

## Построение трехмерной модели мозга мыши по набору двумерных изображений из Алленовского Атласа\*

Осокин А. А., Ветров Д. П., Кропотов Д. А.

osokin.anton@gmail.com, vetrovd@yandex.ru

Москва, МГУ ВМК

В рамках данной работы был разработан полностью автоматический метод трехмерной реконструкции мозга мыши по набору двумерных гистологических коронарных срезов. Для построения трехмерной модели используются нелинейные деформации соседних срезов друг в друга и дальнейший морфинг. Построенная трехмерная модель позволяет получать виртуальное сечение произвольной плоскостью. В качестве исходных данных для построения трехмерной модели был взят Алленовский коронарный атлас мышинного мозга.

В настоящее время исследования мозга занимают важное место в медицине и биологии [1, 2, 3]. Исследуется как анатомическая структура мозга, так и физиологические процессы, происходящие внутри мозга. Одним из методов исследования является замораживание мозга в жидком азоте и последующая нарезка. Такой метод предоставляет в распоряжение исследователя набор фотографий двумерных срезов.

Поскольку данная процедура очень трудоемка, невозможно сделать «полный» комплект срезов. В процессе экспериментов срезы получают с достаточно большим интервалом. Такого набора двумерных срезов недостаточно для полноценного отображения структуры головного мозга. Требуется построение трехмерной модели, которая бы отражала внутреннюю структуру мозга. В рамках данного исследования и был разработан метод построения трехмерной модели мозга.

### Исходные данные

В качестве исходных данных для трехмерной модели был взят коронарный Алленовский Атлас мозга [4], представляющий из себя 132 среза мозга. Пример среза мозга изображен на рис. 1.

Эти изображения содержат информацию как о гистологической структуре среза (левая часть изображения), так и об анатомических структурах, выделенных на срезах экспертами (правая часть изображения).

### Предобработка набора срезов

Для построения трехмерной модели мышинного мозга требуется провести предобработку изображений Алленовского атласа.

Первым этапом предобработки является предобработка каждого изображения по отдельности:

1. Получение полного гистологического изображения путем отражения левой половины атласных изображений (рис. 1) относительно централь-

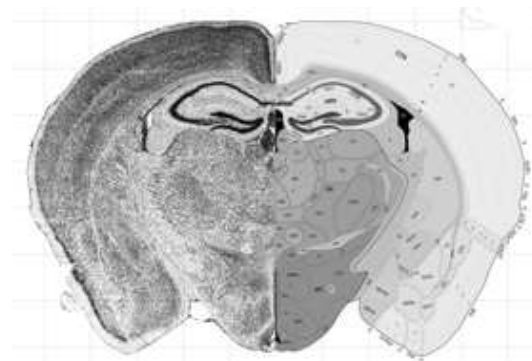


Рис. 1. Изображение из Алленовского атласа мозга.

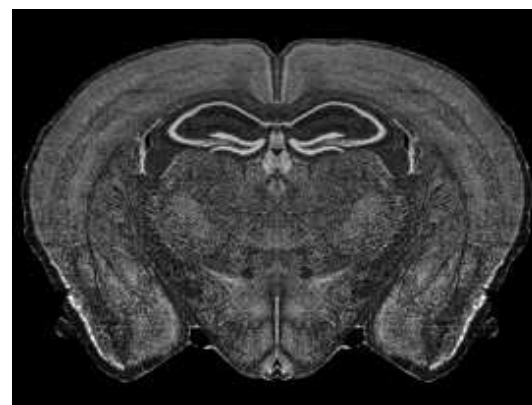


Рис. 2. Предобработанное изображение Алленовского атласа.

ной оси. После этого для удобства реализации проводится переход от позитивов к негативам.

2. Производится существенное уменьшение разрешения изображений (разрешение оригинальных атласных изображений —  $5690 \times 4418$ ; новое разрешение —  $270 \times 204$ ). Во-первых, это позволяет подавить шум и слишком мелкие элементы мозга (на оригинальных изображениях видна клеточная структура мозга). Во-вторых, уменьшение разрешения существенно уменьшает время работы алгоритмов дальнейшей предобработки и построения трехмерной модели.
3. Выделение мозга на изображении и шумоподавление (под шумом понимаются пятна на изобра-

\*Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ, проекты № 08-01-00405, № 08-01-90016, № 08-01-90427, № 09-04-12215-офи-м.

