

MULTIMODALE REGISTRIERUNG - ALGORITHMEN UND APPLIKATIONEN

Frithjof Kruggel

Max-Planck-Institut für neuropsychologische Forschung
Inselstraße 22-26, 04103 Leipzig
E-mail: kruggel@cns.mpg.de

ZUSAMMENFASSUNG

Vor einer vergleichenden Auswertung müssen Datensätze aus Zeitreihenaufnahmen bzw. von unterschiedlichen Untersuchungstechniken in ein gemeinsames räumliches Referenzsystem transferiert werden. Für diesen Prozeß einer Registrierung stehen heute verschiedene Algorithmen zur Verfügung. Neben einem kritischen Vergleich typischer Verfahren soll ihre Bedeutung anhand von Anwendungen aus der Klinik und Forschung verdeutlicht werden.

1. EINLEITUNG

Zur Untersuchung der Hirnstruktur und Hirnfunktion stehen heute vor allem folgende technischen Meßverfahren zur Verfügung: (i) die Magnetresonanztomographie (MRT) zur anatomischen Darstellung des Gehirns, (ii) die funktionelle MRT zur Abbildung stimulationsbedingter Hirngefäßreaktionen, (iii) die Positronen-Emissionstomographie (PET) und die Single-Photon-Emissions-Tomographie (SPECT) zur Messung neurochemischer Aktivierung. Diese Modalitäten liefern weitgehend komplementäre Informationen. Sie besitzen jedoch auch methodeninhärente Probleme, die eine Datenfusion wünschenswert machen. Daher ist es vorteilhaft, Experimentserien in mehreren Untersuchungstechniken durchzuführen, um letztlich ein umfassenderes Funktionsbild neurokognitiver Verarbeitungssysteme entwerfen zu können [1].

Im klinischen Rahmen spielen Zeitreihenuntersuchungen eine Rolle, um den Verlauf von Erkrankungen und Therapien beurteilen zu können. Auch hier werden funktionelle Untersuchungen benutzt, um dynamische Eigenschaften eines Gewebes (z.B. den Metabolismus) in bezug zu statischen Eigenschaften (der individuellen Anatomie) zu setzen.

Will man Datensätze aus verschiedenen Untersuchungen (und Zeitpunkten) miteinander verknüpfen, so müssen sie zunächst in ein gemeinsames Koordinatensystem transferiert werden. Dieser Prozeß einer Datenanpassung durch räumliche Transformation wird Registrierung genannt [2]. Die Auswahl

eines geeigneten Registrationsverfahrens wird wesentlich durch die klinische Problemstellung beeinflusst. Eine Klassifikation der Verfahren läßt sich nach folgenden Überlegungen treffen:

Handelt es sich um dasselbe Untersuchungsobjekt?

Beispiele: eine inter-personelle Registrierung ist im Rahmen einer Gruppenstudie notwendig; eine intra-personelle Registrierung bei der Zeitreihenuntersuchung eines Patienten.

Stammen die Datensätze aus derselben Datenquelle?

Beispiele: in einer intra-modalen Registrierung wird ein SPECT-Datensatz vor und nach Stimulation verglichen; bei einer inter-modalen Registrierung werden diese Datensätze auf eine MR-Untersuchung referenziert.

Kann mit hinreichender Genauigkeit eine Rigidität des Untersuchungsobjektes angenommen werden?

Beispiele: Bei einem Vergleich von Untersuchungen des Kopfes kann in erster Näherung von einer Rigidität des Objektes ausgegangen werden, so daß eine lineare räumliche Transformation angesetzt werden kann. Dies gilt nicht für Untersuchungen z.B. des Herzens oder abdomineller Organe. Im allgemeinen ist die Annahme einer Rigidität erfüllt, wenn die räumliche Auflösung eines der involvierten Meßverfahren schlechter ist als die maximale Abweichung durch eine nicht-lineare Bewegung des Objektes.

Der häufigste und algorithmisch am besten abgedeckte Fall betrifft eine rigide, intrapersonelle, multimodale Registrierung. Hierunter fallen beispielsweise alle Untersuchungen des Gehirns, die an derselben Person vorgenommen wurden. Eine Reihe zugehöriger Verfahren wurde in den letzten zehn Jahren entwickelt und fand Eingang in die klinische Praxis. Eine tiefere Diskussion dieser Verfahrensklasse ist Aufgabe dieses Artikels.

