# Mathematik und Medizin – die Fusion zweier Welten

Silke Bommersheim, Bernd Fischer, Institut für Mathematik, Universität zu Lübeck

## 1 Einleitung

In den letzten Jahren hat die Bildgebung in der Medizin eine bemerkenswerte Entwicklung erlebt. Neuentwicklungen im Bereich der Hard- und Software sind verantwortlich für immer aussagekräftigere Aufnahmemodalitäten. Hinzu kommt ein Paradigmenwechsel in der Diagnose und der Therapie. So wird hier heutzutage üblicherweise mehr als nur eine Bildgebungsmodalität herangezogen. Eine gemeinsame Verwendung der Weichteilanatomie (dargestellt durch MR – Magnetresonanz bzw. US - Ultraschall), der Knochenstruktur (CT - Computertomographie) oder der funktionellen Information (SPECT – Single Photon Emission oder PET – Positron Emission Tomography) ist häufig wünschenswert.

Ein direkter Vergleich der interessierenden Objekte durch Überlagerung der Bilder ist aufgrund der unterschiedlichen Darstellungen und der Tatsache, dass sie typischerweise zu verschiedenen Zeitpunkten und aus verschiedenen Blickwinkeln aufgenommen wurden, in der Regel nicht möglich. Die Analyse und Interpretation erfolgt daher manuell durch einen trainierten und erfahrenen Experten, d.h. zeitaufwändig, subjektiv und nicht reproduzierbar.

Die zum Zwecke der Vergleichbarkeit oder Integration notwendige Modifikation der in den Bildern dargestellten Objekte wird als Registrierung (gelegentlich auch als Morphing, Warping oder Fusion) bezeichnet. Registrierung spielt bei allen in der Medizin eingesetzten bildgebenden Verfahren eine Schlüsselrolle. Hierzu gehören z.B. Diagnose, Operationsplanung, Validierung und Verlaufsstudien. Spezielle Anwendungsbeispiele sind die Übertragung der Operationsplanung auf das Operationsfeld durch Registrierung von präoperativen Bildern (z.B. CT-Aufnahmen) und intraoperativen Bildern (z.B. US-Aufnahmen) oder das Tumormonitoring durch die Registrierung von zeitlich versetzt aufgenommenen Bildern, die ihrersseits aus der Fusion von CT- und PET-Aufnahmen hervorgegangen sind.

Idealerweise sollte ein Registrierungsalgorithmus keinerlei Benutzerinteraktion erfordern (*one-click-method*) und das gewünschte Resultat verlässlich in einem tolerierbaren Zeitrahmen berechnen. In Abhängigkeit von der jeweiligen Anwendung

stimmen Wunsch und Wirklichkeit nur sehr unbefriedigend überein mit der Folge, dass Registrierung ein sehr aktives Forschungsgebiet ist [6].

Im Folgenden werden wir einige der "state-of-the-art"-Methoden kurz vorstellen. Zur Lösung von Registrierungsproblemen gibt es eine Vielzahl unterschiedlicher Ansätze. Registrierungsverfahren, die nur die Bilddaten zur Bestimmung der Transformation benötigen, heißen automatische Verfahren. Im Gegensatz dazu erfordern halb automatische Verfahren die Interaktion mit einem Benutzer. Parametrische Verfahren bestimmen die gesuchte Abbildung in einem vorher festgelegten Ansatzraum, hingegen gibt es bei nicht-parametrischen Verfahren keine derartige Einschränkung für den Suchraum.

Wir betrachten im Folgenden MRT-Aufnahmen des Thorax, die im Rahmen der Lungendiagnostik entstanden sind, siehe Abbildung 1. Ziel der Registrierung ist es, die durch die Atmung hervorgerufene Deformation des Zwerchfells und angrenzender Organe auszugleichen. Die Veränderung des starren Brustkorbes lässt sich durch eine affin lineare Transformation (Rotation, Scherung, Skalierung, Translation) beschreiben, wohingegen die Atmung eine nichtlineare Deformation des Zwerchfells verursacht. Die Eigenschaften der vorgestellten Registrierungsalgorithmen werden wir jeweils anhand dieser beiden Testbilder demonstrieren.

