

Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова



Факультет вычислительной математики и кибернетики
Кафедра математических методов прогнозирования

ДИПЛОМНАЯ РАБОТА

**«Разработка методов построения трехмерной модели мозга
мышцы и вписывания в нее экспериментальных данных»**

Выполнил:

студент 517 группы

Осокин Антон Александрович

Научный руководитель:

к.ф-м.н., н.с.

Ветров Дмитрий Петрович

Москва, 2010

Аннотация

По современным научным представлениям когнитивные процессы в мозге определяются экспрессией генов. Анализ экспрессии генов является перспективным направлением позволяющим приоткрыть тайны работы мозга. Обычно важной частью биологического исследования, связанного с экспрессией, является статистический анализ экспрессии генов. Одним из возможных подходов к улучшению качества подобного анализа является использование информации об анатомических структурах мозга. Учет анатомических структур на этапе статистического анализа позволяет выявлять анатомические зоны мозга, отвечающие за когнитивные процессы, и открывать гены, участвующие в когнитивных процессах. В данной работе рассматривалась задача выделения анатомических структур на экспериментальных срезах мозга. Поставленная задача решалась в рамках следующего подхода: построение трехмерной модели мозга на основе атласа мозга и последующее вписывание в нее экспериментальных срезов. Построение трехмерной модели мозга включало в себя процедуры предобработки атласных изображений, выравнивания атласных изображений друг относительно друга, а также пространственной интерполяции между атласными срезами, основанной на построении нелинейных деформаций соседних атласных срезов друг в друга. Разработаны полуавтоматические методы внутри- и межмодального вписывания. По результатам данной работы реализована программная система BrainTravel, позволяющая проводить интерактивное вписывание экспериментальных срезов в построенную трехмерную модель мозга.

Содержание

1	Введение	3
2	Построение трехмерной модели мозга	7
2.1	Предобработка атласных срезов срезов	8
2.2	Выравнивание срезов друг относительно друга	10
2.2.1	Линейное выравнивание	10
2.2.2	Нелинейное выравнивание	10
2.3	Построение нелинейных деформаций	13
2.4	Заполнение пустот между атласными срезами	19
2.5	Оценка качества построенной трехмерной модели	20
3	Вписывание экспериментальных срезов в трехмерную модель мозга	24
3.1	Поиск начального приближения	24
3.2	Предобработка экспериментальных срезов	25
3.3	Построение деформационной функции	26
3.4	Полуавтоматическая корректировка деформационной функции	27
3.5	Интермодальное вписывание	28
4	Заключение	31
	Список литературы	31

1 Введение

Согласно современным биологическим исследованиям когнитивные процессы определяются экспрессией генов в головном мозге. На сегодняшний день едва ли не единственным методом исследования экспрессии генов в мозге является замораживание мозга в жидком азоте и последующая нарезка на слои (обычно называются срезами). После этого срезы окрашиваются специальными реагентами и фотографируются. Такой метод предоставляет в распоряжение исследователя фотографии двумерных срезов. Метод окраски Ниссля позволяет получать изображения клеточной структуры мозга (далее в работе эти срезы будут называться *гистологическими*). Метод окраски ISH («In Situ Hybridization») позволяет получать изображения с подсвеченными белками, синтез которых вызывается экспрессией определенных генов (далее в работе такие срезы будут называться *срезами с экспрессией*). На рис. 1 и рис. 2 представлены примеры изображений гистологических срезов и срезов с экспрессией.

Статистический анализ данных экспрессии является неотъемлемой частью многих биологических экспериментов. Например, требуется выявить оказывает ли препарат X влияние на ген Y у мышей. Берутся две группы по 20 мышей - испытуемая и контрольная. Испытуемой группе вводится препарат Y . После этого все мыши содержатся в одинаковых условиях до момента предполагаемого проявления разницы в выделении экспрессии гена Y . Далее все мыши обрабатываются методом, описанным выше, и получают срезы зон мозга, где предположительно должна проявляться разница в экспрессии генов. Для того, чтобы по результатам такого эксперимента сделать какой-либо обоснованный вывод, требуется методами статистического анализа определить, значимы ли отличия в экспрессии генов у двух групп животных.

Для проведения качественного статистического анализа требуется учитывать как можно больше информации о структуре мозга. Одним из возможных путей улучшения качества анализа является учет информации об анатомических структурах мозга. Для этого требуется возможность нанесения анатомической разметки (карты анатомических структур) на экспериментальные срезы. Такая анатомическая разметка может быть нанесена экспертом, но это, во-первых, является трудоемкой процедурой и требует высокой квалификации от эксперта, во-вторых, разметки срезов, постро-

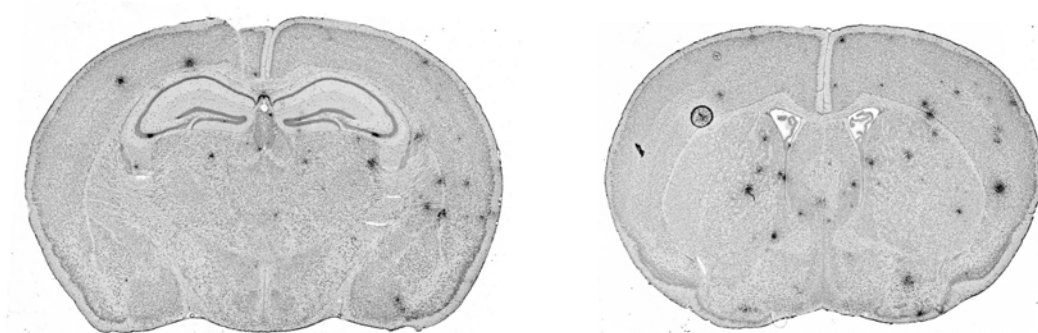


Рис. 1: Примеры экспериментальных гистологических срезов мозга без обработки, полученных при помощи метода Ниссля.

енные разными людьми могут сильно отличаться друг от друга. Для проведения большого числа биологических исследований экспрессии генов крайне желательно автоматизировать или хотя бы упростить процесс нанесения автоматической разметки (аннотирование). Задачей, решаемой в данной работе, является разработка метода, позволяющего максимально упростить аннотирование экспериментальных срезов мозга. Представляет интерес аннотирование как гистологических срезов, так и срезов с экспрессией генов.

Единственным источником информации об анатомических структурах мозга являются так называемые атласы мозга [31, 6, 26]. Каждый атлас представляет собой набор срезов мозга одного животного, полученный с особой тщательностью и вручную обработанный. Одним из самых подробных и качественных атласов мозга на настоящий момент является алленовский атлас мозга [3]. Этот атлас получен по мозгу особи мыши C57Bl/6J мужского пола, возрастом 8 недель. Атлас состоит из 132 срезов, примеры которых приведены на рис. 3. Изображения алленовского атласа имеют очень высокое разрешение, позволяющее рассмотреть отдельные клетки. Один пиксель соответствует $2 \mu m$; общее разрешение изображений 5690×4418 . Атласные срезы расположены равномерно по мозгу с интервалом $100 \mu m$.

Изображения алленовского атласа содержат как данные о клеточной структуре мозга, гистологию, так и соответствующую анатомическую разметку. Анатомическая разметка нанесена экспертами вручную. Из-за трудоемкости этой процедуры размечена лишь наиболее качественное полушарие каждого атласного среза. Бывают размечены как левые, так и правые полушария. В самом атласе все изображения

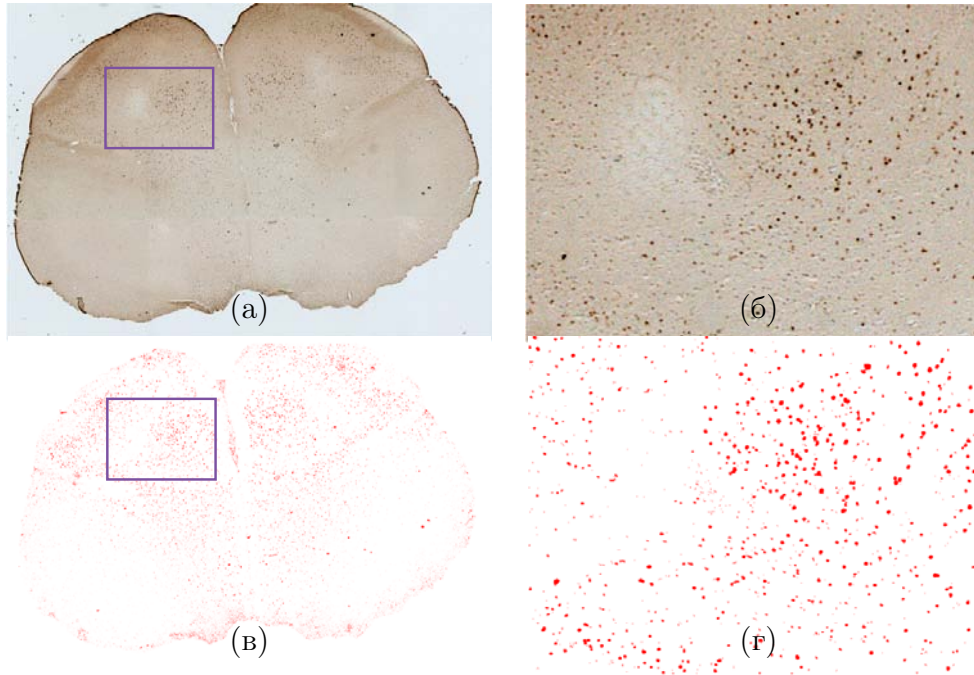


Рис. 2: Пример экспериментального среза мозга с подсвеченной экспрессией, полученного по методу ISH. (а) — экспериментальный срез, содержащий информацию об экспрессии генов; (б) — увеличенный участок среза (а); (в) — срез (а), обработанный при помощи порогового отсечения и с подавлением шума на краях; (г) — увеличенный участок изображения (в).

развернуты так, чтобы гистология была слева, а анатомия справа. Такая процедура нанесения разметки вносит дополнительные особенности в задачу построения трехмерной модели.

Для статистического анализа трехмерных данных существуют готовые программные продукты. Одним из наиболее популярных продуктов является Statistical Parametric Mapping (SPM) [14, 13]. Эта система специализирована для анализа трехмерных воксельных моделей функциональной магнито-резонансной томографии (фМРТ). В частности, SPM позволяет учитывать анатомическую разметку при статистическом анализе активности. Потенциально, пакет SPM можно использовать и для статистического анализа данных экспрессии.

