

**Boris Flach, Alexander Morgenstern und Hans-Joachim Schnittler**

## **Segmentierung und Verfolgung für die Migrationsanalyse von Endothelzellen**

### **1 Einleitung**

Endothelzellen bilden die einschichtige Lage, die das Innere unserer Blutgefäße auskleidet. Neben der offensichtlichen Barrierefunktion übernehmen sie wichtige regulative Aufgaben – sie beeinflussen die Fließfähigkeit des Blutstroms, kontrollieren den Stoffaustausch und regulieren die Gefäßmuskelspannung. Mehr als das, sind sie gewissermaßen die Pioniere bei der Neubildung von Blutgefäßen – dem Prozess, der jede Wundheilung sowie Bildung neuen Gewebes begleitet. Die Migration und die Barrierefunktion der Endothelzellen hat somit eine Schlüsselstellung für die

- Vaskulo- und Angiogenese während der Embryonalentwicklung. Sie ist unabdingbare Voraussetzung für eine regelrechte Gefäßentwicklung.
- Tumorangiogenese bei der Tumorausdehnung
- Entwicklung der Arteriosklerose und zahlreichen anderen chronisch entzündlichen Erkrankungen, wobei eine gestörte Regenerationspotenz (u. a. Migration) anzunehmen ist
- Angiogenese unter Wundheilungsbedingungen und damit für die Regeneration
- Pathogenese viraler und bakterieller Infektionen und der sich anschließenden Regeneration.

All dies lässt bereits ahnen, dass diese Zellen keineswegs unbeweglich und formstabil sind. Im Ruhezustand bedecken sie das Innere der Blutgefäße. Die Zellen kleiden das Gefäß lückenlos aus und in der Mitte jeder Zelle wölbt sich der Zellkern mit

angelagerten Zellorganellen zu einem kleinen Hügel auf.

Was verhindert bei diesem Aufbau das Hinwegspülen der Zellen durch das vorbeiströmende Blut? Mithilfe von speziellen Proteinen, die wie Schlüssel durch die Zellmembran hindurch ragen, bilden Endothelzellen Kontakte untereinander und mit der „Unterlage“. Dies stellt sicher, dass keine Lücken in dem Zellrasen entstehen und die Barrierefunktion gewährleistet ist. Stirbt zum Beispiel eine einzelne Endothelzelle ab, so entsteht zunächst eine Lücke. Diese wird aber durch die Nachbarzellen wieder geschlossen – durch sich im Zellinneren bildende Aktinfilamente ändern sie ihre Form und bewegen sich in die Lücke, bis sie wieder von Kontaktpartnern umringt sind.

Dramatischer wird dieses Bild beim Auftreten größerer Störungen wie in Wunden. Hier müssen die Zellen viel größere Lücken schließen und ganze Gefäße neu bilden. Ersteres lässt sich in folgendem Experiment ganz „unblutig“ untersuchen. Man züchtet Endothelzellen auf einer geeigneten Unterlage, auf der sie eine einschichtige Lage bilden. Dabei werden sie ständig von einer Nährlösung überströmt. Eine Störung im Zellrasen lässt sich dann ganz einfach durch das Entfernen eines Streifens von Zellen (ca.  $10 - 10^2$  Zelldurchmesser breit) herbeiführen. Den Zellen am Rande der „Wunde“ fehlen nun auf einer Seite die Kontaktpartner, was in ihnen und ihren Nachbarn einen verblüffenden Prozess auslöst. Durch die bereits erwähnten Aktinfilamente bilden sie längliche Zellfortsätze (Lamellipodia) und bewegen sich aktiv in den Spalt! Dabei werden zwar einzelne Kontakte zu Nachbarn immer wieder aufgelöst, aber es bilden sich