Wir stellen je ein (halb) automatisches, parametrisches Verfahren sowie ein automatisches, nicht-parametrisches Registrierungsverfahren vor.





**Abbildung 1** Thoraxbilder. Referenzbild R (links) und Templatebild T (rechts).

In Abschnitt 2 erläutern wir zunächst einige grundlegende Begriffe. Anschließend beschreiben wir in Abschnitt 3 die starre und affin lineare parametrische Registrierung und in Abschnitt 4 die landmarkenbasierte Registrierung. Exemplarisch

für ein nicht-parametrisches Verfahren behandeln wir in Abschnitt 5 die elastische Registrierung.

# 2 Begriffsbestimmungen

Wir modellieren zunächst ein *kontinuierliches Bild* als eine Abbildung  $B: \Omega \to G$ , wobei einem Ort  $x \in \Omega \subset \mathbb{R}^d$  die Intensität bzw. der Grauwert B(x) zugeordnet wird.

Die Dimension d=2,3,4 hängt dabei von der jeweiligen Anwendung ab. Wir beschränken uns hier auf den zweidimensionalen Fall d=2. Ein im Rechner darstellbares *diskretes Bild* ist eine Matrix mit einer bestimmten Anzahl von Zeilen und Spalten. Jeder Eintrag der Matrix repräsentiert einen Grauwert und wird auch Pixel (d=2) oder Voxel (d=3) genannt, vergleiche Abbildung 2.

Das Registrierungsproblem lässt sich nun folgendermaßen formulieren: zu zwei gegebenen Bildern, dem *Referenzbild R* und dem *Templatebild T*, wird eine "vernünftige" Transformation oder Verrückungsfunktion  $y: \Omega \to \mathbb{R}^2$  gesucht, so dass das transformierte Templatebild T[y] dem Referenzbild "möglichst ähnlich" sieht.

Idealerweise bildet die Verrückungsfunktion y das Templatebild T exakt auf das Referenzbild R ab. Eine derartig mathematisch perfekte Lösung ist aber nicht notwendig auch eine perfekte medizinische Lösung. Transformationen, die zu nichtphysiologischen Verformungen führen, sind zu verwerfen. Die Berechnung einer "guten" Transformation, die gleichzeitig die Anatomie und Physiologie des Objektes berücksichtigt, ist eine große Herausforderung an die sachgemäße Modellierung des Registrierungsproblems [3].

Die Ähnlichkeit der Bilder wird mithilfe von Distanzmaßen quantifiziert. Ein Distanzmaß misst entweder basierend auf allen Pixelintensitäten oder basierend auf speziellen Bildeigenschaften den Abstand zweier Bilder. Es wurden verschiedene Distanzmaße entwickelt, die sich unterschiedlich gut für eine bestimmte Anwendung eignen. Sehr häufig wird die Summe der quadrierten Differenzen (engl.: sum of squared differences, Abk.: SSD) als Abstandsmaß verwendet. Dieses Maß führt einen punktweisen Vergleich der Intensitätswerte durch

$$\mathcal{D}^{\text{SSD}}(R,T) = \frac{1}{2} \sum_{x} (R(x) - T(x))^{2}.$$
 (1)

Abbildung 2 zeigt die Berechnung des SSD-Distanzmaßes diskreter Bilder.