Отметим, что расстояние между атласными срезами в 50 раз больше, чем размер одного пикселя. Несоответствие расстояний между срезами размерам пикселя является ключевым отличием данных алленовского атласа от данных фМРТ и делает

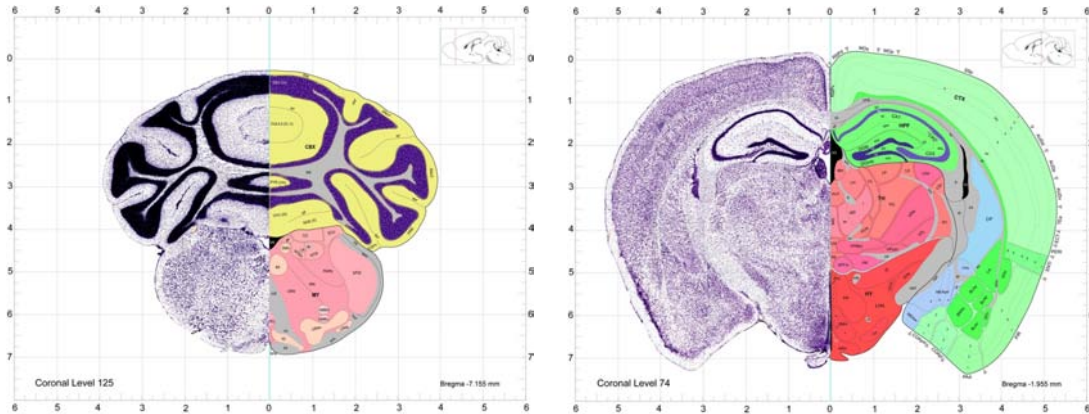


Рис. 3: Изображения из атласа мозга Аллена. Изображения содержат информацию как о гистологической структуре среза (левая часть изображений), так и об анатомических структурах, выделенных на срезах экспертами (правая часть изображений).

невозможным является прямое применение равномерных воксельных моделей¹ SPM. Данные фМРТ обычно имеют пространственное разрешение 2–3 мм на воксель. Типичными являются воксельные модели размером $128 \times 128 \times 128$ или $256 \times 256 \times 256$. Уменьшив разрешение изображений атласа Аллена в 50 раз, можно получить равномерную воксельную модель, к которой можно напрямую применять методы SPM. Однако, подобная модель является слишком грубой для дальнейшего использования. Для проведения исследований на основе атласа мозга Аллена требуется решить задачу построения более качественной трехмерной модели.

В рамках данной работы задача нанесения анатомической разметки на экспериментальные срезы решается следующим образом:

1. Построение трехмерной модели мозга в соответствии с атласом мозга (раздел 2).
2. Регистрация экспериментального среза в построенную трехмерную модель и перенос анатомической разметки на экспериментальный срез (раздел 3).

¹Воксельная модель называется равномерной, если все воксели имеют равные размеры по всем трем измерениям.

2 Построение трехмерной модели мозга

Под трехмерной моделью мозга подразумевается функция F , для каждой точки трехмерного пространства \mathbb{R}^3 возвращающая интенсивность цвета из отрезка $[0, 1]$. Атлас мозга позволяет 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). Однако, трехмерная модель, полученная таким образом, является недостаточно гладкой. Еще одним существенным ее недостатком являются размытые границы внутренних структур. Это делает такую трехмерную модель непригодной для дальнейшего использования.

В данной работе предлагается следующий алгоритм построения трехмерной модели мозга мыши [35, 1, 34, 33]:

1. Предобработка атласных изображений.
2. Выравнивание атласных срезов друг относительно друга.
3. Построение нелинейных деформаций соседних изображений друг в друга.
4. Заполнение «пустот» между атласными срезами при помощи построенных нелинейных деформаций.

В данном алгоритме этапы 1 и 2 отвечают за подготовку самих атласных срезов к использованию; этапы 3 и 4 отвечают за заполнение пространства между атласными срезами.

Предобработка изображений описана в разделе 2.1. Раздел 2.2 описывает методы, используемые для выравнивания изображений атласных срезов друг относительно друга. В разделе 2.3 приводится анализ различных методов построения нелинейных деформаций между срезами и описывается используемый метод построения нелинейных деформаций. Раздел 2.4 описывает процедуру заполнения пустот между атласными срезами. Результаты экспериментов (анализ качества построенной трехмерной модели) приведены в разделе 2.5.

2.1 Предобработка атласных срезов срезов

Первым этапом построения трехмерной модели мозга мыши на основе алленовского атласа является предобработка каждого изображения по отдельности. Левая половина каждого атласного изображения (рис. 3) содержит фотографию соответствующего среза мозга, окрашенного по методу Ниссля. Для получения полных изображений левая половина атласного изображения отражается относительно центральной оси. После этого для удобства сопоставления с аналогами осуществляется переход от позитивов к негативам.

Атласные изображения представлены в высоком разрешении, позволяющем отличить отдельные клетки. Целью данного исследования является анализ не на клеточном уровне, а на уровне анатомических структур мозга, поэтому производится существенное уменьшение разрешения изображений (новое разрешение — 270×204). Каждая из сторон изображений уменьшается примерно в 20 раз. Уменьшение разрешения, в каком-то смысле, эквивалентно сглаживанию изображения, а значит позволяет подавлять шум. Уменьшение разрешения также значительно уменьшает объем данных, которые нужно обрабатывать, а значит позволяет применять более мощные и вычислительно сложные алгоритмы.

Следующим этапом предобработки является выделение мозга на изображении и подавление шума. Качество атласных изображений достаточно высоко, поэтому сегментацию можно провести при помощи простейшего метода: порогового отсечения и последующих морфологических операций. Качество экспериментальных же изображений существенно хуже, поэтому для сегментации требуется применять более мощные алгоритмы. В частности, в разделе 3.2 описано применение алгоритма сегментации изображений, основанного на разрезах графов.

Заключительным этапом предобработки каждого среза по отдельности является выравнивание освещенности. Эта процедура осуществляется при помощи метода Single-Scale Renitex [36], представляющего собой деление атласного изображения на карту освещенности, полученную применением *гауссовского фильтра* большого радиуса.

Гауссовским фильтром называется функция следующего вида:

$$f(x, y) = \frac{1}{2\pi\sigma^2} e^{-\frac{x^2+y^2}{2\sigma^2}}. \quad (1)$$

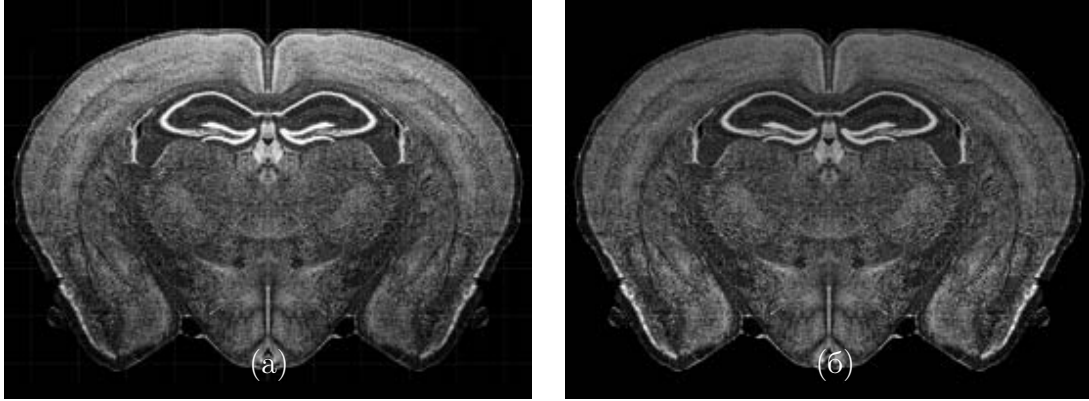


Рис. 4: Атласное изображение до выравнивания освещенности (а) и после выравнивания освещенности (б).

Параметр σ называется шириной² гауссовского фильтра. Отметим, что черный фон обрабатываемых изображений приводит к краевым эффектам «засвечивания» при использовании *свертки*³ изображения и гауссовского фильтра. Чтобы этого избежать, фильтрация проводится только по области «мозга», выделенной на этапе сегментации мозг/фон. С учетом этой модификации карта освещенности вычисляется по следующей формуле:

$$I'(x_0, y_0) = \frac{\sum_{x,y} [(x, y) \in \mathcal{B}] f(x - x_0, y - y_0) I(x, y)}{\sum_{x,y} [(x, y) \in \mathcal{B}] f(x - x_0, y - y_0)} \quad (2)$$

Здесь I – исходное изображение, \mathcal{B} – область изображения, определенная как «мозг», w – размер окрестности, по которой происходит суммирование. После вычисления карты освещенности результат выравнивания освещенности вычисляется по формуле:

$$I''(x, y) = \frac{I(x, y)}{I'(x, y) + \varepsilon}, \quad (3)$$

где ε – небольшое число, предотвращающее деление на ноль. Такое преобразование позволяет как выровнять освещенность в пределах одного изображения, так и сделать одинаковой среднюю освещенность изображений по всему набору срезов. Примеры среза до и после выравнивания освещенности приведены на рис. 4.

²В данной работе ширина σ гауссовского фильтра была выбрана равной 20.

³Сверткой или конволюцией двух двумерных функций, определенных на дискретном множестве \mathbb{Z}^2 , называется следующая операция: $(f * g)(x_0, y_0) = \sum_{x,y} f(x - x_0, y - y_0)g(x, y)$.

2.2 Выравнивание срезов друг относительно друга

Технологический процесс «нарезки» мозга позволяет получать каждый атласный срез независимо. Во время обработки (как химической, так и физической) срез может претерпевать значительные изменения в форме. Эти изменения могут быть вызваны как объективными причинами (усыхание срезов), так и неаккуратностью экспериментатора. Точное позиционирование срезов также невозможно осуществить аппаратным путем. Более того, в алленовском атласе представлена лишь одно полушарие каждого среза мозга, причем полушария изначально были как правыми, так и левыми. Названные особенности делают этап выравнивания изображений друг относительно друга необходимым для построения трехмерной модели высокого качества. В данной работе выравнивание изображений друг относительно друга осуществляется в две стадии: линейное выравнивание, главным образом исправляющее ошибки в позиционировании срезов, и нелинейное выравнивание, компенсирующие нелинейные искажения срезов.

2.2.1 Линейное выравнивание

Первая стадия выравнивания, линейное выравнивание, позволяет выровнять внешние границы мозга, сделав их более гладкими. Для каждого атласного изображения строится прямоугольник, описывающий срез мозга. Для выравнивания каждой из 4-х границ к соответствующей последовательности применяется сглаживающий полиномиальный фильтр Савицкого-Голея [39]. Ширина окна фильтра равна 15, степень полинома равна 5. На рис. 5 показаны верхние и нижние границы обрамляющих прямоугольников до и после выравнивания. Выравнивание приводит к более гладким внешним границам мозга.

2.2.2 Нелинейное выравнивание

Вторая стадия выравнивания срезов друг относительно друга, нелинейное выравнивание, позволяет компенсировать небольшие нелинейные искажения срезов. В данной работе используется метод, основанный на идее предложенной в работе [21].