Intrapersonelle, nicht-rigide Registrierungen (z.B. bei Zeitreihenaufnahmen des Herzens) sind für eine Reihe medizinische Fragestellungen notwendig. Die zugehörigen Verfahren befinden sich noch in der Validierung. Je größer die Abweichungen von der Linearität der räumlichen Transformation sind, umso

mehr stellt sich die Frage nach der Validität des Ergebnisses einer Anpassungsrechnung. Strenggenommen gilt die Annahme einer Rigidität auch für das Gehirn bei MRT-MRT-Registrierungen nicht: Anpassungsfehler bis 5mm treten im Bereich des basalen Temporallappen, am Hirnstamm und Kleinhirn auf und lassen sich gut durch nicht-lineare Bewegungen dieser Strukturen bei Inklination des Kopfes erklären. Auch nach Öffnung der Schädeldecke im Rahmen einer Hirnoperation kommt es durch den Liquorabfluß zu einer Veränderung der Statik des Gehirns und somit zu nicht-linearen Verschiebungen. Dieser Effekt ist algorithmisch bislang noch nicht hinreichend nachvollziehbar. Ein intraoperatives Mapping von MR-Daten zur Unterstützung von Hirnoperationen hat daher in der Neurochirurgie noch keine weitreichende Akzeptanz gefunden.

Die Frage nach der Validität einer Anpassung stellt sich in noch stärkerem Maße bei einer interpersonellen Registrierung. Für Untersuchungen des Gehirns lehnen wir aus theoretischen Überlegungen interpersonelle Registrierungen ab. Aufgrund der Variabilität der kortikalen Strukturen führen solche Vergleiche eher zu einer Verwischung von Ergebnissen als zu einer Klärung von Struktur-Funktionsbeziehungen [1].

Ziel dieses Artikels ist es, für Routineaufgaben taugliche Verfahren zur Registration zu charakterisieren und ihre Anwendung anhand von Beispielen zu illustrieren. Hierbei soll auch verdeutlicht werden, inwieweit die Registrierung mit anderen Bildverarbeitungsschritten zusammenwirkt, um ein klinisch verwertbares Ergebnis zu erzielen.

2. ALGORITHMEN

Auch der Anwender von Registrierungsverfahren sollte ein grundsätzliches Verständnis von dem zugrundeliegenden Verfahren besitzen, um die Grenzen und die Validität eines Ergebnisses besser einschätzen zu können. Daher möchten wir der anwendungsorientierten Diskussion einen vergleichenden Überblick über bestehende Registrierungsalgorithmen voranstellen.

Generell soll ein Objekt O mit einer Referenz R durch die Anwendung einer räumlichen Transformation T registriert werden:

$$(1) \quad O' = T(O)$$

Es wird eine Kostenfunktion C definiert, die die Anpassungsgüte des transformierten Objektes O' an die Referenz R wiedergibt:

$$(2) \quad C := C(O', R)$$

Ziel der Registrierung ist eine möglichst gute Anpassung, d.h. die Minimierung der Kostenfunktion C

durch Modifikation der Transformation T :

$$(3) \quad T := \operatorname{argmin} C(O', R)$$

Alle Registrierungsverfahren können nach dem Ansatz für die Transformation, die Kostenfunktion und das Optimierungsverfahren unterschieden werden. Wir möchten uns auf den Fall einer Registrierung von dreidimensionalen Objekten (d.h. $(O, R) \in \mathbb{R}^3$) mithilfe einer linearen räumlichen Transformation T beschränken. Diese Transformation kann man sich aus einer Translation t , einer Rotation r und einer Skalierung s zusammengesetzt denken:

$$(4) \quad T = t * r * s$$

Im allgemeinen wird der Datensatz aus dem Verfahren mit der höheren Raumaufösung (z.B. das MRT) zur Bildung der Referenz verwendet.

Die frühesten Verfahren wurden mit dem Aufkommen der hirszzintigraphischen Verfahren vor etwa 10 Jahren entwickelt und basierten auf der Verwendung externer Marker [3]. Diese Marker müssen in beiden Modalitäten mit hinreichender Präzision detektierbar sein. Die Markerpositionen in beiden Modalitäten bilden das Modell O und R . Über eine Ausgleichsrechnung erhält man die Transformationsparameter. Diese Methode rechentechnisch sehr effektiv, aber nur anwendbar, wenn beide Untersuchungen in engem zeitlichen Zusammenhang entstehen.

Günstiger erscheint die Verwendung anatomischer Landmarken [4]. Pietrzyk [5] stellt ein manuelles Verfahren vor, in dem zunächst eine Hülle des Referenzobjektes berechnet wird, die am Bildschirm in drei orthogonalen Ebenen unter visueller Kontrolle auf das Objekt 'gezogen' wird. Als Kostenfunktion wird hier der Abstand zwischen Objekt und Hülle gewählt, die Optimierungsstrategie ist visuell / manuell. Obwohl auch dieses Verfahren rechentechnisch effektiv implementiert werden kann, ist es als manuelles Verfahren von der Geduld und Erfahrung des Auswerters abhängig.