*Endothelzellen bilden eine monozelluläre Grenzschicht in Blutgefäßen. Ihre Migration ist ein kritischer Teilschritt bei der Gefäßbildung, zum Beispiel während der Wundheilung. Obwohl bereits eine Reihe der dafür relevanten Mediatoren und pathogenen Determinanten bekannt sind, fehlt bisher eine quantitative Analyse der molekularen Mechanismen der Gefäßbildung und Zellmigration. Voraussetzung dafür sind Verfahren zur automatisierten Bestimmung von Zelltrajektorien in Sequenzen von Mikroskopaufnahmen migrierender Zellverbände. Dazu wurde ein statistisches Modell entwickelt, welches die Segmentierung und Verfolgung von Zellen in Bildsequenzen ermöglicht. Im vorliegenden Beitrag stellen wir dieses Modell vor, diskutieren die sich daraus ergebenden Lern- und Erkennungsalgorithmen und präsentieren erste Resultate.*

*Endothelial cells constitute a monocellular boundary layer in blood vessels. Their migration is a critical step in vessel growth and wound healing. Although a number of mediators and pathogenetic determinants are already known to be important for this process, a full understanding of the molecular mechanisms is still impaired by insufficient quantitative analyses. One prerequisite is automated recognition of the cell trajectories in series of microscope images capturing migrating cell populations. To this end, a statistical model for cell segmentation and tracking in image series has been developed. This article introduces the model, discusses the resulting algorithms for recognition and autolearning, and presents first results.*

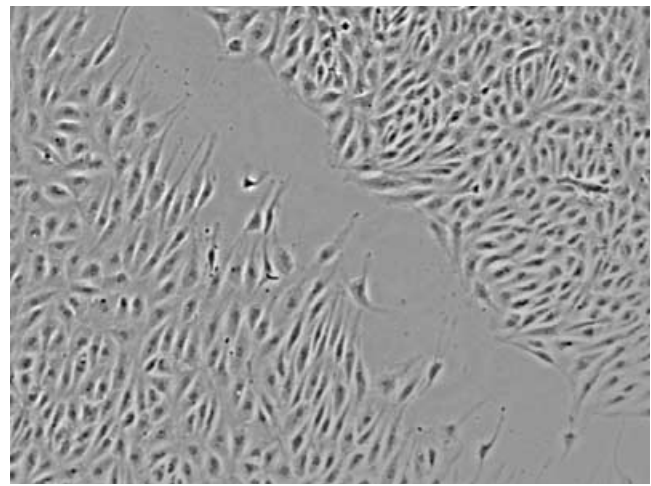
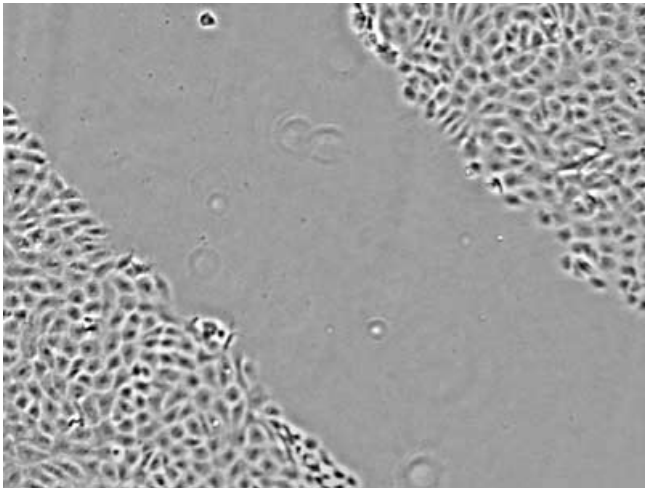


Bild 1. Das linke Bild zeigt eine Zellpopulation zu Beginn der „Wundheilung“. Das rechte Bild zeigt dieselbe Population zu einem späteren Zeitpunkt während ihrer Migration.

auch gleichzeitig neue Zellkontakte, so dass eine mehr oder minder kollektive Bewegung des Zellverbandes entsteht, die erst endet, wenn die Wunde geschlossen ist (siehe Bild 1).

