalgorithmen werden mit multimodalen Bilddaten evaluiert. Hierbei werden sowohl elastische als auch rigide Problemstellungen untersucht. Für die Evaluierung der Ergebnisse wurden zwei Verfahren entwickelt. Die Outer Structure Shape Evaluation (OSS) wird als Maß für die Genauigkeit der Ergebnisse der elastischen Registrierungsalgorithmen genutzt. Außerdem wird in dieser Arbeit ein Maß eingeführt, das den Fehler eines Registrierungsergebnisses einer rigiden Transformation bei gegebenen optimalen Parametern angibt. Dieses Maß kann bei der Arbeit mit den Trainingsdaten der RIRE-Datenbank genutzt werden. Für die Evaluation der Testdaten der RIRE-Datenbank wird das Evaluationssystem auf der Website des RIRE-Projekts genutzt.

5.1. Outer Structure Shape Methode

Die Outer Structure Shape Methode wurde im Rahmen dieser Arbeit für die Evaluierung der EPI-Registrierungsergebnisse entwickelt, die in Kapitel 6 präsentiert werden. Hierbei handelt es sich um Ergebnisse aus einer elastischen multimodalen Registrierung von MRI-Kopfdaten. Wie zuvor erläutert ist hier eine Evaluation anhand einzelner Landmarken nicht sinnvoll, da viele kleine lokale Deformationen betrachtet werden müssen und daher eine sehr große Anzahl an korrespondierenden Landmarken definiert werden müssten. Anstelle einzelner Landmarken werden die äußeren Konturen der Gehirndaten beider Bilder als Kriterium für die Evaluation genutzt, da diese zuverlässig extrahiert werden können, wenn in den Bilddaten zuvor Knochen und Gehirn akkurat segmentiert wurden. Auf die Nutzung von Gyri und anderen Strukturen innerhalb des Gehirns wird bei dieser Methode verzichtet, da aufgrund von Abweichungen in den Grauwerten der Bilddaten diese nicht immer zuverlässig sowohl im Referenzbild als auch im bewegten Bild detektiert werden können.

Um die Korrektur der Verzerrungen in y -Richtung zu evaluieren, werden die Daten bei der OSS-Methode schichtweise analysiert. Für die Berechnung der Ähnlichkeit der äußeren Konturen in zwei Bildern werden die Konturen punktweise miteinander verglichen. Hierdurch erhält man ein Maß für die globale Ähnlichkeit zweier Konturen, anstatt nur die minimale bzw. maximale Distanz zwischen den Konturen zu vergleichen.

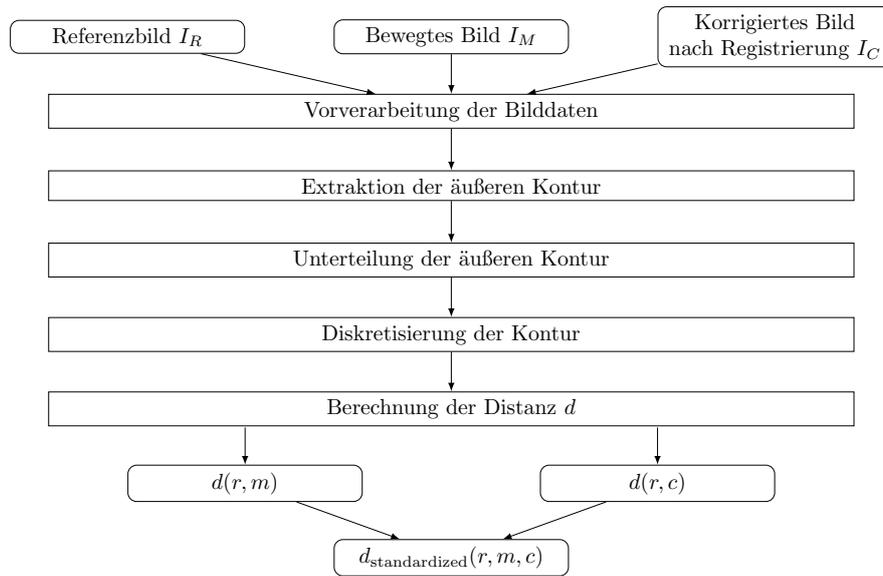


Abbildung 5.1.: Ablauf der OSS-Evaluierungsmethode für zwei Bilder

Der Ablauf des OSS-Algorithmus ist in Abbildung 5.1 dargestellt. Die einzelnen Schritte der Methode werden im Folgenden beschrieben. Die Methode wurde in *Matlab* (Version R2013a (8.1.0.604). The MathWorks Inc., 2013) implementiert.

Bei der Speicherung von PDF-Grafiken in Matlab können weiße Ränder auftreten, da die Speicherung in A4-Format erfolgt. In diesen Fällen wurden diese Ränder mit der Software *Inkscape* entfernt, um die Abbildungen platzsparend in die Arbeit einfügen zu können. Der Inhalt der Abbildungen wurde dabei nicht verändert.

5.1.1. Bild-Vorverarbeitung und Extraktion der äußeren Kontur

Bevor die Extraktion der äußeren Kontur durchgeführt wird, müssen die Bilddaten vorverarbeitet werden. Um unterschiedliche Intensitätsverteilungen in den Daten zu kompensieren, werden die Intensitäten der Bilder auf den Mittelwert 0,0 und die Standardabweichung 1,0 normalisiert. Anschließend wird die Separation von Vordergrund und Hintergrund durch Isokonturen mit dem Level 0,0 durchgeführt. Die äußere Kontur wird aus den erkannten Konturen identifiziert als die Kontur mit der größten umschlossenen Fläche. In diesem Schritt werden kleinere Strukturen innerhalb des Gehirns oder Artefakte außerhalb aussortiert.

5.1.2. Unterteilung und Diskretisierung der äußeren Kontur

Für den punktweisen Vergleich der Konturen müssen diese zunächst diskretisiert werden. Eine Möglichkeit hierfür wäre die äquidistante Plazierung von Punkten auf der Kontur. Betrachtet man jedoch eine Kontur, bei der in einem Bild ein Gyrus erkannt und im zweiten Bild nicht erkannt wurde, würden bei dieser Konstruktion Punkte mit gleichen Indizes auf den Konturen nicht zu korrespondierenden geometrischen Positionen gehören. Um die Methode robuster gegenüber diesen lokalen Strukturen zu machen, werden die Konturen zunächst in Segmente unterteilt. Dazu stellt man die Punkte auf den Konturen in Polarkoordinaten (r, ϕ) dar, wobei man den Massenschwerpunkt der Referenzkontur als Ursprung für das Koordinatensystem wählt (siehe Abb. 5.2). Der Winkelbereich wird unterteilt in gleich große Segmente mit der Segmentgröße $\Delta\alpha$. Somit kann jedem Kontursegment ein Winkelintervall zugeordnet werden. Korrespondierende Kontursegmente der Bilddaten werden durch Polygonzüge mit der gleichen Anzahl N_S an Punkten dargestellt,

$$N_s = f \cdot \max(N_s^r, N_s^m), \quad (5.1)$$

wobei N_s^r und N_s^m die Anzahl Punkte im s -ten Segment in korrespondierenden Konturen des Referenzbildes und bewegten Bildes sind. $f > 1$ ist eine Konstante, die reguliert, wie fein die Kontursegmente abgetastet werden sollen.

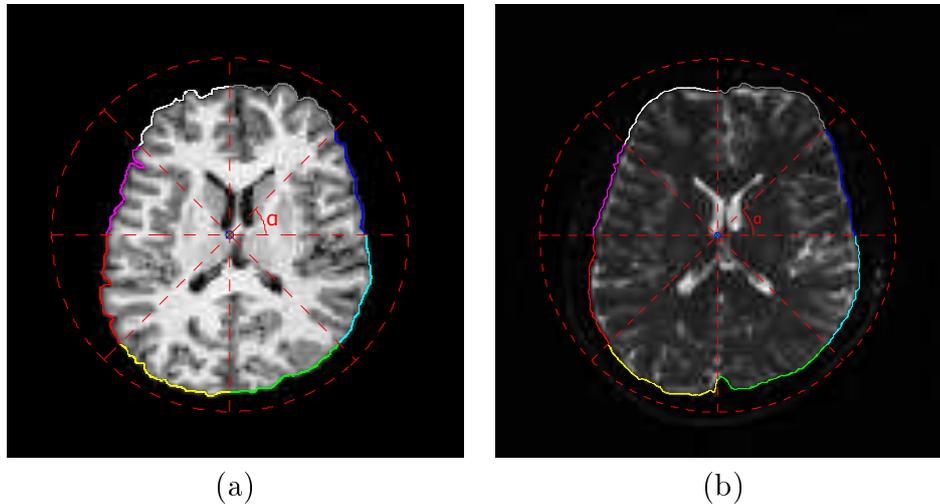


Abbildung 5.2.: Konturen unterteilt in Winkel-Segmente mit dem Schwerpunkt der Referenzkontur als Ursprung des Polar-Koordinatensystems. (a) Referenzbild, (b) Bewegtes Bild. Korrespondierende Kontur-Segmente sind in (a) und (b) in der gleichen Farbe dargestellt.

5.1.3. Abstandsberechnung

Die Konturdistanz d zwischen zwei Konturen r und c ist definiert als die mittlere Euklidische Distanz zwischen korrespondierenden Konturpunkten, wobei zwei Konturpunkte als korrespondierend gelten, wenn sie den gleichen Index besitzen,

$$d(r, c) = \frac{1}{N} \sum_{s=1}^S \sum_{i=1}^{N_s} |p_{s,i}^r - p_{s,i}^c|, \quad (5.2)$$

mit der Anzahl Segmente S , der Anzahl Punkte im s -ten Segment N_s und der Gesamtzahl $N = \sum_{s=1}^S N_s$ an Konturpunkten. $p_{s,i}^r$ und $p_{s,i}^c$ sind die Positionen des i -ten Punktes im s -ten Segment in den zugehörigen Konturen aus dem Referenzbild und bewegten Bild.

Für den Vergleich der Ergebnisse der Registrierung wird zunächst die Distanz zwischen der Kontur r des Referenzbildes und der Kontur c des Registrierungsergebnisses berechnet. Um die Verbesserung des Ergebnisses in Bezug auf das ursprüngliche bewegte Bild beschreiben zu können, wird außerdem noch die Standardisierte Konturdistanz (SCD) berechnet als Verhältnis zwischen der Konturdistanz $d(r, c)$ von Referenzkontur r und der Kontur des Registrierungsergebnisses c und der Konturdistanz $d(r, m)$ zwischen der Referenzkontur und der Kontur m des ursprünglichem bewegten Bildes,

$$d_{\text{standardized}}(r, m, c) = \frac{d(r, c)}{d(r, m)}. \quad (5.3)$$

5.1.4. Analyse der Abhängigkeit der Methode von der Anzahl der Segmente

Abbildung. 5.3 zeigt den Einfluss der Anzahl Segmente S bei der Kontursegmentierung anhand der BrainSuite-Trainingsdaten, die auch bei der Registrierung der EPI-Daten in Kapitel 6 verwendet werden. Bei einer kleinen Anzahl an Segmenten führen unterschiedliche Konturen schnell zu einer Zuordnung von Punkten in den Segmenten, die geometrisch nicht korrespondieren. Dieser Effekt wird durch die Verwendung einer größeren Anzahl Segmente reduziert. Für die Evaluation in Kapitel 6 werden 36 Segmente verwendet, was einem Winkelintervall von $\Delta\alpha = 10^\circ$ entspricht.

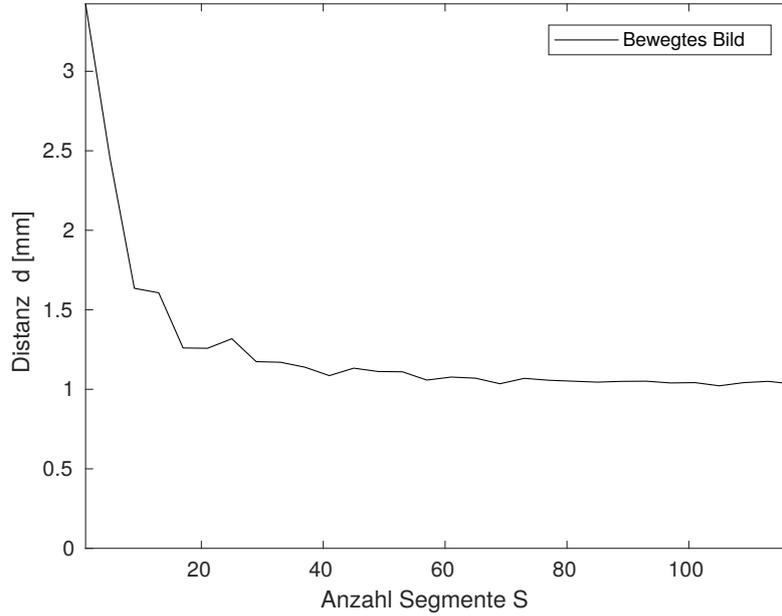


Abbildung 5.3.: Darstellung der Konturdistanz d zwischen dem Referenzbild und dem initialen bewegten Bild für eine Schicht in Abhängigkeit von der für die Berechnung verwendeten Anzahl an Segmenten S .

5.2. Vergleich von rigiden Transformationen

Für die Berechnung des Fehlers eines rigiden Registrierungsergebnisses bei bekannten idealen Transformationsparametern wird der Einfluss der unterschiedlichen Transformationen auf die Transformation der Vordergrundvoxel \mathbf{x}_v , also der Voxel mit sichtbarer Information, untersucht. Hierfür wird zunächst ein Intensitätsgrenzwert t_M zwischen Vordergrund- und Hintergrund-Intensitäten ermittelt und anschließend werden anhand dieses Grenzwertes die Voxel bestimmt, die eine höhere Intensität haben als der Hintergrund

$$I_M(\mathbf{x}_v) > t_M. \quad (5.4)$$

Für die Grenzwertbestimmung in den bewegten Bildern wird in dieser Arbeit die Otsu Methode [88] verwendet. Der Fehler der Registrierung wird berechnet als

$$e(\mathbf{u}) = \frac{1}{N_v} \cdot \sum_{\mathbf{x}_v} \|\mathbf{T}(\mathbf{x}_v, \mathbf{u}) - \mathbf{T}(\mathbf{x}_v, \bar{\mathbf{u}})\|, \quad (5.5)$$

wobei N_v die Anzahl Vordergrundvoxel im bewegten Bild ist und $\bar{\mathbf{u}}$ den idealen Transformationsparameter-Vektor beschreibt, der im Fall der RIRE Daten aus den Transformationsinformationen der Trainingsdaten ermittelt werden kann.

6. Elastische multimodale Bildregistrierung mit einem anisotropen Regularisierungsterm

In diesem Kapitel wird ein Spezialfall der elastischen Registrierung untersucht, bei dem deformierte EPI-Daten anhand von Referenzdaten, die keine Verzerrungen aufweisen, korrigiert werden sollen. Bei der Korrektur dieser Daten ist besonders zu beachten, dass durch die Art der Aufnahme bei ihnen neben der geometrischen Deformation auch eine damit verbundene Änderung der Bild-Intensitäten auftritt [38, 37]. Das hierzu verwendete Modell wurde in Abschnitt 2.6.3 vorgestellt. Diese speziellen Eigenschaften der Verzerrungen werden daher bei der Konzipierung der Registrierungsmethode in diesem Kapitel berücksichtigt, um die Methode an das Problem anzupassen.

Für die Generierung der unverzerrten Referenzdaten muss eine andere Aufnahmesequenz verwendet werden als für die EPI-Daten. Daher ist es notwendig, dass der für die Registrierung entwickelte Algorithmus auf multimodale Bilddaten angewendet werden kann. Dies schränkt, wie in den Grundlagen beschrieben, die Auswahl der geeigneten Ähnlichkeitsmaße für die Bilddaten ein. Eine Registrierung anhand von gemeinsamen Landmarken in den Bilddaten erfordert eine zuverlässige Erkennung einer großen Anzahl von markanten Punkten in beiden Bilddaten, was durch die Verzerrungen der Intensitäten in den EPI-Daten verfälscht werden könnte. Daher bietet sich hier eine intensitätsbasierte Registrierung an, bei der die Intensitäten in den EPI-Daten zusammen mit den geometrischen Verzerrungen korrigiert werden. Da es sich bei den Verzerrungen in den EPI-Daten um lokale Deformationen handelt, ist der Ansatz einer elastischen Registrierung mit einer hohen Anzahl an Freiheitsgraden für die Registrierung erforderlich, wodurch eine große Anzahl von Parametern optimiert werden muss. Diese Problemstellung erfordert eine robuste Optimierungsmethode, weil sich während der Optimierung die Intensitäten in den EPI-Daten ändern können, anhand derer die Ähnlichkeit der Bilddaten bestimmt wird.

Neben der Registrierung der Bilddaten wird in diesem Zusammenhang auch die Evaluierung einer elastischen Registrierung untersucht und diskutiert. Dazu wurde in Kapitel 5.1 ein neues Verfahren zur Bestimmung der Qualität der Registrierung ent-

wickelt, das am vorliegenden Beispiel der elastischen Registrierung von EPI-Daten eingesetzt wird.

6.1. Stand der Technik

Echo-Planar-Bildsequenzen (EPI) gehören zu den schnellen Standard-Aufnahmesequenzen in der MRI-Bildgebung [89]. Ein Nachteil dieser Sequenzen sind geometrische Verzerrungen sowie damit verbundene Verzerrungen der Intensitäten bedingt durch Inhomogenitäten des magnetischen Feldes [38, 39, 90].

Zur Korrektur der Verzerrungen in EPI-Daten werden verschiedene Ansätze verfolgt. Hier sind zum einen rein bildbasierte Ansätze zu nennen, die auf dem Konzept der Bildregistrierung basieren, zum anderen Ansätze, die zusätzliche Aufnahmen zur Messung des Magnetfeldes verwenden, sogenannte FieldMap-basierte Ansätze. In einem Vergleich dieser Ansätze kamen M. Wu et al. zu dem Ergebnis, dass die Ansätze, die auf der Bild-Registrierung beruhen, im Allgemeinen denen überlegen waren, die die gemessenen Magnetfeld-Informationen zur Korrektur der Verzerrungen nutzten, auch wenn in einigen lokalen Bildbereichen letztere Ansätze zu besseren Ergebnissen führten [91].

Zur Registrierung multimodaler Daten hat sich Mutual Information im Laufe der Zeit aufgrund der Nutzung von Intensitätskorrelationen anstatt eines direkten Intensitätenvergleichs als bevorzugtes Ähnlichkeitsmaß etabliert [23, 22, 92, 6, 19]. Im Bereich der bildbasierten Korrektur der Verzerrungen in EPI-Daten wurden in der Vergangenheit bereits einige Ansätze publiziert. Ein früherer Ansatz von R. Tao et al. verwendete die Summe der Quadratischen Abweichungen (SSD) der Bildintensitäten als Ähnlichkeitsmaß, um monomodale Bilddaten zu korrigieren [40]. Ein Nachteil dieser Methode ist, dass sie sich nicht auf den multimodalen Fall anwenden lässt, der häufig gegeben ist, da ein verzerrungsfreies Referenzbild meist eine andere Modalität aufweist als die verzerrten EPI-Daten. C. Bhushan präsentierte eine Methode, die als Ähnlichkeitsmaß mit Parzen Windows berechnete NMI verwendete und das Deformationsfeld durch ein mit B-Splines interpoliertes Gitter darstellte [39]. In ihren Ergebnissen nennen sie einen Fehler von 1-3mm für ihre Methode in den meisten Bereichen des Gehirns. Sie weisen aber auch darauf hin, dass kleine lokale Verzerrungen, wie sie durch plötzliche Änderungen des magnetischen Feldes hervorgerufen werden, nicht mit einem groben Kontrollpunkte-Gitter korrigiert werden können. In einer späteren Arbeit präsentieren die Autoren eine Methode zur Korrektur der B_0 -Feldverzerrungen, bei der anhand mehrerer Aufnahmen mit unterschiedlichen Phasenkodierungen die unverzerrten Daten rekonstruiert werden [93]. Dieses Verfahren unterscheidet sich von den zuvor genannten dadurch, dass es zusätzliche Daten für

die Korrektur der Verzerrungen benötigt, die nicht in allen Fällen gegeben sind. Insbesondere bei alten Daten und Daten aus fremden Quellen ist unsicher, ob solche zusätzlichen Informationen zur Verfügung stehen. In diesen Fällen haben Methoden, die ohne zusätzliche Informationen auskommen, einen klaren Vorteil.

6.2. Methode

Das in diesem Kapitel behandelte Registrierungsproblem beinhaltet sowohl eine geometrische Verzerrung als auch eine daran gekoppelte Verzerrung der Bildintensitäten. Die geometrischen Verzerrungen werden durch eine elastische Transformation mit einer großen Anzahl von Parametern modelliert, um auch kleine Deformationen korrigieren zu können. Um die Eigenschaften des Deformationsfeldes beeinflussen zu können, das von den Parametern definiert wird, wird neben dem Ähnlichkeitsmaß ein Regularisierungsterm in der Kostenfunktion verwendet. Als Ansatz zur Lösung der vorliegenden Problemstellung wird dieses als inverses Problem formuliert

$$\bar{v} = \arg \min_v (-S(I_A, I_E(v)) + R(v)), \quad (6.1)$$

mit dem Maß S zur Bestimmung der Ähnlichkeit der Bilddaten I_A und $I_E(v)$. I_A bezeichnet hierbei das Referenzbild, dessen Geometrie und Intensitäten unverzerrt sind, und $I_E(v)$ bezeichnet das verzerrte EPI-Bild. $R(v)$ ist der Regularisierungsterm und v beschreibt das Transformationsfeld, welches gemäß dem physikalischen Modell auf die y -Richtung beschränkt ist.

Aufgrund der multimodalen Problemstellung ist die in [40] verwendete Metrik SSD hier nicht sinnvoll anwendbar. Stattdessen bietet sich MI oder eine ihrer Varianten wie NMI an, wie sie in [39] in diesem Kontext verwendet wird. In der in diesem Kapitel präsentierten Methode wird NMI eingesetzt, wobei auch MI geeignet wäre, da der Überlappungsbereich der Daten bei der Korrektur der Verzerrungen kein Problem darstellt. Gemäß der Definition von NMI (siehe Gleichung 2.23) muss für die Bestimmung des Funktionswertes zunächst die gemeinsame Entropie $H(A, B)$ der Bilddaten bestimmt werden, aus der anschließend die einzelnen Bild-Entropien $H(A)$ und $H(B)$ berechnet werden können. Unter Berücksichtigung der Problemstellung wird hier eine spezielle Konstruktion des gemeinsamen Histogramms zur Berechnung der Entropie verwendet. Die Methode wurde in C++ unter Benutzung der ITK-Bibliothek implementiert. Da das zu Grunde liegende physikalische Modell nur Deformationen in y -Richtung berücksichtigt, ist bei dieser Methode gegebenenfalls eine rigide Vorregistrierung notwendig, um mögliche Verschiebungen der Datensätze zuvor zu korrigieren.

6.2.1. Konstruktion des gemeinsamen Histogramms

Die Berechnung der Bild-Entropie erfolgt anhand von diskretisierten Bilddaten in Form von Pixeln beziehungsweise Voxeln. Eine Möglichkeit, die Histogramme zu glätten, ist die Nutzung von Parzen Windows bei der Berechnung des gemeinsamen Histogramms. Bhushan et al. nutzten kubische B-Splines als Parzen Windows für die Berechnung einer differenzierbaren Kostenfunktion [39]. Mit der Ordnung der verwendeten Splines erhöht sich jedoch auch die Glättung der Histogrammeinträge, wodurch einige Informationen aus den ursprünglichen Daten verloren gehen können und die Kostenfunktion abgeflacht wird. Dies ist hier besonders zu berücksichtigen, da sich gemäß dem physikalischen Modell die Bildintensitäten im Verlauf der Optimierung ändern. Für die Optimierung soll in dieser Methode ein robuster Optimierer verwendet werden, der keine differenzierbare Kostenfunktion benötigt, wodurch auf eine Berechnung eines analytischen Gradienten verzichtet werden kann.

Aus diesem Grund wird hier eine Strategie mit linearen Splines gewählt, die eine einfache und schnelle Berechnung ermöglichen und dabei eine geringe Glättung der Information bieten, was die Optimierung vereinfacht. Die Bin-Einträge $B_{a,b}$ des gemeinsamen Histogramms werden konstruiert als

$$B_{a,b} = \sum_{k=1}^N f_r(i_k^r, b_{a,b}^r) \cdot f_m(i_k^m, b_{a,b}^m), \quad (6.2)$$

$$f_r(i_k^r, b_{a,b}^r) = \begin{cases} 0 & \text{falls } |i_k^r - b_{a,b}^r| > l_r \\ 1 - \frac{|i_k^r - b_{a,b}^r|}{l_r} & \text{falls } |i_k^r - b_{a,b}^r| \leq l_r \end{cases}, \quad (6.3)$$

$$f_m(i_k^m, b_{a,b}^m) = \begin{cases} 0 & \text{falls } |i_k^m - b_{a,b}^m| > l_m \\ 1 - \frac{|i_k^m - b_{a,b}^m|}{l_m} & \text{falls } |i_k^m - b_{a,b}^m| \leq l_m \end{cases}, \quad (6.4)$$

wobei N die Anzahl der Voxel des Referenzbildes und $(b_{a,b}^r, b_{a,b}^m)$ die Position des Bins im gemeinsamen Histogramm ist. Die Distanzen zwischen benachbarten Bins werden bezeichnet als l^r und l^m und die Voxel-Intensitäten des Voxels v_k als i_k^r und i_k^m . Der Index r steht hierbei immer für das Referenzbild und der Index m für das bewegte Bild. Wie auch bei einem klassischen Histogramm ist die Summe aller Beiträge eines Voxelpaars zum Histogramm immer 1,0, wobei ein Paar von Voxeln anhängig von ihren Intensitäten Beiträge zu bis zu vier Bins des Histogramms liefern kann. Für die Einzel-Histogramme der Bilddaten trägt nur entweder $f_r(i_k^r, b_{a,b}^r)$ oder $f_m(i_k^m, b_{a,b}^m)$ zur Berechnung bei (siehe Abb. 6.1(a)).

Ein einfaches Beispiel für zwei unterschiedliche Konstruktionen von Histogrammen ist in Abbildung 6.1(b)-(d) dargestellt. In (b) werden die Positionen von vier benachbarten Histogramm-Bins dargestellt sowie die Intensitätspaare von drei Voxeln mit Kreuzen in diese eingetragen. (c) zeigt das Ergebnis nach der klassischen

Histogramm-Konstruktion ohne Interpolation. In diesem Fall haben die Bins, die eines der Intensitätspare enthalten, den Wert 1 und das leere Bin den Wert 0. Das Ergebnis des Histogramms mit der hier verwendeten Methode zur Histogramm-Konstruktion ist in (d) präsentiert.