Vor etwa 3 Jahren wurden sog. chamfer-matching-Verfahren entwickelt [6]. Die Grundidee basiert auch hier in der Minimierung des Abstandes der Hüllen in beiden Meßverfahren. Stellvertretend für zahlreiche Varianten soll ein Verfahren eingehender diskutiert werden, welches im Applikationsteil zur Anwendung kommt. Zunächst wird wie oben eine Hülle des Referenzobjektes berechnet. Hierzu wird die Referenz mit einem schnellen Isodata-Algorithmus in 'Substanz' und 'Hintergrund' klassifiziert und binarisiert. Als Hüllenvoxel werden diejenigen belassen, die in einer 26-er Nachbarschaft mindestens einen Hintergrundvoxel aufweisen. Von dieser Hülle H_r wird eine Distanztransformation D_r [7] berechnet, die für jedes Voxel

den Abstand zur Hülle enthält. Auch von dem anzupassenden Objekt O wird eine Hülle H_o berechnet. Für das Objekt wird im Intensitätshistogramm ein Übergangsbereich zwischen Hintergrund und Substanz definiert. Jedes Voxel, das in diesen Übergangsbereich fällt, wird entsprechend seiner Intensität im Sinne einer 'fuzzy hull' gewichtet. Jedes Voxel dieser Hülle wird transformiert und der Abstand zur Hülle der Referenz durch die Distanztransformation bestimmt. Die gewichtete Summe der Abweichungsquadrate stellt den Ansatz für die Kostenfunktion dar:

$$(5) \quad C := \sum w_o * D_r(T(H_o, r, s, t))^2$$

Ein genetischer Algorithmus [8] optimiert die Komponenten der Rotation, Translation und Skalierung. Genetische Algorithmen stehen im Ruf, zwar den gesamten Parameterraum abzutasten, jedoch relativ rechenintensiv zu sein und in der Nähe des globalen Optimums nur schlecht zu konvergieren. Da die Rechenzeit auf heute gängigen Workstations nur im Minutenbereich liegt, wiegt der erste Nachteil kaum. Wenn das Ergebnis der Kostenfunktion nur noch minimal variiert, kann zur Optimierung auf ein klassisches Verfahren (z.B. Powell's Algorithmus [9]) umgestiegen werden. Unseren Erfahrungen nach liegen die Verbesserungen zumeist unter der Meßgenauigkeit der Objektmodalität und sind somit vernachlässigbar. Unter Verwendung der optimalen Parameter wird das Objekt O schließlich linear transformiert und damit an die Referenz angepaßt.

Dieses Verfahren ist in Varianten in zahlreichen Labors im Einsatz; Qualitäts- und Validierungsmessungen liegen vor [10]. Seine Vorteile liegen in der vollständigen Automatisierung. Als nachteilig ist zu bewerten, daß in beiden Datensätzen eine Hülle zur Anpassung benutzt wird. Je geringer die räumliche Auflösung ist, umso detailärmer ist diese Hülle. Damit wird das globale Minimum der Kostenfunktion geringer ausgeprägt; im Extremfall handelt es sich um ein schlecht gestelltes Problem, bei dem das globale Minimum nicht dem Anpassungsziel entspricht. Problematisch ist ferner, daß häufig in funktionellen Studien nur ein Teil des Gehirns abgebildet wird und damit die Objekthülle nur abschnittsweise definiert ist. Um eine gute Konvergenz zu gewährleisten, ist es gelegentlich sinnvoll, den Parameterraum einzuschränken, z.B. nur Rotationen um ± 15 Grad zuzulassen. Bei intramodalen Registrierungen (besonders Untersuchungen an demselben Gerät) kann die Skalierung auf 1 festgelegt werden; in den anderen Fällen kann aus den Geräteparametern eine Näherung berechnet werden, die nur noch im Prozentbereich variiert wird.

Um die Probleme bei der Definition einer Hülle zu überkommen, wurden in jüngster Zeit Algorith-

men entwickelt, die in die Kostenfunktion alle Voxel beider Objekte einbeziehen [11]. Solche 'voxel-similarity-based' Algorithmen sind in der Regel sehr rechenintensiv, besitzen jedoch eine hohe Genauigkeit. Handelt es sich um eine intramodale Anwendung (z.B. SPECT-SPECT- Registrierung mit demselben Tracer), kann trivialerweise als Kostenfunktion die Summe der Abweichungsquadrate der Voxelintensitäten angesetzt werden:

$$(6) \quad C := \sum (O(x, y, z) - R(x, y, z))^2$$

Für intermodale Probleme stellt sich das Problem der Definition der 'Ähnlichkeit' zweier Voxel, da eine lineare Beziehung zwischen den Histogrammen nicht gegeben ist. In der Praxis hat sich jedoch eine Kostenfunktion auf der Basis der Bildentropie [11] oder der Kreuzkorrelation [12] bewährt:

$$(7) \quad C := \frac{\sum (O(x, y, z) * R(x, y, z))}{\sqrt{\sum O(x, y, z)^2 * \sum R(x, y, z)^2}}$$

Optimierungsmöglichkeiten für diesen Algorithmus ergeben sich, indem zunächst Objekt und Referenz zunächst nur auf einer verminderten Auflösungsstufe betrachtet werden (scale space approach), oder zunächst nur eine Untermenge der Voxel beider Objekte verglichen werden (subsampling). In der Nähe des Optimums wird die Auflösung dann progressiv verbessert. Als Optimierungsstrategien genügen häufig klassische Algorithmen wie das Simplex-Verfahren [9].