Da neben Endothelzellen auch andere Zelltypen ein Migrationsverhalten aufweisen, gibt es bereits eine große Anzahl von Untersuchungen und Veröffentlichungen über die molekularen Mechanismen der Zellmigration. Die Mehrzahl beschäftigt sich allerdings mit der Bewegung einzelner Zellen. Bei endothelialeem Gewebe erfolgt die Zellmigration dagegen immer aus einer zusammenhängenden Gruppe von Zellen und auch während der Migration bleiben die Zellen in Kontakt zueinander. Auch für diesen Fall ist eine Reihe der beteiligten „Protagonisten“ bereits bekannt und gut untersucht:

- So kennt man eine Reihe von Zellkontaktproteinen und versteht deren Funktionsweise.
- Auch die Dynamik der Aktinfilamente – der Motor der Zellbewegung – ist gut untersucht.
- Man kennt die mit der Migration und Reorganisation der Zellkontakte einhergehende Modulation des Genexpressionsmusters für Strukturproteine, Transkriptionsfaktoren und regulatorische Proteine.

Trotz dieses Wissens fehlt bisher eine quantitative Analyse des Zusammenspiels all dieser molekularen Mechanismen in dem hochkomplexen Geschehen. Die Aufklärung dieser Fragen ist Forschungsthema der Arbeitsgruppe von Professor HANS-JOACHIM SCHNITTLER.

## 2 Zellmigration im Experiment

Für die experimentelle Untersuchung der Zellmigration wurde eine rheologische Apparatur (siehe Bild 2) sowie die zugehörige Steuer- und Bilderfassungssoftware entwickelt, die es ermöglicht, Zellkulturen unter verschiedenen Schubspannungen und unter Einfluss verschiedener biologischer aktiver Substanzen zu untersuchen [1, 2].

Das Rheometer basiert auf einem Kegel-Platten-Aufbau. Auf einer Platte werden die Endothelzellen kultiviert. Dort bilden sie einen konfluenten (lückenlosen) einschichtigen Zellrasen aus. Direkt über der Platte schwebt ein stumpfwinkliger Acrylglaskegel, der mittels eines Elektromotors

mit frei einstellbaren Geschwindigkeitsprofilen rotieren und so unterschiedlich starke Strömungen und somit Schubspannungen auf den Zellrasen ausüben kann. Außerdem ist ein ständiger Austausch der Nährlösung und damit die ständige Sauerstoffzufuhr gewährleistet. Diese Anordnung ist in mehrfacher Ausführung auf einem Drehtisch installiert, der wiederum durch einen programmierbaren Schrittmotor rotiert werden kann. Auf diese Weise ist es möglich, mehrere Kulturen unter verschiedenen Bedingungen zu beobachten. Unterhalb des Drehtisches wurde ein Mikroskop für Phasenkontrastmikroskopie auf einem programmierbaren Linearverschiebetisch montiert. Das Mikroskop lässt sich über einen Umlenkspiegel wahlweise auf Kamera- oder Okularbetrieb umstellen. Das komplette System wird von einem Steuerrechner kontrolliert, der die automatische Erfassung von Mikroskopaufnahmen über mehrere Stunden und Tage ermöglicht.