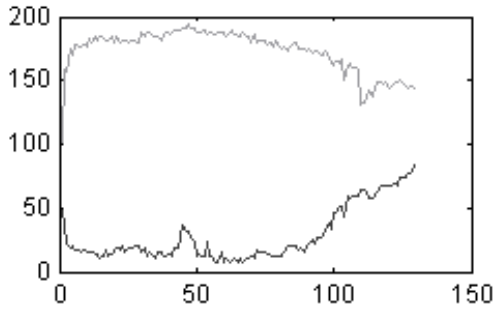


Рис. 3. Верхняя и нижняя границы трехмерной модели мозга без выравнивания.

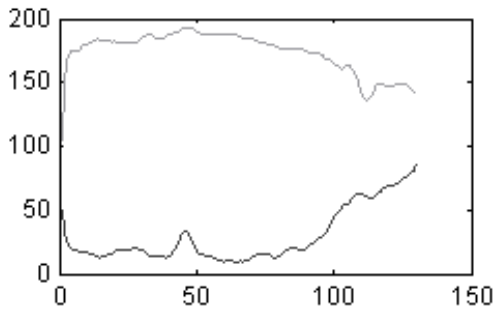


Рис. 4. Верхняя и нижняя границы трехмерной модели мозга с выравниванием.

жении вне мозга) проводится при помощи алгоритма, основанного на использовании разрезов графов [5, 6, 7].

4. Выравнивание освещенности на изображении проводится путем деления атласного изображения на карту освещенности, полученную применением Гауссовского фильтра большого радиуса. Такое преобразование позволяет как выровнять освещенность в пределах одного изображения, так и сделать одинаковой среднюю освещенность изображений по всему набору срезов. Пример предобработанного изображения приведен на рис. 2.

Из-за особенностей технологии получения атласных срезов, а именно симметризации, срезы плохо выровнены между собой. Поэтому вторым этапом предобработки является выравнивание изображений друг относительно друга. Выравнивание осуществляется при помощи полиномиального сглаживающего фильтра Савицкого–Голея, примененного к границам прямоугольников, обрамляющих срезы мозга.

На рис. 3 показаны верхняя и нижняя границы обрамляющих прямоугольников до выравнивания.

На рис. 4 показаны соответствующие границы после выравнивания.

### Трехмерная модель мозга

Под трехмерной моделью мозга подразумевается функция  $F: \mathbb{R}^3 \rightarrow [0, 1]$ . Атлас мозга позволя-

ет восстановить значения  $F$  только на некотором дискретном множестве точек. В плоскостях срезов интерполяция непрерывной функции по дискретной проводится при помощи взвешенной суммы интенсивностей в соседних точках. Интерполяция в других плоскостях может быть проведена похожим образом (взвешенная сумма соседних точек). Но трехмерная модель, полученная таким образом, недостаточно гладкая. Еще одним существенным ее недостатком являются размытые границы внутренних структур. Это делает такую трехмерную модель непригодной для использования в биологических исследованиях.

Предлагаемый ниже метод «заполнения пустот», основанный на нелинейных деформациях соседних атласных срезов друг в друга, практически устраняет размытие границ, поскольку при деформациях структуры хорошо соотносятся. Гладкость модели также существенно повышается.

После нахождения всех нелинейных деформаций соседних срезов друг в друга, пространство между атласными срезами заполняется следующим образом:

$$F(x, y, z) = (1 - \alpha)f_{1,k-1}^\alpha(x, y) + \alpha f_{2,k}^{1-\alpha}(x, y).$$

Здесь  $\alpha = \frac{z-z_{k-1}}{z_k-z_{k-1}}$ ,  $z_{k-1} \leq z < z_k$ ,  $z_k - z$ -координата среза номер  $k$ ;

$$f_{1,k-1}^\alpha(x, y) = f_{k-1}((x, y) + \alpha(g_{k-1}^k(x, y) - (x, y)));$$

$$f_{2,k}^{1-\alpha}(x, y) = f_k((x, y) + (1 - \alpha)(g_k^{k-1}(x, y) - (x, y)));$$

$g_i^j(x, y)$  — деформационная функция  $i$ -го среза в  $j$ -й.

### Преобразования срезов

Методы построения нелинейных деформаций можно разделить на две группы. К первой группе относятся непараметрические локальные методы. Деформационная функция принадлежит функциональному пространству с очень мягкими ограничениями. Эти методы могут быть сформулированы при помощи скалярного критерия, который полностью определяет итоговое решение [8].

Вторая группа методов представляет собой параметрические модели, представляющие деформации умеренным числом параметров. Например это иерархические модели [9, 10], вейвлеты [11], базис тригонометрических функций [12], метод основанный на принципе динамического программирования [13].

В данной работе был использован подход, основанный на использовании В-сплайнов в качестве базиса, описанный в [14, 15].

### Построение нелинейных деформаций

Исходные изображения представлены в виде пары двумерных дискретных функций

$$f_1, f_2: I \rightarrow [0, 1],$$

где  $I \subset \mathbb{Z}^2$  — двумерный дискретный интервал, покрывающий все пиксели двух изображений.