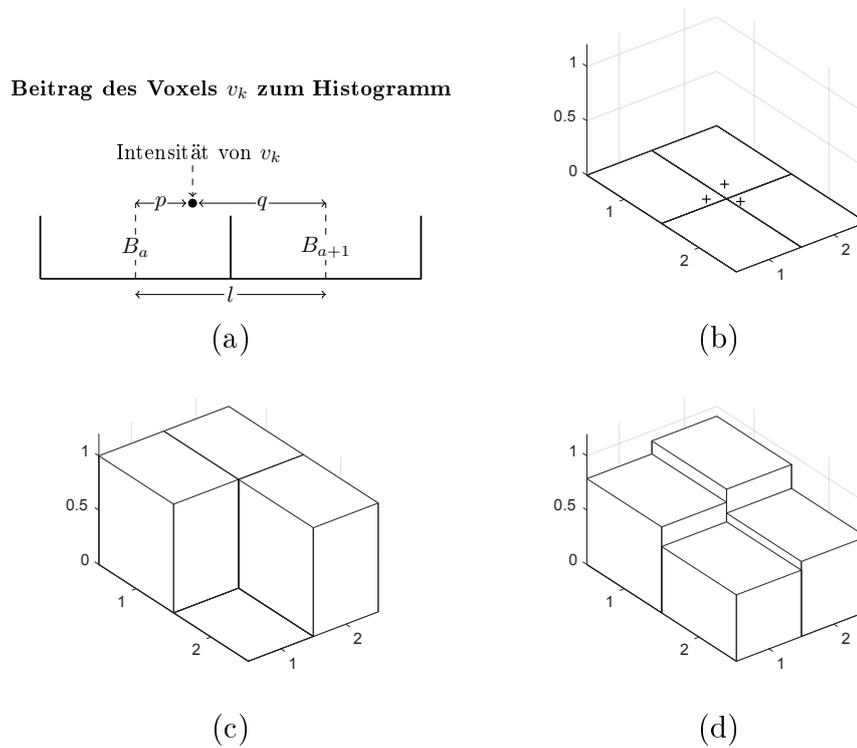


Abbildung 6.1.: Darstellung der vorgeschlagenen Histogramm-Konstruktion. (a) Beitrag eines Voxel v_k zum marginalen Histogramm mit den beiden Anteilen $f(i_k, b_a) = \frac{q}{l}$ und $f(i_k, b_{a+1}) = \frac{p}{l}$ und $p + q = l$, (b) Position der drei Intensitätspare im gemeinsamen Histogramm, (c) Ergebnis einer Standard-Histogramm-Konstruktion, (d) Ergebnis der vorgeschlagenen Histogramm-Konstruktion

6.2.2. Technik für eine mehrstufige Optimierung

Die statistische Ähnlichkeitsbestimmung durch MI, die einen Vergleich multimodaler Bilddaten ermöglicht, hat den Nachteil, dass sie nicht nur ein Extremum besitzt, sondern mehrere lokale Optima besitzen kann. Um dennoch eine Optimierung durchführen zu können, die zu dem gewünschten Optimum führt, ist es sinnvoll, die Optimierung in mehreren Schritten mit unterschiedlichen Auflösungen durchzuführen. Hierfür wurden in der Vergangenheit zwei Ansätze verfolgt.

Der eine Ansatz sieht eine Skalierung und Glättung der Bilddaten in den verschiedenen Stufen vor [61], bei dem zweiten Ansatz wird dagegen das Deformationsfeld in verschiedenen Auflösungen behandelt [19].

In der hier entwickelten Methode wird der Ansatz einer mehrstufigen Verfeinerung des Deformationsfeldes im Optimierungsverlauf verwendet, um eine Konvergenz des Optimierers gegen ein lokales Optimum zu vermeiden. Hierfür wird die Optimierung zunächst mit einer geringen Anzahl von Parametern in der ersten Stufe gestartet und dann wird die Anzahl der Parameter schrittweise erhöht. In der ersten Stufe wird nur ein Kontrollpunkt in der Phasenrichtung verwendet. Da den Kontrollpunkten entsprechend dem Modell der Deformation aus Abschnitt 2.6.3 nur eine Bewegung in y -Richtung erlaubt ist, entspricht das einer rigiden Registrierung in y -Richtung. In der nächsten Stufe werden zwei Kontrollpunkte verwendet, was eine Translation und eine Skalierung zulässt. In jeder weiteren Stufe wird jeweils ein neuer Kontrollpunkt zwischen zwei existierende benachbarte Kontrollpunkte eingefügt. Die Anzahl Kontrollpunkte in den Stufen ist somit gegeben durch

$$n_C(l) = \begin{cases} 2^{l-1} + 1 & \text{if } l > 0 \\ 1 & \text{if } l = 0 \end{cases}, \quad (6.5)$$

wobei l der aktuellen Stufe der Verfeinerung des Deformationsfeldes entspricht (startend bei 0).

Für die Optimierung wird die ableitungsfreie Powell-Methode der ITK Bibliothek verwendet [23][21][26]. Diese ist zwar vergleichsweise langsam, bietet aber eine hohe Robustheit [59], was bei dieser Methode im Vordergrund steht. Die Schrittweite der Optimierung und der Grenzwert für die Schrittweite werden in jeder Stufe um den Faktor 2 verglichen mit der vorherigen Stufe reduziert. Auf diese Weise sollen zunächst große Deformationen korrigiert und in folgenden Stufen nur noch kleinere Deformationen betrachtet werden. Die Optimierung stoppt in jeder Stufe, wenn die Änderung des Wertes der Kostenfunktion oder die Schrittweite einen festgelegten Grenzwert unterschreitet oder wenn eine maximale Anzahl Iterationen erreicht wird. Die gesamte Optimierung endet, wenn eine festgelegte Anzahl an Stufen erreicht wurde oder die Änderung des Wertes der Kostenfunktion zwischen zwei aufeinander folgenden Stufen einen gegebenen Grenzwert unterschreitet.

6.2.3. Definition des Regularisierungsterms

Ohne Regularisierung haben MI und ihre Varianten im Bereich der elastischen Registrierung den Nachteil, dass sie nicht nur die Verzerrungen korrigieren, sondern aufgrund der großen Anzahl an Freiheitsgraden auch physikalisch nicht sinnvolle Korrekturen durchführen, um die Ähnlichkeit zu erhöhen [39]. Dies beruht darauf,

dass bei MI nur globale statistische Informationen über die Intensitätsverteilungen genutzt werden und keine lokalen Informationen. Im Zusammenhang mit der Korrektur von EPI-Verzerrungen wurden in der Vergangenheit verschiedene Regularisierungsansätze eingesetzt.

Bhushan et al. benutzten die 3D-Variante der 2D-Bindungsenergie von dünnen Metallplatten für die Regularisierung der Transformation ϕ , die gegeben ist durch

$$R(\phi) = \lambda \int_{x,y,z} \left(\frac{\partial^2 \phi}{\partial x^2} \right)^2 + \left(\frac{\partial^2 \phi}{\partial y^2} \right)^2 + \left(\frac{\partial^2 \phi}{\partial z^2} \right)^2 + 2 \cdot \left(\frac{\partial^2 \phi}{\partial xy} \right)^2 + 2 \cdot \left(\frac{\partial^2 \phi}{\partial yz} \right)^2 + 2 \cdot \left(\frac{\partial^2 \phi}{\partial xz} \right)^2 dx dy dz \quad (6.6)$$

mit dem Regularisierungsparameter λ . Tao et al. verwendeten bei ihrem Ansatz für die Glättung des Deformationsfeldes v den Term [40]

$$R(v) = \frac{\lambda}{2} \int_{x,y,z} |\nabla v|^2 dx dy dz. \quad (6.7)$$

Bei der Verwendung von Regularisierungstermen müssen zwei Effekte ausbalanciert werden. Eine starke Regularisierung führt zu einer starken Glättung des Deformationsfeldes, was wiederum die Korrektur von kleinen lokalen Deformationen unterdrückt. Eine zu schwache Regularisierung dagegen führt wie bereits einleitend erklärt zu einer Überkorrektur des Deformationsfeldes, bei der nicht mehr nur tatsächliche Deformationen, sondern auch kleinste Intensitätsänderungen in den Bildern durch eine Anpassung des Deformationsfeldes korrigiert werden. Da bei dem hier verwendeten Modell eine geometrische Deformation an eine Verzerrung der Intensitäten gekoppelt ist, ist das Risiko besonders hoch, dass Intensitätsschwankungen vom Algorithmus als Folge einer geometrischen Verzerrung betrachtet und korrigiert werden.

Für die Konstruktion des zu entwickelnden Regularisierungsterms wird diese Besonderheit berücksichtigt, die durch das physikalische Modell der Deformation gegeben ist. Da die geometrischen Verzerrungen primär in Phasenrichtung erwartet werden, ist das Risiko, dass der Algorithmus nicht zutreffende geometrische Verzerrungen annimmt, um Intensitäten im bewegten Bild an die des Referenzbildes anzupassen, in dieser Richtung besonders hoch. Daher wird der Regularisierungsterm so aufgebaut, dass er die y-Richtung separat zu den anderen Achsen gewichten kann. Dies erfolgt durch die Kombination von zwei Regularisierungsparametern λ und β , wobei λ die Stärke der gesamten Regularisierung kontrolliert und mit dem Parameter β mit $0 \leq \beta \leq 1$ die Regularisierung in x - und z -Richtung reduziert werden kann. Der Regularisierungsterm hat damit die Form

$$R(v) = \frac{\lambda}{N} \int_{x,y,z} \left(\left| \frac{\partial v}{\partial y} \right|^2 + \beta \cdot \left(\left| \frac{\partial v}{\partial x} \right|^2 + \left| \frac{\partial v}{\partial z} \right|^2 \right) \right) dx dy dz, \quad (6.8)$$

wobei N die Anzahl der Voxel ist und für die Normierung des Terms genutzt wird. Betrachtet man den Regularisierungsterm in zwei Dimensionen, entfällt der Term $\frac{\partial v}{\partial z}$ in Gleichung 6.8. Ein Vergleich einer isotropen Regularisierung mit $\beta = 1$ und der vorgeschlagenen anisotropischen Regularisierung folgt im Abschnitt 6.3.1.

6.3. Ergebnisse

Bei der Auswertung der Ergebnisse werden Mittelwert und Standardabweichung der Standardisierten Konturdistanz SCD in der Form $\overline{SCD} \pm \sigma(SCD)$ für die Evaluierung der Schichten eines Datensets verwendet. Die schichtweise Evaluierung der Daten ist möglich, da die Deformationen gemäß dem physikalischen Modell nur innerhalb einer Schicht in y-Richtung auftreten und keine Deformation in z-Richtung auftritt.

6.3.1. Untersuchung der Eigenschaften der Registrierungsmethode

Histogramm-Konstruktion

Die Histogramm-Konstruktion beeinflusst die Berechnung der NMI und damit auch die Ergebnisse der Registrierung. Um diesen Effekt zu demonstrieren, wird die Registrierung der SPM-Subjekt-Daten einmal mit einem klassischen Histogramm ohne Interpolation und einmal mit der in dieser Arbeit vorgestellten Methode durchgeführt. In Abbildung 6.2 ist eine Schicht der Daten zum visuellen Vergleich dargestellt. Es wird hier deutlich, dass die vorgeschlagene Methode (Abb. 6.2,d) insbesondere im oberen Bereich des Bildes bessere Ergebnisse liefert als die Methode mit einem klassischen Histogramm (Abb. 6.2,c).

Abbildung 6.3 zeigt eine Darstellung der Konturdistanz-Werte aller betrachteten Schichten. Auch hier ist zu sehen, dass die in dieser Arbeit genutzte Methode die besseren Ergebnisse liefert. Die SCD für die klassische Konstruktion beträgt $0,81 \pm 0,10$ und für die vorgestellte Methode $0,60 \pm 0,13$.

Untersuchung des Einflusses der Regularisierungsmethode

Um den Einfluss des anisotropen Regularisierungsterms zu evaluieren, wurden die SPM-Subjekt-Daten sowohl mit der vorgestellten anisotropen Regularisierung registriert als auch mit isotropen Regularisierungen mit unterschiedlichen Werten des

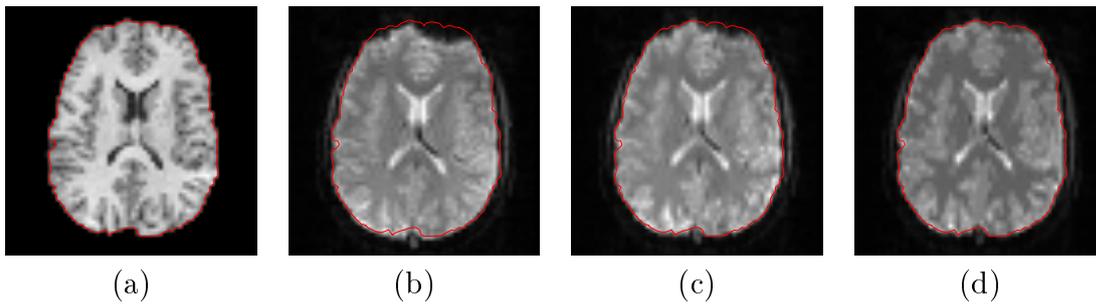


Abbildung 6.2.: Registrierungsergebnis für die SPM-Subjekt-Daten. Die OSS des Referenzbildes ist rot dargestellt. (a) Referenzbild, (b) bewegtes Bild, (c) Registrierungsergebnis mit einem Histogramm ohne Interpolation, (d) Registrierungsergebnis mit einem Histogramm, das mit der vorgeschlagenen Interpolation erstellt wurde.

Parameters λ . Die isotrope Regularisierung erhält man durch die Festsetzung von $\beta = 1,0$ in Gleichung (6.8). Für die anisotrope Regularisierung wurde $\beta = 0,2$ und $\lambda = 0,9$ verwendet. Zum Vergleich wurde der Parameter λ für die isotrope Regularisierung einmal auf den gleichen Wert wie bei der anisotropen Regularisierung gesetzt, was zu $\lambda = 0,9$ führt, einmal auf den Wert von β , was zu $\lambda = 0,2$ führt, und einmal auf den Wert $\lambda = 0,6$ dazwischen. Abbildung 6.4 zeigt den Vergleich von verschiedenen Schichten zwischen der anisotropen und der isotropen Regularisierung.

Bei der Evaluation sollen drei verschiedene Aspekte besonders berücksichtigt werden. Diese sind die Korrektur der Verzerrungen, die Überkorrektur durch den Algorithmus und Artefakte, die durch die Registrierung entstanden sind. Für jede Art der Regularisierung werden die SCD-Werte der Registrierung unter der entsprechenden Abbildung angegeben.

Die Abbildungen 6.4 (a-d) zeigen die Ergebnisse der Registrierung einmal mit der anisotropen Regularisierung und einmal mit einer isotropen Regularisierung mit gleichem λ . Die SCD-Werte und eine visuelle Betrachtung des oberen Bildbereichs zeigt, dass die Korrektur der Deformationen im Fall der isotropen Regularisierung geringer ausfällt als bei der Anwendung der anisotropen Regularisierung. Hierbei wird das Potential der anisotropen Regularisierung gegenüber der isotropen Regularisierung deutlich, kleine lokale Verzerrungen zu korrigieren.

Zur Untersuchung des zweiten Aspekts wird für die isotrope Regularisierung der Wert von β aus der anisotropen Regularisierung für die isotrope Regularisierung verwendet, also $\lambda = 0,2$, wodurch der Einfluss des Regularisierungsterms im Vergleich zum vorherigen Test reduziert wird. In den Abbildungen 6.4 (e-h) ist dieser Fall exemplarisch dargestellt. Hier sieht man insbesondere in der oberen Hälfte von

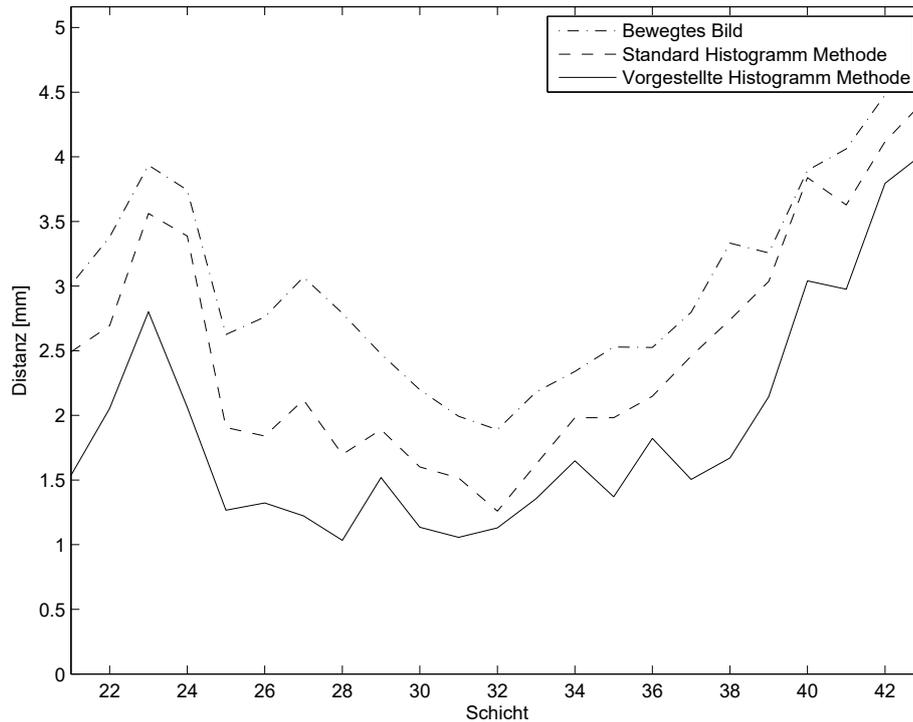


Abbildung 6.3.: Ermittelte Konturdistanz der Registrierungsergebnisse für die mittleren Schichten der SPM-Subjekt-Daten bei unterschiedlicher Histogramm-Erstellung.

(g) eine Überkorrektur, durch die die Strukturen im Gehirn nicht mehr klar zu erkennen sind. Auch wenn der SCD-Wert in diesem Fall besser ist als für die anisotrope Regularisierung in (d), ist dieses Verhalten der Registrierung nicht gewünscht.

Mit der Korrektur der Deformationen durch die Registrierung kann bei dieser Form der elastischen Registrierung je nach Wahl der Regularisierungsparameter auch die Entstehung von Artefakten einhergehen. Dies wird durch die Koppelung von Korrekturen der Intensitäten an die Korrektur von geometrischen Deformationen begünstigt. In den Abbildungen 6.4 (i-l) ist dieser Fall bei der Wahl von $\lambda = 0,6$ im Fall der isotropen Regularisierung im unteren rechten Bereich von (k) am Rande der Gehirnstruktur gezeigt. Hier führen starke lokale Gradienten in y -Richtung im Deformationsfeld zu einem Paar aus hohen und niedrigen Intensitäten in den korrigierten Daten. Diese Artefakte sind ein Indikator dafür, dass das Deformationsfeld in diesem Bereich nicht physikalisch sinnvoll ermittelt wurde.

Referenzbild	Bewegtes Bild	isotrope Regularisierung	anisotrope Regularisierung
(a)	(b)	(c) $\lambda = 0,9,$ SCD: $0,70 \pm 0,12$	(d) $\lambda = 0,9,$ SCD: $0,60 \pm 0,13$
(e)	(f)	(g) $\lambda = 0,2,$ SCD: $0,49 \pm 0,11$	(h) $\lambda = 0,9,$ SCD: $0,60 \pm 0,13$
(i)	(j)	(k) $\lambda = 0,6,$ SCD: $0,64 \pm 0,13$	(l) $\lambda = 0,9,$ SCD: $0,60 \pm 0,13$

Abbildung 6.4.: Vergleich der Registrierungsergebnisse mit einer isotropen ($\beta = 1,0$) und der vorgeschlagenen anisotropen ($\beta = 0,2$) Regularisierung. Die SCD wurde berechnet für die Schichten von 21 bis 43 der SPM-Subjekt-Daten. Eine Schicht pro Beispiel ist gezeigt.

6.3.2. Evaluation der Registrierungsergebnisse

Die in diesem Kapitel vorgestellte Methode zur Korrektur der geometrischen Verzerrungen sowie der Intensitäten wurde mit den drei Datensets evaluiert, die in Abschnitt 4.1 aufgeführt wurden. Hierbei wurden die SPM-Phantom-Daten für einen Methodenvergleich im monomodalen Fall genutzt, die SPM-Subjekt-Daten und die BrainSuite-Trainingsdaten wurden für den Vergleich im multimodalen Fall eingesetzt.

Als Vergleichsmethoden zu der hier präsentierten Methode werden im monomodalen Fall die von Tao et al. präsentierte Methode auf Basis der Metrik SSD [40] und die SPM-FieldMap-Korrektur [94][37][95][96] verwendet. Im multimodalen Fall werden als Vergleichsmethoden die SPM-FieldMap-Korrektur und die Methode von Bhushan et al. [39], die zur Intensitätskorrektur in der Software BrainSuite verwendet wird, genutzt.

Für die in diesem Kapitel vorgestellte Methode wurden die Parameter $\lambda = 0,9$ und $\beta = 0,2$ für die Regularisierung verwendet. Bei der mehrstufigen Optimierung wurden 7 Stufen für die SPM-Daten und 8 Stufen für die BrainSuite-Daten verwendet. Die initiale Schrittgröße der Optimierung beträgt etwa die halbe Größe des bewegten Bildes in y-Richtung. Zur Evaluierung wurde die OSS-Methode mit 36 Segmenten für die multimodalen Datensets genutzt und mit 18 Segmenten im Fall der Phantom-Daten. Der Faktor f in Gleichung (5.1) wurde auf 10 gesetzt.

Evaluation im monomodalen Fall

Anhand der SPM-Phantom-Daten soll die hier vorgestellte Methode im monomodalen Fall mit zwei bestehenden Methoden verglichen werden. Die Ergebnisse der Registrierung sind für eine exemplarische Schicht in Abbildung 6.5 gezeigt. Hierbei fällt auf, dass bei dem Ergebnis der SPM-FieldMap-Methode in Abbildung 6.5(c) die globale Skalierung vollständig korrigiert wurde, wohingegen lokale Deformationen kaum korrigiert werden konnten. Das Ergebnis der SSD-basierten Methode von Tao et al. [40] ist in Abbildung 6.5(d) gezeigt. Hierbei wurde eine Normalisierung der Intensitätswerte zwischen dem Referenzbild und dem bewegten Bild durchgeführt, damit die Daten als monomodal angenommen werden konnten. Das Ergebnis zeigt, dass mit dieser Methode sowohl die globalen als auch lokale Verzerrungen korrigiert werden konnten. Das Ergebnis der hier entwickelten Methode ist in Abbildung 6.5(e) dargestellt. Auch hier konnte die globale Skalierung zuverlässig korrigiert werden und es kann auch eine bessere Korrektur der lokalen Deformationen beobachtet werden als bei der SPM-FieldMap-Methode. Dennoch kann man erkennen, dass das Ergebnis nicht die Qualität des Ergebnisses der SSD-basierten Methode aufweist.

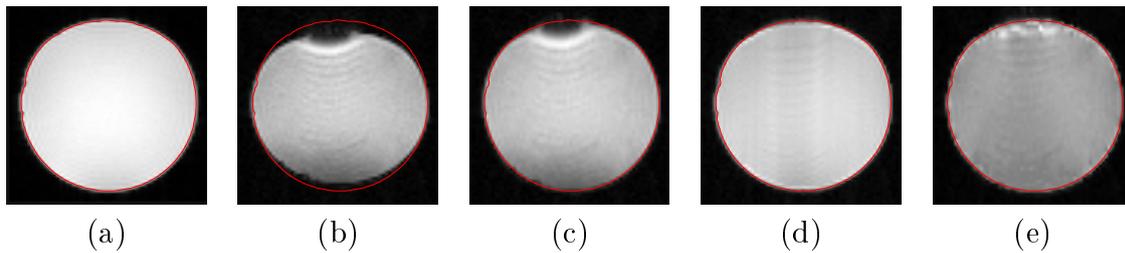


Abbildung 6.5.: Ergebnisse der Registrierung der SPM-Phantom-Daten. Die OSS des Referenzbildes ist rot dargestellt. (a) Referenzbild (b) verzerrtes bewegtes Bild (c) SPM-Ergebnis* [94] (d) SSD-Ergebnis [40] (e) eigenes Ergebnis. *: Das Ergebnis wird mit den Daten bereitgestellt.

Für die Evaluation mit der OSS-Methode wurden einige Schichten am Rand des Volumens aufgrund von hohem Rauschen nicht berücksichtigt. Die mittleren Schichten des Volumens wurden mit der in Abschnitt 5 definierten OSS-Methode für die Ergebnisse der drei betrachteten Methoden ausgewertet. Die Konturdistanzen für die einzelnen Schichten sind in Abbildung 6.6 für die verschiedenen Methoden präsentiert. Von besonderem Interesse sind hierbei die mittleren Schichten des Volumens, die neben der globalen Deformation die lokale Deformation enthalten, die im oberen Bereich der Bilder in Abbildung 6.5 zu sehen ist.

Eine Übersicht über die SCD-Werte der einzelnen Methoden befindet sich am Ende dieses Abschnitts in Tabelle 6.1 zusammen mit den Ergebnissen der multimodalen Registrierungen. Wie bereits in Abbildung 6.5 zu erkennen war, liefert die SSD-basierte Methode die besten Ergebnisse für dieses Datenset gefolgt von der hier präsentierten Methode, die vor allem in Bereichen mit starken lokalen Deformationen etwas schlechtere Ergebnisse liefert. Das schlechteste Ergebnis liefert hier der SPM-FieldMap-Ansatz.

Evaluation im multimodalen Fall

Im multimodalen Fall werden die SPM-Subjekt-Daten und die BrainSuite-Trainingsdaten zur Evaluation verwendet. Da in diesem Fall eine einfache Normalisierung der Intensitäten nicht ausreicht, damit die Daten mit einer SSD-basierten Methode sinnvoll registriert werden können, kann die Methode von Tao et al. [40] auf diese Daten nicht angewendet werden. An dieser Stelle erweist sich die Limitierung auf monomodale Bilddaten als entscheidender Nachteil dieser Methode. Da die verwendeten Datensätze Beispieldaten zu bestehenden Methoden sind, ist hier ein Vergleich mit den Ergebnissen der zugehörigen Methoden naheliegend.