3. APPLIKATIONEN

Die Anwendung von Registrierungsfragen in Bildverarbeitungsketten soll nun anhand einer Reihe von Problemstellungen aus der klinischen Routine und Forschung illustriert werden. Alle Bildverarbeitungsketten wurden in der 'BRIAN'-Umgebung [13] realisiert und dargestellt.

3.1. SPECT-Zeitreihenanalyse bei Patienten mit Hirntumoren

Die Ausdehnung und metabolische Aktivität von malignen Hirntumoren kann mithilfe eines Aminosäure-Tracers im SPECT gemessen werden. In einer Studie wurden eine Gruppe von Patienten mit Glioblastomen vor und nach einer Strahlentherapie, sowie in einer Nachuntersuchung 3 Monate nach Bestrahlung untersucht. Es liegen somit drei SPECT- Untersuchungen mit demselben Tracer vor. Festzustellen ist, ob sich die Größe und Aktivität des Tumors während des Beobachtungszeitraums verändert hat.

Zur Analyse wurden zunächst alle drei Datensätze eines Patienten aus dem Interfile-Format gewandelt

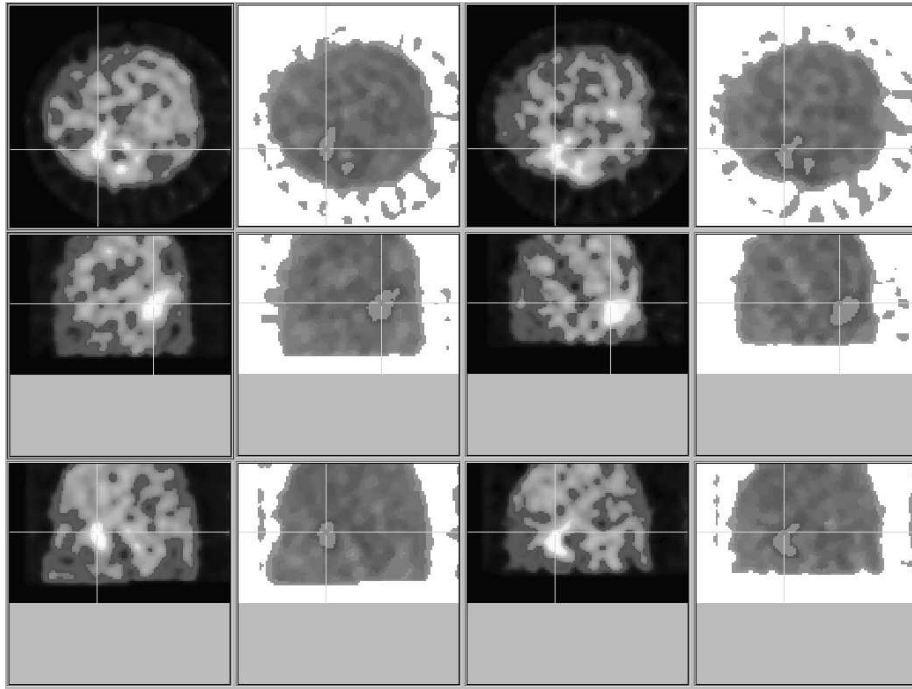


Abbildung 1: SPECT eines Patienten mit Hirntumor. Das Original (erste Spalte) und die Segmentation (zweite Spalte) sind in drei orthogonalen Projektionen dargestellt. In den Spalten 3 und 4 befinden sich die korrespondierenden Ergebnisse einer Nachuntersuchung. Da die Datensätze registriert wurden, können die Cursorbewegungen mit dem Fadenkreuz koordiniert in allen Ansichten und Datensätzen geführt werden.