Целью является построение деформации изображения  $f_1$  в изображение  $f_2$ :

$$f_1^c(g(x, y)) \approx f_2(x, y),$$

где  $g(x, y): \mathbb{R}^2 \rightarrow \mathbb{R}^2$  — деформационная функция,  $f_1^c$  — непрерывное продолжение  $f_1$ .

В качестве меры различия двух изображений выбрана сумма квадратов разностей интенсивностей:

$$E = \sum_{(i,j) \in I} (f_1^c(g(i, j)) - f_2(i, j))^2. \quad (1)$$

Представим деформационную функцию в виде линейной комбинации базисных функций.

$$g(x, y) = \sum_{k \in K} c_k b_k(x, y),$$

где  $K$  — множество индексов базисных функций,  $c_k \in \mathbb{R}^2$ . В качестве базисных функций  $b_k$  выбраны однородные кубические В-сплайны<sup>1</sup>.

Использование разложения по базисным функциям позволяет свести задачу оптимизации в функциональном пространстве к задаче оптимизации сравнительно небольшого количества параметров.

Таким образом, деформационные функции ищутся в виде:

$$g(x, y) = \sum_{(k_x, k_y) \in K} \beta_3(x/h_x - k_x) \beta_3(y/h_y - k_y).$$

Центры В-сплайнов расположены на равномерной решетке  $(k_x h_x, k_y h_y)$ . Обработка однородных сплайнов производится значительно быстрее, чем обработка неоднородных. Чтобы получить полный контроль над деформационной функцией  $g$ , часть узлов решетки расположены за пределами изображений.

Итак, требуется решить оптимизационную задачу с функционалом (1) по параметрам  $c$ . Для оптимизации функционала (1) использовался метод градиентного спуска. Правило изменения параметров на каждом шаге:  $\Delta c = -\mu \nabla_c E(c)$ . Если такой шаг не приводит к уменьшению значения функционала (1), то  $\mu$  делится на  $\mu_f > 1$ , иначе шаг выполняется и  $\mu$  умножается на  $\mu_f^* > 1$ .

Пример деформационного поля, полученного при помощи описанного алгоритма, приведен на рис. 5.

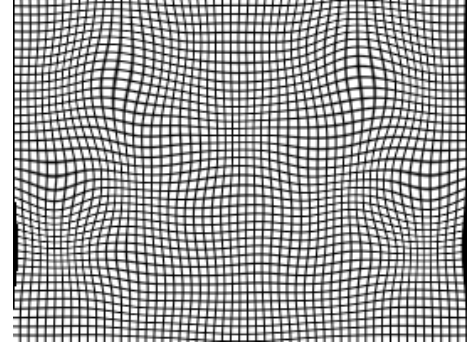


Рис. 5. Пример деформационного поля.

## Результаты экспериментов

На рис. 6 изображен синтетический срез трехмерной модели, построенной при помощи интерполяции по взвешенной сумме соседних точек. Синтетический срез модели, построенной описанным выше методом приведен на рис. 7. Плоскость сечения этих срезов перпендикулярна плоскости атласных срезов.

Иллюстрации показывают недостаточную гладкость модели и размытые границы внутренних структур на рис. 6. На рис. 7 гладкость модели существенно выше. Границы внутренних контуров также отражены более четко.

Присутствует некоторая «ребристость» модели. Это вызвано деформациями срезов на этапе их получения. Устранение «ребристости» — одно из направлений дальнейших исследований.

Поскольку в Алленовском атласе мозга [4] присутствует разметка внутренних структур мозга, то по синтетическому гистологическому срезу можно построить синтетический срез с разметкой внутренних структур. Пример такого среза, изображен на рис. 8. Такие срезы могут приносить отдельную пользу в исследованиях мозга.

## Выводы

В рамках данного исследования был разработан метод построения трехмерной модели мышечного мозга. Была построена трехмерная модель по данным Алленовского атласа мозга. Метод построения нелинейных деформаций достаточно стабилен и совмещает структуры мозга с требуемой точностью.

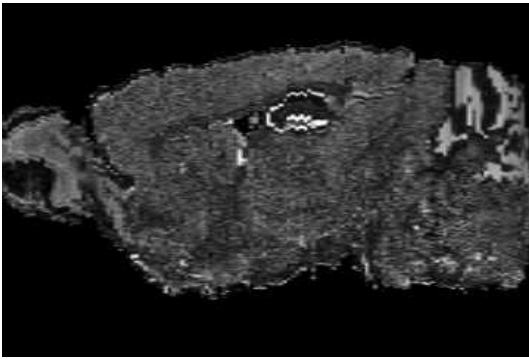
Недостатком трехмерной модели является недостаточное выравнивание срезов друг относительно друга. Устранение этого недостатка является дальнейшей целью.