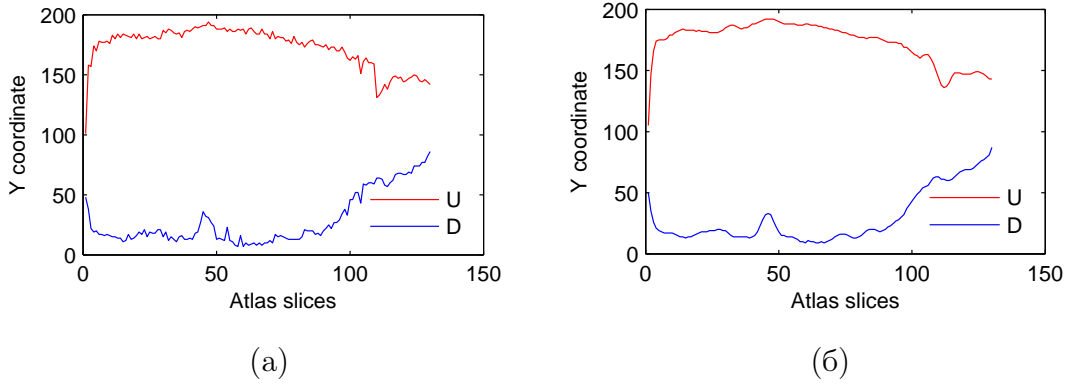


Рис. 5: Верхняя (U) и нижняя (D) границы borders обрамляющих прямоугольников мышиного мозга до (а) и после (б) выравнивания.

На вход алгоритму подается набор двумерных изображений, представляющих собой функции $f_k : \mathbb{R}^2 \rightarrow \mathbb{R}$, $k = 1, \dots, N$. Результатом работы алгоритма является выровненный набор срезов $F_k : \mathbb{R}^2 \rightarrow \mathbb{R}$, $k = 1, \dots, N$.

Первым шагом алгоритма является вычисление деформационных функций, переводящих соседние изображения друг в друга $g_{k,k+1}, g_{k,k-1} : \mathbb{R}^2 \rightarrow \mathbb{R}^2$. Деформационные функции в композиции с исходным изображением (функцией f_k) дают изображение, наиболее похожее на целевое:

$$f_k \circ g_{k,i} \approx f_i.$$

Здесь \circ – операция композиции функций: $(f \circ g)(x) = f(g(x))$. Более формально и подробно о деформационных функциях будет рассказано в разделе 2.3. Сейчас же важно, что если изображения f_i и f_j *достаточно похожи друг на друга*⁴, то существуют методы, позволяющие находить соответствующие деформационные функции. Предположим, что соседние срезы из входного набора достаточно похожи друга на друга, а значит деформации соседних срезов друг в друга могут быть найдены.

В работе [21] выравнивающие деформации представляют из себя линейные комбинации деформаций среза в соседние:

$$G_k = \sum_{i=k-d}^{k+d} \gamma_i g_{k,i}, \quad (4)$$

⁴Фраза «достаточно похожи друг на друга» употреблена неформально и означает лишь визуальное сходство двух изображений.

где γ_i , $i = k - d, \dots, k + d$ тем больше, чем ближе i к k . Это обеспечивает большее влияние ближних срезов на выравниваемый срез f_k . Например, в качестве коэффициентов γ_i можно выбрать нормированные биномиальные коэффициенты:

$$\gamma_i = \frac{C_{2d}^{i-k+d}}{2^{2d}}. \quad (5)$$

Здесь d – размер окна. В данной работе $d = 5$. Отметим, что выбор в пользу биномиальных коэффициентов аппроксимирует сглаживание гауссовским фильтром по полному трехмерному объему.

Даже в рамках такого небольшого окна атласные срезы достаточно сильно отличаются друг от друга, а значит найти их деформации друг в друга напрямую не представляется возможным. Тем не менее, соответствующие деформационные функции можно найти по следующей рекуррентной схеме:

$$g_{k,i} = \begin{cases} g_{k,i+1} \circ g_{i+1,i}, & k - d \leq i < k; \\ g_{k,k}, & i = k; \\ g_{k,i-1} \circ g_{i-1,i}, & k < i \leq k + d. \end{cases} \quad (6)$$

Здесь $g_{k,k}$ является тождественным преобразованием.

Подставляя (6) в (4), выровненные изображения F_k можно вычислить следующим образом:

$$F_k := f_k \circ G_k. \quad (7)$$

Рис. 6 демонстрирует работу описанного выше алгоритма на модельном примере. Рассматриваемая последовательность изображений представляет собой 20 увеличивающихся размытых кругов с крестом посередине. Часть изображений показана в верхнем ряду рис. 6. Каждое изображение *независимо* подвергается шумовой деформации. Деформированные изображения представлены во втором ряду рис. 6. Задача состоит в восстановлении исходной последовательности изображений по последовательности деформированных изображений. Результат работы описанного выше метода представлен в нижнем ряду рис. 6. Несмотря на кажущуюся простоту и эвристичность данный, описанный метод является достаточно мощным и позволяет «исправлять» даже достаточно сильные искажения. Анализ применения данного метода к последовательности изображений атласных срезов мозга представлен в разделе 2.5.

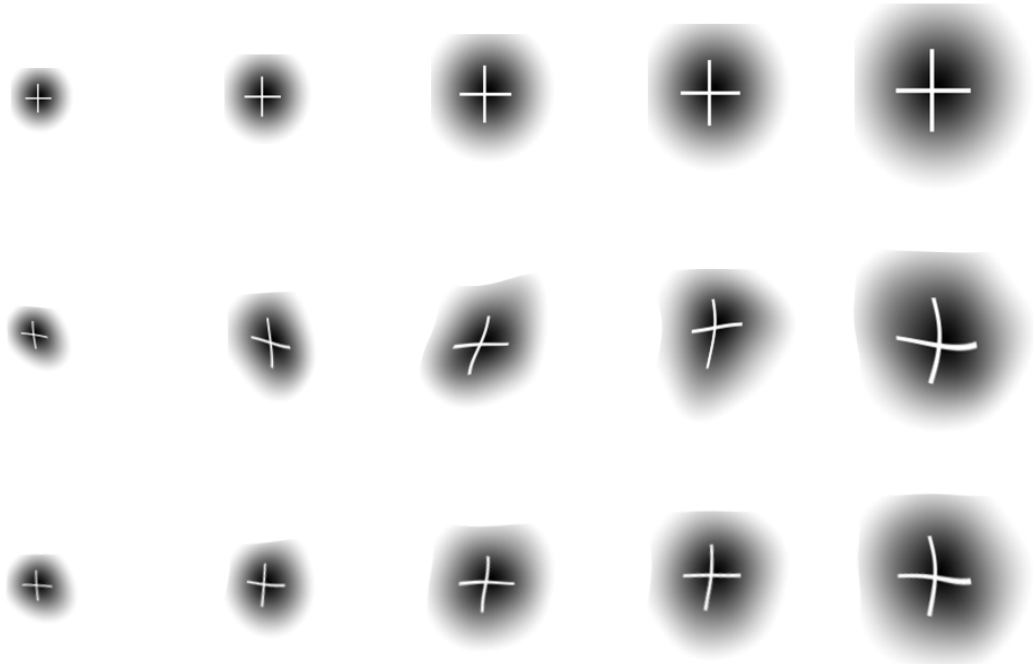


Рис. 6: Модельный пример для демонстрации работы метода нелинейного выравнивания, описанного в разделе 2.2.2. Верхний ряд – исходная последовательность изображений; средний ряд – последовательность деформированных изображений; нижний ряд – последовательность восстановленных изображений.

2.3 Построение нелинейных деформаций

Для поиска нелинейных деформаций между двумя двумерными изображениями существует большое количество методов [19]. Можно выделить следующие подходы к построению двумерных нелинейных деформаций: непараметрические локальные методы [4], оптические потоки [5, 11], параметрические деформационные модели [13, 24, 25], динамическое программирование [21], преобразования линий уровня (level-sets) [42, 15], деформации свободной формы (free form deformations) [38, 40, 37, 17, 30], иерархические модели [28, 29], вейвлеты [43], разрезы графов [41].

В рамках данной работы опробованы несколько подходов к построению нелинейных деформаций: динамическое программирование (на основе [21]), оптические потоки⁵ (классические методы Хорна-Шанка [20] и Лукаса-Канаде [27]), методы пре-

⁵Термин *оптический поток* обозначает деформационную функцию и обычно используется в задачах обработки видео. В задачах совмещения изображения обычно используется термин *деформационная функция* или *деформация*.

образований линий уровня [42], параметрические методы, основанные на тригонометрических функциях [13] и B-сплайнах [24, 25]. Рис. 7 и 8 представляют результаты применения различных методов поиска оптических потоков на паре изображений из алленовского атласа мозга. Рис. 7а, 7б содержат исходное и целевое изображения; рис. 7в показывает модуль разности двух изображений. Рис. 7г-п показывают результаты работы различных методов построения нелинейных деформаций для показанной пары изображений. Для каждого метода представлено деформированное исходное изображение, наиболее похожее на целевое, и модуль разности его с целевым изображением. Рис. 8 показывает деформационные поля, полученные каждым из исследуемых методов. Для каждого деформационного поля показано изображение, полученное применением его к изображению «решетка».

Рис. 7 показывает, что все опробованные методы обеспечивают построение неплохих нелинейных деформаций с точки зрения модуля разности двух изображений. Основные отличия результатов работы методов видны на рис. 8, показывающем структуру найденных деформационных полей. Оптические потоки (рис. 8а, б) позволяют получать слишком слабо сглаженные деформационные поля. Это происходит оттого, что в задачах, для которых предназначены (задачи выделения движений на видео) деформационные поля существенно кусочно-постоянны (объекты часто двигаются, не меняя форму, разрывы возникают только на границах объектов). Метод из работы [21] (рис. 8в), основанный на динамическом программировании позволяет качественно компенсировать только однонаправленные деформации, что в задаче сопоставления срезов неприменимо. Метод, основанный на деформациях линий уровня, (см. рис. 8г) позволяет находить деформированные изображения и строить морфинг («перетекание» одного изображения в другое), но плохо применим для восстановления самих деформационных функций, что необходимо в задаче построения трехмерной модели. Наилучшие результаты из всех опробованных методов показал параметрический подход, основанный на представлении пространства деформационных функций в виде линейной оболочки, натянутой на небольшой набор базисных функций (рис. 8д, е). Были опробованы два возможных набора базисных функций, а именно тригонометрические функции (базис Фурье) и кубические B-сплайны. Тригонометрические функции, в отличие от B-сплайнов, не обладают свойством локально-

сти⁶ и, следовательно, появляются побочные деформации в тех областях, где ничего не меняется (например, фон). Исходя из результатов предварительных экспериментов, для построения трехмерной модели мозга выбран параметрический подход, основанный на представлении деформационной функции в виде линейной комбинации B-сплайнов. Далее приводится его краткое описание.

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 так, чтобы деформированное первое изображение было наиболее похоже на второе:

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

где $g(x, y): \mathbb{R}^2 \rightarrow \mathbb{R}^2$ – деформационная функция.