Abbildung 6.7 enthält einen Vergleich der Ergebnisse der SPM-Subjekt-Daten anhand einer der mittleren Schichten. Hierbei wird das Ergebnis der SPM-FieldMap-

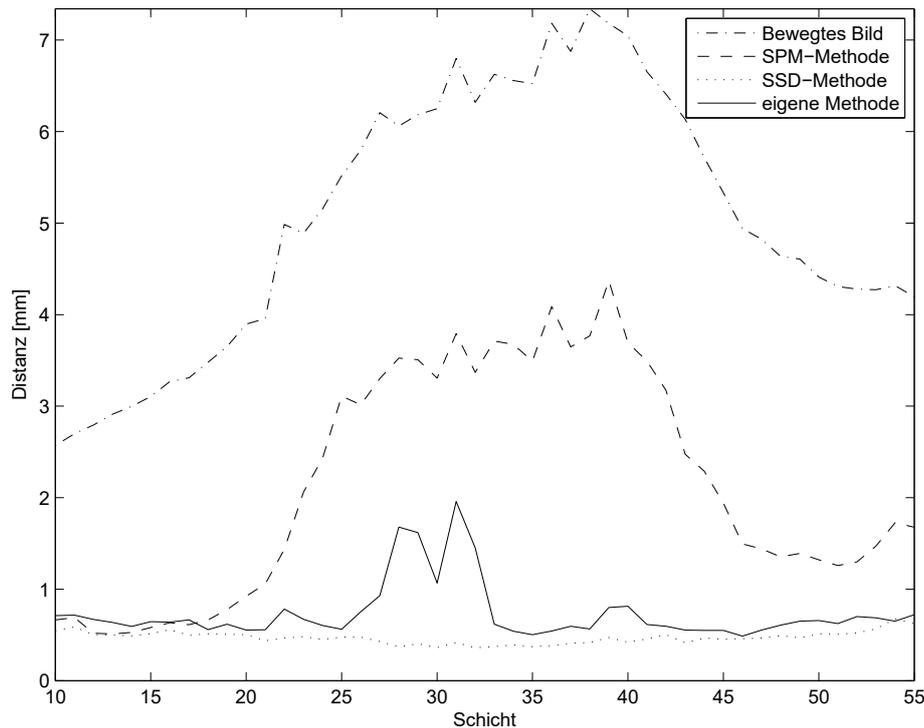


Abbildung 6.6.: Konturdistanz d für die mittleren Schichten des SPM-Phantom-Datensatzes.

Methode in Abbildung 6.7 (c) gezeigt und das Ergebnis der hier präsentierten Methode in Abbildung 6.7 (d). Es ist zu erkennen, dass die hier präsentierten Methode bei der Korrektur der lokalen Deformationen am oberen Rand der Bilder bessere Ergebnisse liefert als die SPM-FieldMap-Methode. Da der Versuch, die SPM-Subjekt-Daten mit der BrainSuite bdp13 Software zu verarbeiten, keine messbaren Korrekturen der Verzerrungen lieferte, wurde dieser Test nicht weiter evaluiert.

Neben der bereits im monomodalen Fall diskutierten Einschränkung der OSS-Methode auf Schichten mit einem hohen Signal-zu-Rausch-Verhältnis kommt im multimodalen Fall noch eine weitere Einschränkung der Anwendbarkeit der OSS-Methode hinzu. Für die Evaluierung der Ergebnisse mit der OSS-Methode können nur Schichten mit einer ähnlichen äußeren Struktur im Referenzbild und im bewegten Bild verglichen werden. Aus diesem Grund wurden für die Evaluierung nur die mittleren Schichten verwendet und insbesondere die Schichten ausgenommen, die die Augen enthalten. Die Ergebnisse der OSS-Evaluierung der beiden Methoden für die einzelnen Schichten sind in Abbildung 6.8 gezeigt. Hierbei wird deutlich, dass die hier präsentierte Methode deutlich bessere Ergebnisse bei der Korrektur der lokalen Deformationen liefert als die SPM-Methode. Die Konturdistanz ist bei allen Schichten im Fall der eigenen Methode geringer. Die SCD-Werte für die beiden Methoden

werden ebenfalls am Ende dieses Abschnitts in Tabelle 6.1 aufgeführt.

Neben den SPM-Subjekt-Daten werden für den multimodalen Fall auch die Trainingsdaten der BrainSuite-Software verwendet. Die BrainSuite-Software Version 13a4 nutzt für die Korrektur der geometrischen Verzerrungen und der Intensität die Methode von Bhushan et al. [39]. Da diese Methode auf Grundlage des gleichen physikalischen Modells entwickelt wurde, ist ein Vergleich der Ergebnisse dieser Software mit denen der hier präsentierten Methode besonders interessant.

Die Ergebnisse der Registrierungen beider Methoden sind in Abbildung 6.9 für eine der mittleren Schichten gezeigt. Besonders von Interesse sind auch hier die lokalen Deformationen, die im oberen Bildbereich am Rand der Gehirnstrukturen erkennbar sind.

Die Konturdistanz der einzelnen Schichten ist in Abbildung 6.10 dargestellt. Auch hier wurden für die Evaluation nur die mittleren Schichten des Volumens verwendet. Es ist erkennbar, dass die Ergebnisse der hier vorgestellten Methode insgesamt besser sind als die der BrainSuite-Software, auch wenn die Ergebnisse in einigen Schichten sehr ähnlich sind. Insbesondere in den letzten evaluierten Schichten ohne große lokale Deformationen sind fast keine Abweichungen in den Konturdistanz-Werten der beiden Methoden erkennbar. Die SCD-Werte für beide Methoden sind in Tabelle 6.1 zusammen mit den Werten der anderen Vergleiche aufgeführt.

	SPM-Phantom-Daten	SPM-Subjekt-Daten	BrainSuite-Trainingsdaten
SSD [40]	0.10 ± 0.04	-	-
SPM-FieldMap [94]	0.39 ± 0.14	0.96 ± 0.11	-
BrainSuite [39]	-	-	0.92 ± 0.07
hier entwickelte Methode	0.15 ± 0.06	0.60 ± 0.13	0.78 ± 0.11

Tabelle 6.1.: $\overline{\text{SCD}} \pm \sigma(\text{SCD})$ der präsentierten Schichten. Die besten Werte für jedes Set sind fett gedruckt.

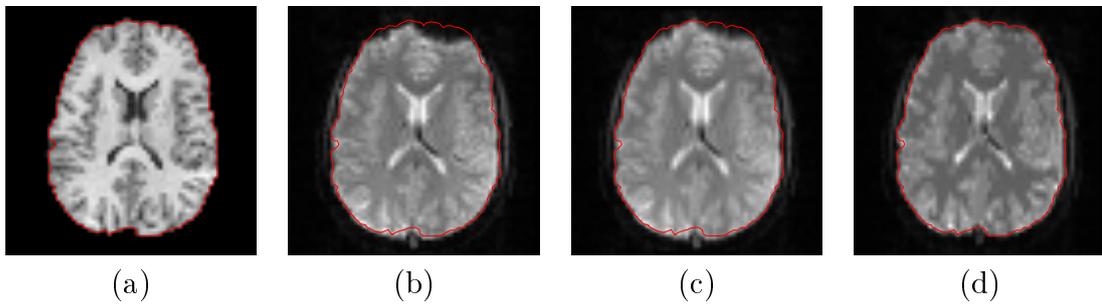


Abbildung 6.7.: Ergebnisse der Registrierung der SPM-Subjekt-Daten. Die OSS des Referenzbildes ist rot dargestellt. (a) Referenzbild (b) verzerrtes bewegtes Bild (c) SPM-Ergebnis* [94] (d) eigenes Ergebnis. *: Das Ergebnis wird mit den Daten bereitgestellt.

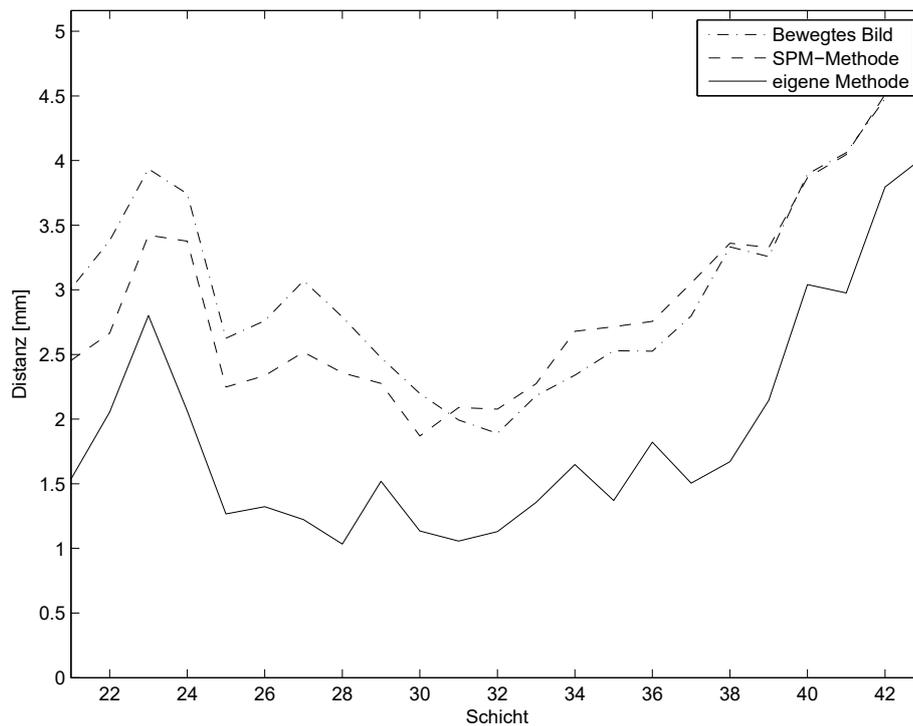


Abbildung 6.8.: Konturdistanz d der mittleren Schichten der SPM-Subjekt-Daten

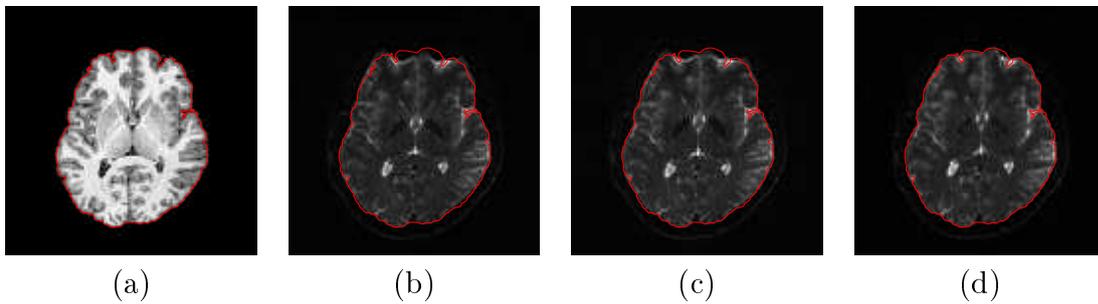


Abbildung 6.9.: Ergebnisse der Registrierung der BrainSuite-Daten. Die OSS des Referenzbildes ist rot dargestellt. (a) Referenzbild (b) verzerrtes bewegtes Bild (c) BrainSuite-Ergebnis [39] (d) eigenes Ergebnis.

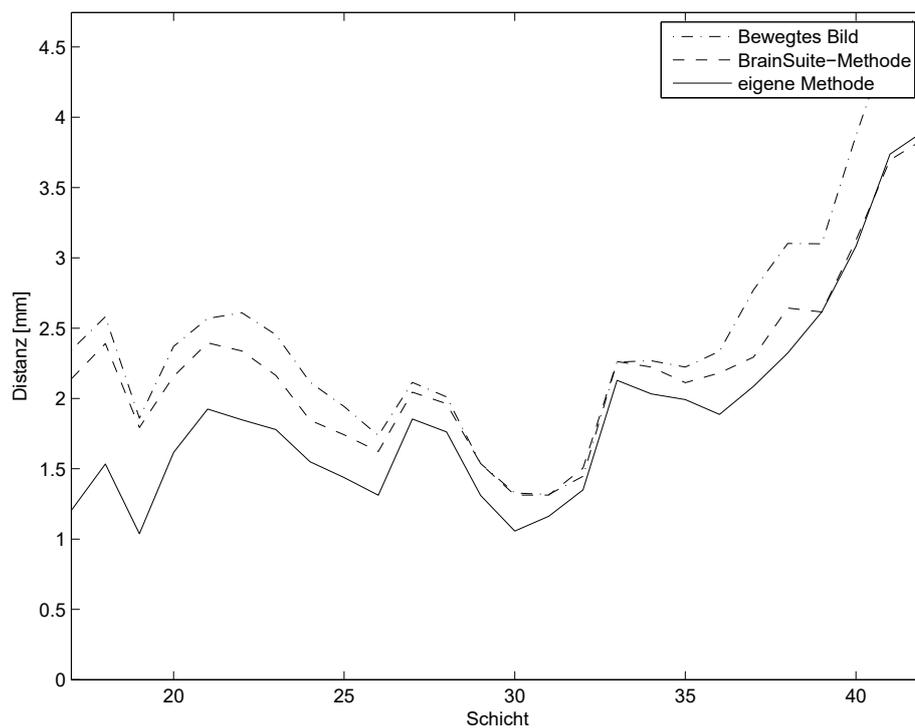


Abbildung 6.10.: Konturdistanz d der mittleren Schichten der BrainSuite-Daten.

6.4. Diskussion

In diesem Kapitel wurde eine Methode zur Korrektur von geometrischen Verzerrungen und damit verbundenen Verzerrungen der Intensitäten in EPI-Daten für multimodale Bilddaten vorgestellt. Die Methode wurde konzipiert, um auch kleine lokale Verzerrungen korrigieren zu können. Dabei wurde ein in diesem Kontext häufig verwendetes physikalisches Modell benutzt [38, 37], um die Verzerrungen zu modellieren, die durch Änderungen im magnetischen Feld bei EPI-Aufnahmen entstehen.

Die Innovation der vorgestellten Methode liegt vor allem in dem für diesen speziellen Fall konzipierten Regularisierungsterm sowie in der Konzeption der Methode zur Optimierung der Kostenfunktion. Um die entwickelte Methode mit existierenden Methoden aus aktuellen Softwarepaketen vergleichen zu können, wurden sowohl monomodale als auch multimodale Datensätze verwendet, für die bereits Referzergebnisse von anderen Methoden zum Vergleich vorliegen.

Für die monomodalen Testdaten zeigte sich, dass die Methode vergleichbare Ergebnisse zu der SSD-basierten Methode lieferte, wie sie auch von Tao et al. verwendet wurde [40], wobei die Ergebnisse der SSD-basierten Methode etwas genauer waren. Im multimodalen Fall lieferte die hier präsentierte Methode genauere Ergebnisse als die Referenzmethoden, die in den Software-Anwendungen SPM-FieldMap [94] und BrainSuite [39] verwendet werden.

Die Ergebnisse zeigen, dass die Möglichkeit, die Intensitäten an den einzelnen Bildpositionen direkt zu vergleichen, der SSD-basierten Methode im monomodalen Fall einen Vorteil bezüglich der Genauigkeit bietet gegenüber der hier entwickelten Methode, die auf dem statistischen Maß MI basiert. Dagegen kann die SSD-basierte Methode im Gegensatz zu der hier entwickelten Methode im multimodalen Fall nicht sinnvoll eingesetzt werden. Da im Bereich der Strahlentherapie häufig multimodale Problemstellungen vorliegen, haben hier MI-basierte Methoden einen entscheidenden Vorteil gegenüber SSD-basierten Methoden.

Die Ergebnisse der multimodalen Auswertungen zeigen auch, dass ein an die Problemstellung angepasster Regularisierungsterm wie in diesem Fall der anisotrope Regularisierungsterm zu Verbesserungen bezüglich der Genauigkeit führen kann. Gleichzeitig kann jedoch gegebenenfalls dadurch das Anwendungsgebiet für die Methode durch die bei der Konzeption der Methode vorausgesetzten Eigenschaften des Problems eingeschränkt werden. Für die in diesem Kapitel diskutierte Problemstellung wurde gezeigt, dass der Einsatz einer anisotropen Regularisierung, bei der die Regularisierung der phasenkodierten Richtung von den anderen Raumrichtungen entkoppelt wurde, bessere Ergebnisse lieferte als die Registrierung mit einem isotropen Regularisierungsterm. Bei der Verwendung eines isotropen Regularisierungsterms.

terms werden dagegen weniger Annahmen bezüglich der konkreten Problemstellung getroffen, wodurch die Methode vielseitiger einsetzbar ist.

Da es keine Standardmethode gibt, Ergebnisse einer elastischen Registrierung von multimodalen Daten zu vergleichen, und da in der Regel keine Idealtransformation zu solchen Daten vorliegt, musste für die Evaluierung der hier betrachteten Kopfdaten zusätzlich eine Methode entwickelt werden, die automatisiert die Ergebnisse bewertet und ihren Registrierungsfehler bestimmt. Die hier verwendete Methode beschränkt sich für ihre Bewertung auf die Information über die äußere Kontur der Bilddaten, was insofern naheliegend ist, da die Deformationen am Übergang zwischen den Gewebetypen, also vor allem auch am Rand des Gehirns in der phasenkodierten Richtung auftreten. Nicht berücksichtigt werden hierbei kleinere Artefakte in den Bilddaten bzw. eine Überkorrektur der Bildintensitäten im Inneren des Gehirns. Diese können nur durch eine zusätzliche visuelle Begutachtung beurteilt werden. Um mehr geometrische Informationen aus dem inneren Bereich des Gehirns berücksichtigen zu können, wäre eine landmarkenbasierte Evaluation von Vorteil, bei der markante Punkte im Gehirn in den Datensätzen erkannt und deren Positionen anschließend verglichen werden. Dies erfordert jedoch entweder eine manuelle Analyse, was hier vermieden werden sollte, um subjektive Fehler zu umgehen, oder setzt eine sehr präzise Detektions- beziehungsweise Segmentierungsmethode voraus, die hier nicht gegeben war. Bei der hier entwickelten Methode ist das Ergebnis nur abhängig von der Genauigkeit, mit der die äußere Kontur der Gehirne segmentiert werden kann, was einfacher ist als auch kleinere Konturen innerhalb des Gehirns zu segmentieren. Eine fehlerhafte Erkennung der Kontur, bei der Teile des Schädels dem Gehirn zugeordnet werden, führt hierbei zu einer erhöhten Konturdistanz.

7. Multimodale Bildregistrierung mit einer Linearkombination von Ähnlichkeitsmaßen

Im Bereich der elastischen Bildregistrierung werden Regularisierungsterme primär in Kostenfunktionen eingesetzt, um Lösungen zu favorisieren, die zu einem glatten Deformationsfeld führen. Dies ist insbesondere bei der Nutzung von Ähnlichkeitsmaßen in der Kostenfunktion hilfreich, die wie MI zu vielen Lösungen mit ähnlichen Funktionswerten führen können. Durch eine geeignete Wahl der Regularisierung können hierbei bestimmte physikalisch sinnvolle Lösungen begünstigt werden.

Auch abseits der elastischen Bildregistrierung besteht das Problem, dass Ähnlichkeitsmaße in der Regel nur unter bestimmten Voraussetzungen zu guten Ergebnissen in der Registrierung führen und sich in anderen Fällen als komplett ungeeignet herausstellen. Ein Beispiel hierfür wurde bereits in Kapitel 6 gezeigt. Hier ist die Methode von Tao et al. [40] die beste Methode im Test, solange es um monomodale Registrierungen geht. Aufgrund der Nutzung von SSD ist sie jedoch für multimodale Daten ungeeignet.

Eine Möglichkeit, die Methoden allgemeiner einsetzbar zu machen, ist die Kombination mehrerer Ähnlichkeitsmaße in einer Kostenfunktion, um aus ihnen ein vielseitiger einsetzbares Ähnlichkeitsmaß zu erzeugen. Dies ist das Thema dieses und des nächsten Kapitels. Anhand der Fragestellung in diesem Kapitel soll hierbei ein Beispiel für den sinnvollen Einsatz einer Kombination zweier Ähnlichkeitsmaße präsentiert werden, bevor in Kapitel 8 anhand einer allgemeineren Fragestellung dieses Konzept um das neue Konzept einer Homotopie von Ähnlichkeitsmaßen erweitert wird.

Als Daten werden in diesem Kapitel die Trainingsdaten der RIRE-Datenbank verwendet. Hiervon werden das CT- und das MR-T2-Volumen verwendet, wobei zusätzlich ein weiteres Volumen erzeugt wird, das dem MR-T2-Volumen einen Intensitätsgradienten in y -Richtung überlagert. Dieser Intensitätsgradient simuliert ein aufnahmebedingtes Artefakt in den Bilddaten, das zu einer Veränderung der Intensitätsverteilung in einem Datensatz führt, die in dem zweiten bei der Registrierung verwendeten Datensatz nicht erkennbar ist. Da MI auf Basis der Intensitätsverteilungen in den Bilddaten die Ähnlichkeit ermittelt, ist dieses simulierte Datenset eine

besondere Herausforderung für die Nutzung von MI, welche ansonsten für den Einsatz bei multimodalen Daten konzipiert ist. Das Ziel ist es, durch die Kombination von MI-Termen auf Basis von Gradienten- und Intensitätsinformationen eine robuste Registrierung sowohl für die Originaldaten als auch für die simulierten Daten mit Intensitätsgradienten zu ermöglichen.

7.1. Stand der Technik

Zum Vergleich multimodaler Bilddatensätze hat sich Mutual Information (MI) als Ähnlichkeitsmaß in der medizinischen Bildregistrierung etabliert. Mutual Information ist ein statistisches Maß, das über die gemeinsame Entropie zweier Datensätze anhand eines Bildmerkmals definiert ist. Pass et al. [97] untersuchten in ihrer Arbeit verschiedene Pixeleigenschaften, die für die Erstellung von Histogrammen als Ähnlichkeitsmaße in Frage kommen. Zu diesen Eigenschaften gehören unter anderem Farbe/Intensität, Gradientenmagnitude und Kanten-/Eckeneigenschaften. Die Berechnung von MI anhand der Intensitätswerte hat den Nachteil, dass keine lokalen Bildinformationen genutzt werden. Um dies auszugleichen wurde in der Vergangenheit eine Kombination von MI mit einem kanten-/eckenbasierten Regularisierungsterm [98, 46] vorgeschlagen, der jedem Voxelpaar eine Gewichtung im gemeinsamen Histogramm aufgrund ihrer Kanteneigenschaften gibt. In diesem Kapitel wird die Nutzung der Gradientenmagnituden als zusätzliche Bildeigenschaft untersucht, auf die MI angewendet werden kann. Hierbei wird insbesondere der Einfluss von Intensitätsinhomogenitäten auf die Registrierungsergebnisse betrachtet, wie sie zum Beispiel bei MR-Bias-Feldern auftreten.

Die Anwendung von MI auf Gradientenbilder wurde zuvor von Pluim et al. diskutiert [27]. In ihrer Arbeit rieten sie von diesem Ansatz mit der Begründung ab, dass in diesem Fall die Informationen der Intensitäten teilweise verloren gingen und zu erwarten sei, dass der Bereich im Parameterraum, in dem das Extremum von MI ausgeprägt ist, sehr klein sei. Statt dessen präsentierten sie eine Methode, bei der MI mit Gradienteninformationen kombiniert wird, um lokale Informationen in MI zu integrieren (siehe Gleichung 2.29). Durch diese Methode wird die Berechnung der Kostenfunktion jedoch aufwendiger als die einfache Berechnung der MI.

7.2. Methode

7.2.1. Generierung der simulierten Daten

In diesem Kapitel werden CT-Volumen und MR-T2-Volumen aus den Trainingsdaten der Retrospective Image Registration Evaluation Project Version 2.0 Datenbank (RIRE) verwendet. Zur Simulation eines Gradientenartefakts in den Bilddaten wurde das MR-T2-Volumen mit einem zusätzlichen homogenen Intensitätsgradienten in y -Richtung (Phasenrichtung) überlagert. Ein 2D-Schnitt der Daten ist in Abbildung 7.1 zu sehen. Der verwendete Gradient ist so schwach gewählt, dass die eigentlichen Strukturen im MR-T2-Volumen klar erkennbar bleiben. Im direkten Vergleich zwischen den Originaldaten in Abbildung 7.1(b) und den modifizierten Daten mit hinzugefügtem Intensitätsartefakt in Abbildung 7.1(c) ist der Unterschied zwischen den Daten jedoch auch visuell erkennbar.

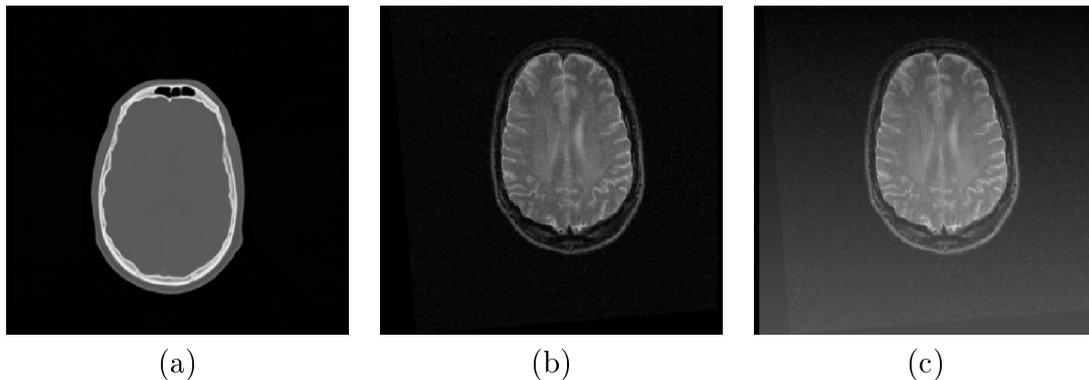


Abbildung 7.1.: 2D-Schnitte der verwendeten 3D-Datenvolumen. (a) CT-Volumen, (b) MR-T2-Volumen, (c) MR-T2-Volumen mit überlagertem Intensitätsgradienten.

7.2.2. Definition des Ähnlichkeitsmaßes

Für die Messung der Bildähnlichkeit werden in diesem Kapitel zwei Maße eingesetzt. Betrachtet man die unveränderten Datensätze, steht man vor einer klassischen Problemstellung der Bildregistrierung wie sie auch in Kapitel 8 behandelt wird. Hierbei sollen zwei multimodale Bilddatensätze rigide registriert werden, um die idealen Transformationsparameter zu bestimmen. In diesem Fall hat sich MI als Ähnlichkeitsmaß bewährt.