## Литература

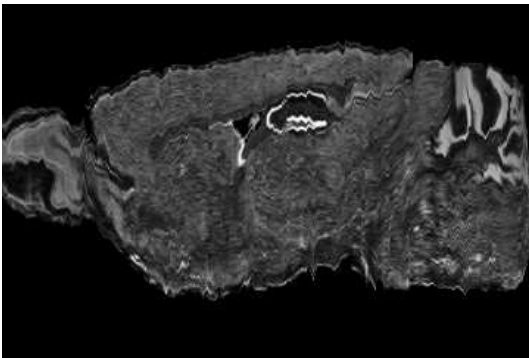
- [1] Ng L., et al. Neuroinformatics for Genome-Wide 3D Gene Expression Mapping in the Mouse Brain // IEEE Transactions on Computational Biology and Bioinformatics, vol. 4, no. 3, 2007 — Pp. 382–393.

<sup>1</sup>Кубический В-сплайн представляет собой функцию:

$$\beta_3(x) = \begin{cases} 2/3 - (1 - |x|/2)x^2, & 0 < |x| \leq 1, \\ (2 - |x|)^3/6, & 1 < |x| < 2, \\ 0, & |x| \geq 2. \end{cases}$$



**Рис. 6.** Синтетический гистологический сагиттальный срез, построенный при помощи интерполяции по взвешенной сумме соседних точек.



**Рис. 7.** Синтетический гистологический сагиттальный срез построенной трехмерной модели.



**Рис. 8.** Синтетический структурный сагиттальный срез построенной трехмерной модели.

[2] *Bolyne J., Lee E. F., Toga A. W.* Digital atlases as a framework for data sharing // *Frontiers in neuroscience*, VOL. 2, 2008 — Pp. 100–106.

- [3] *Lein E. S., et al.* Genome-wide atlas of gene expression in the adult mouse brain // *Nature* 445, 2007 — Pp. 168–176.
- [4] Allen Brain Atlas [Internet]. Seattle (WA): Allen Institute for Brain Science. 2008. (<http://www.brain-map.org>).
- [5] *Boykov Y., Veksler O., Zabih R.* Efficient Approximate Energy Minimization via Graph Cuts // In *IEEE transactions on Pattern Analysis and Machine Intelligence (PAMI)*, 20(12), November 2001 — Pp. 1222–1239.
- [6] *Kolmogorov V., Zabih R.* Energy Functions can be Minimized via Graph Cuts? // In *IEEE transactions on Pattern Analysis and Machine Intelligence (PAMI)*, 26(2), February 2004 — Pp. 147–159.
- [7] *Boykov Y., Kolmogorov V.* An Experimental Comparison of Min-Cut/Max-Flow Algorithms for Energy Minimization in Vision // In *IEEE transactions on Pattern Analysis and Machine Intelligence (PAMI)*, 26(9), September 2004 — Pp. 1124–1137.
- [8] *Bajcsy R., Kovacic S.* Multiresolution elastic matching // *Comput., Vis., Graph., Image Process.*, vol. 46, 1989 — Pp. 1–21.
- [9] *Moulin P., Krishnamurthy R., Woods J.* Multiscale modeling and estimation of motion fields for video coding // *IEEE Trans. Image Processing*, vol. 6, Dec. 1997 — Pp. 1606–1620.
- [10] *Musse O., Heitz F., Armspach J.-P.* Topology preserving deformable image matching using constrained hierarchical parametric models // *IEEE Trans. Med. Imag.*, vol. 10, July 2001 — Pp. 1081–1093.
- [11] *Wu Y., Kanade T., Li C., Cohn J.* Image registration using waveletbased motion model // *Int. J. Comput. Vis., J. Le Moigne, Ed.*, vol. 38, 2000 — Pp. 129–152.
- [12] *Ashburner J., Friston K., Penny W.* Human brain function.
- [13] *Ju T., et al.* 3D volume reconstruction of a mouse brain from histological sections using warp filtering // *Journal of Neuroscience Methods*, vol. 156, 2006 — Pp. 84–100.
- [14] *Kybic J., Thevenaz P., Nirkko A., Unser M.* Unwarping of Unidirectionally Distorted EPI Images // *IEEE Transactions on Medical Imaging*, vol. 19, no. 2, 2000 — Pp. 80–93.
- [15] *Kybic J., Unser M.* Fast Parametric Elastic Image Registration // *IEEE Transactions on Image Processing*, vol. 12, no. 11, 2003 — Pp. 1427–1442.