Der Grund für die Verwendung eines Phasenkontrastmikroskops ist die Transparenz der Endothelzellen – in einem Hellfeldmikroskop wären sie nur sehr schlecht zu erkennen. Das von FREDERIK ZERNIKE (Nobelpreis 1953) entwickelte Phasenkontrast-Prinzip erlaubt dagegen die Abbildung transparenter Objekte. Es basiert auf dem Sichtbarmachen von Gangunterschieden (d. h. Phasendifferenzen), die auftreten, wenn Licht Materialien mit unterschiedlichem Brechungsindex durchläuft. Stellen wir uns dazu eine Anordnung zweier Linsen mit gleicher Brennweite  $f$  im Abstand  $2f$  vor. Die Probe befindet sich in der vorderen Brennebene der ersten Linse. Beleuchtet man nun diese mit einer ebenen Welle, so werden – aufgrund der geringen Dicke der Zellen und der kleinen Differenz der Brechungsindizes (der Zelle und der Nährlösung) – die hinter der Probe auftretenden Gangunterschiede nur klein sein. Daher kann man das elektromagnetische Feld unmittelbar hinter der Probe in guter Näherung als Summe zweier Anteile beschreiben: Der erste, räumlich konstante Anteil entspricht einer ungestört durch die Probe hindurchlaufenden Welle (Hintergrundlicht), während der zweite, variierende Anteil den gebeugten Lichtanteilen (Objektlicht) entspricht. Die erste Linse erzeugt nun in ihrer bildseitigen Brennebene ein Feld, welches genau der Fourier-transformierten des objektseitigen Feldes entspricht. Das Hintergrundlicht – es ist in der Mitte Brennebene fokussiert

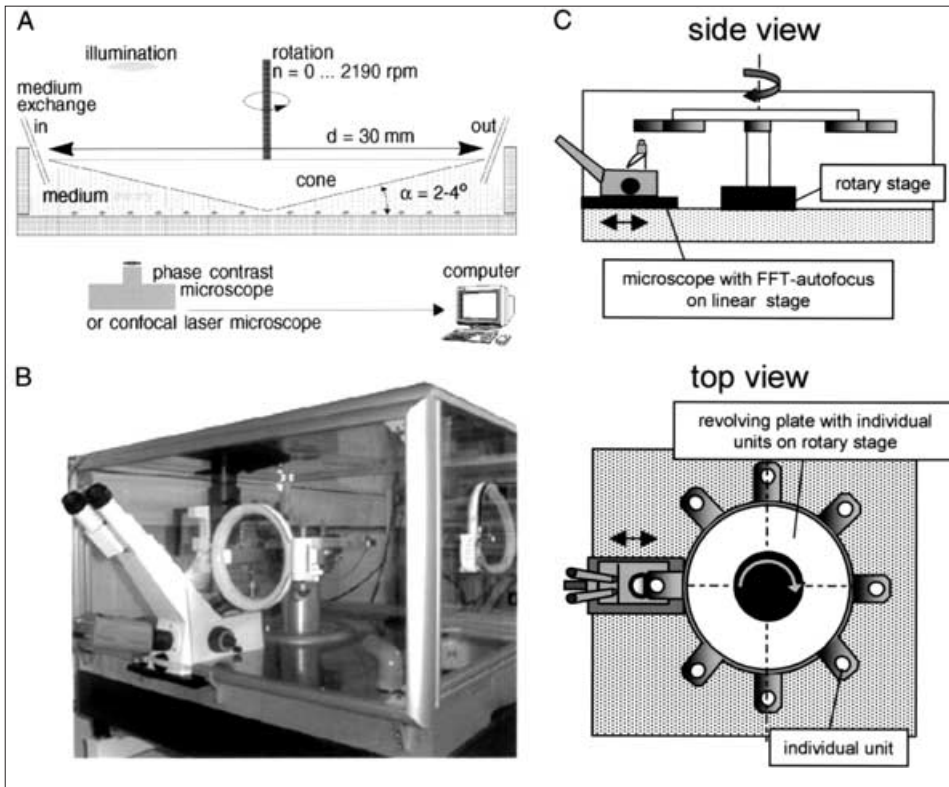


Bild 2. Aufbau des Rheometers

– ist jetzt räumlich vom Objektlicht getrennt. Diese räumliche Trennung beider Lichtanteile erlaubt eine selektive Schwächung und Phasenverschiebung des Hintergrundlichts durch das Anbringen eines sogenannten Phasenplättchens im Zentrum dieser Brennebene. Die zweite Linse erzeugt schließlich in ihrer bildseitigen Brennebene die Fouriertransformierte des derart manipulierten Feldes, was zur Folge hat, dass die ursprünglichen Phasengangdifferenzen jetzt in entsprechend variierende Intensitäten abgebildet werden (s. Bild 3).