Dies ändert sich, wenn Daten betrachtet werden, die neben der eigentlichen Information einen zusätzlichen Intensitätsgradienten enthalten. In diesem Fall ist die bei

MI vorausgesetzte Annahme, dass die einzelnen Stoffe in den jeweiligen Bildmodalitäten durch einheitliche Intensitäten dargestellt werden, nicht mehr erfüllt. Durch den Gradienten werden die Stoffe und Strukturen hier abhängig von ihrer Position im Bild durch unterschiedliche Intensitäten dargestellt.

Da der zusätzliche Intensitätsgradient homogen ist, resultiert aus diesem ein Offset in den Amplituden der Bildgradienten zwischen den modifizierten Daten und den Originaldaten. Daher kann dieses Merkmal prinzipiell sowohl für die Originaldaten als auch für die Daten mit Intensitätsgradienten verwendet werden, wobei anzunehmen ist, dass das Ergebnis für die Originaldaten schlechter ist als bei Anwendung von klassischer MI. Bei den modifizierten Daten ist dagegen anzunehmen, dass die Verwendung der Gradientenbilder für die Berechnung der MI bessere Ergebnisse liefert als die Nutzung der direkten Bilder. Die Ähnlichkeitsmaße können geschrieben werden als (siehe auch Gleichung 2.21)

$$\begin{aligned} C_{\text{Intensität}}(I_R, I_M) &= S_{\text{MI}}(I_R, I_M) \\ &= H(I_R) + H(I_M) - H(I_R, I_M) \end{aligned} \quad (7.1)$$

und

$$\begin{aligned} C_{\text{Gradient}}(|\nabla I_R|, |\nabla I_M|) &= S_{\text{MI}}(|\nabla I_R|, |\nabla I_M|) \\ &= H(|\nabla I_R|) + H(|\nabla I_M|) - H(|\nabla I_R|, |\nabla I_M|), \end{aligned} \quad (7.2)$$

wobei $C_{\text{Intensität}}(I_R, I_M)$ die klassische MI beschreibt und $C_{\text{Gradient}}(|\nabla I_R|, |\nabla I_M|)$ die Gradientenamplituden in den Bilddaten zur Berechnung von MI verwendet. I_R und I_M sind hierbei die Intensitäten des Referenzbildes und des bewegten Bildes und $|\nabla I_R|$ und $|\nabla I_M|$ bezeichnen die Gradientenamplituden des Referenzbildes und des bewegten Bildes.

Neben der Auswertung der Registrierungsergebnisse mit diesen beiden Maßen wird zusätzlich analysiert, welche Ergebnisse eine Kombination dieser beiden Maße liefert. Hierfür werden beide Maße durch einen konstanten Gewichtungsfaktor λ miteinander verknüpft, der den Einfluss der Gradienteninformation während der Registrierung bestimmt. Die Kostenfunktion aus den kombinierten Termen hat die Form

$$\begin{aligned} C_{\text{Kombiniert}}(I_R, I_M, |\nabla I_R|, |\nabla I_M|) &= (1-\lambda) \cdot C_{\text{Intensität}}(I_R, I_M) \\ &\quad + \lambda \cdot C_{\text{Gradient}}(|\nabla I_R|, |\nabla I_M|). \end{aligned} \quad (7.3)$$

Mit allen drei Kostenfunktionen wird eine mehrstufige Optimierung durchgeführt, um ein Konvergieren des Optimierers gegen ein lokales Extremum vor dem Erreichen des gesuchten Optimums zu vermeiden. Hierfür werden drei Stufen mit unterschiedlichen Kombinationen aus Bildauflösungen und Bildglättungen verwendet. Als Optimierungsmethode wird eine Methode basierend auf dem BFGS-Algorithmus

genutzt. Zusätzlich wurde ein Random-Sampling-Ansatz für die Berechnung von MI verwendet, um die Laufzeit zu verkürzen.

Für die Evaluierung der Registrierungsgenauigkeit wurde die in Abschnitt 5.2 beschriebene Methode zur Bestimmung des Registrierungsfehlers bei rigiden Transformationen genutzt. Hierbei wurden die vorgegebenen Transformationsdaten des RIRE Trainingssets als Referenz für die optimale Transformation verwendet. Die Algorithmen zur Registrierung und Evaluierung der verwendeten Methoden wurden in C++ mit ITK 4.9.0 implementiert.

7.3. Ergebnisse

Um den Einfluss der Kombination der beiden Terme $C_{\text{Intensität}}$ und C_{Gradient} auf das Registrierungsergebnis analysieren zu können, wurde die Registrierung sowohl mit jedem der beiden Termen einzeln als auch mit der Kombination $C_{\text{Kombiniert}}$ als Ähnlichkeitsmaß durchgeführt. Hierbei wurde der Parameter λ auf 0,5 gesetzt, wodurch beide Bildmerkmale das gleiche Gewicht bekommen. In allen Fällen wurde die Registrierung sowohl für die Originaldaten als auch für die simulierten Daten durchgeführt.

Da das Ergebnis der Registrierung aufgrund des Sampling-Verfahrens bei der Berechnung von MI nicht immer gleich ausfällt, wurde die Registrierung für jeden betrachteten Fall 20-mal durchgeführt und der Mittelwert und die Standardabweichung der ermittelten Registrierungsfehler wurden als Fehler für jeden der untersuchten Fälle angegeben. Die so ermittelten Registrierungsfehler für die drei betrachteten Kostenfunktionen sind in Tabelle 7.1 zusammengefasst.

Es fällt auf, dass die größte Streuung der Ergebnisse im Falle der Kombination beider Merkmale auftritt. Beachtet man, dass die Größe eines Voxels bei den Daten etwa 4 mm beträgt, so liegt das Ergebnis für die Kostenfunktion $C_{\text{Intensität}}$ bei den simulierten Daten deutlich oberhalb der Voxelgröße und kann somit als Fehlregistrierung betrachtet werden. Für die Originaldaten liefert diese Kostenfunktion gleichzeitig die besten Ergebnisse. C_{Gradient} hat sich in diesem Test als sehr robust gegen das simulierte Intensitätsartefakt gezeigt. Bei Originaldaten und simulierten Daten sind hier die ermittelten Fehler etwa gleich groß und die Standardabweichung ist gering. Die Verwendung von $C_{\text{Kombiniert}}$ führt bei beiden Datensätzen zu geringeren Fehlern als die Nutzung von C_{Gradient} . Die Kombination der beider Terme führte in diesem Fall zu einer Kombination der Genauigkeit des einen Maßes mit der Robustheit des anderen Maßes bezüglich des Intensitätsartefaktes. In Abbildung 7.2 werden die

Registrierungsergebnisse anhand einer der mittleren Schichten des Volumens dargestellt. In der Abbildung wird das grau dargestellte CT-Volumen durch das rot dargestellte MR-T2-Volumen überlagert.

Kostenfunktion	Originaldaten	simulierte Daten
$C_{\text{Intensität}}(I_R, I_M)$	$1,55 \pm 0,07$ mm	$27,14 \pm 0,13$ mm
$C_{\text{Gradient}}(\nabla I_R , \nabla I_M)$	$4,82 \pm 0,03$ mm	$4,69 \pm 0,04$ mm
$C_{\text{Kombiniert}}(I_R, I_M, \nabla I_R , \nabla I_M)$	$2,67 \pm 0,67$ mm	$3,45 \pm 1,10$ mm

Tabelle 7.1.: Registrierungsfehler $\bar{x} \pm \sigma(x)$ für die Originaldaten und die simulierten Daten mit überlagertem Intensitätsgradienten.

7.4. Diskussion

In diesem Kapitel wurde die Möglichkeit untersucht, durch eine Linearkombination zweier Ähnlichkeitsmaße in einer Kostenfunktion eine Registrierungsmethode zu entwickeln, die vielseitiger eingesetzt werden kann als ein Registrierungsalgorithmus, der auf einem der beiden Maße basiert.

Die in diesem Kapitel getroffene Annahme war, dass bei Bilddaten mit einem zusätzlichen globalen Intensitätsgradienten eine Registrierung, die klassische MI definiert über die Bildintensitäten als Ähnlichkeitsmaß einsetzt, keine guten Ergebnisse liefert. Stattdessen ist hier ein Vergleich der Intensitätsgradienten sinnvoller, weswegen zusätzlich MI definiert über die Gradientenamplituden als Ähnlichkeitsmaß verwendet wurde. Um diese Annahme zu testen, wurden Daten simuliert, bei denen ein Intensitätsgradient einem MR-Bild überlagert wurde.

Bei der Registrierung der Originaldaten lieferte die Verwendung von klassischer MI die besten Ergebnisse mit Fehlern in der Größenordnung einer halben Voxelgröße. Der Einsatz von MI definiert über die Gradientenamplituden als Bildeigenschaft lieferte für diese Daten etwas schlechtere Ergebnisse, die etwa in der Größenordnung eines Voxels lagen. Die Fehler der Registrierung mit der kombinierte Kostenfunktion waren etwas größer als beim Einsatz der klassischen MI und deutlich kleiner als beim Einsatz der gradientenbasierten MI. Die Streuung der Fehler zwischen den einzelnen Registrierungsergebnissen war hier jedoch deutlich größer als bei der Nutzung der einzelnen Ähnlichkeitsmaße.

Bei der Verwendung der simulierten Daten ergab der Einsatz von klassischer MI als Ähnlichkeitsmaß keine zufriedenstellende Registrierung. Der Einsatz des gradientenbasierten Maßes führte zu einem Fehler, der mit dem Fehler bei der Evaluation der Originaldaten vergleichbar war und in der Größenordnung eines Voxels lag. Der Einsatz des kombinierten Maßes ergab im Mittel den geringsten Registrierungsfehler,

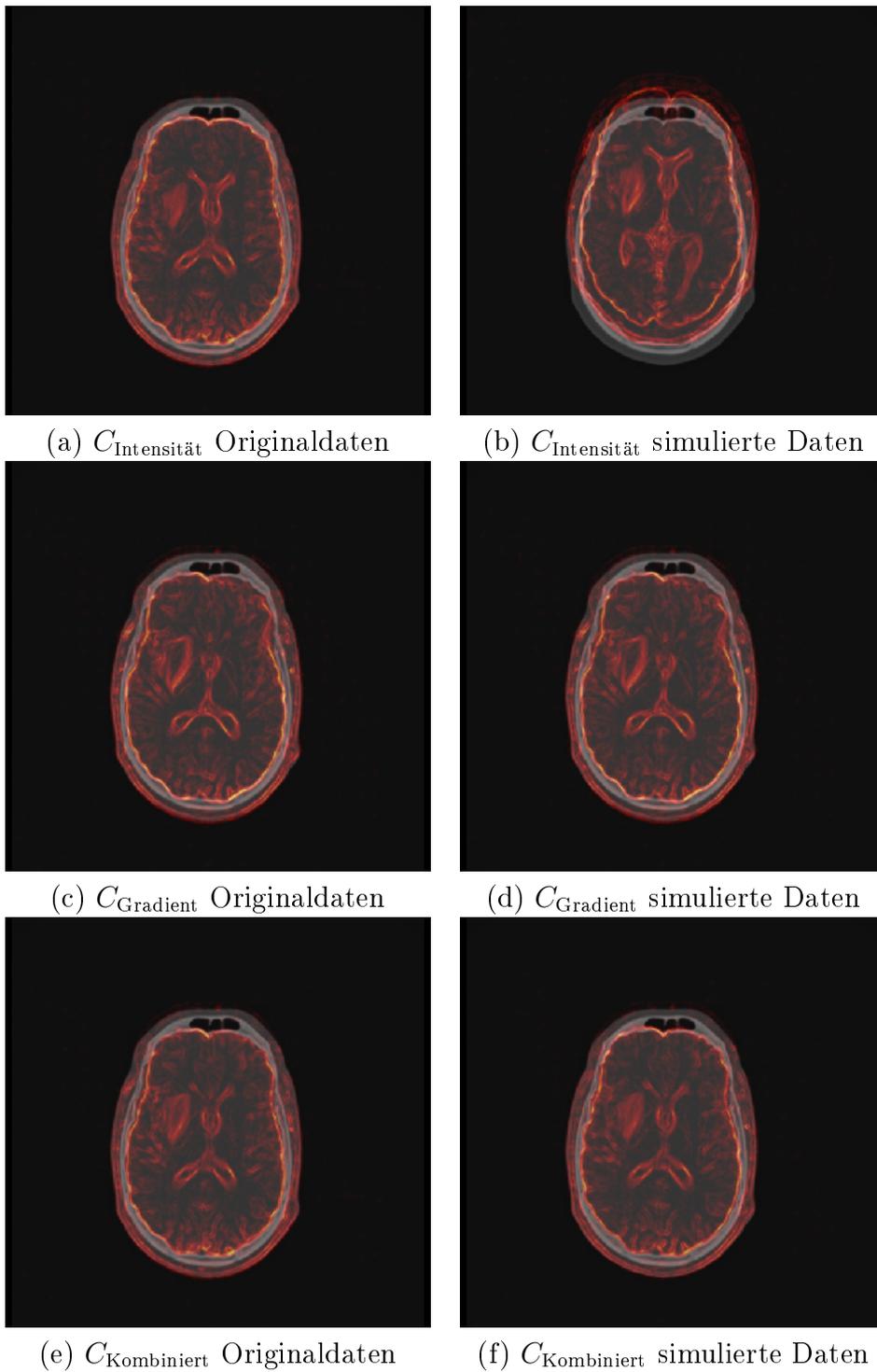


Abbildung 7.2.: Ergebnisse der Registrierung der Originaldaten und der simulierten Daten mit unterschiedlichen Kostenfunktionen. In den Abbildungen wird das grau dargestellte CT-Volumen durch das rot dargestellte MR-T2-Volumen überlagert.

wobei auch hier die Streuung der Fehler größer war als beim Einsatz der einzelnen Maße.

Wird eine Methode für den Einsatz bei beiden Arten von Daten gesucht, so zeigen die Ergebnisse, dass dann nur die Maße C_{Gradient} und $C_{\text{Kombiniert}}$ in Frage kommen. Da die Fehler von $C_{\text{Kombiniert}}$ unabhängig von der Wahl der Daten geringer sind als die von C_{Gradient} und für die Originaldaten nur wenig größer als bei Verwendung von klassischer MI als Ähnlichkeitsmaß, ist der Einsatz der Kostenfunktion $C_{\text{Kombiniert}}$ empfehlenswert, wenn beide Arten von Daten vorliegen können. Wie die in der Arbeit von Plum et al. vorgeschlagene Methode [27] kombiniert die hier entwickelte Methode Intensitäts- und Gradienteninformationen, wobei hier nur einmal die Gradientenmagnituden in den Bildern berechnet werden müssen und keine Berechnungen der Winkel zwischen den Gradientenvektoren in jeder Iteration notwendig sind.

Nicht näher untersucht wurde in diesem Kapitel, inwieweit durch die Anpassung des Wertes des Parameters λ die Ergebnisse der Registrierung verbessert werden können. Hier ist zu erwarten, dass bei starken Bildartefakten in Form eines Intensitätsgradienten eine stärkere Gewichtung des gradientenbasierten Terms sinnvoll wäre und somit ein größerer Wert für λ . Falls keine Intensitätsgradienten in den Bilddaten vorliegen, zeigen die Resultate dagegen, dass der gradientenbasierte Term das Ergebnis nicht verbessert und somit der Wert von λ möglichst klein sein sollte.

8. Multimodale Bildregistrierung mit einer Homotopie von Ähnlichkeitsmaßen

In Kapitel 7 wurde die Kombination zweier Ähnlichkeitsmaße mit einem festen Gewichtungsfaktor diskutiert und an einem konkreten Beispiel getestet. Dabei wurde deutlich, dass die lineare Kombination der Maße zwar Vorteile bringt, jedoch nicht unbedingt unter allen Bedingungen bessere oder zumindest gleich gute Ergebnisse liefert in Bezug auf die Genauigkeit. Zudem kommt durch die Linearkombination der Maße ein Parameter zur Gewichtung hinzu, dessen optimaler Wert nicht immer auf triviale Weise anhand der Daten bestimmt werden kann.

In diesem Kapitel wird die Kombination von zwei Ähnlichkeitsmaßen betrachtet, die in verschiedenen Phasen der Registrierung unterschiedliche Eigenschaften in Bezug auf Genauigkeit und Robustheit aufweisen. Durch eine Kombination der Terme soll ein Ähnlichkeitsmaß konstruiert werden, das die Stärken beider Maße in Bezug auf das vorliegende Registrierungsproblem ausnutzt und dabei die Schwächen der einzelnen Maße bestmöglich kompensiert. Hierfür wird ein anderes Konzept als in Kapitel 7 für die Gewichtung beider Maße eingeführt, das Konzept einer Homotopie von Ähnlichkeitsmaßen.

8.1. Stand der Technik

In der Literatur dominieren zwei grundlegende Konzepte zur Bestimmung der Ähnlichkeit von Bilddaten. Im einen Fall wird die Ähnlichkeit anhand von geometrischen Informationen wie zum Beispiel von detektierten Kanten und Ecken oder von manuell selektierten Landmarken ermittelt, im anderen Fall wird die Ähnlichkeit anhand der Intensitätsinformationen der Bilddaten bestimmt. Insbesondere im Bereich der elastischen Bildregistrierung gibt es dann noch Mischformen, bei denen die intensitätsbasierte Registrierung mit Nebenbedingungen verknüpft wird, die über geometrische Informationen definiert sind.

Ein Nachteil einer landmarkenbasierten Registrierung ist ihre Abhängigkeit von der Qualität der Landmarkendetektion. Ungenau oder falsch detektierte Landmarken

reduzieren hier die Genauigkeit der Registrierung. In einer 2D-3D-Studie mit klinischen Daten kamen McLaughlin et al. zu dem Ergebnis, dass der von ihnen genutzte intensitätsbasierte Algorithmus genauere Ergebnisse bei der Registrierung lieferte als der landmarkenbasierte Algorithmus [89].

In diesem Zusammenhang erklärten die Autoren Viergever et al. erst vor kurzem, dass intensitätsbasierte Algorithmen zur Methode erster Wahl in der multimodalen Bildregistrierung geworden sind [45]. Nach ihrer Einschätzung hatte Mutual Information hieran einen großen Anteil.

Doch auch wenn MI als Methode der Wahl häufig im Bereich der multimodalen Bildregistrierung eingesetzt wird [23, 22, 92, 99, 26, 100], hat sie auch ihre Nachteile. So ist die bereits zuvor erwähnte Eigenschaft der multiplen lokalen Extremwerte ein Problem im Rahmen der Optimierung [6] und die Berechnung von MI ist verglichen mit landmarkenbasierten Ansätzen sehr zeitaufwendig [101]. Neben einer Vielzahl von Varianten von MI, die ihre Robustheit gegenüber lokalen Optima bei der Optimierung erhöhen sollen [102, 27], haben sich in diesem Zusammenhang insbesondere mehrstufige Optimierungen durchgesetzt [19, 67, 59, 68]. Dabei wird die Optimierung auf unterschiedlichen Auflösungen durchgeführt, wobei zunächst mit einer groben Auflösung gestartet und diese dann schrittweise weiter verfeinert wird. Die ermittelten Parameter der vorherigen Stufe werden dabei als Startwerte für die Optimierung der nächsten Stufe verwendet. Sowohl die Erweiterungen von MI als auch die mehrstufige Registrierung haben jedoch den Nachteil eines erhöhten Berechnungsaufwands, der sich in einer längeren Laufzeit der Registrierung auswirkt. Darüber hinaus kann auch die mehrstufige Optimierung nicht die Konvergenz gegen das gesuchte Optimum garantieren, sondern lediglich die Chance erhöhen, nicht vorzeitig gegen ein lokales Extremum zu konvergieren.

Zur Reduktion der Laufzeit der Registrierung haben sich Sampling-Strategien für die Berechnung von MI durchgesetzt, bei denen nur noch eine kleine Auswahl an Punkten für die Berechnung der MI genutzt wird und nicht mehr alle Informationen [30]. Ein derzeit aktiv genutztes Software-Framework, das sowohl mehrstufige Optimierungen als auch Sampling-Strategien für die Registrierung mit MI oder NMI bietet, ist Elastix [48]. Aktuelle Publikationen, die dieses Framework verwenden, sind z.B. [103, 104, 105, 101, 106].

Kombinationen aus landmarkenbasierten und intensitätsbasierten Termen in der Kostenfunktion sind in der Literatur bisher hauptsächlich im Bereich der elastischen Registrierung zu finden. Hierbei wird oftmals angenommen, dass die Landmarken exakt bestimmt sind und das Deformationsfeld somit nur unter der Bedingung optimiert wird, dass die zugehörigen Landmarken ideal überlagert sind [107, 108]. Alternativ dazu findet man eine Kombination beider Terme über eine konstante Gewichtung [109].

Die Innovation der hier präsentierten Methode ist, dass die Kombination der landmarkenbasierten und intensitätsbasierten Terme durch eine Homotopie von Ähnlichkeitsmaßen erfolgt. Dieses Konzept setzt nicht voraus, dass die Landmarken perfekt manuell oder automatisch bestimmt wurden, sondern basiert im Gegenteil auf der Annahme, dass auch die Landmarken fehlerbehaftet sind. Das ist in vielen Fällen insbesondere bei schnellen automatischen Landmarkenerkennungen anzunehmen. Durch die Konstruktion der Gewichtungsfunktion ist es zudem möglich, den Einfluss der fehlerhaften Landmarken nahe der idealen Lösung verschwinden zu lassen, wodurch deren Fehler nicht zwingend das Endergebnis beeinflusst, wie es bei einer konstanten Gewichtung der Fall ist. Durch die Einführung einer dynamischen Gewichtung der Terme während der Optimierung können die individuellen Eigenschaften der Ähnlichkeitsmaße zu verschiedenen Zeitpunkten des Optimierungsprozesses genutzt werden. Soweit mir bekannt ist, wurde das Konzept der Homotopie im Bereich der Bildregistrierung bislang nur zur Lösung von Differentialgleichungen im Rahmen der Optimierung verwendet [110].

Das Konzept der Homotopie von Ähnlichkeitsmaßen, das in diesem Kapitel eingeführt und an einem Beispiel diskutiert wird, ermöglicht in dem präsentierten Fall eine Verkürzung der Laufzeit bei Erhaltung der Genauigkeit der Registrierung im Vergleich zu der rein intensitätsbasierten Registrierung. Durch die Kombination des intensitätsbasierten mit dem landmarkenbasierten Term wird der Bereich des Parameterraums vergrößert, von dem aus der Optimierer erfolgreich gestartet werden kann. Dadurch ist es möglich, auf eine mehrstufige Optimierung zu verzichten und so die Laufzeit zu verkürzen. Außerdem wird bei der Implementierung dieser Methode wie in vergleichbaren Methoden eine Sampling-Strategie für die Berechnung von MI verwendet, um die Laufzeit weiter zu verkürzen.

Die Methode wird hier anhand einer rigiden Registrierung von CT- und MR-T2-Kopfdaten demonstriert. Wie im späteren Verlauf noch diskutiert wird, ist das Konzept jedoch weder auf den rigiden Fall beschränkt noch auf die spezifischen Ähnlichkeitsmaße, die in diesem Kapitel genutzt werden. Da eine rigide Registrierung ein wesentlicher Bestandteil jedes Registrierungsframeworks ist, ist hier die Reduktion der Laufzeit bei gleichzeitigem Erhalt der Genauigkeit der Registrierung insbesondere für klinische Anwendungen von entscheidender Bedeutung.

8.2. Einführung des Begriffs der Homotopie

An dieser Stelle wird die Definition der Homotopie von Jänich aus dem Lehrbuch Topologie verwendet [111]:

Zwei stetige Abbildungen $f, g : X \rightarrow Y$ zwischen topologischen Räumen heißen homotop, $f \simeq g$ wenn es eine Homotopie h zwischen ihnen gibt, d.h. eine stetige Abbildung $h : X \times [0, 1] \rightarrow Y$ mit $h(x, 0) = f(x)$ und $h(x, 1) = g(x)$ für alle $x \in X$.

In Anlehnung an diese Definition wird zur Kombination von Ähnlichkeitsmaßen eine Kostenfunktion $C(x, \lambda)$ gesucht, sodass für zwei Maße S und R und eine Gewichtung λ gilt: $C(x, 0) = S(x)$ und $C(x, 1) = R(x)$. Eine Funktion, die diese Forderung erfüllt, hat die Form

$$C(x, \lambda) = (1 - \lambda) \cdot S(x) + \lambda \cdot R(x) \quad (8.1)$$

mit $\lambda \in [0, 1]$.

8.3. Methode

Das Konzept der Homotopie von Ähnlichkeitsmaßen soll anhand eines rigiden Registrierungsproblems diskutiert werden. Hierfür wird für einen Vektor \mathbf{u} eine Transformation $T_{\mathbf{u}} : \mathbb{R}^3 \rightarrow \mathbb{R}^3$ mit $T_{\mathbf{u}}(x_R) = x_M$ definiert, die einen Punkt x_R aus dem Koordinatensystem des Referenzbildes in den Punkt x_M im Koordinatensystem des bewegten Bildes transformiert. Das in das Koordinatensystem des Referenzbildes transformierte bewegte Bild wird mit $I_M^{\mathcal{T}_{\mathbf{u}}}$ bezeichnet.

Die Kostenfunktion soll als Kombination eines landmarkenbasierten Maßes und eines intensitätsbasierten Maßes konstruiert werden. Die Kombination soll dabei nicht wie in Kapitel 7 durch eine konstante Gewichtung erfolgen, sondern durch eine dynamische Gewichtungsfunktion. Dadurch kann ausgenutzt werden, dass die beteiligten Maße ihre Stärken in unterschiedlichen Phasen der Optimierung aufweisen.

Hierfür wird eine Gewichtungsfunktion $\lambda(\cdot)$ mit einem Wertebereich im Intervall $[0, 1]$ konstruiert, die die einzelnen Terme gewichtet.

Mit dem intensitätsbasierten Term $S(I_R, I_M^{\mathcal{T}_{\mathbf{u}}})$ und dem landmarkenbasierten Term $R(T_{\mathbf{u}}(L_R), L_M)$ wird die Homotopie der Ähnlichkeitsmaße so angesetzt:

$$C(\mathbf{u}) = (1 - \lambda(\cdot)) \cdot S(I_R, I_M^{\mathcal{T}_{\mathbf{u}}}) + \lambda(\cdot) \cdot R(T_{\mathbf{u}}(L_R), L_M), \quad (8.2)$$

wobei I_R und I_M die jeweiligen Bildvolumen und $L_R \in \mathbb{R}^3$ und $L_M \in \mathbb{R}^3$ die Position der zugehörigen Landmarken sind.

Aus der Definition der Kostenfunktion ist leicht erkennbar, dass für $\lambda(\cdot) = 0$ die Kostenfunktion die Form $C(\mathbf{u}) = S(I_R, I_M^{\mathcal{T}_{\mathbf{u}}})$ und für $\lambda(\cdot) = 1$ die Form $C(\mathbf{u}) = R(T_{\mathbf{u}}(L_R), L_M)$ annimmt.