7	8	9	135	3	9	4	13)	16	1	25	
6	1	2		6	1	2		0	0	o	
5	4	3		1	9	2		16	25	1	
	R				Τ				$(R-T)^2$		
$ \Phi^{\text{SSD}}(R, T) = \sum_{i,j=1}^{3} (R_{i,j} - T_{i,j})^2 = 84 $											

**Abbildung 2** Berechnung der Distanz der diskreten Bilder *R* und *T* mittels SSD.

Eine Registrierung mittels SSD-Distanzmaß ist nur dann erfolgreich, wenn die Intensitätswerte der Bilder vergleichbar sind. Bei der Registrierung von Bildern unterschiedlicher Modalitäten (z.B. CT und PET) ist dieses Maß nicht verwendbar. Hier kommen statistikbasierte Maße, wie z.B. das *Mutual-Information*-Distanzmaß zum Einsatz [10].

### 3 Rigide und affin lineare Registrierung

In diesem Abschnitt betrachten wir die Registrierung, bei der der Suchraum auf eine bestimmte Klasse von Transformationen eingeschränkt ist. Eine einfache Klasse ist die der starren Transformationen, auch rigide Transformationen genannt. Rigide Transformationen führen Bewegungen im Raum aus, die ein starrer, also nicht verformbarer Körper, imstande ist auszuführen. Dazu gehören die Rotation und die Translation. Im Falle der rigiden Registrierung besitzt die gesuchte Verrückungsfunktion drei Freiheitsgrade, die wir mit  $\alpha_1,\alpha_2,\alpha_3$  bezeichnen. Sie lässt sich wie folgt schreiben

$$y(x_1, x_2) = \begin{pmatrix} \cos \alpha_1 & -\sin \alpha_1 \\ \sin \alpha_1 & \cos \alpha_1 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} x_1 \\ x_2 \end{pmatrix} + \begin{pmatrix} \alpha_2 \\ \alpha_3 \end{pmatrix}.$$
 (2)

Zusätzlich zu den rigiden Transformationen erlauben die sogenannten *affin linearen* Transformationen Skalierung und Scherung. Hier haben wir nunmehr sechs Parameter  $\alpha_1,...,\alpha_s$ . Es gilt

$$y(x_1, x_2) = \begin{pmatrix} \alpha_1 & \alpha_2 \\ \alpha_3 & \alpha_4 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} x_1 \\ x_2 \end{pmatrix} + \begin{pmatrix} \alpha_5 \\ \alpha_6 \end{pmatrix}.$$
 (3)

Die Aufgabe ist, eine Transformation y zu bestimmen, für die die Distanz, z.B.  $\mathcal{D}^{\mathrm{SSD}}[T[y],R]$ , der Bilder R und T[y] minimal ist. Das Problem vereinfacht sich durch die Ansätze (2) und (3) auf die Suche nach guten Parametern  $\alpha_j$ , j=1,2,3 bzw. j=1,...,6.

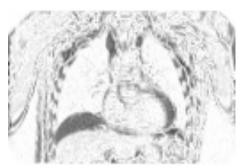
#### Problem 3.1

Bestimme  $\alpha_1, \alpha_2, ...,$  so dass  $\mathcal{D}^{\text{SSD}}[T[y], R] \rightarrow \min$ 

Die Berechnung der gesuchten Parameter führt auf ein nichtlineares Optimierungsproblem, dessen effiziente Lösung selbst bei wenigen zu bestimmenden Parametern den Einsatz moderner Verfahren, wie z.B. ein Gauss-Newton-Verfahren oder das Levenberg-Marquardt-Verfahren [7], nötig macht.

Betrachten wir nun die Ergebnisse der parametrischen Registrierung der Thoraxbilder. Abbildung 3 zeigt links das Ergebnis der affin linearen Registrierung und rechts die Differenz zum Referenzbild. Hier sind große Differenzen durch dunkle Grauwerte kodiert während helle Grauwerte auf eine gute Übereinstimmung hinweisen. Es ist augenscheinlich, dass insbesondere der Unterschied in der Ausdehnung des Zwerchfells und der Formation der Leber nicht kompensiert werden konnte und daher das Registrierungsergebnis nicht brauchbar ist.