Мерой сходства двух изображений является сумма штрафов за расхождение интенсивностей по всем пикселям изображения:

$$E(g) = \sum_{(i,j) \in I} L(f_1(g(i, j)) - f_2(i, j)). \quad (8)$$

Здесь $L(x)$ является функцией штрафа. В качестве функции штрафа можно выбрать как стандартную квадратичную функцию $L(x) = x^2$, так и функцию, более близкую к пороговому штрафу. Примером такой функции является

$$L(x) = \left(\frac{1}{1 + e^{-ax}} - 1 \right)^2.$$

Эта функция является более устойчивой к шуму. Графики обеих функций штрафа представлены на рис. 9.

Таким образом, задача построения нелинейной деформации сводится к задаче функциональной оптимизации:

$$E(g) \rightarrow \min_{g: \mathbb{R}^2 \rightarrow \mathbb{R}^2}. \quad (9)$$

⁶Под локальностью здесь понимается влияние одной базисной функции лишь на небольшую область деформационного поля.

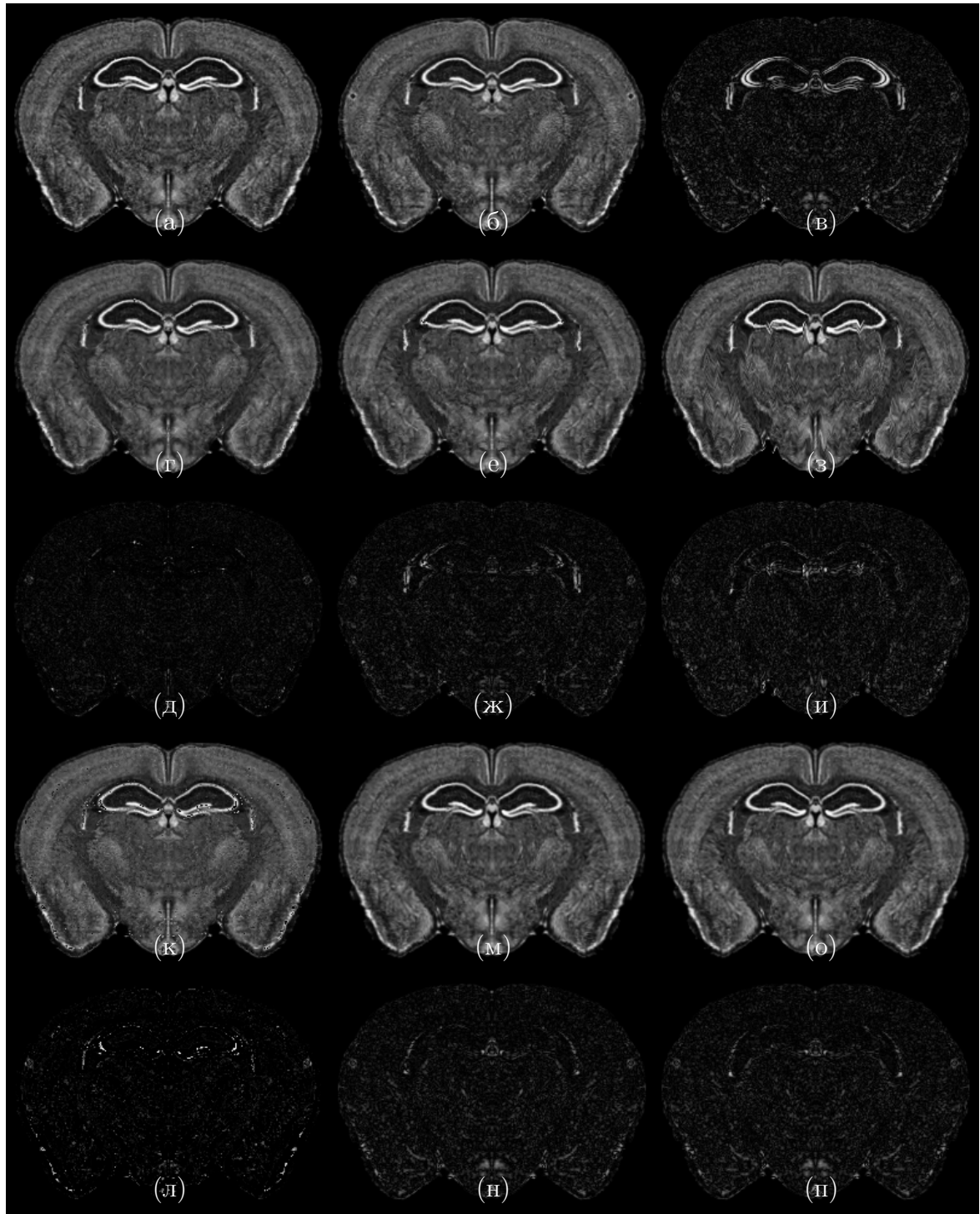


Рис. 7: Результаты работы нескольких методов построения деформационных функций. (а) – исходное изображение, (б) – целевое изображение, (в) – разница исходного и целевого изображений. (г) – исходное изображение после применения деформационного поля, построенного по методу Хорна-Шанка. (д) – модуль разности изображения (г) и целевого изображения (б). Далее приведены те же результаты для других методов построения деформационных функций: (е), (ж) – метод Лукаса-Канаде; (з), (и) – метод динамического программирования; (к), (л) – метод преобразований линий уровня; (м), (н) – параметрический метод, основанный на линейной комбинации тригонометрических функций; (о), (п) – параметрический метод, основанный на линейной комбинации кубических В-сплайнов.

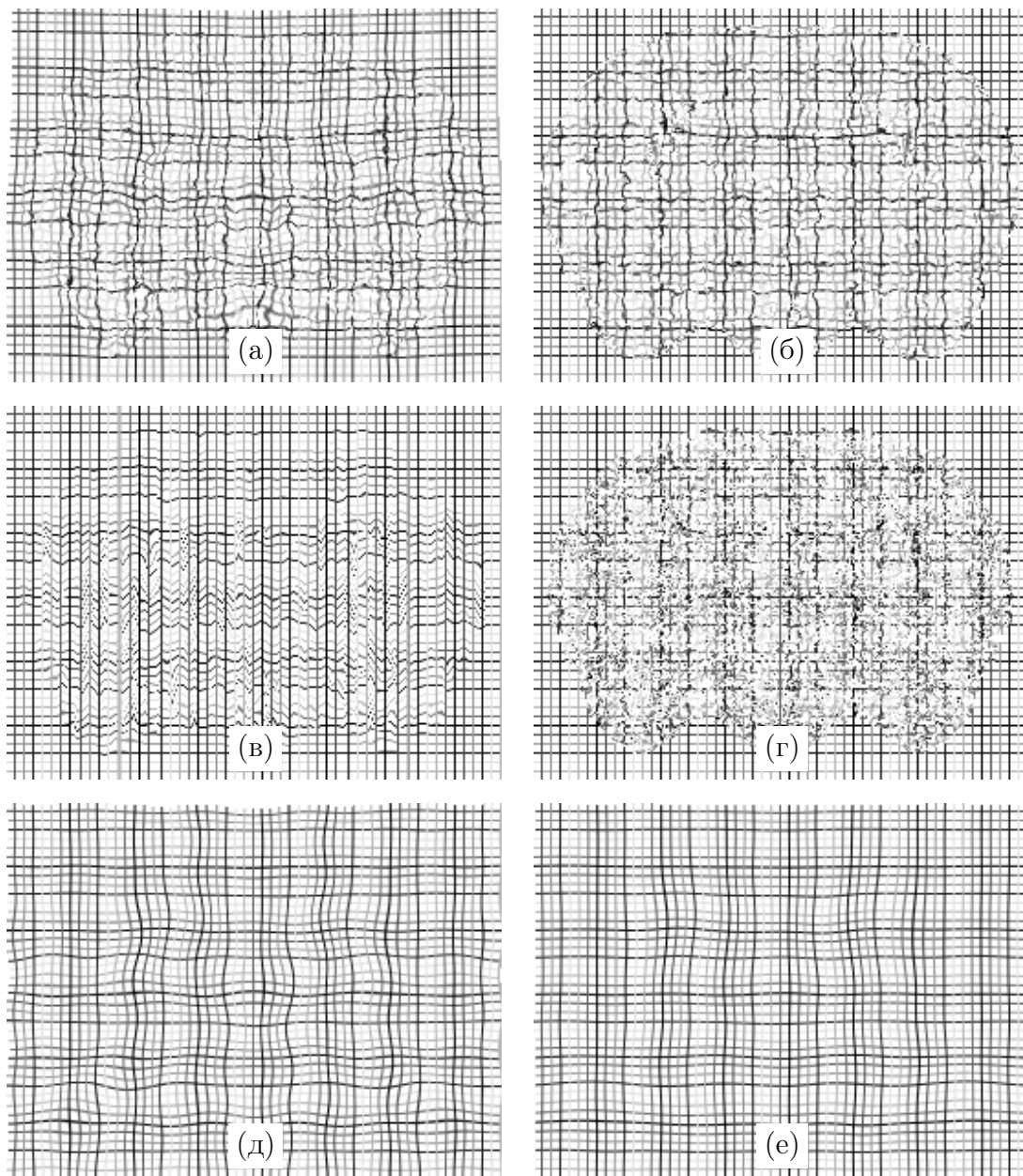


Рис. 8: Деформационные функции, переводящие изображение 7а в изображение 7б. (а) – метод Хорна-Шанка, (б) – метод Лукаса-Канаде; (в) – метод динамического программирования; (г) – метод преобразований линий уровня; (д), (е) – параметрические подходы, основанные на линейных комбинациях тригонометрических функций и кубических В-сплайнов, соответственно.

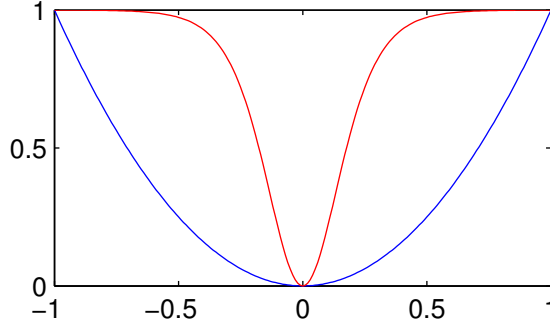


Рис. 9: Стандартная квадратичная и более робастная функции потерь.

Задачи оптимизации в функциональном пространстве являются сложными. Применим следующий стандартный прием для упрощения задачи. Представим деформационную функцию в виде линейной комбинации базисных деформационных функций.

$$g(x, y) = \begin{pmatrix} \sum_{k \in \mathcal{K}} c_k^1 b_k(x, y) \\ \sum_{k \in \mathcal{K}} c_k^2 b_k(x, y) \end{pmatrix},$$

где \mathcal{K} — множество базисных функций, параметры $c_k^1, c_k^2 \in \mathbb{R}$. В качестве базисных функций b_k выбраны разделимые однородные кубические В-сплайны. Кубический В-сплайн представляет собой функцию:

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

Преимуществом В-сплайнов над тригонометрическими функциями является то, что они отличны от нуля на ограниченном носителе.