8.3.1. Verwendete Ähnlichkeitsmaße

Da in dieser Arbeit primär multimodale Problemstellungen betrachtet werden, wird zur Konstruktion der Homotopie Mutual Information als intensitätsbasiertes Maß verwendet. Allerdings wird hier die negative MI, $-S_{\text{MI}}$, eingesetzt, weil die Kostenfunktion später minimiert werden soll. Somit erhält der Term $S(\cdot)$ der Kostenfunktion gemäß Gleichung 2.21 die Form

$$\begin{aligned} S(I_R, I_M^{\mathcal{T}_u}) &= -S_{\text{MI}}(I_R, I_M^{\mathcal{T}_u}) \\ &= H(I_R, I_M^{\mathcal{T}_u}) - H(I_R) - H(I_M^{\mathcal{T}_u}). \end{aligned} \quad (8.3)$$

Als Methode der Wahl für die Registrierung von Punktwolken und Landmarken wird hier der Iterative Closest Point (ICP) [112] Algorithmus als merkmalsbasiertes Maß eingesetzt (siehe Gleichung 2.10)

$$R(T_{\mathbf{u}}(L_R), L_M) = S_{\text{ICP}}(T_{\mathbf{u}}(L_R), L_M). \quad (8.4)$$

8.3.2. Konstruktion der Gewichtungsfunktion

Für die Konstruktion der Homotopie ist es notwendig, dass die dynamische Gewichtungsfunktion $\lambda(\cdot)$ einen Wertebereich im Intervall $[0,1]$ besitzt. Mit dieser Gewichtungsfunktion sollen die beiden Terme so kombiniert werden, dass abhängig von den Werten von λ ein kontinuierlicher Übergang von einem Ähnlichkeitsmaß zum anderen stattfindet. Anhand der Eigenschaften der einzelnen Terme in Bezug auf die gegebene Problemstellung ergeben sich zusätzliche Bedingungen an die Gewichtungsfunktion $\lambda(\cdot)$.

Betrachtet man zunächst die Optimierung an einem Punkt im Parameterraum weit entfernt von der optimalen Parameterkonfiguration, so ist eine Schwäche von MI, dass sie in diesem Fall oftmals noch keinen starken Gradienten aufweist und nur schwer zur gesuchten Lösung hin optimiert werden kann. Durch lokale Optima [6, 19, 113] ist es zudem möglich, dass der Optimierer konvergiert lange bevor er die ideale Parameterkonfiguration gefunden hat. Dem gegenüber haben landmarkenbasierte Ähnlichkeitsmaße wie ICP einen starken Gradienten, der dem Optimierer eine klare Richtung hin zu der Parameterkonfiguration weist, die den Landmarkenabstand minimiert. Nahe der optimalen Lösung bestimmt hier die Präzision der Landmarkenerkennung, wie gut der landmarkenbasierte Ansatz die Bilddaten im besten Fall überlagern kann. Fehler bei der Positionsbestimmung der Landmarken oder falsch detektierte Landmarken pflanzen sich in das Registrierungsergebnis fort und verringern die mögliche Genauigkeit des Registrierungsframeworks. Hier haben intensitätsbasierte Ansätze den Vorteil, dass sie durch die Nutzung der Vielzahl an

Intensitätsinformationen zu genaueren Ergebnissen gelangen können, wenn sie nahe der optimalen Lösung sind. Eine Kombination dieser Ähnlichkeitsmaße soll nun also die Robustheit des Algorithmus weit entfernt der idealen Parameterkonfiguration gewährleisten und gleichzeitig die Genauigkeit nahe der idealen Lösung erhalten. Durch ein hohes λ beim Start der Optimierung werden zunächst die Eigenschaften des landmarkenbasierte Maßes hervorgehoben und durch $\lambda = 0$ wird am Ende der Optimierung nur die Intensitätsinformation berücksichtigt und die Ungenauigkeiten der Landmarken haben keinen Effekt mehr.

Der Wert der Gewichtungsfunktion ist somit direkt abhängig von der aktuellen Distanz zum Optimum. Ein solches Distanzmaß, das in dieser Methode in jedem Schritt berechnet werden muss, ist der Wert $R(T_{\mathbf{u}}(L_R), L_M)$. Verwendet man diesen berechneten Wert auch hier, kann λ geschrieben werden als

$$\lambda(\cdot) = \lambda(R(T_{\mathbf{u}}(L_R), L_M)). \quad (8.5)$$

Hierbei muss allerdings beachtet werden, dass dieses Maß nicht die Distanz zwischen der aktuellen Position des Optimierers im Parameterraum und der idealen Parameterkonfiguration abbildet, die zum Zeitpunkt der Optimierung unbekannt ist, sondern nur die Distanz von der aktuellen Position zu der Position im Parameterraum misst, die das Landmarkenproblem minimiert. Um das zu berücksichtigen, wird ein weiterer Parameter t_L eingeführt, der angibt, in welchem Umkreis von der Lösung des Landmarkenproblems die optimale Lösung des Registrierungsproblems zu erwarten ist. t_L ist somit eine Schätzung des maximalen Fehlers, der durch die landmarkenbasierte Registrierung entsteht. Da die Distanz, die in der Funktion λ als Parameter genutzt wird, keine datenunabhängige obere Beschränkung hat, muss auch definiert werden, ab welchem Wert λ den Wert 1 annehmen soll. Hierfür wird ein Parameter t_H eingeführt.

Auch wenn das für die Konstruktion der Homotopie selbst nicht notwendig ist, wird hier als zusätzliche Nebenbedingung an die Gewichtungsfunktion gestellt, dass sie differenzierbar ist und die folgenden Bedingungen erfüllt:

$$\begin{aligned} \text{(I)} \quad & \lambda(k) = 1, \quad \text{falls } k > t_H \\ \text{(II)} \quad & \lambda(k) = 0, \quad \text{falls } k < t_L \\ \text{(III)} \quad & \frac{\partial \lambda(k)}{\partial k} = 0, \quad \text{falls } k = t_H \\ \text{(IV)} \quad & \frac{\partial \lambda(k)}{\partial k} = 0, \quad \text{falls } k = t_L, \end{aligned} \quad (8.6)$$

wobei $0 \leq t_L < t_H$ und $k \in \mathbb{R}$ und $k \geq 0$ gilt. Hierdurch wird auch die Kostenfunktion differenzierbar, wenn die Maße S und R differenzierbar sind.

Für die Konstruktion der Gewichtungsfunktion wurde ein Polynom dritter Ordnung im Intervall $[t_L, t_H]$ gewählt. Aus den geforderten Bedingungen der Stetigkeit und

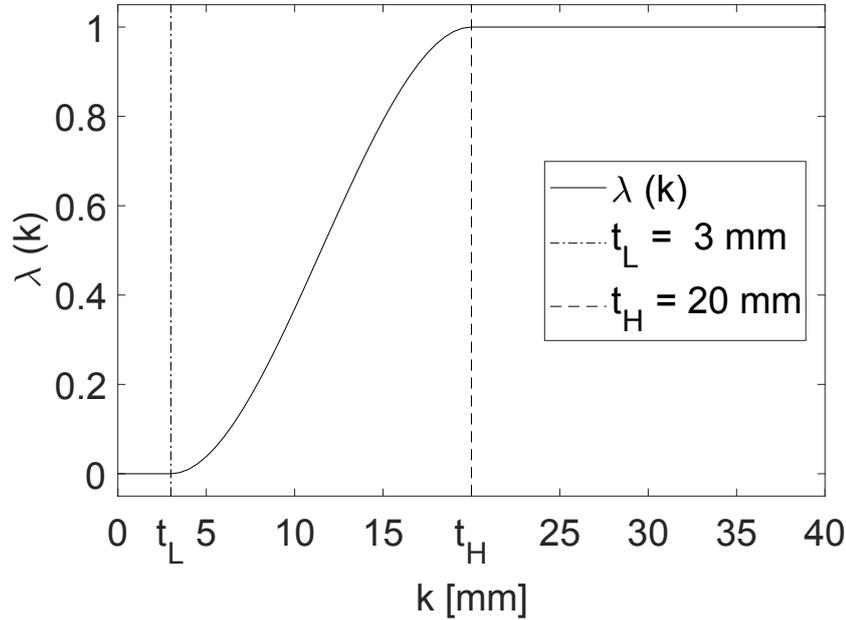


Abbildung 8.1.: Darstellung der Gewichtungsfunktion $\lambda(k)$ mit $t_H = 20$ mm und $t_L = 3$ mm.

Differenzierbarkeit ergibt sich mit den obigen Bedingungen:

$$\begin{aligned}
 w(k) &= \frac{1}{3}mk^3 - \frac{1}{2}m(t_H + t_L)k^2 + mt_H t_L k + mn \\
 m &= \left(\frac{1}{6}(t_L^3 - t_H^3) + \frac{1}{2}(t_L \cdot t_H^2 - t_H \cdot t_L^2) \right)^{-1} \\
 n &= t_L^2 \cdot \left(\frac{1}{6}t_L - \frac{1}{2}t_H \right).
 \end{aligned} \tag{8.7}$$

Insgesamt kann die Funktion $\lambda(k)$ damit definiert werden als:

$$\lambda(k) = \begin{cases} 0 & \text{falls } k < t_L \\ 1 & \text{falls } k > t_H \\ w(k) & \text{sonst.} \end{cases} \tag{8.8}$$

Die Kostenfunktion kann somit mit den Definitionen $R(\mathbf{u}) = R(T_{\mathbf{u}}(L_R), L_M)$ und $S(\mathbf{u}) = S(I_R, I_M^{T_{\mathbf{u}}})$ umgeformt werden zu:

$$C(\mathbf{u}) = (1 - \lambda(R(\mathbf{u}))) \cdot S(\mathbf{u}) + \lambda(R(\mathbf{u})) \cdot R(\mathbf{u}). \tag{8.9}$$

Ein Beispiel für die Gewichtungsfunktion λ bei gegebenen t_L und t_H ist in Abbildung (8.1) dargestellt. Anhand von Gleichung (8.2) und Abbildung (8.1) kann das

Verhalten der Kostenfunktion abhängig von den Parametern t_L und t_H betrachtet werden.

Im Fall $t_L = 0$ und $t_H \rightarrow 0$ führt dies zu $C(\mathbf{u}) \rightarrow R(T_{\mathbf{u}}(L_R), L_M)$, sodass bei der Optimierung nur der landmarkenbasierte Term berücksichtigt wird. Für $t_L \rightarrow \infty$ und $t_H \rightarrow \infty$ folgt dagegen $C(\mathbf{u}) \rightarrow S(I_R, I_M^{\mathcal{T}_{\mathbf{u}}})$, sodass nur der intensitätsbasierte Term bei der Optimierung berücksichtigt wird. Einen weiteren Spezialfall bildet die Kombination $0 < t_L < \infty$ und $t_H \rightarrow t_L$, bei der zunächst nur anhand des landmarkenbasierten Maßes optimiert wird, bis der Landmarkenfehler den Wert t_L erreicht, und ab diesem Punkt nur noch das intensitätsbasierte Maß für die Optimierung berücksichtigt wird. Falls $R(T_{\mathbf{u}}(L_R), L_M)$ konvergiert, bevor der Wert t_L erreicht wird, würde die Optimierung an dieser Stelle abbrechen, ohne dass $S(I_R, I_M^{\mathcal{T}_{\mathbf{u}}})$ die Optimierung beeinflussen konnte.

8.3.3. Normalisierung der Terme der Kostenfunktion

Betrachtet man die Einheiten und die Wertebereiche der beteiligten Maße, zeigt es sich, dass eine direkte Kombination der Terme wie bisher diskutiert nicht sinnvoll ist. MI ist einheitenlos oder wird in der Informationstheorie teilweise mit der Einheit *Bit* versehen, die den Informationsgehalt in einer Menge analysiert. ICP dagegen misst eine physikalische Distanz bzw. Länge und hat daher die Einheit m (beziehungsweise mm). Bevor die Terme addiert werden können, müssen sie zunächst einheitenlos gemacht werden. Ein weiterer Grund für die Normierung der Terme ergibt sich aus ihren unterschiedlichen Wertebereichen. Während MI Werte in der Größenordnung von 1 annimmt, kann die von ICP gemessene Distanz je nach Daten mehrere Größenordnungen höher sein. Unnormiert würde ICP daher MI auch bei geringerer Gewichtung durch die Funktion λ in der Kostenfunktion stark dominieren. Aus diesen Gründen werden die einzelnen Terme der Kostenfunktion zunächst normiert, was zu der Form

$$C(\mathbf{u}) = (1 - \lambda(R(\mathbf{u}))) \cdot \frac{S(\mathbf{u})}{n_S} + \lambda(R(\mathbf{u})) \cdot \frac{R(\mathbf{u})}{n_R} \quad (8.10)$$

für die Kostenfunktion führt. n_S und n_R sind hierbei zwei Konstanten für die Normierung der Terme.

n_S sollte für die Normierung so gewählt werden, dass $\frac{S(\mathbf{u})}{n_S}$ in der Größenordnung von 1 ist. Da der maximale MI-Wert erst nach der Optimierung bekannt ist, ist eine Normierung auf exakt 1 nicht möglich, allerdings auch nicht notwendig. Um n_S sinnvoll wählen zu können, muss die Methode zur Berechnung von MI betrachtet werden, da einzelne Parameter wie die Wahl des Histogramm-Binnings Einfluss auf den Wertebereich von MI haben. Ein geeigneter Wert für n_S kann in der Regel jedoch

leicht geschätzt werden und ist bei gleichbleibender Berechnungsmethode von MI auch auf mehrere Datensets mit vergleichbarem Inhalt anwendbar. Die Konstante n_R kann direkt aus $n_R = R(\mathbf{u}_0)$ berechnet werden, wobei \mathbf{u}_0 der Parametervektor zum Start der Optimierung ist, der ausschließlich Nullen enthält.

8.3.4. Datenvorverarbeitung und Optimierung

Auch bei diesem Ansatz findet eine Vorverarbeitung der Daten statt. In diesem Fall werden die Bilddaten mit einem Gaußfilter geglättet, um den Einfluss von Rauschen auf die intensitätsbasierte Registrierung zu verringern.

Um die Optimierung zu beschleunigen, werden zur Berechnung des MI-Wertes nicht alle Voxel verwendet. Stattdessen wird ein zufällig selektiertes Set von N Punkten aus dem physikalischen Koordinatensystem des Referenzvolumens gewählt. Die Optimierung wird hier mit dem `ITKQuasiNewtonOptimiererV4` aus der ITK Bibliothek durchgeführt. Dieser nutzt für die Berechnung der neuen Parameter in jedem Schritt den BFGS-Algorithmus [114, 115, 116, 117].

Die Abbruchbedingungen für den Optimierer sind hierbei:

- Der Optimierer stoppt spätestens nach einer vorher festgelegten Anzahl an Iterationen. Auf diese Weise wird garantiert, dass der Optimierer immer gestoppt wird und keine Endlosschleife entsteht. Die maximale Anzahl Iterationen beträgt hier 500.
- Der Optimierer stoppt nach einer vordefinierten Anzahl an Iterationen, bei denen der Funktionswert nicht verbessert wurde. Da die Implementation des Quasi-Newton-Optimierers nicht garantiert, dass sich der Funktionswert in jedem Schritt verbessert, ist dies sinnvoll, um zu verhindern, dass der Optimierer lange weiterläuft ohne eine Verbesserung zu erzielen. Die Anzahl ist hier auf 100 festgelegt.
- Der Optimierer prüft die Konvergenz durch den Fit der Funktionswerte als Energieprofil der Kostenfunktion. Die Anzahl Funktionswerte, die für den Fit genutzt werden, ist hier auf 30 gesetzt. Als Wert für die Konvergenz der Funktionswerte wird 10^{-8} verwendet.

8.3.5. Definition und Detektion der Landmarken

Zum Test der beschriebenen Registrierungsmethode mit einer Homotopie von Ähnlichkeitsmaßen sind neben den Bilddaten auch definierte Landmarken erforderlich. Da das Konzept der vorgestellten Methode darauf ausgelegt ist, auch mit ungenau

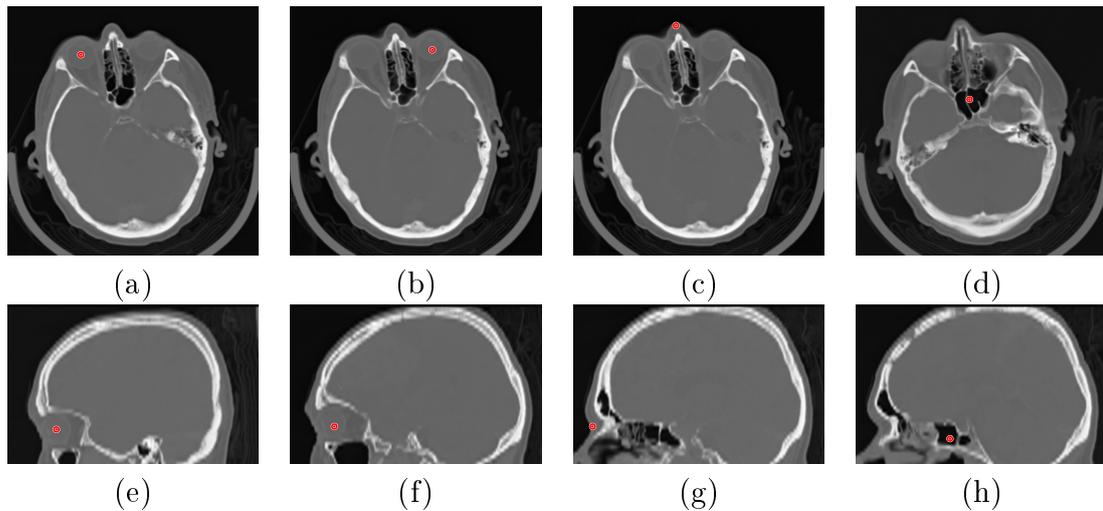


Abbildung 8.2.: Beispiel der Strukturen, die als Landmarken detektiert werden. (a),(e): Linkes Auge, (b),(f): Rechtes Auge, (c),(g): Nasenbrücke, (d),(h): Keilbeinhöhle (Sphenoidal Sinus). Die Positionen sind mit einem roten Kreis markiert. Zu beachten ist, dass nur eine ungefähre Schätzung der Position der gesuchten Struktur durch die Methode ermittelt werden kann. Daher liegt die ermittelte Position der Landmarke nicht immer im Zentrum der gesuchten Struktur.

erkannten Positionen der Landmarken arbeiten zu können, ist für dieses Verfahren eine präzise Detektion nicht notwendig. Dies ermöglicht es auf automatische Detektionsverfahren zurückzugreifen, die auf eine Benutzerinteraktion verzichten und schnell sind.

Für die Landmarkendetektion wird in dieser Arbeit das Programm LONI-ICE verwendet, das von Scott C. Neu und Arthur W. Toga entwickelt wurde [69]. Dieses Programm wurde extra so konzipiert, dass es schnell die ungefähren Positionen von vorher trainierten Strukturen in einem Bild finden kann. Ursprünglich sollten diese Positionen dann für eine erste Schätzung der Parameter vor einer Registrierung genutzt werden.

Das Programm steht online zusammen mit drei Beispielnetzwerken zur Erkennung von den Positionen des rechten und linken Auges sowie der Nasenbrücke zur Verfügung. Diese Netzwerke wurde dabei mit einer großen Datenmenge verschiedener Modalitäten so trainiert, dass sie sowohl für die Erkennung der Positionen in CT- als auch in MR-T2-Daten verwendet werden können. Die Nähe dieser drei Punkte zueinander und ihre Lage nahezu auf einer Geraden führt zu dem Problem, dass die Registrierung dieser drei Landmarken allein nicht zu einem eindeutigen Ergebnis führt. Eine Lösung hierfür ist die Hinzunahme einer weiteren Landmarke, die weiter von den bisherigen entfernt ist und nicht auf dieser Geraden liegt. Hierfür

wird in dieser Arbeit die Keilbeinhöhle (Sinus sphenoidalis) gewählt. Mit den vorliegenden Daten wurden Netzwerke zur Erkennung dieser Position trainiert. Dabei wurde immer der Datensatz, für den die Position später erkannt werden soll, nicht in den Trainingsdaten zur Erstellung des Netzwerkes verwendet. Wegen der geringen Anzahl an Trainingsdaten und um die Netzwerke einfach zu halten wurden Netzwerke für die CT-Daten und für die MR-T2-Daten separat erstellt. Somit wurden 16 Netzwerke (8 für die Positionen im CT und 8 für die Positionen im MR-T2) für die Detektion der Positionen der Keilbeinhöhle in den Daten erzeugt. Generell wäre es jedoch mit einer größeren Menge an Trainingsdaten und durch Methoden der Software zur Klassifizierung der Modalität möglich, wie auch bei den anderen Netzwerken nur ein Netzwerk zur Erkennung der Keilbeinhöhle zu verwenden.

Ein Beispiel für die Positionen der Landmarken in einem CT-Bild ist in Abbildung 8.2 zu sehen. Die ermittelten Landmarken-Positionen sind in Tabelle 8.1 aufgeführt.

8.4. Ergebnisse

8.4.1. Ergebnisse der landmarkenbasierten Registrierung

In Tabelle 8.2 werden die ICP-Werte vor der Registrierung (R_{initial}) und nach der Registrierung (R_{final}) aufgelistet. Zudem wurde evaluiert, wie lange die landmarkenbasierte Registrierung dauert. Jede Registrierung wurde 10-mal durchgeführt und der Mittelwert der Laufzeiten angegeben, um Schwankungen in der Laufzeit zu berücksichtigen.

Die Werte nach der Registrierung enthalten nie den Wert 0, wie es bei einer optimalen Registrierung mit optimalen Landmarken der Fall wäre. Die meisten Werte liegen in der Größenordnung von einem bis zwei Voxel, was auf die Genauigkeit der Detektion der Landmarken zurückzuführen ist. Eine Ausnahme bildet hierbei das Ergebnis für Patient 106, bei dem auch nach der Registrierung der Fehler noch überdurchschnittlich hoch ist. Dieses Ergebnis bietet die Möglichkeit zu prüfen, ob sich der Fehler in der Landmarkendetektion später durch die neu eingeführte Kostenfunktion kompensieren lässt.

8.4.2. Evaluation der hier entwickelten Registrierungsmethode

Die Implementierung des Registrierungsalgorithmus erfolgte in C++ unter Benutzung des Insight Toolkit mit der Version 4.9.0. Hierbei wurde für die MI-Berechnung

	CT	MR-T2
Patient	linkes Auge (x y z) [mm]	linkes Auge (x y z) [mm]
101	(65,20 43,20 30,50)	(80,08 43,08 50,00)
102	(65,52 42,52 29,50)	(80,96 35,96 42,00)
104	(62,40 38,40 28,50)	(68,84 39,84 38,00)
105	(67,49 44,49 23,00)	(82,08 39,08 61,00)
106	(72,73 42,73 21,00)	(77,96 45,96 50,00)
107	(71,90 41,90 32,50)	(69,08 44,08 52,00)
108	(65,90 35,90 35,00)	(81,96 34,96 53,00)
109	(66,50 36,50 40,50)	(81,96 46,96 62,00)
Patient	rechtes Auge (x y z) [mm]	rechtes Auge (x y z) [mm]
101	(136,20 37,20 35,50)	(149,08 43,08 51,00)
102	(133,52 39,52 28,50)	(146,96 38,96 42,00)
104	(124,40 41,40 32,50)	(130,84 40,84 38,00)
105	(129,49 38,49 24,00)	(143,08 41,08 66,00)
106	(143,73 43,73 18,00)	(138,96 43,96 46,00)
107	(145,90 44,90 36,50)	(133,08 47,08 52,00)
108	(135,90 29,90 39,00)	(143,96 36,96 52,00)
109	(134,50 36,50 40,50)	(142,96 48,96 59,00)
Patient	Nasenbrücke (x y z) [mm]	Nasenbrücke (x y z) [mm]
101	(100,20 11,20 35,50)	(111,08 16,08 48,00)
102	(99,52 12,52 25,50)	(113,96 10,96 43,00)
104	(94,40 18,40 24,50)	(99,84 13,84 26,00)
105	(97,49 18,49 22,00)	(110,08 11,08 66,00)
106	(108,73 11,73 33,00)	(108,96 20,96 48,00)
107	(112,90 13,90 47,50)	(100,08 19,08 56,00)
108	(99,90 4,90 42,00)	(113,96 8,96 49,00)
109	(102,50 16,50 47,50)	(111,96 22,96 57,00)
Patient	Keilbeinhöhle (x y z) [mm]	Keilbeinhöhle (x y z) [mm]
101	(104,20 84,20 21,50)	(112,08 84,08 32,00)
102	(101,52 79,52 23,50)	(109,96 78,96 28,00)
104	(97,40 79,40 25,50)	(100,84 74,84 39,00)
105	(109,49 86,49 16,00)	(119,08 82,08 47,00)
106	(102,73 92,73 12,00)	(104,96 82,96 41,00)
107	(114,90 83,90 26,50)	(106,08 90,08 43,00)
108	(108,90 69,90 25,00)	(109,96 77,96 41,00)
109	(100,50 73,50 22,50)	(107,96 86,96 44,00)

Tabelle 8.1.: Detektierte Positionen der Augen, Nasenbrücke und Keilbeinhöhle in den CT- und MR-T2-Daten.

Patient	Fehler R_{initial} [mm]	Fehler R_{final} [mm]	Laufzeit [s]
101	18.98	3.66	0.02
102	18.08	2.38	0.02
104	10.49	3.26	0.02
105	39.43	2.11	0.10
106	27.41	9.12	0.09
107	19.14	4.20	0.02
108	18.62	3.85	0.13
109	24.02	3.74	0.06

Tabelle 8.2.: ICP-Werte vor der Registrierung (R_{initial}) und nach der Registrierung (R_{final}) der Landmarken. Die angegebene Laufzeit ist ein Mittelwert aus jeweils 10 Evaluierungen.

die Klasse `MattesMutualInformationv4` verwendet, basierend auf [118, 68]. Für die folgenden Evaluierungen wurde dabei die Anzahl Samples N , die zur Berechnung der MI benutzt wurde, in allen implementierten Methoden auf 750.000 gesetzt. Die Anzahl Histogramm-Bins wurde auf 50 gesetzt und die Standardabweichung des Gaussfilters für die Bildglättung auf $s = 1$ mm.