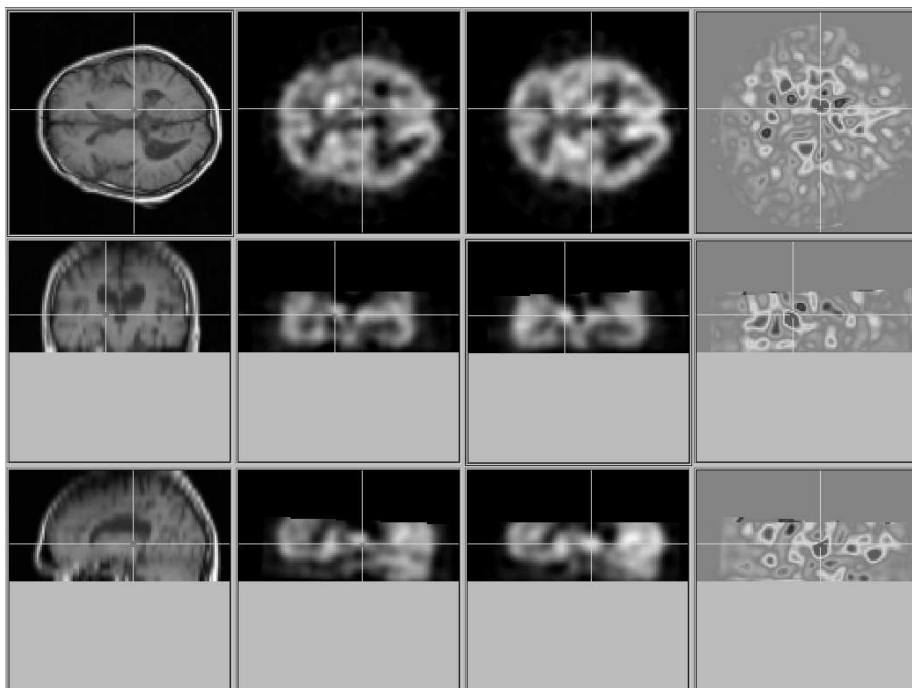


Abbildung 2: Aktivationsstudie eines Patienten mit traumatischer Thalamusschädigung rechts. Im Bild sind die MR-Untersuchung, die Ruhebedingung (2. Spalte), die Aktivierung (3. Spalte) und die Differenz (4. Spalte) dargestellt. Qualitativ ist klar erkennbar, daß die linke Hemisphäre (untere Bildhälfte in axialer Ansicht) generell besser aktivierbar ist als die rechte. Schwerpunkte der Aktivierungsdifferenz liegen im Thalamus, im superioren Temporallappen, an der Basis der dritten Stirnhirnwindung sowie im visuellen Kortex.

und auf eine isotrope Auflösung interpoliert. Der erste Datensatz der Zeitreihe dient als Referenz, die anderen beiden wurden mit dem o.a. fuzzy-hull-Verfahren mit der Referenz registriert. Eine sichere Konvergenz des Algorithmus war in jedem Fall mit einer Anpassungsgüte von ≤ 1 Voxeldimension zu erzielen. Jeder Datensatz wurde mithilfe eines Watershed-Region-Growing-Algorithmus segmentiert [14]. Mithilfe eines 'Intelligent Paintbrush' [15] können die dem Tumor zuzuordnenden Segmente markiert werden. Die so bestimmte Tumorregion kann mit dem SPECT-Datensatz verrechnet werden, um die Ausdehnung und metabolische Aktivität zu bestimmen (s. Abbildung 1).

3.2. SPECT-Aktivationsstudie eines Patienten mit fokaler Hirnschädigung

Ein Patient erlitt ein Polytrauma mit einem schweren gedeckten Schädel-Hirn-Trauma, das zu einer fokalen Blutung im rechten anterioren Thalamus führte. Im MRT war der Defekt nur an der Auflösungsgrenze zu sehen; gleichwohl legte das neuropsychologische Bild eine funktionell ausgeprägte Schädigung nahe. Es wurde ein SPECT mit Tc-HMPAO als Tracer vor und nach Gabe der vasoaktiven Substanz Diamox angefertigt. Zwischen den drei Untersuchungen lagen Zeiträume von 4 bzw. 2 Wochen. Festzustellen ist, ob durch das Medikament eine symmetrische Aktivierung erzielbar ist bzw. in welchen anatomischen Regionen Unterschiede bestehen.

In ähnlicher Weise wie oben wurden die Datensätze konvertiert, interpoliert, und hier auf das MRT des Patienten referenziert. Die registrierten SPECT-Datensätze wurden intensitätsnormiert und die Basisbedingung von der Aktivationsuntersuchung subtrahiert. In Abbildung 2 sind Ergebnisse und Interpretation dargestellt.

3.3. Korrektur von Bewegungsartefakten bei fMRT-Studien

Bei funktionellen Untersuchungen im MRT können schon Bewegungen des Probanden im Submillimeterbereich zu einer deutlichen Verschlechterung der Signalstatistik und somit zu falsch positiven wie falsch negativen Ergebnissen führen [16]. Um die Rezeptionsbedingungen der kognitiven Stimulation während der Messung nicht unnötig zu verschlechtern, haben wir auf die Einführung fixierender Maßnahmen (z.B. eines Beißeils) verzichtet. Stattdessen kann eine *a posteriori* Korrektur von Bewegungsartefakten vorgenommen werden [17]. Hierzu wird in einer Zeitreihenserie von 64 funktionellen Aufnahmen die erste als Referenz benutzt, auf die die übrigen Schichten registriert werden.