**Abbildung 3** Affin lineare Registrierung. Ergebnis (links) und Differenz zum Referenzbild (rechts).

Als nächstes stellen wir eine Anwendung vor, bei der ein rigides Verfahren mit Erfolg eingesetzt werden konnte. Das rechte Bild in Abbildung 4 zeigt das Summenbild von 180 planaren Aufnahmen eines Pferdekopfes mit einer Szintillationskamera. Die Gesamtaufnahmezeit betrug 3 Minuten. Die Bewegungen des Pferdes während der Aufnahme sind verantwortlich für das unscharfe Bild. Die rechte Seite zeigt das entsprechend durch rigide Registrierung bewegungskorrigierte Summenbild. Es ist deutlich schärfer und erlaubt eine verlässlichere Diagnostik. Der zugrunde liegende Algorithmus wurde am Institut für Mathematik der Universität Lübeck entwickelt. Die Bilder wurden von der Firma MiE, Seth, zur Verfügung gestellt.



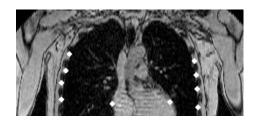


**Abbildung 4** Rigide Registrierung. Summenbild vorher (links) und Summenbild nachher (rechts).

### 4 Landmarkenbasierte Registrierung

Die Aufgabe der Bildregistrierung ist, eine Transformation zu bestimmen, die korrespondierende Bildinhalte aufeinander abbildet. Bei der *landmarkenbasierten Registrierung* bezieht sich die Korrespondenz auf ausgewählte Punkte, sogenannte *Landmarken.* Abbildung 5 zeigt den Beispieldatensatz mit händisch gewählten Landmarken im Referenz- und im Templatebild.





**Abbildung 5** Referenzbild mit Landmarken (links) und Templatebild mit Landmarken (rechts).

An die gesuchte Transformation stellt sich die Bedingung, jede Landmarke im Templatebild möglichst exakt auf die korrespondierende Landmarke im Referenzbild abzubilden.

#### Problem 4.1

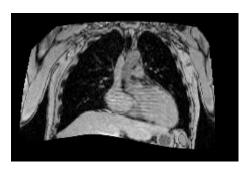
- 1. Bestimme im Referenzbild R Punkte  $r^1,...,r^m \in \mathbb{R}^2$  und korrespondierende Punkte  $t^1,...,t^2 \in \mathbb{R}^2$  im Templatebild T.
- 2. Bestimme eine Transformation,  $y: \Omega \to \mathbb{R}^2$ , so dass

$$\mathcal{D}^{LM}[t^{j}, r^{j}, y] = \sum_{i=1}^{m} ||y(t^{j}) - r^{j}||_{\mathbb{R}^{2}}^{2} \rightarrow \min.$$

Mithilfe der euklidischen Norm  $\|.\|$  wird hierbei der euklidische Abstand der Vektoren  $y(t^j)$  und  $r^j$  berechnet. Das Distanzmaß  $\mathfrak{D}^{\mathrm{LM}}$  hängt also nur von den gewählten Landmarken, nicht von den Bildintensitäten ab.

Werden die Landmarken von einem Experten manuell detektiert, handelt es sich um ein halb automatisches Verfahren. Im Gegensatz dazu werden auch Verfahren eingesetzt, die die Landmarken automatisch setzen [8].

Um das Registrierungsproblem 4.1 lösen zu können, muss noch ein geeigneter Lösungsraum angegeben werden. Hier findet man in der Literatur eine Fülle von Ansätzen. Wir beschränken uns hier auf einen sehr prominenten Vertreter, den sogenannten *Thin Plate Splines*. Geometrisch kann dieser Ansatz wie folgt gedeutet werden: Thin Plate Splines beschreiben approximativ das Biegeverhalten dünner Metallplatten mit diskreten Gewichten bei Einwirkung äußerer Kräfte. Jeder Kontrollpunkt (Landmarke) übt auf seine Umgebung einen quadratisch in allen Richtungen abfallenden Einfluss aus. Der Thin-Plate-Spline-Interpolant stellt die Fläche minimaler Biegeenergie durch alle Kontrollpunkte dar. In Abbildung 6 ist das Ergebnis des Verfahrens dargestellt. Augenscheinlich ist das erzielte Resultat nicht zufriedenstellend.