Zur Evaluation der entwickelten Methode wird ein Vergleich mit mehreren Standardmethoden durchgeführt. Hierfür wird zum einen eine rein intensitätsbasierte Registrierung durchgeführt, die keine Landmarkeninformationen nutzt, und zum anderen eine intensitätsbasierte Registrierung, die als Startposition für die Optimierung die Ergebnisse einer landmarkenbasierten Registrierung nutzt, wie vorgeschlagen in [69]. Die rein intensitätsbasierte Registrierung wird einmal auf einer Auflösung durchgeführt und einmal mit drei Kombinationen für die Auflösungs- und Glättungsparameter.

Für alle implementierten Methoden werden die mittleren Registrierungsfehler und die mittlere Registrierungszeit verglichen. Die Registrierungszeit wird dabei wie zuvor als Mittelwert von 10 Evaluierungen gebildet. Die Ergebnisse sind für jedes der genutzten Datensets in Abbildung 8.3 gezeigt. Ein zusätzlicher Vergleich, der auch Ergebnisse von Methoden aus der Literatur enthält, wird in Tabelle 8.8 präsentiert.

Die mittleren Fehler, die maximalen Fehler und die median Fehler der Registrierung werden hierbei direkt über die Evaluationsmethode auf der Homepage des RIRE-Projekts ermittelt. Bei dieser Evaluationsmethode werden die Registrierungsfehler in 10 Volumen von Interesse (VOI) einzeln angegeben sowie der mittlere, maximale und median Fehler daraus bestimmt. Für die Angaben in Tabelle 8.8 werden hier immer alle betrachteten Datensets gemeinsam ausgewertet.

MI-Registrierung ohne Landmarkeninformation

In diesem Abschnitt werden zunächst die beiden Ansätze betrachtet, die keine Landmarkeninformationen benutzen. Der erste Ansatz arbeitet mit nur einer Auflösung für die Optimierung und ohne eine Initialisierung der Parameter. Die Ergebnisse der Methode sind in Tabelle 8.3 aufgelistet. Bei den Ergebnissen fällt auf, dass für

Patient	mittlerer Fehler [mm]	max. Fehler [mm]	median Fehler [mm]	Zeit [s]
101	8,017	12,975	6,915	4,24
102	9,620	15,482	9,559	4,02
104	1,537	1,892	1,613	6,84
105	16,301	27,424	17,704	7,66
106	6,659	10,200	6,275	6,45
107	1,221	1,812	1,181	11,44
108	1,250	1,319	1,257	11,33
109	1,844	2,456	1,970	10,49

Tabelle 8.3.: Ergebnisse der Registrierung mit MI auf einer Auflösung ohne Initialisierung der Parameter. Für die betrachteten Patienten wurden der mittlere Fehler, der maximale Fehler und der mediale Fehler der 10 VOI der RIRE Evaluationsseite präsentiert. Außerdem ist die Laufzeit der Optimierung aufgeführt. Die zugehörige RIRE Methoden-ID ist: 185916

die Daten 101,102,105 und 106 die Fehler weit oberhalb der Voxelgröße liegen und somit die Registrierung als unbrauchbar angesehen werden muss. Da das 50 % der betrachteten Fälle betrifft, ist die Methode ohne eine Initialisierung nur unter besonderen Bedingungen nutzbar, z.B. wenn die zu registrierenden Daten nur einen geringen Unterschied aufweisen.

Beim zweiten Ansatz wird die Optimierung in drei Stufen mit unterschiedlichen Auflösungen und Bildglättungsparametern durchgeführt. Die Konfiguration für die jeweiligen Stufen ist in Tabelle 8.4 aufgelistet.

Stufe	Faktor für die Reduktion der Auflösung	Standardabweichung s für die Glättung [mm]
1	2	2
2	1	2
3	1	1

Tabelle 8.4.: Konfiguration für die Auflösungen bei mehreren Optimierungsstufen

Die Fehler der mit dieser Methode durchgeführten Registrierung für die einzelnen

Patient	mittlerer Fehler [mm]	max. Fehler [mm]	median Fehler [mm]	Zeit [s]
101	2,367	3,334	2,252	17,07
102	1,716	2,384	1,620	16,08
104	1,524	1,850	1,602	15,97
105	2,188	2,478	2,207	17,36
106	2,216	3,636	2,196	18,52
107	1,218	1,820	1,167	16,49
108	1,258	1,369	1,269	17,04
109	1,814	2,397	1,931	21,19

Tabelle 8.5.: Ergebnisse der Registrierung mit MI optimiert mit einem 3-stufigen Auflösungs-Framework. Für die betrachteten Patienten wurden der mittlere Fehler, der maximale Fehler und der mediale Fehler der 10 VOI der RIRE Evaluationsseite präsentiert. Außerdem ist die Laufzeit der Optimierung aufgeführt. Die zugehörige RIRE Methoden-ID ist: 185917

Datensets sind in Tabelle 8.5 gezeigt. Ein Vergleich der beiden Methoden zu der in dieser Arbeit entwickelten Methode ist in Abbildung 8.3 gezeigt.

Beim zweiten Ansatz weist die Registrierung in allen betrachteten Fällen einen Fehler in der Größenordnung eines Voxels auf. Diese Ergebnisse sind brauchbar, um mit den registrierten Daten arbeiten zu können. Beim Vergleich der Laufzeit beider Ansätze zeigt sich, dass die Optimierung mit mehreren Auflösungen deutlich länger braucht als die Optimierung mit einer Auflösung. Dieser Vergleich ist jedoch nur bei Datensätzen sinnvoll, bei denen beide Methoden ein gutes Ergebnis lieferten.

MI-Registrierung mit Startparametern, die durch eine landmarkenbasierte Registrierung ermittelt wurden

Als Anwendung der genutzten Landmarkendetektion wird in der Arbeit von Neu et al. vorgeschlagen, zunächst eine Registrierung anhand der Landmarken durchzuführen und anschließend die daraus resultierenden Werte der Transformationsparameter als Startwerte für eine weitere Registrierung zu nutzen [69]. In dieser Methode werden daher zunächst mit ICP die Landmarken registriert, um dann die daraus gewonnenen Parameterwerte als Startwerte für die Optimierung von MI zu nutzen. Bei gut detektierten Landmarken ist zu erwarten, dass die intensitätsbasierte Registrierung bereits nahe der optimalen Lösung startet und nur noch kleine Veränderungen erfolgen müssen. Dies ermöglicht theoretisch eine genaue und schnelle Registrierung.

Die Ergebnisse der Registrierung sind in Tabelle 8.6 aufgeführt und werden ebenfalls in Abbildung 8.3 mit den Ergebnissen der anderen implementierten Methoden

verglichen.

Patient	mittlerer Fehler [mm]	max. Fehler [mm]	median Fehler [mm]	Zeit [s]
101	2,580	3,651	2,464	4,99
102	1,640	2,511	1,495	5,06
104	1,537	1,920	1,648	5,32
105	2,382	2,719	2,443	6,22
106	5,519	6,873	5,562	4,57
107	1,586	2,440	1,571	8,22
108	1,141	1,229	1,121	5,19
109	1,870	2,450	1,999	5,38

Tabelle 8.6.: Ergebnisse der MI-basierten Registrierung initialisiert mit den Ergebnissen der ICP-basierten Registrierung der Landmarken. Für die betrachteten Patienten wurden der mittlere Fehler, der maximale Fehler und der mediale Fehler der 10 VOI der RIRE Evaluationsseite präsentiert. Außerdem ist die Laufzeit der Optimierung aufgeführt. Die zugehörige RIRE Methoden-ID ist: 185946

Bei den Ergebnissen fällt vor allem die kurze Laufzeit verglichen mit der MI-Methode mit mehreren Auflösungen auf. Außerdem ist zu erkennen, dass für das Datenset 106, bei dem die Landmarkendetektion den größten Fehler aufweist, der Registrierungsfehler signifikant größer ist als bei der mehrstufigen Optimierung mit MI. Dieser Fehler, der weit oberhalb der Voxelgröße liegt, zeigt, dass die Methode nur dann eingesetzt werden sollte, wenn man von präzise detektierten Landmarken ausgehen kann.

Bestimmung der Parameter und Evaluation der vorgestellten Methode

Die zuvor präsentierte Kostenfunktion enthält einige Konstanten, deren Werte vor der Nutzung der Methode festgelegt werden müssen, nämlich die Schwellenwerte t_L und t_H und die Werte für die Normierung n_R und n_S . Damit die Methode einfach auf mehrere Datensätze angewendet werden kann, ist es sinnvoll, die Werte der Parameter entweder direkt aus den Eingangsdaten zu ermitteln oder Werte zu finden, die auf eine Vielzahl von Datensets anwendbar sind.

n_S soll die Werte von MI in die Größenordnung von 1 bringen. Da bei der gewählten Konfiguration die Werte im Bereich von 0,5 lagen, wurde n_S für die Evaluation aller Datensätze auf 0,5 gesetzt. Zu beachten ist, dass die Implementierung von MI und die Konfiguration zum Beispiel bezüglich der Anzahl Histogramm-Bins einen großen Einfluss auf die Werte von MI haben. Daher hängt der Wert von n_S mehr von der Implementierung und Konfiguration von MI ab als von den betrachteten

Daten, vorausgesetzt, dass die Daten das gleiche Objekt darstellen wie in diesem Fall den Kopf. Gegebenenfalls müsste bei Aufnahmen von anderen Körperbereichen ein anderer Normierungsfaktor gewählt werden. Der Wert für n_R kann direkt aus der Tabelle 8.2 entnommen werden. Da für die Normalisierung der größte Wert des landmarkenbasierten Maßes gesucht wird, entspricht das dem jeweiligen initialen Fehler R_{initial} des zu registrierenden Datensatzes, den man direkt durch die Abfrage des initialen Wertes von ICP erhält.

Die Ermittlung geeigneter Werte für die Parameter t_L und t_H ist etwas komplizierter. Der Wert von t_H in Gleichung (8.8) kontrolliert, ab welchem Wert von ICP MI einen Beitrag zur Kostenfunktion liefert. t_L dagegen kontrolliert, ab welchem Wert von ICP die Landmarkeninformationen keinen Beitrag mehr zur Kostenfunktion beisteuern. Ein kleiner Wert von t_L erhöht den Einfluss der Landmarken auf das Ergebnis der Registrierung, zumal das Risiko besteht, dass die Landmarken nie komplett unberücksichtigt bleiben, falls t_L kleiner gewählt wird als R_{final} . Geht man von größeren Ungenauigkeiten der Positionen der Landmarken aus, so sollte auch t_L größer gewählt werden. Da diese Überlegungen zeigen, dass die Wahl von t_L abhängig ist vom Landmarkenfehler, für den R_{final} ein Indikator ist, wird ein neuer Parameter eingeführt, der unabhängig vom Landmarkenfehler ist, um t_L zu beschreiben. Hierfür wird t_L ausgedrückt durch

$$t_L = R_{\text{final}} + d_0, \quad (8.11)$$

wobei d_0 eine Konstante ist, die die Unsicherheit der Detektionsmethode für die Landmarken beschreibt. Diese muss vom Benutzer festgelegt werden, sollte aber von den Datensätzen unabhängig sein.

Um t_H ebenfalls unabhängig von den Datensätzen zu machen, wird dieses an den initialen Landmarkenfehler R_{initial} gekoppelt. Dies erfolgt in der Form

$$t_H = d_1 \cdot R_{\text{initial}}, \quad (8.12)$$

wobei d_1 kontrolliert, ab welcher Distanz der Landmarken zueinander und in welcher Stärke MI Einfluss auf die Kostenfunktion nimmt. $d_1 > 1$ stellt sicher, dass das intensitätsbasierte Maß zu jedem Zeitpunkt der Optimierung einen Beitrag zum Wert der Kostenfunktion liefert.

Auf diese Weise können die datenabhängigen Parameter t_L und t_H durch die datenunabhängigen Parameter d_0 und d_1 ersetzt werden. Anhand der Ergebnisse der Landmarkendetektion wurden die Werte $d_0 = 5$ mm und $d_1 = 3,66$ gewählt. Die Ergebnisse der Registrierung sind in Tabelle 8.7 aufgelistet.

Man sieht, dass die Ergebnisse bezüglich der Genauigkeit mit den Ergebnissen der mehrstufig optimierten MI vergleichbar sind (siehe Tabelle 8.5), wobei die Laufzeit deutlich kürzer ist und eher mit der Methode vergleichbar, bei der MI mit den Landmarkeninformationen initialisiert wird (siehe Tabelle 8.6).

Patient	mittlerer Fehler [mm]	max. Fehler [mm]	median Fehler [mm]	Zeit [s]
101	2,652	3,624	2,568	4,60
102	1,627	2,180	1,586	4,37
104	1,492	2,019	1,576	4,62
105	2,401	2,766	2,453	7,99
106	2,160	3,487	2,185	5,28
107	1,449	2,255	1,404	5,64
108	1,153	1,262	1,133	5,71
109	1,871	2,509	1,978	5,74

Tabelle 8.7.: Ergebnisse der vorgestellten Registrierungsmethode. Für die betrachteten Patienten wurden der mittlere Fehler, der maximale Fehler und der mediale Fehler der 10 VOI der RIRE Evaluationsseite präsentiert. Außerdem ist die Laufzeit der Optimierung aufgeführt. Die zugehörige RIRE Methoden-ID ist: 187304

8.4.3. Vergleich der eigenen Ergebnisse mit Ergebnissen aus der Literatur

Neben dem Vergleich mit selbst implementierten Methoden wird in diesem Abschnitt auch ein Vergleich mit Ergebnissen anderer Autoren durchgeführt. Das ist möglich, da das verwendete Datenset offen zugänglich ist und im Laufe der Zeit von vielen Wissenschaftlern für ihre Forschung verwendet wurde. Auch wenn die Autoren teilweise andere Subsets der Datensätze als die in dieser Arbeit genutzten Daten verwendet haben [119, 120], sind die Ergebnisse für einen Vergleich nutzbar. Über die ebenfalls auf der RIRE-Webseite befindlichen Tabellen der jeweiligen Ergebnisse können zudem auch einzelne Ergebnisse bezüglich bestimmter Patienten-IDs verglichen werden. Die hier präsentierte Methode wird mit dem Markov Random Fields (MRF) Ansatz [119] und der Elastix Software [30] verglichen, wobei die Werte für beide Ansätze aus der Arbeit von Zikic et al. stammen [119]. Beide Ansätze nutzen für die Optimierung mehrere Auflösungen. Das Ähnlichkeitsmaß, das bei der Open Source Software Elastix [30] verwendet wird, ist NMI [25]. Zudem wird die Methode SymMirror zum Vergleich benutzt, die auf einer robusten Block-Matching Optimierung basiert [120]. Dieser Algorithmus wurde mit einem mehrstufigen Ansatz implementiert, um ihn robuster gegen lokale Optima zu machen. Die Registrierungsfehler der Methoden sind in Tabelle 8.8 zusammen mit den Ergebnissen aus den selbst implementierten Methoden dargestellt. In diesem Fall sind die Werte eine Zusammenfassung der Ergebnisse einer Methode über alle betrachteten Datensätze und nicht für einen einzelnen Datensatz. Die Zeit ist ebenfalls als Mittelwert der einzelnen Laufzeiten der Registrierung der Datensätze angegeben. Für die Methoden aus der Literatur sind keine Laufzeiten angegeben, da hier ein Laufzeitenvergleich

aufgrund unterschiedlicher Hardware keinen Sinn ergibt.

Methode	mittlerer Fehler[mm]	max. Fehler [mm]	median Fehler [mm]	Zeit [s]
Elastix [119]	2,085	4,192	1,950	-
MRF [119]	1,856	3,647	1,853	-
SymMirror [120]	2,582	6,014	2,536	-
MI mit einer Auflösung	5,806	27,424	2,365	7,81
MI mit mehreren Auflösungen	1,788	3,636	1,742	17,47
MI mit Vorinformation	2,282	6,873	1,896	5,62
Neu entwickelte Methode	1,851	3,624	1,770	5,49

Tabelle 8.8.: Vergleich der Ergebnisse der vorgestellten Methode zu selbstimplementierten Standardmethoden und zu externen Ergebnissen aus der Literatur. Die besten Werte sind fett gedruckt. MI mit Vorinformation bezeichnet hierbei die Methode, bei der die Ergebnisse einer landmarkenbasierten Registrierung als Startparameter für die Optimierung von MI verwendet werden. In [119, 120] wurde ein anderes Subset der Datenbank genutzt.

Der Vergleich der Werte der eigenen Methoden ist in Abbildung 8.3 gezeigt. Hier kann man erkennen, dass die neu entwickelte Methode und MI mit mehrstufiger Optimierung vergleichbare Ergebnisse im Bereich der Genauigkeit aufweisen, die Laufzeit der neu entwickelten Methode jedoch deutlich kürzer ist als bei der mehrstufigen Optimierung von MI. Bei der Optimierung von MI mit nur einer Auflösung treten dagegen die meisten klaren Fehlregistrierungen auf. Eine vergleichbare Laufzeit und in den meisten Fällen auch eine vergleichbare Genauigkeit bietet die sequentielle Registrierung, bei der die Ergebnisse der landmarkenbasierten Registrierung als Startwerte für die Optimierung von MI benutzt werden. Hier fällt nur der bereits diskutierte Fall von Patient 106 aus dem Rahmen, bei dem die Landmarken keine gute Startposition ergaben.

8.5. Diskussion

In diesem Kapitel wurde ein neues Konzept zur multimodalen Bildregistrierung präsentiert, das eine Kombination unterschiedlicher Ähnlichkeitsmaße in einer Kostenfunktion mittels einer dynamischen Gewichtung vorsieht. Das Ziel war, die Kostenfunktion so zu konzipieren, dass ihre Optimierung robuster bezüglich lokaler Extremstellen von MI und gleichzeitig schneller wird. Für die Kostenfunktion wurde hierfür eine Homotopie von Ähnlichkeitsmaßen konstruiert, die einen kontinuierlichen Übergang zwischen zwei Ähnlichkeitsmaßen während der Optimierung ermöglicht und

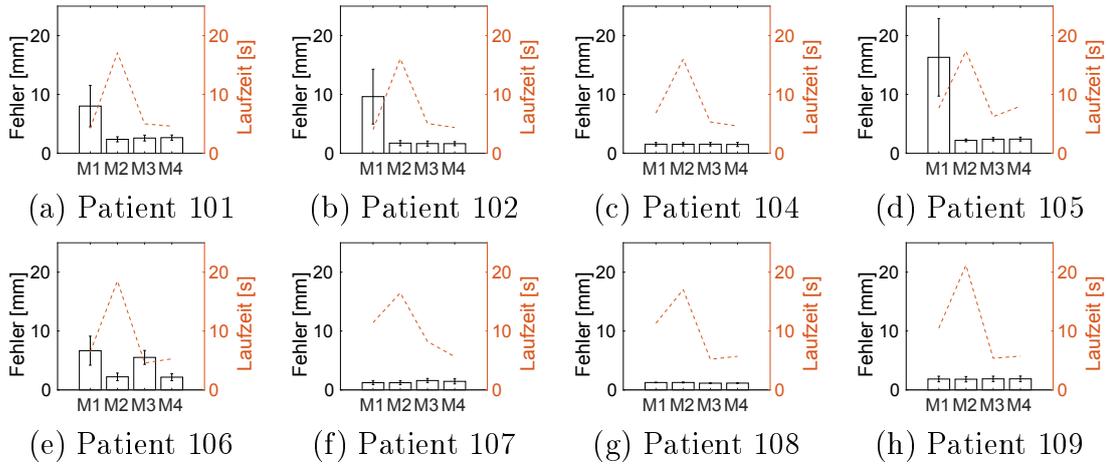


Abbildung 8.3.: Darstellung der Fehler und der Laufzeit der Registrierung für die 8 genutzten Datensets. Die Barplots zeigen die mittleren Fehler und die zugehörige Standardabweichung für die 10 VOI der RIRE-Evaluationsseite. Die mittlere Laufzeit der Registrierung ist als gestrichelte Linie abgebildet. Die Methoden sind bezeichnet mit: M1: MI optimiert mit einer Auflösung, M2: MI optimiert mit mehreren Auflösungen, M3: MI-Registrierung mit Landmarkeninformati-on, M4: Neu entwickelte Methode.

dabei die individuellen Stärken der einzelnen Terme zu verschiedenen Zeitpunkten der Optimierung ausnutzt. In diesem Kapitel wurden hierbei Mutual Information und Iterative Closest Point als Ähnlichkeitsmaße verwendet.

Eine wichtige Eigenschaft der dynamischen Gewichtungsfunktion, die den Übergang der Maße kontrolliert, ist ihre Unabhängigkeit von den einzelnen Schritten des Optimierers, die teilweise auch als Zeitschritte bezeichnet werden. Eine solche Abhängigkeit würde die Methode stark abhängig von der Wahl des Optimierers und dessen benötigter Anzahl Schritte für die Optimierung machen. Stattdessen wurde in diesem Kapitel eine Abhängigkeit der Gewichtungsfunktion vom Funktionswert eines der Terme vorgestellt, die das Verfahren weitgehend unabhängig von der Wahl des Optimierers macht.

Der Verlauf der Gewichtungsfunktion λ , die abhängig ist vom Funktionswert von ICP, wird zusätzlich kontrolliert durch die Parameter t_H und t_L . Hierbei bestimmt der Wert von t_L , in welchem Gebiet um die idealen Parameter des landmarkenbasierten Maßes $R(\mathbf{u})$ im Parameterraum die Gewichtung von $R(\mathbf{u})$ Null ist, und somit den Übergang der Kostenfunktion von einer rein intensitätsbasierten Kostenfunktion zu einer hybriden Kostenfunktion, die beide Terme berücksichtigt. Da die Landmarken nicht länger berücksichtigt werden, wenn der Optimierer ein Gebiet mit Radius t_L um die Idealposition der Landmarken im Parameterraum erreicht,

sollte der Wert des Parameters t_L abhängig von der angenommenen Ungenauigkeit der Landmarken bei der Problemstellung festgelegt werden. Bei exakt detektierten Landmarken könnte man $t_L = 0$ setzen. Da man in dem vorgestellten Anwendungsfall von deutlich größeren Ungenauigkeiten der Landmarken ausgehen musste, wurde $t_L > 0$ gewählt, sodass am Ende der Optimierung nur die Intensitätsinformation für die Suche nach den optimalen Parametern für die Transformation genutzt wurde. Der Parameter t_H kontrolliert, ab welcher Distanz zu der erwarteten Lage des Optimums intensitätsbasierte Informationen in der Kostenfunktion berücksichtigt werden. Ein kleineres t_H kann die Laufzeit verkürzen, da in diesem Fall der Wert von MI im Verlauf der Optimierung erst deutlich später berechnet werden muss. Da die intensitätsbasierten Informationen jedoch auch schon in den ersten Schritten der Optimierung unterstützend wirken können, kann auch ein höherer Wert von t_H sinnvoll sein, um ein besseres Ergebnis zu erzielen.

Die Parameter t_L und t_H sind davon abhängig, wie stark die Bilddaten im Verlauf der Registrierung verändert werden müssen. Diese Änderung wird ausgedrückt durch den Wert R_{initial} des Maßes R vor der Optimierung und den Wert R_{final} nach der Optimierung. Beide Werte können zwischen unterschiedlichen Datensätzen stark variieren, wodurch t_L und t_H für jeden verwendeten Datensatz einzeln bestimmt werden müssen. Um die Abhängigkeiten der Parameter t_L und t_H zu reduzieren, wurden diese durch neue Parameter d_0 und d_1 substituiert. Die neuen Parameter haben hierbei den Vorteil, dass ihre Werte vom Nutzer ohne Kenntnis über die Landmarken und die ursprüngliche Transformation zwischen den Bilddaten gewählt werden können und aufgrund ihrer hohen Unabhängigkeit von den Bilddaten auf eine Vielzahl von Datensätzen anwendbar sind.

Für die Definition von d_0 ist nur eine ungefähre Schätzung der Genauigkeit der Detektionsmethode zur Bestimmung der Landmarken erforderlich. Falls hier kein Wert geschätzt werden kann, kann als Schätzung ein Wert in der Größenordnung von ein bis zwei Voxeln für d_0 verwendet werden. d_1 kann frei gewählt werden, wobei ein Wert kleiner 1,0 in den ersten Schritten der Optimierung eine reine landmarkenbasierte Registrierung bedeutet. Insbesondere bei Optimierern, die die Parameter unter Nutzung von ICP in wenigen Schritten in die Nähe der optimalen Lösung führen, ist hier ein Wert größer als 1,0 nützlich, um bereits frühzeitig auch Intensitätsinformationen in die zu optimierende Kostenfunktion einfließen zu lassen. Die für die Berechnung von t_L und t_H benötigten Werte R_{initial} und R_{final} können einer zuvor durchgeführten rein landmarkenbasierten Registrierung entnommen werden. Wie die Ergebnisse der Zeitmessung zeigen, kann die hierfür zusätzlich benötigte Zeit im Vergleich zur Gesamtlaufzeit der Registrierung vernachlässigt werden.

Bei der hier vorgestellten Methode ermöglicht es die Konstruktion der Kostenfunktion, auf eine mehrstufige Registrierung zu verzichten, die in diesem Kontext standardmäßig eingesetzt wird, um eine vorzeitige Konvergenz gegen eine lokale Extrem-

stelle des Maßes während der Optimierung zu vermeiden. Der Anwender muss sich daher keine Gedanken über die genaue Konfiguration und Anzahl der Auflösungen machen, was im Vorfeld der Registrierung oftmals keine einfache Entscheidung ist. Durch die Wahl von wenigen Auflösungen kann man gegebenenfalls Zeit einsparen, riskiert dabei jedoch, mit den Parametern nicht in das Gebiet des Parameterraums zu gelangen, in dem der Optimierer das gewünschte Optimum erreicht.

Beim Vergleich der vorgestellten Methode mit selbst implementierten Standardansätzen ist erkennbar, dass die neu entwickelte Methode den Ansatz von MI mit mehrstufiger Optimierung um mehr als einen Faktor drei in der Geschwindigkeit der Registrierung schlägt und dabei eine vergleichbare Genauigkeit liefert. Im Vergleich zu dem Ansatz, bei dem die Ergebnisse der landmarkenbasierten Registrierung als Startparameter für die intensitätsbasierte Registrierung genutzt werden, erhält man eine vergleichbare Laufzeit, was daran liegt, dass in beiden Fällen MI nur noch auf einer Stufe optimiert wird. Es zeigt sich hier aber, dass die Genauigkeit der Registrierung bei Verwendung der vorgestellten Homotopie von Ähnlichkeitsmaßen höher ist als bei der sequentiellen Registrierung mit den einzelnen Termen. Insbesondere bei den Daten von Patient 106 zeigt sich, dass im Falle einer schlechten Detektion der Landmarken die vorgestellte Methode bessere Ergebnisse liefert als der sequentielle Ansatz. Im Vergleich zu einer rein intensitätsbasierten Registrierung mit MI, bei der auf nur einer Auflösung optimiert wird, erweist sich wie erwartet, dass die Qualität der rein intensitätsbasierten Registrierung hier deutlich schlechter ist als bei den anderen Ansätzen. Wenn die Optimierung auf nur einer Auflösung durchgeführt werden soll und größere Werte für die Transformationsparameter zu erwarten sind, ist eine Schätzung der optimalen Transformationsparameter als Startwerte für die Optimierung von MI notwendig. Der neu entwickelte Ansatz bietet dagegen aufgrund seiner verhältnismäßig kurzen Laufzeit bei vergleichbarer Genauigkeit eine gute Alternative zu dem Ansatz, MI auf mehreren Auflösungen zu optimieren. Ein Vergleich mit Ergebnissen aus anderen Publikationen zeigt auch, dass die Ergebnisse der selbst implementierten Methoden in Bezug auf die Genauigkeit der Registrierung mit anderen publizierten Methoden konkurrieren können. Da die Ergebnisse aus der Literatur mit anderer Hardware getestet wurden, wurde hier von einem Vergleich der Laufzeiten abgesehen.