Da die Raum- und Kontrastauflösung der funktionellen Schichten relativ schlecht ist, die geforderte Genauigkeit jedoch hoch, haben wir für diese Registrierung ein voxelbasiertes Verfahren herangezogen. Als Vergleichsmaß ziehen wir die Kreuzkorrelation heran (7), zur Optimierung wenden wir das Simplexverfahren an.

Z. Zt. liegen nur single-slice-Experimente vor, so daß die Korrektur nur in 2D (eine Rotations- und zwei Translationskomponenten) vorgenommen werden kann. Mit der Einführung von multi-slice-Verfahren in den kommenden Wochen kann auch eine through-plane-Bewegung und Rotation korrigiert werden. Obwohl die detektierten Verschiebungen klein sind, findet man generell eine Verbesserung der Signalstatistik in den Regionen, die erwartungsgemäß mit dem kognitiven Experiment verknüpft sind. Damit kann besser zwischen korrelierter Aktivierung und Artefakt differenziert werden (s. Abbildung 3).

3.4. 3D-Lokalisierung von fMRT-Aktivationsherden

Als letztes Beispiel möchten wir die Registrierung eines fMRT-Experimentes mit einem hochaufgelösten MR-Datensatz desselben Probanden anführen. Funktionelle Untersuchungen werden heute in der Regel noch als single-slice Experimente durchgeführt, so daß die Lage der Untersuchungsebene an den jeweiligen Probanden optimiert wird und damit in der Regel einen 'ungewöhnlichen' Schnittwinkel aufweist. Dies macht selbst für einen erfahrenen Neuroradiologen eine anatomische Zuordnung der Aktivierung schwierig. Projiziert man dagegen die Aktivierungszentren in einen hochaufgelöste anatomische Bildgebung desselben Patienten hinein, wird eine Zuordnung einfach und in einem standardisierten Koordinatensystem (z.B. Talairach-System) möglich. Auch lassen sich auf diese Weise Wiederholungsmessungen (oder differentielle Designs) miteinander vergleichen.

In unserem derzeitigen Protokoll werden neben drei funktionellen Schichten eine Serie von fünf korrespondierenden anatomischen Schichten aufgenommen. Die Konturringe dieser Schichten werden mit dem anatomischen Datensatz aus einer früheren Untersuchung registriert. Die gefundene räumliche Transformation dient zur Überführung der errechneten Aktivierungszentren in das Koordinatensystem der anatomischen Untersuchung. Abbildung 4 zeigt ein Beispiel, indem zwei visuelle Stimulationsexperimente, die mit verschiedenen Stimulationseinrichtungen zu verschiedenen Zeitpunkten, aber an demselben Probanden durchgeführt und mit einem anatomischen Datensatz registriert wurden.