Таким образом, деформационные функции ищутся в виде:

$$g(x, y) = \begin{pmatrix} \sum_{(k_x, k_y) \in \mathcal{K}} c_{k_x, k_y}^1 \beta_3(x/h_x - k_x) \beta_3(y/h_y - k_y) \\ \sum_{(k_x, k_y) \in \mathcal{K}} c_{k_x, k_y}^2 \beta_3(x/h_x - k_x) \beta_3(y/h_y - k_y) \end{pmatrix}. \quad (10)$$

Центры В-сплайнов⁷ расположены на равномерной решетке $(k_x h_x, k_y h_y)$. Обработка однородных сплайнов, т.е. сплайнов с одинаковым размером носителя, определяемым параметрами h_x и h_y , производится значительно быстрее, чем обработка неоднородных.

⁷Центром В-сплайна $\beta_3(x/h_x - k_x) \beta_3(y/h_y - k_y)$ называется точка $(k_x h_x, k_y h_y)$, в которой функция принимает максимальное значение.

Алгоритм 1 Градиентный спуск с автоматическим подбором шага.

Вход: функция $E : \mathbb{R}^{2|\mathcal{K}|} \rightarrow \mathbb{R}$, начальное приближение c_0 , параметры $\mu_f > 1$, $\varepsilon > 0$.

Выход: локальный оптимум функции E – точка c .

1: $\mu := 1$, $c := c_0$;

2: **повторять**

3: $c^* := c - \mu \cdot \nabla_c E(c)$;

4: **если** $E(c^*) < E(c)$ **то**

5: $c := c^*$;

6: $\mu := \mu \cdot \mu_f$;

7: **иначе**

8: $\mu := \mu / \mu_f$;

9: **пока** $\mu \cdot \|\nabla_c\| < \varepsilon$

Использование разложения по базисным функциям позволяет свести задачу оптимизации в функциональном пространстве (9) к задаче оптимизации по небольшому количеству параметров:

$$E(c) \rightarrow \min_{c \in \mathbb{R}^{2|\mathcal{K}|}} . \quad (11)$$

Итак, требуется решить оптимизационную задачу (11) с функционалом (8) по параметрам c . Для решения таких задач существует большое число методов. В данной работе для решения задачи (11) используется алгоритм градиентного спуска с автоматическим подбором шага (см. алгоритм 1).

2.4 Заполнение пустот между атласными срезами

Атлас мозга позволяет восстановить значения трехмерной модели F только на некотором дискретном множестве точек. В плоскостях атласных изображений дискретные точки с известными значениями интенсивности находятся достаточно близко друг к другу, поэтому значения интенсивности в этих плоскостях можно интерполировать при помощи линейной комбинации значений интенсивностей в узловых точках. Поскольку расстояние между атласными срезами даже после уменьшения разрешения в 2.5 раза больше, чем расстояние между узловыми точками внутри атласных изображений, требуется более совершенная процедура интерполяции.

В данной работе для такой интерполяции используются нелинейные деформации соседних атласных срезов друг в друга. После вычисления всех нелинейных деформаций (например, при помощи метода, описанного в разделе 2.3), пространство между атласными срезами заполняется линейными комбинациями деформированных срезов:

$$F(x, y, z) = (1 - \alpha)f_{1,k-1}^\alpha(x, y) + \alpha f_{2,k}^{1-\alpha}(x, y). \quad (12)$$

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.

Предложенный метод «заполнения пустот», практически устраняет размытие границ, поскольку при деформациях структуры хорошо соотносятся. Гладкость модели также существенно повышается.

2.5 Оценка качества построенной трехмерной модели

Рис. 10 показывает влияние каждого из шагов описанного алгоритма построения трехмерной модели мозга. Для этого отображается один и тот же сагиттальный срез (срез в плоскости, перпендикулярной плоскости атласа) в трех разных трехмерных моделях мозга: стандартная модель (интенсивность в каждой точке трехмерного пространства определяется как линейная комбинация интенсивностей в ближайших трехмерных точках) — изображения 10а-в; модель построенная по предложенному алгоритму без этапа нелинейного выравнивания срезов друг относительно друга — изображения 10г-е; модель, построенная полностью в соответствии с предложенным алгоритмом — изображения 10ж-и. Для оценки качества предложенных моделей приводятся соответствующие срезы проекта AGEA [2] (изображения 10к-л), а также срезы из сагиттального алленовского атласа мозга (изображения 10м-о). Для сравнения различных трехмерных моделей рис. 10 содержит увеличенный фрагмент гиппокаппа, структуры мозга, представляющей большой интерес для биологов. Качество трехмерной модели во многом определяется качеством трехмерной реконструкции

именно гиппокампа. Второй столбец рис. 10 содержит гистологические изображения зоны гиппокампа; третий столбец рис. 10 содержит анатомические изображения той же самой структуры. Из рис. 10 видно, что на виртуальных срезах стандартной трехмерной модели мозга границы мозга неровные, границы анатомических структур разрывные и неровные. На виртуальных срезах второй трехмерной модели границы мозга существенно более ровные, а границы внутренних структур более ровные, но в то же время более разрывные. На виртуальных срезах третьей трехмерной модели границы мозга и внутренних структур наиболее ровные и наименее разрывные.

Трехмерная модель проекта AGEA построена по срезам того же мозга, что и алленовский атлас. Для ее построения использовался полный набор гистологических изображений. Для метода, предложенного в данной работе, достаточно 20% срезов из полного набора, находящимся в открытом доступе. Полного набора срезов в открытом доступе нет. Отметим, что проект AGEA не содержит анатомической разметки гистологических срезов.

Сагиттальный алленовский атлас мозга содержит 21 сагиттальный срез мозга, включающих в себя как анатомию, так и гистологию. В данной работе изображения из сагиттального атласа мозга приведены для иллюстрации того, что виртуальные срезы построенной трехмерной модели, в целом, отражают настоящую трехмерную структуру мозга. Стоит отметить, что один мозг мыши можно порезать лишь одним способом, поэтому получить и коронарные, и сагиттальные настоящие срезы с одной и той же особи не представляется возможным.

Построенная трехмерная модель мозга позволяет строить как гистологические, так и анатомические синтетические сечения трехмерной модели мозга в любой плоскости. На рис. 11 приведены примеры различных различных синтетических сечений. Также на рис. 11 представлены изображения гистологической структуры срезов с наложенной анатомической разметкой. Они позволяют лучше оценить качество построенной трехмерной модели.

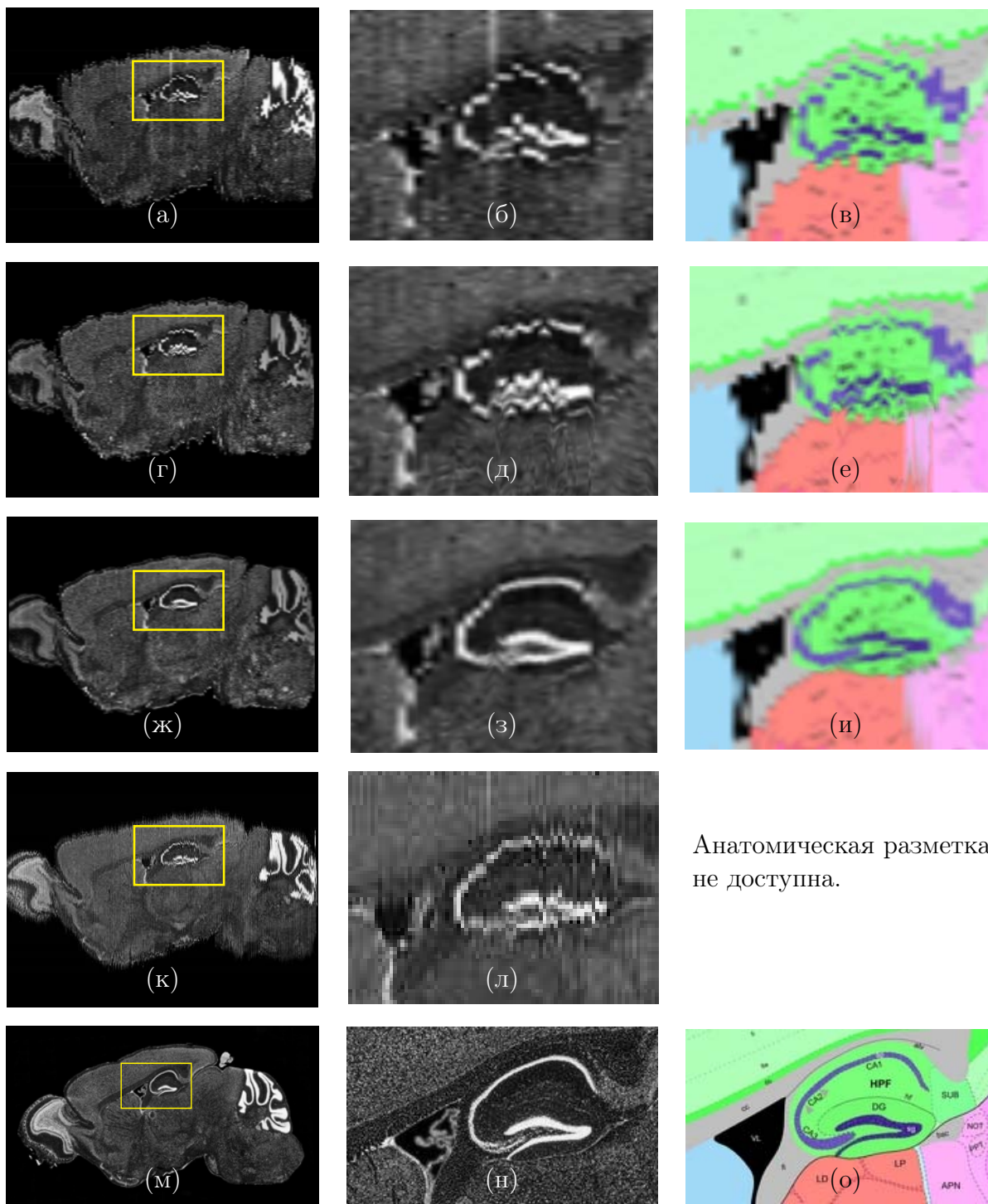


Рис. 10: Сравнение различных трехмерных моделей мозга, построенных по алленовскому атласу мозга. (а)-(в) – стандартная трехмерная модель; (г)-(е) – трехмерная модель, построенная при помощи описанных процедур предобработки, линейного выравнивания и нелинейных деформаций; (ж)-(и) – трехмерная модель мозга, построенная при помощи описанного в данной работе алгоритма (предобработка срезов, линейное и нелинейное выравнивание, нелинейные деформации); (к), (л) – проект AGEA, не содержащий анатомических срезов; (м)-(о) – настоящие срезы из сагиттальное алленовского атласа (мозг другой мыши).