Für eine kritische Betrachtung der Gründe, wann die entwickelte Methode fehlschlagen könnte, müssen zunächst die einzelnen Terme der Kostenfunktion betrachtet werden. Im Falle von ICP entsteht ein offensichtliches Problem, wenn die gewählten Landmarken nicht zu einer eindeutigen Lösung führen. Das geschieht zum Beispiel, wenn man nur die Augen und den Nasenrücken als drei Landmarken definiert. Da diese nahezu auf einer Geraden liegen, kämen für die Lösung hier unendlich viele Parameterkonfigurationen in Frage, bei denen der Kopf um die zuvor genannte Gerade rotiert. Dieses Problem lässt sich dadurch vermeiden, dass man weitere Landmarken hinzunimmt, die zu einer eindeutigen Lösung führen. Auch bei einem geeigneten Set

von Landmarken können sehr große Fehler bei der Detektion der Landmarken dazu führen, dass der Registrierungsalgorithmus von dem landmarkenbasierten Term nicht in die gewünschte Richtung geleitet wird und der Algorithmus wie im Fall der intensitätsbasierten Registrierung auf einer Auflösung bei einem nur lokalen Optimum endet und somit kein brauchbares Ergebnis liefert. Bezüglich MI kann hohes Rauschen in den Bilddaten eine mögliche Ursache für eine geringere Registrierungsqualität sein sowie ein allgemein schlechter Kontrast in den Bilddaten.

Für eine Verbesserung der vorgestellten Methode wäre zudem ein Training der Software zur Detektion der Landmarkenpositionen mit einer größeren Anzahl an Datensätzen sinnvoll, um die Qualität der Landmarkendetektion zu verbessern. Eine mögliche zukünftige Fragestellung könnte hier sein, ob die Ersetzung von MI durch ein Maß mit zusätzlichen lokalen Informationen oder Gradienteninformationen wie zum Beispiel in Plum et al. [27] vorgestellt eine zusätzliche Verbesserung der Registrierungsgenauigkeit liefern kann.

Das Konzept der Homotopie von Ähnlichkeitsmaßen kann auch für zwei andere Ähnlichkeitsmaße eingesetzt werden, falls diese bestimmte Eigenschaften haben. Die Anforderungen an diese Maße sind, dass anhand eines der Maße eine robuste Optimierung möglich ist, wobei dieses Maß keine hohe Genauigkeit haben muss. Wie zuvor diskutiert kann mit dem Parameter d_0 die erwartete Genauigkeit berücksichtigt werden, die sich mit dem Maß erzielen lässt. Anhand des zweiten Maßes muss eine genaue Registrierung möglich sein, wenn der Optimierer in der Nähe der gesuchten Lösung im Parameterraum ist. Es ist jedoch nicht erforderlich, dass eine Optimierung dieses Maßes beginnend an einer beliebigen Position im Parameterraum zur gesuchten Lösung führt. Anhand des Parameters d_1 kann vorgegeben werden, ob und mit welcher Gewichtung dieses Maß auch schon zu Beginn der Optimierung berücksichtigt wird.

9. Zusammenfassung und Ausblick

Ziel dieser Arbeit war die Entwicklung neuer Kostenfunktionen zur multimodalen medizinischen Bildregistrierung basierend auf dem Ähnlichkeitsmaß Mutual Information. Diese sind ein entscheidender Teil von Algorithmen zur Bildregistrierung, die in der Regel bestehen aus einer Transformation, die die Freiheitsgrade der Problemstellung beschreibt, einer Kostenfunktion, anhand der die Transformationsparameter optimiert werden, und einem Optimierungsverfahren. Zusätzlich werden Interpolationsverfahren eingesetzt, um Intensitätswerte von Punkten zu ermitteln, die nicht auf dem diskreten Voxelgitter liegen. Als Anwendungsbeispiel wurden dabei Kopfaufnahmen verschiedener Modalitäten betrachtet.

In der Regel kann die Registrierung von Kopfdaten als rigides Problem angesehen werden, da im Gegensatz zu Aufnahmen von Organen im Brustraum hier kaum innere Bewegungen wie zum Beispiel durch Atmung auftreten. Die in Kapitel 6 präsentierte Problemstellung bietet eine Ausnahme, da hier aufnahmebedingte Verzerrungen in den Bilddaten gegeben sind. Die dort vorgestellte Methode ist daher dem Bereich der elastische Registrierung zuzuordnen. Die Besonderheit der zu Grunde liegenden Fragestellung ist, dass der Algorithmus nicht nur geometrische Verzerrungen ausgleichen muss, sondern auch an den Gradienten der geometrischen Deformation gekoppelte Verzerrungen der Intensitäten. Für das zur Bestimmung der Bildähnlichkeit verwendete intensitätsbasierte Maß wurde zusätzlich ein problemspezifischer anisotroper Regularisierungsterm entwickelt, um einzelne Lösungen während der Optimierung zu favorisieren oder zu unterdrücken. Da zur Korrektur kleiner lokaler Verzerrungen eine große Anzahl Kontrollpunkte für die Berechnung des Deformationsfeldes notwendig ist, müssen eine Vielzahl an Parametern optimiert werden. Hierfür wurde ein spezieller Ansatz zur mehrstufigen Optimierung vorgestellt.

Der Algorithmus lieferte bessere Ergebnisse als die Programme, die zum Vergleich für die Evaluierung herangezogen wurden. Kritisch betrachtet werden muss hierbei die Freiheit des Algorithmus, das Deformationsfeld anzupassen. Bei keiner oder einer zu geringen Regularisierung tendieren Algorithmen mit elastischen Transformationen zu Lösungen, die nicht physikalisch sinnvoll sind. Die Wahl der Regularisierung beeinflusst daher stark die vom Optimierer gefundene Lösung. Zusätzliche Informationen über die gesuchte Lösung, zum Beispiel die Positionen von Landmarken in den Bilddaten, können hier die Optimierung unterstützen. Hierzu wurden im Abschnitt

'Stand der Technik' von Kapitel 8 bereits einige Methoden erwähnt, die zusätzliche Landmarken nutzen und deren Positionen exakt überlagern, wodurch die Freiheitsgrade des Deformationsfeldes eingeschränkt werden. Eine solches exaktes Matching ist jedoch nur dann sinnvoll, wenn die Landmarken selbst exakt detektiert werden können. Dies ist bei einer automatischen Detektion immer fraglich, da weder die Genauigkeit noch die Korrektheit garantiert werden kann. Eine manuelle Bestimmung der Positionen von Landmarken ist in ihrer Genauigkeit vor allem durch die Auflösung der Bilddaten und die Fähigkeit des Experten limitiert, der die Positionen ermittelt. Auch die Wahl der Landmarken kann hier einen Einfluss haben, da einige Positionen leichter in verschiedenen Modalitäten ermittelt werden können als andere. Die Nachteile einer manuellen Detektion sind die Notwendigkeit einer geschulten Person sowie der erhebliche Zeitaufwand zur genauen Bestimmung der Positionen, der mit der Anzahl der Landmarken stark ansteigt.

Für die Evaluation der Ergebnisse unterschiedlicher elastischer Registrierungsmethoden wurde die in Kapitel 5 vorgestellte konturbasierte Methode entwickelt. Solche automatisiert gefundenen Konturpunkte könnten auch als Landmarken bei einer Registrierung verwendet werden. Dies hätte den Vorteil, dass keine Nutzerinteraktion benötigt würde und die Detektionszeit deutlich geringer wäre als bei einer manuellen Positionsbestimmung. In diesem Fall wäre jedoch die Annahme nicht zutreffend, dass die Positionen der Landmarken exakt bestimmt sind und eine 1-1-Zuordnung in den Bilddaten haben. Die Landmarken müssten somit als fehlerbehaftet in der Registrierung berücksichtigt werden.

In Kapitel 7 wird der Vorteil der Kombination zweier Ähnlichkeitsmaße in der multimodalen Bildregistrierung an einem Beispiel demonstriert. Durch eine einfache Linearkombination zweier Maße, die unterschiedliche Merkmale berücksichtigen, konnte der Anwendungsbereich der so konstruierten Kostenfunktion gegenüber dem der einzelnen Maße erweitert werden. Ein Nachteil dieser Methode ist, dass durch die konstante Gewichtung der Maße neben den Stärken der Maße auch immer deren Schwächen kombiniert werden.

Ein Ansatz für die Kombination eines intensitätsbasierten Maßes mit einem landmarkenbasierten Maß, bei dem berücksichtigt wird, dass die Landmarkenpositionen fehlerbehaftet sein können, wird in Kapitel 8 präsentiert. Um bei dieser Methode nicht wie in Kapitel 7 neben den Stärken auch die Schwächen der Methoden zu kombinieren, wird der Übergang von landmarkenbasierter zu intensitätsbasierter Registrierung mit dem Konzept einer Homotopie von Ähnlichkeitsmaßen konstruiert. Aufgrund ihrer verschwindenden Gewichtung im Verlauf der Registrierung wird für diesen Ansatz nicht verlangt, dass die Position der Landmarken genau ist, sondern nur, dass sie die Optimierung in die Nähe der optimalen Lösung im Parameterraum führt. Die in dieser Arbeit präsentierten Ergebnisse für rigide transformierte Bilddaten zeigen, dass die Methode durch den Verzicht auf eine mehrstufige Optimierung

über eine kurze Laufzeit verfügt und dabei auch im Fall von ungenau detektierten Landmarken gute Registrierungsergebnisse liefert, die mit denen von Standardmethoden auf diesem Gebiet vergleichbar sind. Aufgrund der dynamischen Gewichtung der beiden Maße können bei dieser Methode die jeweiligen Stärken der genutzten Ähnlichkeitsmaße in den verschiedenen Phasen der Optimierung genutzt werden.

Neben der Laufzeitverkürzung, die im Falle der rigiden Fragestellung in Kapitel 8 den entscheidenden Vorteil des Konzepts der Homotopie von Ähnlichkeitsmaßen gegenüber den Standardansätzen darstellt, könnte das Konzept auch auf Problemstellungen mit elastischen Transformationen angewendet werden, bei denen man durch die Detektion von gemeinsamen Konturen in den Bilddaten eine Vielzahl an Landmarken generiert, deren einzelne Positionen jedoch nicht unbedingt präzise erkannt werden. In diesem Fall könnte die Kombination der Intensitätsinformationen mit den Landmarkeninformationen zur Erhöhung der Robustheit bei der Optimierung der großen Anzahl von Parametern beitragen und so schneller in die Nähe der korrekten Lösung im Parameterraum führen. Der in Kapitel 6 vorgeschlagene Regularisierungsterm kann bei diesem Konzept entweder einem der Terme der Kostenfunktion zugeordnet werden und somit dessen dynamischer Gewichtung unterliegen, wobei der Regularisierungsterm auch in diesem Fall zusätzlich noch über konstante Gewichtungsparameter verfügt (siehe Gleichung 6.8), oder als allgemeiner Regularisierungsterm unabhängig von den dynamischen Gewichtungen der landmarkenbasierten und intensitätsbasierten Terme in die Kostenfunktion integriert werden. Letzteres ist hierbei zu bevorzugen, da die Regularisierung eingesetzt wird, um unabhängig vom eingesetzten Ähnlichkeitsmaß bestimmte Lösungen für das Deformationsfeld entsprechend einem zu Grunde liegendem Modell zu bevorzugen. Auf diese Weise könnte man die Methoden aus Kapitel 6 und Kapitel 8 kombinieren und so das vorgestellte Konzept der Homotopie von Ähnlichkeitsmaßen im Bereich der elastischen Registrierung anwenden.

Generell ist das in Kapitel 8 vorgestellte Konzept sehr viel allgemeiner einsetzbar als die Methode aus Kapitel 6, die speziell für den Fall konstruiert ist, dass geometrische und intensitätsbedingte Verzerrungen in den Bilddaten gemäß einem speziellen physikalischen Modell aneinander gekoppelt sind. Die Problemstellung, auf die das Konzept der Homotopie von Ähnlichkeitsmaßen anwendbar ist, lässt sich allgemein formulieren als ein Problem, bei dem ein Ähnlichkeitsmaß zu Beginn der Optimierung, also weit weg von der idealen Lösung, zu favorisieren ist, wohingegen ihm ein zweites Ähnlichkeitsmaß nahe der optimalen Lösung überlegen ist. Die in dieser Arbeit präsentierte Kombination von Mutual Information und Iterative Closest Point ist ein Beispiel für eine Homotopie von Ähnlichkeitsmaßen, andere Anwendungsfelder wären Kombinationen von zwei intensitätsbasierten Maßen mit unterschiedlichen Eigenschaften oder Maßen, die Intensitäts- und Gradienteninformationen nutzen. Hierfür müssen zunächst die Eigenschaften der Ähnlichkeitsmaße bezüglich ihrer Optimierbarkeit abhängig von der Distanz zur optimalen Lösung im

9. Zusammenfassung und Ausblick

Parameterraum untersucht werden, um geeignete Paarungen zu finden. Das Potential der vorgestellten Methode geht somit weit über das hinaus, was in dieser Arbeit präsentiert beziehungsweise diskutiert wurde.

A. Abbildungsverzeichnis

2.1.	Darstellung der Komponenten eines Registrierungsframeworks. Aus dem bewegten Bild wird mit Hilfe der aktuellen Transformationsparameter mit einem Interpolierer das transformierte Bild im Koordinatensystem des Referenzbildes bestimmt. Mit dem Ähnlichkeitsmaße kann der Funktionswert berechnet werden, anhand dessen mit Hilfe eines Optimierers die idealen Parameter ermittelt werden.	9
2.2.	Darstellungen der möglichen Transformationen einer affinen Transformation. Das hellblaue Rechteck bezeichnet hierbei das Ausgangsbild und die dunkelblaue Fläche das transformierte Bild. (a) Translation, (b) Rotation, (c) Skalierung, (d) Scherung. Im Falle der rigiden Transformationen sind nur Kombinationen der Fälle (a) und (b) erlaubt.	12
2.3.	Darstellung einer elastischen Transformation.	13
2.4.	Darstellung von Mutual Information als Venn-Diagramm. Blauer Kreis: Information aus Bild A. Grauer Kreis: Information aus Bild B. Die Schnittfläche aus den Kreisen bildet die Mutual Information. (siehe: Vergara et al. verändert [24])	18
2.5.	Darstellung verschiedener MR-Modalitäten des gleichen Datensatzes: (a) MR-T1, (b) MR-T2, (c) MR-PD. Die Abbildungen wurden anhand des Trainings-Datensatzes aus der RIRE-Datenbank erstellt (siehe Kapitel 4). Es ist erkennbar, dass gleiche Strukturen in den Bilddaten je nach Modalität durch unterschiedliche Intensitäten dargestellt werden.	25
5.1.	Ablauf der OSS-Evaluierungsmethode für zwei Bilder	43
5.2.	Konturen unterteilt in Winkel-Segmente mit dem Schwerpunkt der Referenzkontur als Ursprung des Polar-Koordinatensystems. (a) Referenzbild, (b) Bewegtes Bild. Korrespondierende Kontur-Segmente sind in (a) und (b) in der gleichen Farbe dargestellt.	44
5.3.	Darstellung der Konturdistanz d zwischen dem Referenzbild und dem initialen bewegten Bild für eine Schicht in Abhängigkeit von der für die Berechnung verwendeten Anzahl an Segmenten S	46

6.1.	Darstellung der vorgeschlagenen Histogramm-Konstruktion. (a) Beitrag eines Voxel v_k zum marginalen Histogramm mit den beiden Anteilen $f(i_k, b_a) = \frac{q}{l}$ und $f(i_k, b_{a+1}) = \frac{p}{l}$ und $p + q = l$, (b) Position der drei Intensitätspaare im gemeinsamen Histogramm, (c) Ergebnis einer Standard-Histogramm-Konstruktion, (d) Ergebnis der vorgeschlagenen Histogramm-Konstruktion	51
6.2.	Registrierungsergebnis für die SPM-Subjekt-Daten. Die OSS des Referenzbildes ist rot dargestellt. (a) Referenzbild, (b) bewegtes Bild, (c) Registrierungsergebnis mit einem Histogramm ohne Interpolation, (d) Registrierungsergebnis mit einem Histogramm, das mit der vorgeschlagenen Interpolation erstellt wurde.	55
6.3.	Ermittelte Konturdistanz der Registrierungsergebnisse für die mittleren Schichten der SPM-Subjekt-Daten bei unterschiedlicher Histogramm-Erstellung.	56
6.4.	Vergleich der Registrierungsergebnisse mit einer isotropen ($\beta = 1, 0$) und der vorgeschlagenen anisotropen ($\beta = 0, 2$) Regularisierung. Die SCD wurde berechnet für die Schichten von 21 bis 43 der SPM-Subjekt-Daten. Eine Schicht pro Beispiel ist gezeigt.	57
6.5.	Ergebnisse der Registrierung der SPM-Phantom-Daten. Die OSS des Referenzbildes ist rot dargestellt. (a) Referenzbild (b) verzerrtes bewegtes Bild (c) SPM-Ergebnis* [94] (d) SSD-Ergebnis [40] (e) eigenes Ergebnis. *: Das Ergebnis wird mit den Daten bereitgestellt.	59
6.6.	Konturdistanz d für die mittleren Schichten des SPM-Phantom-Datensatzes.	60
6.7.	Ergebnisse der Registrierung der SPM-Subjekt-Daten. Die OSS des Referenzbildes ist rot dargestellt. (a) Referenzbild (b) verzerrtes bewegtes Bild (c) SPM-Ergebnis* [94] (d) eigenes Ergebnis. *: Das Ergebnis wird mit den Daten bereitgestellt.	62
6.8.	Konturdistanz d der mittleren Schichten der SPM-Subjekt-Daten	62
6.9.	Ergebnisse der Registrierung der BrainSuite-Daten. Die OSS des Referenzbildes ist rot dargestellt. (a) Referenzbild (b) verzerrtes bewegtes Bild (c) BrainSuite-Ergebnis [39] (d) eigenes Ergebnis.	63
6.10.	Konturdistanz d der mittleren Schichten der BrainSuite-Daten.	63
7.1.	2D-Schnitte der verwendeten 3D-Datenvolumen. (a) CT-Volumen, (b) MR-T2-Volumen, (c) MR-T2-Volumen mit überlagertem Intensitätsgradienten.	69
7.2.	Ergebnisse der Registrierung der Originaldaten und der simulierten Daten mit unterschiedlichen Kostenfunktionen. In den Abbildungen wird das grau dargestellte CT-Volumen durch das rot dargestellte MR-T2-Volumen überlagert.	73

8.1.	Darstellung der Gewichtungsfunktion $\lambda(k)$ mit $t_H = 20$ mm und $t_L = 3$ mm.	81
8.2.	Beispiel der Strukturen, die als Landmarken detektiert werden. (a),(e): Linkes Auge, (b),(f): Rechtes Auge, (c),(g): Nasenbrücke, (d),(h): Keilbeinhöhle (Sphenoidal Sinus). Die Positionen sind mit einem roten Kreis markiert. Zu beachten ist, dass nur eine ungefähre Schätzung der Position der gesuchten Struktur durch die Methode ermittelt werden kann. Daher liegt die ermittelte Position der Landmarke nicht immer im Zentrum der gesuchten Struktur.	84
8.3.	Darstellung der Fehler und der Laufzeit der Registrierung für die 8 genutzten Datensets. Die Barplots zeigen die mittleren Fehler und die zugehörige Standardabweichung für die 10 VOI der RIRE-Evaluationsseite. Die mittlere Laufzeit der Registrierung ist als gestrichelte Linie abgebildet. Die Methoden sind bezeichnet mit: M1: MI optimiert mit einer Auflösung, M2: MI optimiert mit mehreren Auflösungen, M3: MI-Registrierung mit Landmarkeninformation, M4: Neu entwickelte Methode.	94

B. Tabellenverzeichnis

2.1. Bildgewichtung durch die Wahl von TR und TE.	25
4.1. Eigenschaften des CT Datensatzes für das Testdatenset Patient 101 .	39
4.2. Eigenschaften des MR-T2 Datensatzes für das Testdatenset Patient 101	39
6.1. $\overline{\text{SCD}} \pm \sigma(\text{SCD})$ der präsentierten Schichten. Die besten Werte für jedes Set sind fett gedruckt.	61
7.1. Registrierungsfehler $\bar{x} \pm \sigma(x)$ für die Originaldaten und die simulierten Daten mit überlagertem Intensitätsgradienten.	72
8.1. Detektierte Positionen der Augen, Nasenbrücke und Keilbeinhöhle in den CT- und MR-T2-Daten.	86
8.2. ICP-Werte vor der Registrierung (R_{initial}) und nach der Registrierung (R_{final}) der Landmarken. Die angegebene Laufzeit ist ein Mittelwert aus jeweils 10 Evaluierungen.	87
8.3. Ergebnisse der Registrierung mit MI auf einer Auflösung ohne Initialisierung der Parameter. Für die betrachteten Patienten wurden der mittlere Fehler, der maximale Fehler und der mediale Fehler der 10 VOI der RIRE Evaluationsseite präsentiert. Außerdem ist die Laufzeit der Optimierung aufgeführt. Die zugehörige RIRE Methoden-ID ist: 185916	88
8.4. Konfiguration für die Auflösungen bei mehreren Optimierungsstufen .	88
8.5. Ergebnisse der Registrierung mit MI optimiert mit einem 3-stufigen Auflösungs-Framework. Für die betrachteten Patienten wurden der mittlere Fehler, der maximale Fehler und der mediale Fehler der 10 VOI der RIRE Evaluationsseite präsentiert. Außerdem ist die Laufzeit der Optimierung aufgeführt. Die zugehörige RIRE Methoden-ID ist: 185917	89
8.6. Ergebnisse der MI-basierten Registrierung initialisiert mit den Ergebnissen der ICP-basierten Registrierung der Landmarken. Für die betrachteten Patienten wurden der mittlere Fehler, der maximale Fehler und der mediale Fehler der 10 VOI der RIRE Evaluationsseite präsentiert. Außerdem ist die Laufzeit der Optimierung aufgeführt. Die zugehörige RIRE Methoden-ID ist: 185946	90

8.7. Ergebnisse der vorgestellten Registrierungsmethode. Für die betrachteten Patienten wurden der mittlere Fehler, der maximale Fehler und der mediale Fehler der 10 VOI der RIRE Evaluationsseite präsentiert. Außerdem ist die Laufzeit der Optimierung aufgeführt. Die zugehörige RIRE Methoden-ID ist: 187304	92
8.8. Vergleich der Ergebnisse der vorgestellten Methode zu selbst-implementierten Standardmethoden und zu externen Ergebnissen aus der Literatur. Die besten Werte sind fett gedruckt. MI mit Vorinformation bezeichnet hierbei die Methode, bei der die Ergebnisse einer landmarkenbasierten Registrierung als Startparameter für die Optimierung von MI verwendet werden. In [119, 120] wurde ein anderes Subset der Datenbank genutzt.	93

C. Literaturverzeichnis

- [1] Daniel Glodeck, Jürgen Hesser, and Lei Zheng. Distortion correction of epi data using multimodal nonrigid registration with an anisotropic regularization. *Magnetic Resonance Imaging*, 34(2):127 – 136, 2016.
- [2] Daniel Glodeck, Jürgen Hesser, and Lei Zheng. Potential of metric homotopy between intensity and geometry information for multi-modal 3D registration. *Zeitschrift für Medizinische Physik*, 2018.
- [3] Daniel Glodeck, Lei Zheng, and Jürgen Hesser. Verwendung mehrerer Bildmerkmale mit Mutual Information in der multimodalen Bildregistrierung. In *47. Jahrestagung der DGMP und 19. Jahrestagung der ISMRM-DS*, Würzburg, 2016.
- [4] J.B.Antoine Maintz and Max A. Viergever. A survey of medical image registration. *Medical Image Analysis*, 2(1):1 – 36, 1998.
- [5] Daniel Glodeck. Medizinische Bildanalyse Version 1.3. *Fortgeschrittenenpraktikum (FP-95) Universität Heidelberg*, 2018.
- [6] Derek L G Hill, Philipp G Batchelor, Mark Holden, and David J Hawkes. Medical image registration. *Physics in Medicine & Biology*, 46(3):R1, 2001.
- [7] Qi Li, Bihong Fu, and Yanfang Dong. Registration of radar and optical satellite images using multiscale filter technique and information measure. In Pasquale Imperatore and Daniele Riccio, editors, *Geoscience and Remote Sensing New Achievements*, chapter 24. InTech, Rijeka, 2010.
- [8] Hans J Johnson, M McCormick, Luis Ibanez, and the Insight Software Consortium. The itk software guide, updated for itk version 4.13.0. *Kitware Inc.*, 2017.
- [9] Klaus Jänich. *Die Grundbegriffe*, pages 7–29. Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg, 2005.
- [10] Y. Chen and G. Medioni. Object modeling by registration of multiple range images. *Proc. IEEE Conf. on Robotics and Automation*, page ., 1991.