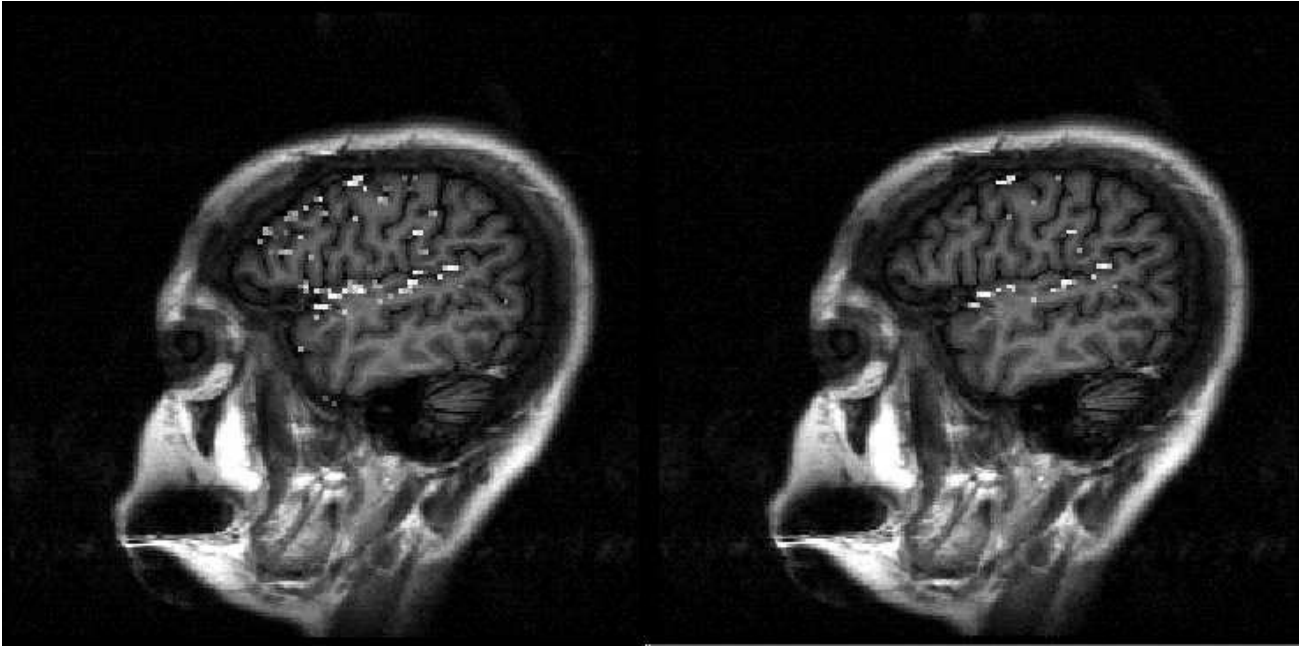


Abbildung 3: Effekt einer Bewegungskorrektur durch Registrierung einer Zeitreihenserie funktioneller MR-Schichten. Links ist die statistische Auswertung ohne, rechts mit Korrektur dargestellt. Die Aktivierung nimmt lokal um einen z-Wert von 0.6 zu.

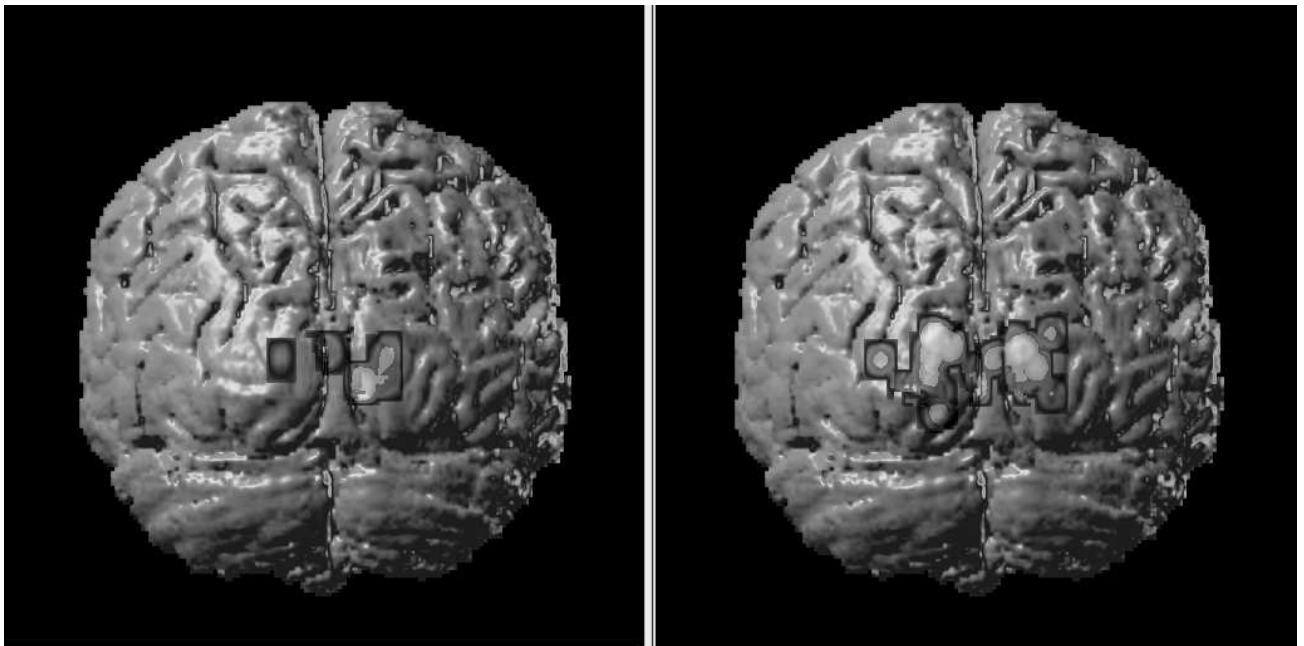


Abbildung 4: Registrierung einer funktionellen Untersuchung mit einem hochauflösten MR-Tomogramm desselben Probanden. Zwei verschiedene visuelle Experimente wurden mit unterschiedlichen Stimulationsapparaturen und unterschiedlicher Schnittführung durchgeführt.