Mit Hilfe des Rheometers lässt sich somit das Migrationsverhalten ganzer Populationen von Endothelzellen erfassen. Dies erlaubt den Einfluss biologisch aktiver Substanzen und molekularer Determinanten auf das Migrationsverhalten zu untersuchen. Letzteres kann zum Beispiel durch Anwenden von „Gene Silencing“, d. h. das gezielte „Ausschalten“ der Synthese ausgewählter Proteine in den Zellen realisiert werden.

### 3 Informatik und Bildanalyse

Bei der Verfolgung des angestrebten Ziels der *quantitativen* Analyse des Migrationsverhaltens ist allerdings noch Folgendes zu berücksichtigen: In jedem einzelnen Experiment wird eine typischerweise aus mehreren hundert Zellen bestehende Population über mehrere Stunden beobachtet. Dabei wird ca. 1 Bild pro Minute aufgenommen. Das heißt, die Bewegung von mehreren hundert Zellen muss in einer Sequenz von mehreren hundert Bildern verfolgt werden. Hierfür wird natürlich eine automatisierte Lösung benötigt und das ist der Punkt, an dem die Informatik mit ihren Teilgebieten Mustererkennung und Bildanalyse ins Spiel kommt. Die Aufgabe besteht in der Entwicklung eines Algorithmus der Folgendes leistet: Im Input erhält er eine Sequenz von Mikroskopbildern und soll im Output einen

Satz von Trajektorien liefern. Dabei ist die Anzahl der Zellen und somit der Trajektorien weder gegeben noch konstant – einzelne Zellen können den Aufnahmebereich sowohl verlassen als auch betreten. Da wir auch an der Formänderung der Zellen interessiert sind, wird hier unter einer Trajektorie nicht nur eine Folge von Bildpositionen verstanden, sondern auch eine zugehörige Folge von Formmerkmalen – z. B. die Parameter einer Ellipse, die den Bereich des Zellkerns und der angelagerten Organellen approximiert.

Da dieser perinucleäre Bereich (im Weiteren bezeichnen wir ihn einfach als Kern) im Bild in der Regel dunkler als das ihn umgebende Zytoplasma erscheint, mag es scheinen, dass der gesuchte Algorithmus durchaus einfach aufgebaut sein kann: Man segmentiere zunächst jedes Bild mit einem passend gewählten Schwellwert in dunkle und helle Bereiche (Zellkern und Zytoplasma). Anschließend bestimme man in aufeinander folgenden Bildern der Sequenz benachbarte, als Zellkern markierte Zusammenhangs-

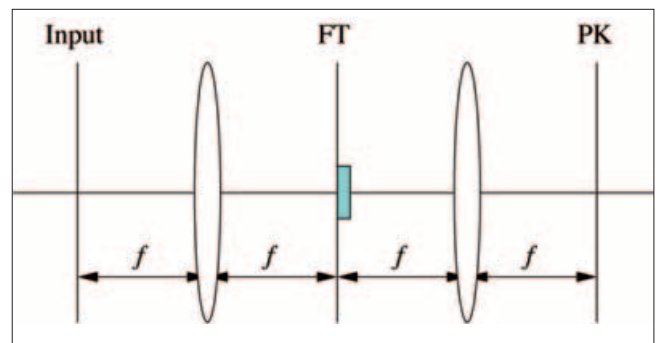


Bild 3.  $4f$ -Anordnung mit Inputebene, Fourierebene (FT) mit Phasenplättchen und Outputebene (PK)