- [11] P.J. Besl and Neil D. McKay. A method for registration of 3-d shapes. *Pattern Analysis and Machine Intelligence, IEEE Transactions on*, 14(2):239–256, Feb 1992.
- [12] András P. Keszei, Benjamin Berkels, and Thomas M. Deserno. Survey of non-rigid registration tools in medicine. *Journal of Digital Imaging*, 30(1):102–116, Feb 2017.
- [13] M. Holden, D. L. Hill, E. R. E. Denton, J. M. Jarosz, T. C. S. Cox, T. Rohlfing, J. Goodey, and D. J. Hawkes. Voxel similarity measures for 3-D serial MR brain image registration. *IEEE Transactions on Medical Imaging. IEEE Transactions on Medical Imaging*, 19(2):94—102, 2000.
- [14] A. Sotiras, C. Davatzikos, and N. Paragios. Deformable medical image registration: A survey. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 32(7):1153–1190, 2013.
- [15] Lisa Gottesfeld Brown. A survey of image registration techniques. *ACM Comput. Surv.*, 24(4):325–376, December 1992.
- [16] Derek L.G. Hill and Philippe Batchelor. *Registration Methodology: Concepts and Algorithms*, pages 39–70. CRC Press, 2001.
- [17] Brian B. Avants, Nicholas J. Tustison, Gang Song, Philip A. Cook, Arno Klein, and James C. Gee. A reproducible evaluation of ants similarity metric performance in brain image registration. *NeuroImage*, 54(3):2033 – 2044, 2011.
- [18] R. V. L. Hartley. Transmission of information1. *Bell System Technical Journal*, 7(3):535–563, 1928.
- [19] J. P. W. Pluim, J. B. A. Maintz, and M. a. Viergever. Mutual-information-based registration of medical images: a survey. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 22(8):986—1004, 2003.
- [20] CE Shannon. A mathematical theory of communication. *Bell System Technical Journal*, 27:379—423, 623—656, 1948.
- [21] André Collignon, Dirk Vandermeulen, Paul Suetens, and Guy Marchal. 3d multi-modality medical image registration using feature space clustering. In Nicholas Ayache, editor, *Computer Vision, Virtual Reality and Robotics in Medicine*, pages 195–204, Berlin, Heidelberg, 1995. Springer Berlin Heidelberg.
- [22] P.Viola and W. M.Wells III. Alignment by maximization of mutual information. *Proc. Int. Conf. Computer Vision*, E. Grimson, S. Shafer, A. Blake, and K. Sugihara, Eds. Los Alamitos, CA, pages 16–23, 1995.

- [23] A. Collignon, F. Maes, D. Delaere, D. Vandermeulen, P. Suetens, and G. Marchal. Automated multi-modality image registration based on information theory. *Information Processing in Medical Imaging, Y. Bizais, C. Barillot, and R. Di Paola, Eds. Dordrecht, The Netherlands: Kluwer*, pages 263–274, 1995.
- [24] Jorge R. Vergara and Pablo A. Estévez. A review of feature selection methods based on mutual information. *Neural Computing and Applications*, 24(1):175–186, Jan 2014.
- [25] C. Studholme, D. L. G. Hill, and D. J. Hawkes. An overlap invariant entropy measure of 3D medical image alignment. *Pattern Recognition*, 32:71–86, 1999.
- [26] F. Maes, A. Collignon, D. Vandermeulen, G. Marchal, and P. Suetens. Multimodality image registration by maximization of mutual information. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 16(2):187–198, 1997.
- [27] JP Pluim, JB Maintz, and MA Viergever. Image registration by maximization of combined mutual information and gradient information. *IEEE transactions on medical imaging*, 19(8):809—814, August 2000.
- [28] Andrew Melbourne, Gerard Ridgway, and D J. Hawkes. Image similarity metrics in image registration. *Progress in Biomedical Optics and Imaging - Proceedings of SPIE*, 7623, 03 2010.
- [29] Michael Unser and P Thevenaz. Stochastic sampling for computing the mutual information of two images. 01 2003.
- [30] S. Klein, M. Staring, K. Murphy, M. A. Viergever, and J. P. W. Pluim. elastix: A toolbox for intensity-based medical image registration. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 29(1):196–205, Jan 2010.
- [31] M. R. Sabuncu and P. J. Ramadge. Gradient based nonuniform subsampling for information-theoretic alignment methods. In *The 26th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society*, volume 1, pages 1683–1686, Sept 2004.
- [32] R. Bhagalia, J. A. Fessler, and B. Kim. Accelerated nonrigid intensity-based image registration using importance sampling. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 28(8):1208–1216, Aug 2009.
- [33] D Rueckert, L I Sonoda, C Hayes, D L Hill, M O Leach, and D J Hawkes. Nonrigid registration using free-form deformations: application to breast MR images. *IEEE transactions on medical imaging*, 18(8):712–721, August 1999.
- [34] William H. Press, Saul A. Teukolsky, William T. Vetterling, and Brian P. Flannery. *Numerical Recipes in C (2Nd Ed.): The Art of Scientific Computing*. Cambridge University Press, New York, NY, USA, 1992.

- [35] T. M. Lehmann, C. Gonner, and K. Spitzer. Survey: interpolation methods in medical image processing. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 18(11):1049–1075, Nov 1999.
- [36] Victor D. und Marincek Borut Weishaupt, Dominik und Köchli. *Wie funktioniert MRI?* Heidelberg : Springer, 6 edition, 2009.
- [37] P. Jezzard and R. S. Balaban. Correction for geometric distortion in echo planar images from B0 field variations. *Magnetic Resonance in Medicine*, 34(1):65—73, 1995.
- [38] C. Studholme, R. T. Constable, and J. S. Duncan. Accurate alignment of functional EPI data to anatomical MRI using a physics-based distortion model. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 19:1115–1127, 2000.
- [39] Chitresh Bhushan, Justin P. Haldar, Anand A. Joshi, and Richard M. Leahy. Correcting susceptibility-induced distortion in diffusion-weighted MRI using constrained nonrigid registration. *Signal & information processing association annual summit and conference (APSIPA ASC), Asia-Pacific*, pages 1–9, 2012.
- [40] R. Tao, P. T. Fletcher, S. Gerber, and R. T. Whitaker. A Variational Image-Based Approach to the Correction of Susceptibility Artifacts in the alignment of diffusion weighted and structural MRI. *Inf. Process. Med. Imaging*, 21:651–663, 2009.
- [41] Hatem Alkadhi und Sebastian Leschka und Paul Stolzmann und Hans Scheffel. *Wie funktioniert CT?* Springer, Berlin, Heidelberg, 2011.
- [42] P. A. van den Elsen, E. J. D. Pol, and M. A. Viergever. Medical image matching—a review with classification. *IEEE Engineering in Medicine and Biology Magazine*, 12(1):26–39, March 1993.
- [43] Francisco P.M. Oliveira and João Manuel R.S. Tavares. Medical image registration: a review. *Computer Methods in Biomechanics and Biomedical Engineering*, 17(2):73–93, 2014.
- [44] P. Markelj, D. Tomaževič, B. Likar, and F. Pernuš. A review of 3d/2d registration methods for image-guided interventions. *Medical Image Analysis*, 16(3):642 – 661, 2012. Computer Assisted Interventions.
- [45] Max A. Viergever, J.B. Antoine Maintz, Stefan Klein, Keelin Murphy, Marius Staring, and Josien P.W. Pluim. A survey of medical image registration ? under review. *Medical Image Analysis*, 33:140 – 144, 2016. 20th anniversary of the Medical Image Analysis journal (MedIA).

- [46] J. Woo, M. Stone, and J. L. Prince. Multimodal registration via mutual information incorporating geometric and spatial context. *IEEE Transactions on Image Processing*, 24(2):757–769, Feb 2015.
- [47] William M. III Wells, Paul Viola, Hideki Atsumi, Shin Nakajima, and Ron Kikinis.
- [48] S. Klein, U. van der Heide, I. Lips, M. van Vulpen, M. Staring, and J. Pluim. Automatic segmentation of the prostate in 3D MR images by atlas matching using localized mutual information. *Med. Phys.*, 35 (4):1407—1417, 2008.
- [49] C. Studholme, C. Drapaca, B. Iordanova, and V. Cardenas. Deformation-based mapping of volume change from serial brain mri in the presence of local tissue contrast change. *IEEE Trans. Med. Imag.*, 25 (5):626—639, 2006.
- [50] G. Postelnicu, L. Zollei, and B. Fischl. Combined volumetric and surface registration. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 28(4):508–522, April 2009.
- [51] Ting Chen, Xiaoxu Wang, Sohae Chung, Dimitris Metaxas, and Leon Axel. Automated 3d motion tracking using gabor filter bank, robust point matching, and deformable models. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 29(1):1–11, 2010.
- [52] Yuan-Lin Liao, Yung-Nien Sun, Wan-Yuo Guo, Yuan-Hwa Chou, Jen-Chuen Hsieh, and Yu-Te Wu. A hybrid strategy to integrate surface-based and mutual-information-based methods for co-registering brain spect and mr images. *Medical & Biological Engineering & Computing*, 49(6):671–685, Jun 2011.
- [53] Francisco P. M. Oliveira and João Manuel R. S. Tavares. Novel framework for registration of pedobarographic image data. *Medical & Biological Engineering & Computing*, 49(3):313–323, Mar 2011.
- [54] M. Auer, P. Regitnig, and G. A. Holzapfel. An automatic nonrigid registration for stained histological sections. *IEEE Transactions on Image Processing*, 14(4):475–486, April 2005.
- [55] J. S. Kim, J. M. Lee, J. J. Kim, B. Y. Choe, C. H. Oh, S. H. Nam, J. S. Kwon, and S. I. Kim. Non-linear registration for brain images by maximising feature and intensity similarities with a bayesian framework. *Medical and Biological Engineering and Computing*, 41(4):473–480, Jul 2003.
- [56] M. Heinrich, M. Jenkinson, M. Bhushan, T. Martin, F. Gleeson, M. Brady, and J. Schanbel. Non-local shape descriptor: a new similarity metric for deformable multi-modal registration. *Medical Image Computing Computer Assisted Intervention (MICCAI)*, pages 541—548, 2011.

- [57] M. P. Heinrich, M. Jenkinson, M. Bhushan, T. Matin, F. Gleeson, M. Brady, and J. Schanbel. MIND: modality independent neighbourhood descriptor for multimodal deformable registration. *Medical Image Analysis*, 16 (7):1423–1435, 2012.
- [58] H. Rivaz, Z. Karimaghloo, and D. L. Collins. Self-similarity weighted mutual information: a new nonrigid image registration metric. *Medical Image Analysis*, 18(2):343—358, 2014.
- [59] P. Thévenaz and M. Unser. Optimization of Mutual Information for Multiresolution Image Registration. *IEEE Transactions of Image Processing*, 9(12):2083—2099, 2000.
- [60] S. Klein, M. Staring, and J. P. W. Pluim. Evaluation of optimization methods for nonrigid medical image registration using mutual information and b-splines. *IEEE Transactions on Image Processing*, 16(12):2879–2890, Dec 2007.
- [61] F. Maes, D. Vandermeulen, and P. Suetens. Comparative evaluation of multiresolution optimization strategies for multimodality image registration by maximization of mutual information. *Medical Image Analysis*, 3(4):373—386, 1999.
- [62] Jorge Nocedal. Updating quasi-newton matrices with limited storage. *MATHEMATICS OF COMPUTATION*, 35(151):773–782, July 1980.
- [63] M. P. Wachowiak, R. Smolikova, Yufeng Zheng, J. M. Zurada, and A. S. Elmaghraby. An approach to multimodal biomedical image registration utilizing particle swarm optimization. *IEEE Transactions on Evolutionary Computation*, 8(3):289–301, June 2004.
- [64] Mark Jenkinson and Stephen Smith. A global optimisation method for robust affine registration of brain images. *Medical Image Analysis*, 5(2):143 – 156, 2001.
- [65] Mark Jenkinson, Peter Bannister, Michael Brady, and Stephen Smith. Improved optimization for the robust and accurate linear registration and motion correction of brain images. *NeuroImage*, 17(2):825 – 841, 2002.
- [66] D. K. Jones. DiffusionMRI: Theory, Methods, and Applications. *Oxford University Press, Inc.*, 2011.
- [67] Colin Studholme, Derek L. G. Hill, and David J. Hawkes. Automated three-dimensional registration of magnetic resonance and positron emission tomography brain images by multiresolution optimization of voxel similarity measures. *Medical Physics*, 24(1):25, 1997.

- [68] David Mattes, David R Haynor, Hubert Vesselle, Thomas K Lewellen, and William Eubank. PET-CT image registration in the chest using free-form deformations. *IEEE transactions on medical imaging*, 22(1):120–8, January 2003.
- [69] Scott C. Neu and Arthur W. Toga. Automatic localization of anatomical point landmarks for brain image processing algorithms. *Neuroinformatics*, 6(2):135, 2008.
- [70] Roger P. Woods, Scott T. Grafton, Colin J. Holmes, Simon R. Cherry, and John C. Mazziotta. Automated image registration: I. general methods and intrasubject, intramodality validation. *Journal of Computer Assisted Tomography*, 22(1):139 – 152, 1998.
- [71] Babak A. Ardekani, Stephen Guckemus, Alvin Bachman, Matthew J. Hoptman, Michelle Wojtaszek, and Jay Nierenberg. Quantitative comparison of algorithms for inter-subject registration of 3d volumetric brain mri scans. *Journal of Neuroscience Methods*, 142(1):67 – 76, 2005.
- [72] Ignacio Arganda-Carreras, Carlos O. S. Sorzano, Roberto Marabini, José María Carazo, Carlos Ortiz de Solorzano, and Jan Kybic. Consistent and elastic registration of histological sections using vector-spline regularization. In *Beichel R.R., Sonka M. (eds) Computer Vision Approaches to Medical Image Analysis. CVAMIA, Lecture Notes in Computer Science*, volume 4241, pages 85 – 95. Springer, Berlin, Heidelberg, 2006.
- [73] Yangming Ou, Aristeidis Sotiras, Nikos Paragios, and Christos Davatzikos. Dramms: Deformable registration via attribute matching and mutual-saliency weighting. *Medical Image Analysis*, 15:622–639, 2011.
- [74] Ben Glocker, Aristeidis Sotiras, Nikos Komodakis, and Nikos Paragios. Deformable medical image registration: Setting the state of the art with discrete methods. *Annual Review of Biomedical Engineering*, 13(1):219–244, 2011.
- [75] Jan Modersitzki. *Fair: Flexible Algorithms for Image Registration*. Society for Industrial and Applied Mathematics, Philadelphia, PA, 2009.
- [76] Jesper L. R. Andersson, Mark Jenkinson, and Stephen Smith. Non-linear registration aka spatial normalisation. *FMRIB Technical Report TR07JA2, FMRIB Centre, Oxford, United Kingdom*, 2007.
- [77] Benjamin Gilles and Dinesh K. Pai. Fast musculoskeletal registration based on shape matching. In *Metaxas D., Axel L., Fichtinger G., Székely G. (eds) Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention – MICCAI 2008. MICCAI 2008. Lecture Notes in Computer Science*, volume 5242, pages 822 – 829. Springer, Berlin, Heidelberg, 2008.

- [78] Dinggang Shen and C. Davatzikos. Hammer: hierarchical attribute matching mechanism for elastic registration. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 21(11):1421–1439, Nov 2002.
- [79] Julia A. Schnabel, Daniel Rueckert, Marcel Quist, Jane M. Blackall, Andy D. Castellano-Smith, Thomas Hartkens, Graeme P. Penney, Walter A. Hall, Haiying Liu, Charles L. Truwit, Frans A. Gerritsen, Derek L. G. Hill, and David J. Hawkes. A generic framework for non-rigid registration based on non-uniform multi-level free-form deformations. In *Niessen W.J., Viergever M.A. (eds) Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention – MICCAI 2001. MICCAI 2001. Lecture Notes in Computer Science*, volume 2208, pages 573 – 581. Springer, Berlin, Heidelberg, 2001.
- [80] D. J. Kroon and C. H. Slump. Mri modalitiy transformation in demon registration. In *2009 IEEE International Symposium on Biomedical Imaging: From Nano to Macro*, pages 963–966, June 2009.
- [81] Marc Modat, Gerard R. Ridgway, Zeike A. Taylor, Manja Lehmann, Josephine Barnes, David J. Hawkes, Nick C. Fox, and Sébastien Ourselin. Fast free-form deformation using graphics processing units. *Computer Methods and Programs in Biomedicine*, 98(3):278 – 284, 2010. HP-MICCAI 2008.
- [82] James A. Shackleford et al. Plastimatch 1.6–current capabilities and future directions. In *Proceedings of the First International Workshop on Image-Guidance and Multimodal Dose Planning in Radiation Therapy*, pages 108–119. Springer, Berlin, Heidelberg, 2012.
- [83] Florence Dru and Tom Vercauteren. An itk implementation of the symmetric log-domain diffeomorphic demons algorithm. *Insight Journal* <hal-00813744>, 2009.
- [84] Tom Vercauteren, Xavier Pennec, Aymeric Perchant, and Nicholas Ayache. Symmetric log-domain diffeomorphic registration: A demons-based approach. In *Metaxas D., Axel L., Fichtinger G., Székely G. (eds) Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention – MICCAI 2008. MICCAI 2008. Lecture Notes in Computer Science*, volume 5241, pages 754 – 761. Springer, Berlin, Heidelberg, 2008.
- [85] John Ashburner. Spm: A history. *NeuroImage*, 62(2):791 – 800, 2012. 20 YEARS OF fMRI.
- [86] Andriy Fedorov, Reinhard Beichel, Jayashree Kalpathy-Cramer, Julien Finet, Jean-Christophe Fillion-Robin, Sonia Pujol, Christian Bauer, Dominique Jennings, Fiona Fennessy, Milan Sonka, John Buatti, Stephen Aylward, James V.

- Miller, Steve Pieper, and Ron Kikinis. 3d slicer as an image computing platform for the quantitative imaging network. *Magnetic Resonance Imaging*, 30(9):1323 – 1341, 2012.
- [87] Jay West, J. Michael Fitzpatrick, Matthew Y. Wang, Benoit M. Dawant, Calvin R. Maurer, Jr., Robert M. Kessler, Robert J. Maciunas, Christian Barillot, Didier Lemoine, Andre Collignon, Frederik Maes, Paul Suetens, Dirk Vandermeulen, Petra A. van den Elsen, Sandy Napel, Thilaka S. Sumanaweera, Beth Harkness, Paul F. Hemler, Derek L. G. Hill, David J. Hawkes, Colin Studholme, J. B. Antoine Maintz, Max A. Viergever, Gregoire Malandain, Xavier Pennec, Marilyn E. Noz, Gerald Q. Maguire, Jr., Michael Pollack, Charles A. Pelizzari, Richard A. Robb, Dennis Hanson, and Roger P. Woods. Comparison and evaluation of retrospective intermodality brain image registration techniques. *Journal of Computer Assisted Tomography*, 21:554–566, 1997.
- [88] Nobuyuki Otsu. A threshold selection method from gray-level histograms. *IEEE Transactions on Systems, Man, and Cybernetics*, 9(1):62–66, Jan 1979.
- [89] Robert A. McLaughlin, John Hipwell, David J. Hawkes, J. Alison Noble, James V. Byrne, and Tim C. S. Cox. A comparison of 2d-3d intensity-based registration and feature-based registration for neurointerventions. In *Proceedings of the 5th International Conference on Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention-Part II, MICCAI '02*, pages 517–524, London, UK, UK, 2002. Springer-Verlag.
- [90] Jesper L.R. Andersson and Stefan Skare. *Image Distortion and Its Correction in Diffusion MRI*. Oxford, UK, 2010.
- [91] M. Wu, L.-C. Chang, L. Walker, H. Lemaitre, A. Barnett, S. Marengo, and C. Pierpaoli. Comparison of EPI distortion correction methods in diffusion tensor MRI using a novel framework. *Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention , MICCAI 2008 (D. Metaxas, L. Axel, G. Fichtinger, and G. Székely, eds.)*, 5242 of Lecture Notes in Computer Science. Springer Berlin / Heidelberg:321–329, 2008.
- [92] P. Viola and W. M. Wells. Alignment by Maximization of Mutual Information. *International Journal of Computer Vision*, 24(2):137–154, 1997.
- [93] C. Bhushan, A. A. Joshi, R. M. Leahy, and J. P. Haldar. Improved B0-distortion correction in diffusion MRI using interlaced q-space sampling and constrained reconstruction. *Magn Reson Med*, 2013.
- [94] J L Andersson, C Hutton, J Ashburner, R Turner, and K Friston. Modeling geometric deformations in EPI time series. *NeuroImage*, 13(5):903–19, May 2001.

- [95] Chloe Hutton, Andreas Bork, Oliver Josephs, Ralf Deichmann, John Ashburner, and Robert Turner. Image distortion correction in fmri: A quantitative evaluation. *NeuroImage*, 16(1):217 – 240, 2002.
- [96] M. Jenkinson. Fast, automated, N-dimensional phase-unwrapping algorithm. *Magn Reson Med*, 49:193—197, 2003.
- [97] Greg Pass and Ramin Zabih. Comparing images using joint histograms. *Multimedia Systems*, 7(3):234–240, May 1999.
- [98] K. K. Bhatia, J. V. Hajnal, B. K. Puri, A. D. Edwards, and D. Rueckert. Consistent groupwise non-rigid registration for atlas construction. In *2004 2nd IEEE International Symposium on Biomedical Imaging: Nano to Macro (IEEE Cat No. 04EX821)*, pages 908–911 Vol. 1, April 2004.
- [99] Dan Mueller, Dirk Vossen, and Bas Hulsken. Real-time deformable registration of multi-modal whole slides for digital pathology. *Computerized Medical Imaging and Graphics*, 35(7):542 – 556, 2011. Whole Slide Image Process.
- [100] P.A. Legg, P.L. Rosin, D. Marshall, and J.E. Morgan. Improving accuracy and efficiency of mutual information for multi-modal retinal image registration using adaptive probability density estimation. *Computerized Medical Imaging and Graphics*, 37(7):597 – 606, 2013.
- [101] Y. Qiao, B. van Lew, B. P. F. Lelieveldt, and M. Staring. Fast automatic step size estimation for gradient descent optimization of image registration. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 35(2):391–403, Feb 2016.
- [102] M. Staring, U. A. van der Heide, S. Klein, M. A. Viergever, and J. P. W. Pluim. Registration of cervical mri using multifeature mutual information. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 28(9):1412–1421, Sept 2009.
- [103] A Kumarasiri, F Siddiqui, C Liu, M Kamal, C Fraser, I Chetty, and J Kim. Su-e-j-66: Significant anatomical and dosimetric changes observed with the pharyngeal constrictor during head and neck radiotherapy elicited from daily deformable image registration and dose accumulation. *Medical Physics*, 42(6Part8):3279–3279, 2015.
- [104] Hossein Arabi and Habib Zaidi. Magnetic resonance imaging-guided attenuation correction in whole-body pet/mri using a sorted atlas approach. *Medical Image Analysis*, 31:1 – 15, 2016.
- [105] Albert Gubern-Mérida, Robert Martí, Jaime Melendez, Jakob L. Hauth, Ritse M. Mann, Nico Karssemeijer, and Bram Platel. Automated localization of breast cancer in dce-mri. *Medical Image Analysis*, 20(1):265 – 274, 2015.

- [106] Sebastian Vellmer, Aram S. Tonoyan, Dieter Suter, Igor N. Pronin, and Ivan I. Maximov. Validation of dwi pre-processing procedures for reliable differentiation between human brain gliomas. *Zeitschrift für Medizinische Physik*, page ., 2017.
- [107] Thomas Lange, Nils Papenberg, Stefan Heldmann, Jan Modersitzki, Bernd Fischer, Hans Lamecker, and Peter M Schlag. 3D ultrasound-CT registration of the liver using combined landmark-intensity information. *International journal of computer assisted radiology and surgery*, 4(1):79–88, January 2009.
- [108] A. Ghaffari, R. Khorsandi, and E. Fatemizadeh. Landmark and intensity based image registration using free form deformation. In *2012 IEEE-EMBS Conference on Biomedical Engineering and Sciences*, pages 768–771, Dec 2012.
- [109] K. Rohr, P. Cathier, and S. Wörz. Elastic registration of electrophoresis images using intensity information and point landmarks. *Pattern Recognition*, 37(5):1035–1048, May 2004.
- [110] J. Zhang, K. Chen, and B. Yu. Efficient homotopy method for total variation image registration. In *2013 International Conference on Computer Sciences and Applications*, pages 655–658, Dec 2013.
- [111] Klaus Jänich. *Homotopie*, pages 73–96. Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg, 2005.
- [112] S. Rusinkiewicz and M. Levoy. Efficient variants of the ICP algorithm. *Proceedings Third International Conference on 3-D Digital Imaging and Modeling*, pages 145–152, 2001.
- [113] P. Thévenaz, M. Bierlaire, and M. Unser. Halton sampling for image registration based on mutual information. *Sampling Theory in Signal and Image Processing*, 7(2):141–171, May 2008.
- [114] C. G. Broyden. The convergence of a class of double-rank minimization algorithms 1. general considerations. *IMA Journal of Applied Mathematics*, 6(1):76–90, 1970.
- [115] R. Fletcher. A new approach to variable metric algorithms. *The Computer Journal*, 13(3):317–322, 1970.
- [116] D. Goldfarb. A family of variable-metric methods derived by variational means. *Math. Comp.*, 24:23–26, 1970.
- [117] D. F. Shanno. Conditioning of quasi-newton methods for function minimization. *Math. Comp.*, 24:647–656, 1970.

- [118] David Mattes, David R. Haynor, Hubert Vesselle, Thomas K. Lewellyn, and William Eubank. Nonrigid multimodality image registration. *Proc. SPIE*, 4322:1609–1620, 2001.
- [119] Darko Zikic, Ben Glocker, Oliver Kutter, Martin Groher, Nikos Komodakis, Ali Kamen, Nikos Paragios, and Nassir Navab. Linear intensity-based image registration by markov random fields and discrete optimization. *Medical Image Analysis*, 14(4):550 – 562, 2010.
- [120] David Rivest-Hénault, Nicholas Dowson, Peter B. Greer, Jurgen Fripp, and Jason A. Dowling. Robust inverse-consistent affine ct–mr registration in mri-assisted and mri-alone prostate radiation therapy. *Medical Image Analysis*, 23(1):56 – 69, 2015.

Danksagung

An erster Stelle danke ich Herrn Prof. Dr. Jürgen Hesser herzlich für die Anregung zu dieser interessanten Arbeit und die Aufnahme in seine Arbeitsgruppe sowie für seine Unterstützung während der Erstellung dieser Arbeit.

Bei Herrn PD. Dr. Christoph Garbe bedanke ich mich für sein Interesse an dieser Arbeit und für seine Bereitschaft, das Zweitgutachten dafür zu übernehmen.

Mein besonderer Dank gilt auch Lei Zheng für die gute Zusammenarbeit während des Entstehens dieser Arbeit sowie für die Anregungen und Diskussionen, mit denen er mich bei meiner Arbeit unterstützt hat.

Und schließlich danke ich meinen Eltern und meiner Freundin für ihre Unterstützung und für das Korrekturlesen dieser Arbeit.

Hinweis:

Warennamen (Warenzeichen $\text{\textcircled{R}}$, TM) werden in dieser Arbeit nicht besonders gekennzeichnet. Daher bietet das Fehlen eines solchen Hinweises keine Information darüber, ob es sich um einen freien Warennamen handelt.