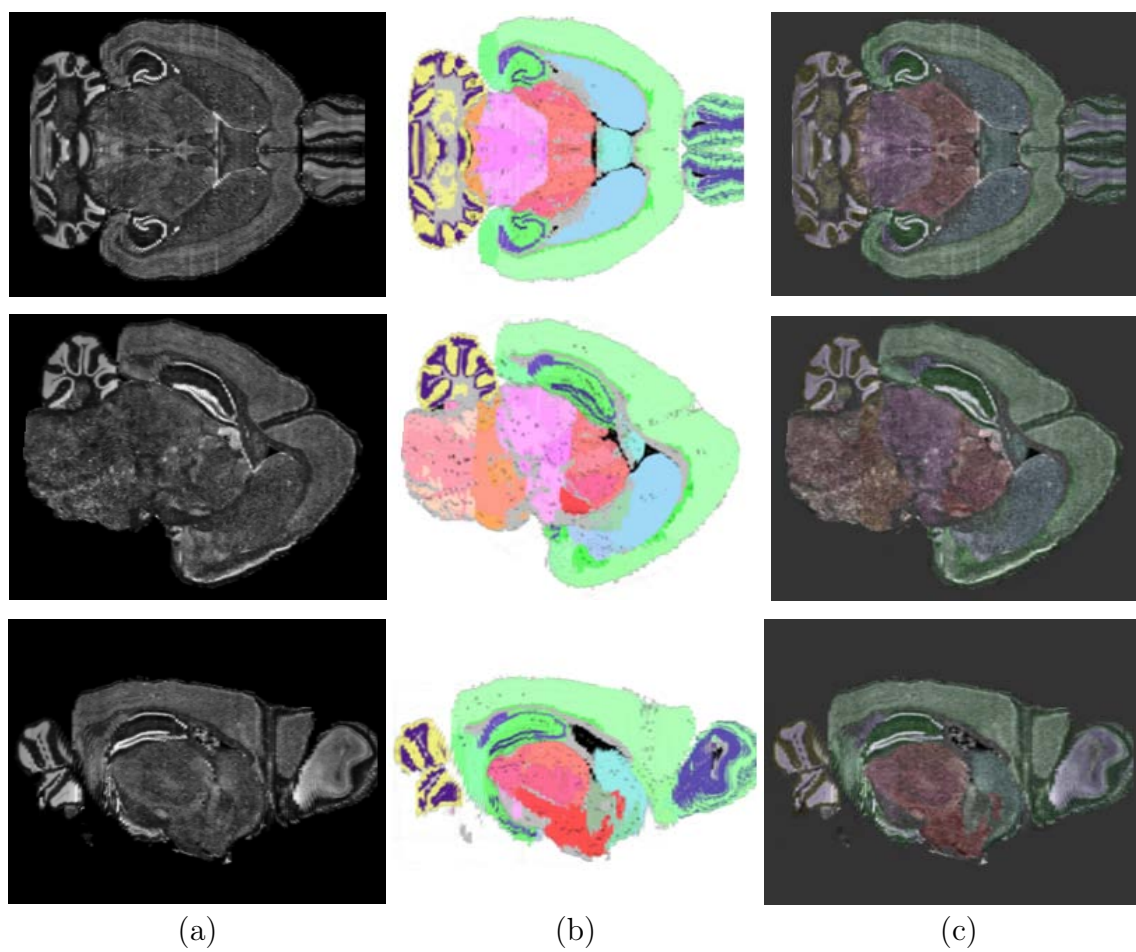


Рис. 11: Примеры различных синтетических сечений трехмерной модели, полученной описанным методом. (а) — гистологические срезы, (б) — анатомические срезы, (в) — совмещенное изображение гистологического и анатомического срезов.

3 Вписывание экспериментальных срезов в трехмерную модель мозга

Вписывание экспериментального среза в трехмерную модель мозга представляет собой задачу регистрации двумерного изображения в трехмерный объем. Существующие автоматические методы либо действуют лишь в рамках преобразований движения [22], либо работают очень ненадежно [15]. В следствие этого была выбрана полуавтоматическая стратегия вписывания экспериментальных срезов в трехмерную модель мозга, состоящая из следующих пунктов:

1. Полуавтоматический поиск виртуального среза трехмерной модели, наиболее похожего на экспериментальный срез.
2. Приведение экспериментального среза к виду, наиболее похожему на выбранный виртуальный срез трехмерной модели.
3. Автоматическое построение нелинейной деформации найденного виртуального среза в экспериментальный срез.
4. Уточнение найденной деформации при помощи расстановки экспертом ключевых точек.

3.1 Поиск начального приближения

Задачу поиска виртуального среза трехмерной модели, наиболее похожего на экспериментальный, нельзя свести к задаче поиска подходящего атласного изображения, поскольку плоскость сечения, в которой получен атлас мозга, вообще говоря, существенно не параллельна плоскости сечения экспериментальных срезов. Для осуществления полуавтоматического поиска виртуального среза трехмерной модели, наиболее похожего на экспериментальный, реализована система BrainTravel. Система позволяет строить сечение трехмерной модели мозга любой плоскостью. BrainTravel отображает как гистологические, так и анатомические синтетические срезы. В системе присутствует возможность комбинированного просмотра клеточной структуры и анатомических структур, средства трехмерной навигации, а также возможности импорта и экспорта данных. На рис. 13 представлен внешний вид программы BrainTravel.

3.2 Предобработка экспериментальных срезов

Предобработка экспериментального среза заключается в приведении его к виду, наиболее похожему на виртуальный срез трехмерной модели, найденный на предыдущем этапе. В данной работе процедура предобработки экспериментальных срезов осуществляется в два этапа:

1. Выделение мозга на изображении.
2. Выравнивание яркости экспериментального среза и приведение его гистограммы к гистограмме виртуального среза трехмерной модели мозга.

Качество экспериментальных срезов мозга обычно существенно ниже, чем качество атласных срезов. Эта особенность делает невозможным применение простого метода сегментации, описанного в разделе 2.1 (пороговое отсечение и последующие морфологические операции). В данной работе для решения задачи выделения мозга на изображении используется алгоритм минимизации энергии при помощи разрезов графов. Задача сегментации изображений на два класса может быть сведена к задаче минимизации энергии следующего вида [18, 7, 16, 32]:

$$E(x) = \sum_{p \in \mathcal{P}} \varphi_p(x_p) + \sum_{(p,q) \in \mathcal{E}} \psi_{pq}(x_p, x_q), \quad x_p \in \{0, 1\}, p \in \mathcal{P}. \quad (13)$$

Здесь \mathcal{P} – множество пикселей изображения, \mathcal{E} – система соседства пикселей, введенная на изображении⁸. Для каждого пикселя p вводится бинарная переменная x_p . Значение 0 соответствует тому, что пиксель принадлежит фону, 1 – мозгу. Функции φ_p и ψ_{pq} называются унарными и бинарными потенциалами, соответственно. Унарные потенциалы показывают насколько сильно пиксели похожи на объект или на фон по своему цвету:

$$\varphi_p(x_p) = \begin{cases} -\log P^{Obj}(I_p), & x_p = 1, \\ -\log P^{Bkg}(I_p), & x_p = 0, \end{cases}$$

где I_p – интенсивность p -го пикселя изображения. В качестве бинарных потенциалов использована обобщенная модель Поттса, показывающая, что соседние пиксели скорее всего принадлежат одному классу:

$$\psi_{pq} = c_1 [x_p \neq x_q] e^{-\frac{(I_p - I_q)^2}{c_2}}. \quad (14)$$

⁸В данной работе используется стандартная 4-х связная система соседства пикселей.

Здесь c_1 и c_2 – параметры. Штраф за несовпадение соседних пикселей (14) тем меньше, чем больше разность интенсивностей соответствующих пикселей. Тем самым поощряется проведение границы там, где изображение наиболее контрастно. Отметим, что потенциалы ψ_{pq} , выбранные таким образом являются *субмодулярными (регулярными)*:

$$\psi_{pq}(0, 0) + \psi_{pq}(1, 1) \leq \psi_{pq}(0, 1) + \psi_{pq}(1, 0).$$

Минимум субмодулярного функционала вида (13) может быть найден за полиномиальное время путем сведения к задаче построения минимального разреза в графе [23]. В данной работе в качестве алгоритма разреза графов использован алгоритм Бойкова-Колмогорова [9], основанный на классическом алгоритме Форда-Фалкерсона [12, 10].

Для улучшения качества сегментации используется дополнительное предположение о том, что мозг расположен в центре изображения. Для этого используются так называемые *семена* объекта и фона [8, 7]. Семенами называются пиксели, заведомо отнесенные к мозгу или к фону. Учет этой информации в энергии осуществляется при помощи специального выбора унарных потенциалов для пикселей-семян. Для семян фона $\varphi_p(0) = 0$, $\varphi_p(1) = \infty$; для семян объекта $\varphi_p(1) = 0$, $\varphi_p(0) = \infty$.

Пример работы алгоритма сегментации экспериментального среза изображен на рис. 12.

После сегментации мозга от фона проводится выравнивание яркости при помощи метода, описанного в разделе 2.1.

3.3 Построение деформационной функции

Вторым этапом вписывания экспериментального среза в трехмерную модель мозга, является построение нелинейной деформации синтетического среза модели, найденного на первом этапе, в экспериментальный срез. Сделать это можно, например, при помощи алгоритма 1, описанного в разделе 2.3.

После того, как найдена деформационная функция, применение ее к анатомическому срезу, соответствующему гистологическому срезу трехмерной модели, позволяет получить анатомическую разметку экспериментального среза. После этого

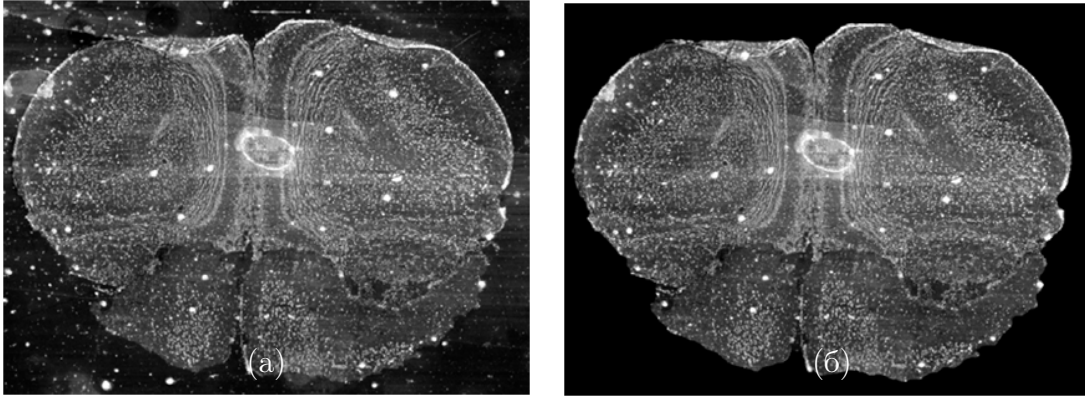


Рис. 12: Пример работы алгоритма сегментации изображений, основанного на разрезах графов. (а) – экспериментальный срез, окрашенный по методу Ниссля. (б) – сегментированный экспериментальный срез.