**Abbildung 6** Landmarkenbasierte Registrierung mit Thin Plate Splines. Ergebnis (links) und Differenz zum Referenzbild (rechts)

Ein Problem der landmarkenbasierten Registrierung liegt darin, dass lediglich die ausgewählten Landmarken in die Berechnung eingehen und große Fehler in Gebieten mit nur wenigen Landmarken entstehen können.

# 5 Nicht-parametrische Registrierung

In diesem Abschnitt wird ein nicht-parametrischer, nichtlinearer Registrierungsansatz beschrieben. Das Verfahren bezieht nicht einzelne Bildmerkmale, sondern alle Intensitätswerte mit ein. Es stellt sich heraus, dass das Minimierungsproblem,  $\mathcal{D}[T[y],R] \to \min$ , ein sogenanntes schlecht gestelltes Problem ist [2]. Eine Lösung, wenn denn überhaupt eine existiert, kann z.B. Faltungen, überlappende Bildbereiche oder "Risse" im Bild erzeugen. Um diese unerwünschten Deformationen zu vermeiden, wird ein *Regularisierungsterm*  $\mathcal S$  eingeführt. Wir erhalten eine erweiterte Problembeschreibung.

### Problem 5.1

Bestimme y, so dass  $\mathcal{D}[T[y],R] + \alpha \mathcal{S}[y] \rightarrow \min$ 

Durch Erweiterung um den Glätter (engl. smoother)  $\mathcal{S}$  werden möglichst glatte Transformationen als Lösung favorisiert. Der Faktor  $\alpha > 0$  gewichtet die Glätte  $\mathcal{S}[\mathcal{Y}]$  der Verrückungsfunktion gegenüber der Ähnlichkeit  $\mathcal{D}[T[\mathcal{Y}],R]$  der Bilder. In Abhängigkeit von der jeweiligen Anwendung sind verschiedene Glattheitsterme gebräuchlich [3], [4]. Um ein Beispiel für eine mögliche Wahl eines Regularisierers zu geben, betrachten wir das elastische Potential

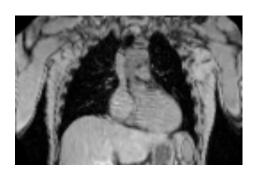
$$S[u] = \int_{\Omega} \frac{\mu}{4} \sum_{i,k=1}^{2} (\partial_{j} u_{k} + \partial_{k} u_{j})^{2} + \frac{\lambda}{2} (\operatorname{div} u)^{2} dx$$
 (5)

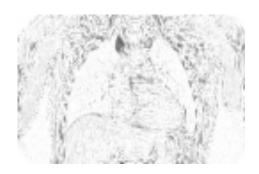
des Verrückungsfeldes [1]. Das elastische Potential misst, grob gesprochen, die Kraft die nötig ist, um einen Körper zu verformen, wobei die elastischen Eigenschaften des Körpers über die Materialkonstanten  $\lambda$  und  $\mu$  modelliert werden. Die Verwendung dieses Funktionals führt auf die *elastische Registrierung* [1], [7]. Das resultierende Registrierungsproblem erlaubt folgende Anschauung: Das Bild T wird auf eine Gummihaut aufgetragen. Gesucht sind jetzt Kräfte, die die Gummihaut derart verzerren, dass das aufgetragene Bild dem Referenzbild möglichst ähnlich wird.