4. ZUSAMMENFASSUNG

Algorithmen zur Registrierung von Datensätzen aus verschiedenen Modalitäten und Zeitpunkten sind heute als ausgereift zu betrachten. Sie stellen ein zentrales Werkzeug in einem Bildverarbeitungslabor einer klinischen oder forschenden Einrichtung dar. Die Eigenschaften und der Einsatzbereich eines Registrierungsalgorithmus sollten jedoch dem Anwender bekannt sein, damit für ein gegebenes Problem optimale Ergebnisse erzielt werden. Bei geeigneter Wahl arbeiten diese Verfahren jedoch automatisch und mit hoher Zuverlässigkeit und Genauigkeit.

5. DANKSANGUNG

Herrn Prof. Dietrich (Neuroradiologie, Universitätsklinikum Leipzig), Herrn Prof. Knapp und Frau Dr. Seese (Nuklearmedizin) möchten wir für die Bereitstellung der Daten danken.

6. LITERATUR

- [1] Kruggel F, von Cramon DY (1994) *Perspektiven technischer Untersuchungsverfahren in der Neuropsychologie*, Zeitschrift für Neuropsychologie 5 (2), p. 91-100.
- [2] van den Elsen PA, Pol EJD, Viergwer MA (1993) *Medical image matching - a review with classification*, IEEE Engineering in Medicine and Biology 12 (1), p. 26-38.
- [3] Pelizzari CA; Chen GTY, Spelbring DR, Weichselbaum RR, Chen CT (1989) *Accurate three-dimensional registration of CT, PET and/or MR images of the brain*, Journal of Computer Assisted Tomography 13, p. 20-26.
- [4] Woods RP, Maziotta JC, Chery SR (1993) *MRI-PET registration with automated algorithm*, Journal of Computer Assisted Tomography 17, p. 536-546.
- [5] Pietrzyk U, Herholz K, Heiss KD (1990) *Three-dimensional alignment of functional and morphological tomograms*, Journal of Computer Assisted Tomography 14, p. 51-59.
- [6] van Herk M, Kooy HM (1994) *Automatic three-dimensional correlation of CT-CT, CT-MRI, and CT-SPECT using chamfer matching*, Medical Physics 21 (7), p. 1163-1178.
- [7] Beckers ALD, Smeulders AWM (1992) *Optimization of length measurements for isotropic distance transformations in three dimensions*, Computer Vision, Graphics and Image Processing: Image Understanding 55 (3), p. 296-306.
- [8] Goldberg DE (1989) *Genetic algorithms in search, optimization and machine learning*, Addison-Wesley, Reading, Massachusetts.
- [9] Press WH, Teukolsky SA, Vetterling WT, Flannery BP (1994) *Numerical recipes in C*, Cambridge University Press, Cambridge.
- [10] Hemler PF, van den Elsen PA, Sumanaweera TS, Napel S, Drace J, Adler JR (1995) *A quantitative comparison of residual errors for three different multimodality registration techniques*, Information Processing in Medical Imaging (IPMI 95), Kluwer Academic Publishers 1995, p. 251-262.
- [11] Collignon A, Vandermeulen D, Suetens P, Marchal G (1995) *3D Multi-modality medical image registration using feature space clustering*, Computer Vision, Virtual Reality and Robotics in Medicine (CVRMed 95), Lecture Notes in Computer Science Vol. 905, Springer, Heidelberg, p. 195-204.
- [12] van den Elsen PA, Pol EJD, Sumanaweera TS, Hemler PF, Naper S, Adler JR (1994) *Grey value correction techniques used for automatic matching of CT and MR brain and spine images*, SPIE International Conference on Visualization in Biomedical Computing, SPIE 2359, p. 227-237.
- [13] Kruggel F, Lohmann G (1996) *BRIAN (Brain Image Analysis) - A toolkit for the analysis of multimodal brain datasets*, Computer Assisted Radiology 1996, Elsevier, Amsterdam.
- [14] Mittelhäufer G, Kruggel F (1995) *Fast segmentation of brain magnetic resonance tomograms*, Computer Vision, Virtual Reality and Robotics in Medicine (CVRMed 95), Lecture Notes in Computer Science Vol. 905, Springer, Heidelberg, p. 237-241.
- [15] Maes F, Vandermeulen D, Suetens P, Marchal G (1995) *Computer-aided interactive object delineation using an intelligent paintbrush technique*, Computer Vision, Virtual Reality and Robotics in Medicine (CVRMed 95), Lecture Notes in Computer Science Vol. 905, Springer, Heidelberg, p. 77-84.
- [16] Hajnal JV, Mayers R, Oatridge A, Schwieso JE, Young JR, Bydder GM (1994) *Artifacts due to stimulus correlated motion in functional imaging of the brain*, Magnetic Resonance in Medicine 31, p. 289-291.
- [17] Friston KJ, Williams S, Howard R, Frackowiak RSJ, Turner R (1996) *Movement-related effects in fMRI time-series*, Magnetic Resonance in Medicine 35, p. 346-355.