разметку можно использовать для биологических исследований, например, для статистического анализа экспрессии генов.

3.4 Полуавтоматическая корректировка деформационной функции

Создание атласа мозга является сложной процедурой, требующей высокой квалификации и больших ресурсов. Получение же нескольких срезов, окрашенных по методу Ниссля доступно существенно большему кругу исследовательских групп. Из-за этого экспериментальные и атласные срезы получают обычно разными группами исследователей по отличающимся технологиям. Даже небольших различий в настройках оборудования достаточно для образования существенных отличий в окраске срезов. Это усложняет робастный автоматический поиск нелинейных деформаций атласных срезов (как настоящих, так и синтетических) в экспериментальные срезы. По этой причине необходимы полуавтоматические средства корректировки деформаций, позволяющие пользователю достигать приемлемого результата в существенно большем количестве случаев.

В рамках данной работы был разработан полуавтоматический метод корректировки нелинейных деформаций, основанный на расстановке ключевых точек. Пусть пользователем заданы два набора ключевых точек $\{(x_k^1, y_k^1)\}_{k=1}^K$ и $\{(x_k^2, y_k^2)\}_{k=1}^K$. Рас-

смотрим следующий функционал качества:

$$E = \sum_{(i,j) \in I} (f_1^c(g(i,j)) - f_2(i,j))^2 + \lambda \sum_{k=1}^K d((x_k^1, y_k^1), g(x_k^2, y_k^2)), \quad (15)$$

где $d((x^1, y^1), (x^2, y^2))$ — евклидово расстояние между точками (x^1, y^1) и (x^2, y^2) . λ — структурный параметр алгоритма.

Функционал (15) можно оптимизировать точно таким же способом, как и функционал (8), не зависящий от ключевых точек. Представляя деформационные функции в виде линейных комбинаций базисных функций, сводим задачу оптимизации функционала (15) к оптимизационной задаче в конечномерном пространстве, которую можно решить при помощи метода градиентного спуска (алгоритм 1). Рис. 14 представляет программу, осуществляющую вписывание экспериментального среза в виртуальный с использованием интерфейса ключевых точек.

3.5 Интермодальное вписывание

Метод Ниссля является далеко не единственным осмысленным способом окрасить срезы мозга. Существует большое количество и других популярных методов, например, метод ISH, позволяющий выявлять экспрессию определенных генов. Соответственно, появляется задача интермодального вписывания⁹, а именно вписывания данных, окрашенных одним способом, в трехмерную модель, построенную по срезам, окрашенным другим способом.

Интерфейс ключевых точек позволяет проводить вписывание в трехмерную модель экспериментальных срезов, окрашенных и другими методами. Рассмотрим следующий функционал:

$$E = \sum_{k=1}^K d((x_k^1, y_k^1), g(x_k^2, y_k^2)). \quad (16)$$

Этот функционал не зависит от изображений, а зависит только от ключевых точек, расставленных пользователем. Заметим, что его можно оптимизировать аналогично функционалам (8) и (15) при помощи алгоритма 1, описанного в разделе 2.3.

⁹Интермодальное вписывание — это вписывание между различными моделями; интрамодальное вписывание означает вписывание в рамках одной модели.

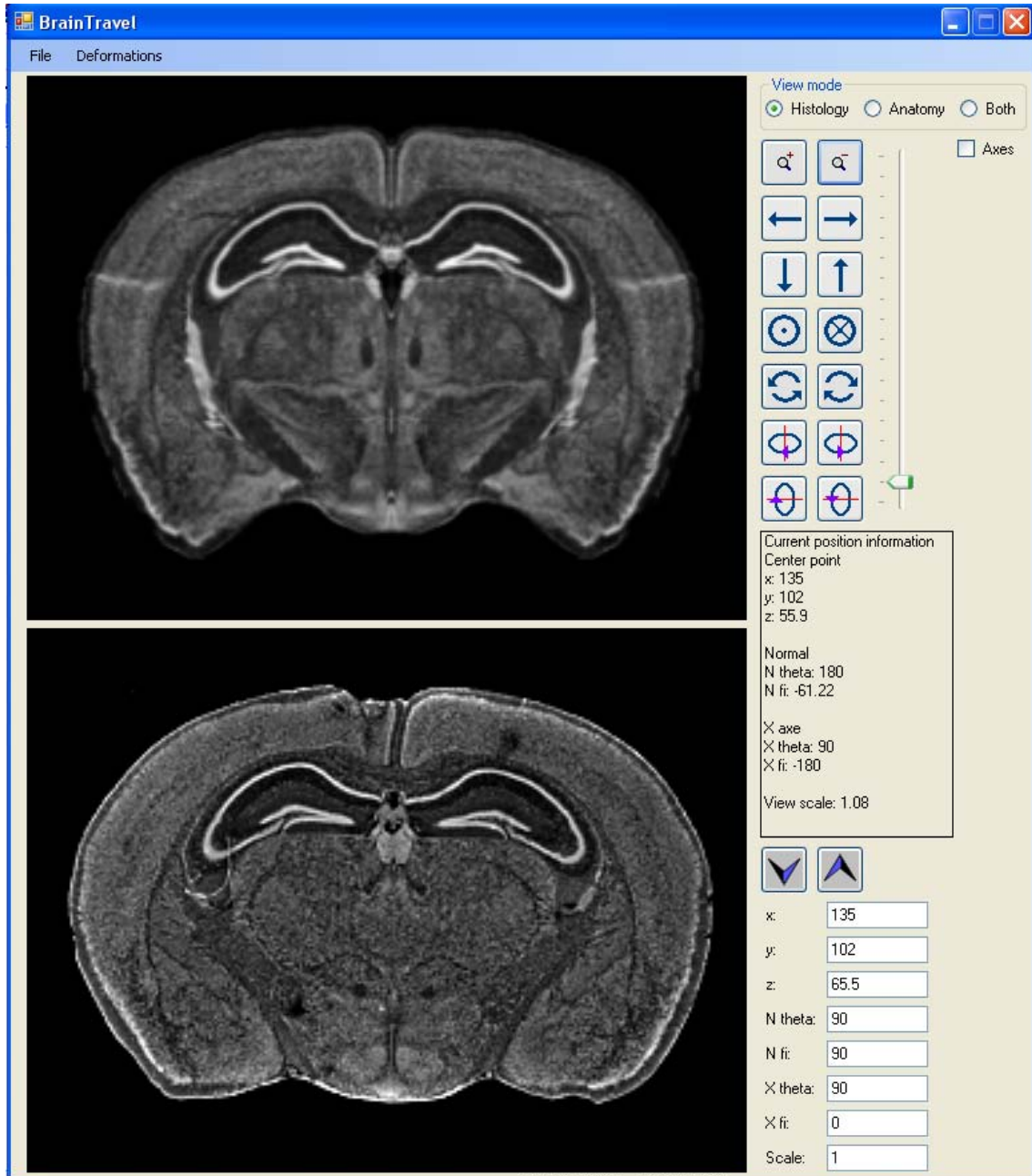


Рис. 13: Программа BrainTravel для поиска виртуального среза трехмерной модели, наиболее похожего на экспериментальный срез.

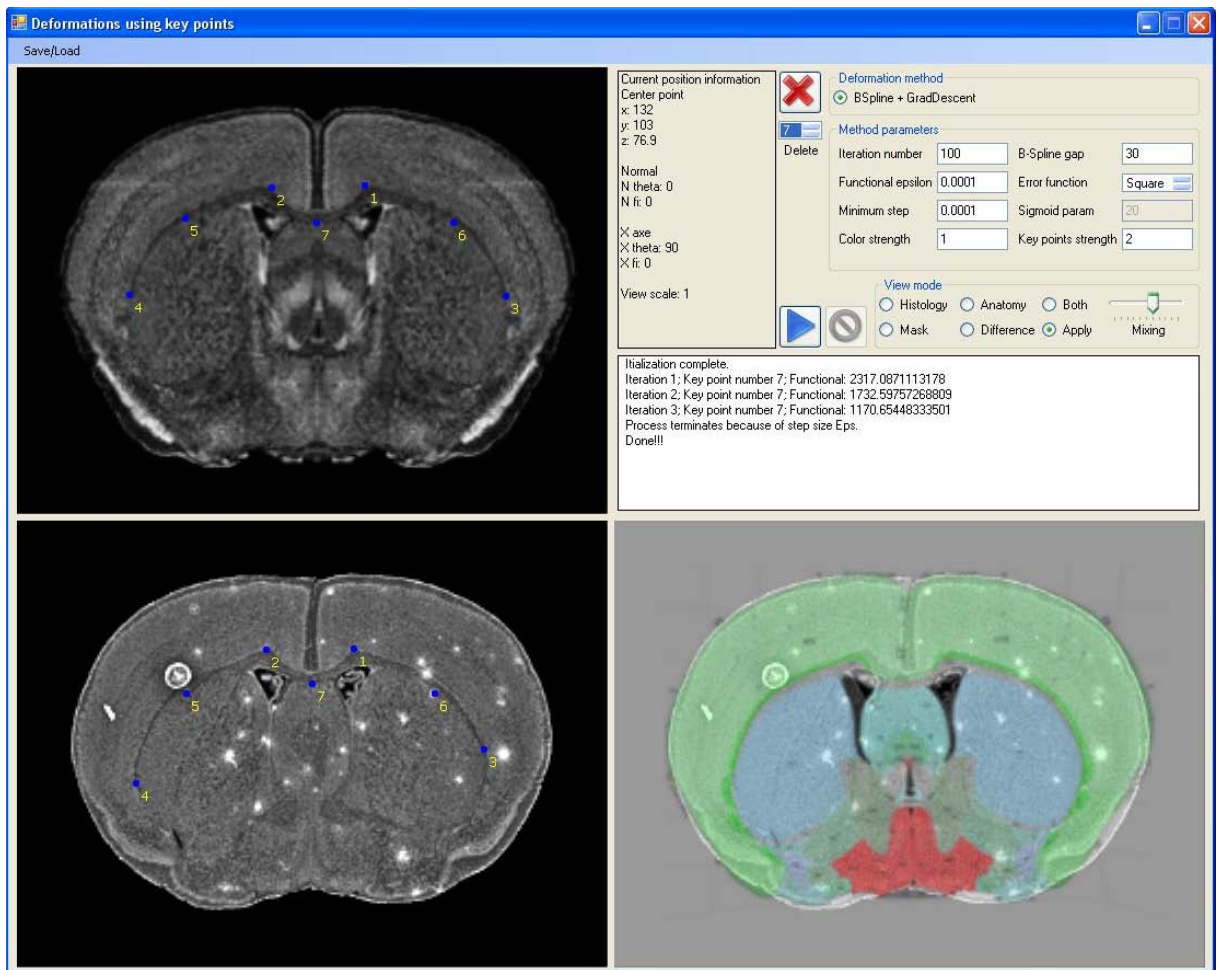


Рис. 14: Точное вписывание экспериментального среза в виртуальный срез трехмерной модели с использованием интерфейса ключевых точек.