Ein möglicher Ansatz zur Lösung des Problems 5.1 führt auf die sogenannte Navier-Lamé-Gleichung

$$\mu \Delta y + (\lambda + \mu) \nabla \text{div } y = f \tag{5}$$

mit geeigneten Randbedingungen. Die Aufgabe besteht nun darin, diese nichtlineare partielle Differentialgleichung numerisch zu lösen. Eine geeignete Diskretisierung führt schließlich auf die Lösung eines linearen Gleichungssystems. Die gesuchten Unbekannten sind hier die Verrückungskoordinaten eines jeden Bildpunktes. Für ein Bild der Größe  $512 \times 512$  sind beispielsweise  $2 \times 512^2 = 524.288$  Unbekannte zu bestimmen. Die Anzahl der Unbekannten wächst exponentiell in der Bilddimension: für ein dreidimensionales Bild der Größe 512 x 512 x 512 beträgt die Zahl bereits  $3*512^3 = 402.653.184$ . Eine effiziente und robuste Lösung derartiger Probleme benötigt den zwingenden Einsatz von modernen Verfahren der numerischen Mathematik. In Abbildung 7 ist nun das Ergebnis einer elastischen Registrierung für den Beispieldatensatz dargestellt. Das Resultat ist fast perfekt, wie man dem Differenzbild entnehmen kann. Auch hier wurde der zugrunde liegende Algorithmus in der SAFIR (Solutions And Algorithms For Image Registration) Arbeitsgruppe des Instituts für Mathematik entwickelt (siehe auch: http://www.math.uniluebeck.de/safir/).





**Abbildung 7** Elastische Registrierung. Ergebnis (links) und Differenz zum Referenzbild (rechts)

vorliegende Artikel Der hat kleinen Einblick in moderne einen Registrierungsverfahren gegeben. Es stellt sich schnell heraus, dass nicht jeder Algorithmus für jedes Problem geeignet ist. Die aktuelle Forschung beschäftigt sich daher auch intensiv mit der Aufgabe, spezifische Eigenschaften der vorliegenden Anwendung auf den Algorithmus abzubilden. So ist es zum Beispiel wünschenswert, dass sich ein Objekt (z.B. Tumor) im Zuge der Registrierung zwar verformen darf, aber sein Volumen beibehalten soll. Diese Aufgabe wurde kürzlich elegant gelöst [5]. Insgesamt ist festzuhalten, dass die medizinische Bildregistrierung ein faszinierendes Anwendungsgebiet der numerischen Mathematik ist und dass die fruchtbare und interessante Zusammenarbeit mit Medizinern erheblich zum "Funfaktor" beiträgt.

#### Literatur

- [1] C. Broit. *Optimal registration of deformed images*. PhD. thesis, Computer and Information Science, University of Pennsylvania, 1981.
- [2] M. Droske and M. Rumpf, *A variational approach to non-rigid morphological registration*, SIAM Appl. Math., 64, 668–687, 2004.
- [3] B. Fischer und J. Modersitzki. *A unified approach to fast image registration and a new curvature based registration technique*, Linear Algebra and its Applications, 380 (2004), 107–124, 2004.
- [4] B. Fischer and J. Modersitzki, *Large scale problems arising from image registration*, GAMM Mitteilungen, 104–120, 2004.
- [5] E. Haber and J.Modersitzki, *Numerical methods for volume preserving image registration*, Inverse Problems, Institute of Physics Publishing, 20, 1621–1638, 2004.
- [6] J. Modersitzki. *Numerical methods of image registration*. Oxfort University Press, 2003.
- [7] J. Nocedal, S. J. Wright, *Numerical Optimization*. Springer, 1999.
- [8] K. Rohr, *Landmark-Based Image Analysis*, Kluwer Academic Publishers, 2001.
- [9] O. Schmitt, J. Modersitzki, S. Heldmann, S. Wirtz, and B. Fischer, *Image Registration of Sectioned Brains*, International Journal of Computer Vision, 2006.

[10] P. A. Viola, *Alignment by maximation of mutual information*, PhD. Thesis, Massachusetts Institute of Technology, 1-155, 1995.