4 Заключение

Основные результаты работы:

- Разработан подход к построению трехмерной модели мозга на основе набора атласных изображений.
- Разработаны подходы к интер- и интрамодальному вписыванию экспериментальных данных в построенную трехмерную модель мозга.
- Разработана и реализована полуавтоматическая система вписывания экспериментальных срезов в построенную трехмерную модель мозга.

Система, разработанная и реализованная в данной работе, позволит биологам решать ряд практически важных задач, возникающих при исследовании мозга: вписывание гистологических экспериментальных срезов (интрамодальное вписывание) и срезов с экспрессией (интермодальное вписывание) в трехмерную модель мозга, построенную на основе алленовского атласа мозга, нанесение анатомической разметки на экспериментальные срезы. Решение этих задач позволит проводить качественный статистический анализ экспрессии генов с учетом информации об анатомических структурах мозга.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (проекты 08-01-00405-а и 09-04-12215-офи_м).

Список литературы

- [1] *Осокин А. А., Ветров Д. П., Кропотов Д. А.* Построение трехмерной модели мозга мыши по набору двумерных изображений из Алленовского Атласа // Труды 14-ой Всероссийской конференции «Математические методы распознавания образов». — Москва: Макс Пресс, 2009. — С. 582–585.
- [2] *Allen Institute for Brain Science.* AGEA project [internet]. — 2008. — Seattle (WA), <http://mouse.brain-map.org/agea/>.
- [3] *Allen Institute for Brain Science.* Allen Brain Atlas. — 2008. — Seattle (WA), <http://www.brain-map.org>.

- [4] *Bajcsy R., Kovačič S.* Multiresolution elastic matching // *Comput. Vision Graph. Image Process.* — 1989. — Vol. 46, no. 1. — Pp. 1–21.
- [5] *Barron J. L., Fleet D. J., Beauchemin S.* Performance of optical flow techniques // *International Journal of Computer Vision (IJCV)*. — 1994. — Vol. 12, no. 1. — Pp. 43–77.
- [6] *Bolyne J., Lee E. F., Toga A. W.* Digital atlases as a framework for data sharing // *Frontiers in neuroscience.* — 2008. — Vol. 2. — Pp. 100–106.
- [7] *Boykov Y., Funka-Lea G.* Graph Cuts and Efficient N-D Image Segmentation // *International Journal of Computer Vision.* — 2006. — Vol. 70, no. 2. — Pp. 109–131.
- [8] *Boykov Y., Jolly M.-P.* Interactive Graph Cuts for Optimal Boundary and Region Segmentation of Objects in N-D Images // *IEEE International Conference on Computer Vision.* — Vol. 1. — Vancouver, Canada: 2001. — Pp. 105–112.
- [9] *Boykov Y., Kolmogorov V.* An Experimental Comparison of Min-Cut/Max-Flow Algorithms for Energy Minimization in Vision // *IEEE Transactions on Pattern Analysis and Machine Intelligence.* — 2004. — Vol. 26, no. 9. — Pp. 1124–1137.
- [10] *Cormen T. H., Leiserson C. E., Rivest R. L., Stein C.* Introduction to Algorithms. — Second edition. — The MIT Press and McGraw-Hill, 2001.
- [11] *Fleet D. J., Weiss Y.* Optical flow estimation // *The Handbook of Mathematical Models in Computer Vision* / Ed. by N. Paragios, Y. Chen, O. Faugeras. — Springer, 2005.
- [12] *Ford L., Fulkerson D.* Flows in Networks. — Princeton University Press, 1962.
- [13] *Friston K. J., Ashburner J. T. et al.* Statistical Parametric Mapping: The Analysis of Functional Brain Images. — Academic Press, 2006.
- [14] *Friston K. J. et al.* Statistical parametric mapping v.8. — 2009. — <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/>.

- [15] *Gefen S., Kiryati N., Nissanov J.* Atlas-based indexing of brain sections via 2-D to 3-D image registration // *IEEE Transactions on Biomedical Engineering.* — 2008. — Vol. 55, no. 1. — Pp. 147–156.
- [16] *Geman S., Geman D.* Stochastic relaxation, Gibbs distributions, and the Bayesian restoration of images // *IEEE Transactions on Pattern Analysis and Machine Intelligence.* — 1984. — Vol. 6. — Pp. 721–741.
- [17] *Glocker B., Komodakis N., Paragios N., Tziritas G., Navab N.* Inter and intra-modal deformable registration: Continuous deformations meet efficient optimal linear programming // *International Conference on Information Processing in Medical Imaging (IPMI).* — 2007.
- [18] *Greig D., Porteous B., Seheult A.* Exact maximum a posteriori estimation for binary images // *Journal of the Royal Statistical Society. Series B (Methodological).* — 1989. — Vol. 51, no. 2. — Pp. 271–279.
- [19] *Holden M.* A review of geometric transformations for nonrigid body registration // *IEEE Transactions on Medical Imaging.* — 2008. — Vol. 27, no. 1. — Pp. 111–128.
- [20] *Horn B. K. P., Schunck B. G.* Determining optical flow // *Artificial Intelligence.* — 1981. — Vol. 17. — Pp. 185–203.
- [21] *Ju T., Warren J., Carson J. et al.* 3D volume reconstruction of a mouse brain from histological sections using warp filtering // *Journal of Neuroscience Methods.* — 2006. — Vol. 156, no. 1–2. — Pp. 84–100.
- [22] *Kim B., Boes J. L., Bland P. H., Chenevert T. L., Meyer C. R.* Motion correction in fMRI via registration of individual slices into an anatomical volume // *Magnetic Resonance in Medicine.* — 1999. — Vol. 41, no. 5. — Pp. 964–972.
- [23] *Kolmogorov V., Zabih R.* What Energy Functions Can Be Optimized via Graph Cuts? // *IEEE Transactions on Pattern Analysis and Machine Intelligence.* — 2004. — Vol. 26, no. 2. — Pp. 147–159.

- [24] *Kybic J., Thevenaz P., Nirkko A., Unser M.* Unwarping of unidirectionally distorted EPI images // *IEEE Transactions on Medical Imaging.* — 2000. — Vol. 19, no. 2. — Pp. 80–93.
- [25] *Kybic J., Unser M.* Fast parametric elastic image registration // *IEEE Transactions on Image Processing.* — 2003. — Vol. 12, no. 11. — Pp. 1427–1442.
- [26] *Lein E. S., Hawrylycz M. J., Ao N., Ayres M., Bensinger A. et al.* Genome-wide atlas of gene expression in the adult mouse brain // *Nature.* — 2007. — Vol. 445, no. 7124. — Pp. 168–176.
- [27] *Lucas B. D., Kanade T.* An iterative image registration technique with an application to stereo vision // *Proceedings of Imaging understanding workshop.* — 1981. — Pp. 121–130.
- [28] *Moulin P., Krishnamurthy R.* Multiscale modeling and estimation of motion fields for video coding // *IEEE Transactions on Image Processing.* — 1997. — Vol. 6. — Pp. 1606–1620.
- [29] *Musse O., Heitz F., Armspach J.-P.* Topology preserving deformable image matching using constrained hierarchical parametric models // *IEEE Transactions on Image Processing.* — 2001. — Vol. 10, no. 7. — Pp. 1081–1093.
- [30] *Myronenko A., Song X.* Image registration by minimization of residual complexity // *IEEE Computer Vision and Pattern Recognition, (CVPR).* — 2009. — Pp. 49–56.
- [31] *Ng L., Pathak S. D., Kuan C., Lau C. et al.* Neuroinformatics for genome-wide 3d gene expression mapping in the mouse brain // *IEEE Transactions on Computational Biology and Bioinformatics.* — 2007. — Vol. 4, no. 3. — Pp. 382–393.
- [32] *Osokin A., Belotserkovky A., Vetrov D., Kropotov D., Zhuravlev Y.* Mouse Brain Slice Segmentation for Analysis of Physiological Activity // *Proc. of 10th International Conference on Pattern Recognition and Image Processing 2009 / Publ. center of BSU.* — Minsk: 2009. — Pp. 348–353.
- [33] *Osokin A., Lebedev A., Vetrov D., Galatenko V., Kropotov D., Nedzved A. et al.* Adaptation of Mouse Brain Gene Expression Data for further Statistical Parametrical

Mapping Analysis // Proc. of 19th International Conference on Computer Graphics and Vision. — MAKS Press, 2009. — Pp. 42–48.

- [34] *Osokin A., Vetrov D., Kropotov D.* 3D Reconstruction of Mouse Brain from a Sequence of 2D Brain Slices in Application to Allen Brain Atlas // Proc. of 6th International Conference on Computational Intelligence Methods for Bioinformatics and Biostatistics / Ed. by F. Masulli, L. Peterson, R. Tagliaferri; DMI Univ. Salerno. — Vol. 3 of *DMI Proceedings Series*. — Italy: 2009.
- [35] *Osokin A., Vetrov D., Kropotov D.* 3D Reconstruction of Mouse Brain from Allen Brain Atlas // Proc. of 10th International Conference on Pattern Recognition and Image Processing 2009 / Publ. center of BSU. — Minsk: 2009. — Pp. 219–223.
- [36] *Rahman Z., Jobson D. J., Woodell G. A.* Multi-scale retinex for color image enhancement // Proceedings of International Conference on Image Processing. — Vol. 3. — 1996. — Pp. 1003–1006.
- [37] *Rohlfing T., Maurer Jr. C. R., Bluemke D. A., Jacobs M. A.* Volume-preserving nonrigid registration of mr breast images using free-form deformation with an incompressibility constraint // *IEEE Transactions on Medical Imaging*. — 2003. — Vol. 22. — Pp. 730–741.
- [38] *Rueckert D., Sonoda L. I., Hayes C., Hill D. L. G., Leach M. O., Hawkes D. J.* Nonrigid registration using free-form deformations: Application to breast MR images // *IEEE Transaction on Medical Imaging*. — 1999. — Vol. 18, no. 8.
- [39] *Savitzky A., Golay M. J. E.* Smoothing and differentiation of data by simplified least squares procedures // *Analytical Chemistry*. — 1964. — Vol. 36, no. 8. — Pp. 1627–1639.
- [40] *Schnabel J. A., Rueckert D., M. Q. et al.* A generic framework for non-rigid registration based on non-uniform multi-level free-form deformations // *Fourth Int. Conf. on Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention (MICCAI)*. — 2001. — Pp. 573–581.

- [41] *Tang T., Chung A.* Non-rigid image registration using graph-cuts // *Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention.* — 2007. — Vol. 4791. — Pp. 916–924.
- [42] *Vemuri B. C., Ye J., Chen Y., Leonard C. M.* Image registration via level-set motion: applications to atlas-based segmentation // *Medical Image Analysis.* — 2003. — Vol. 7, no. 1. — Pp. 1–20.
- [43] *Wu Y., Kanade T., Li C., Cohn J.* Image registration using waveletbased motion model // *International Journal of Computer Vision (IJCV).* — 2000. — Vol. 38. — Pp. 129—152.