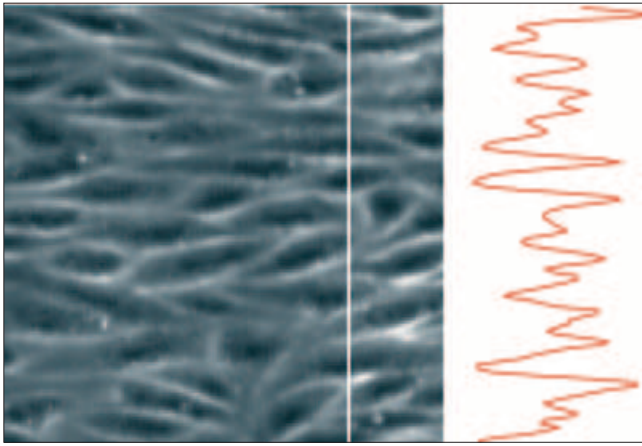


Bild 4. Ausschnitt einer Zellpopulation mit einer weiß markierten Bildspalte. Rechts ist der Grauwertverlauf in dieser Spalte gezeigt.

komponenten und füge sie zu Trajektorien zusammen. Dass dem nicht so ist, zeigt Bild 4, in welchem der Grauwertverlauf entlang einer Bildspalte dargestellt ist. Es existiert einfach kein „passend gewählter“ Schwellwert, mit dem sich die Zellkerne sicher von Zytoplasma trennen lassen. Anders ausgedrückt: Es ist nicht möglich, für ein *einzel*n betrachtetes Pixel nur anhand seines Grauwertes sicher zu entscheiden, ob es zum Kern oder zum Zytoplasma gehört.

Im Gegensatz zum Grauwert eines Pixels kann die genaue Information über den Zustand seiner Nachbarpixel viel mehr Sicherheit bieten. Wüssten wir zum Beispiel, dass alle Nachbarpixel zum Zytoplasma gehören, so könnten wir unabhängig vom Grauwert des betrachteten Pixels ganz sicher sein, dass es auch zum Zytoplasma gehört – einfach weil wir wissen, dass es keine Zellkerne mit dem Durchmesser eines Pixels gibt. An dieser Stelle mag man einwen-

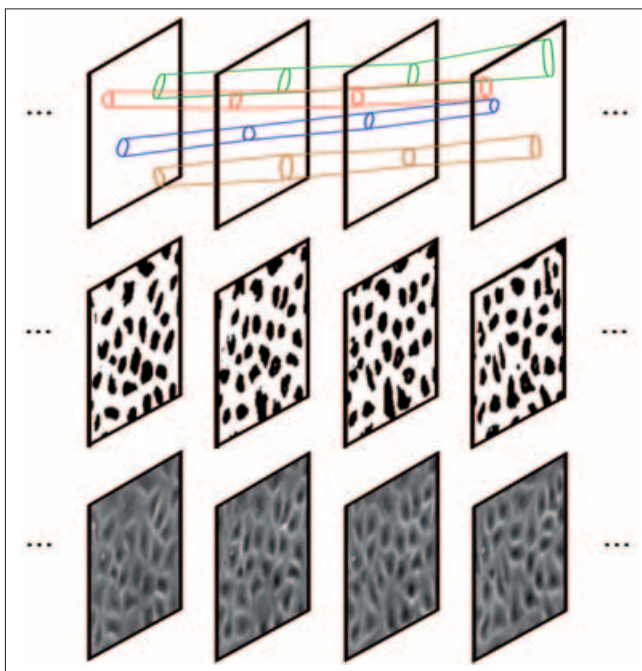


Bild 5. Schematische Darstellung aller Variablen des statistischen Modells: Bildsequenz (unten), Sequenz der Segmentierungsfelder (Mitte) und Trajektorien (oben)

den, dass wir den Zustand der Nachbarpixel genauso wenig kennen wie den des betrachteten Pixels – wie kann man dann derartiges a-priori-Wissen nutzen? Die Forschung der letzten Dezennien auf dem Gebiet der Bildverarbeitung weist hier folgenden Weg, der durch viele Erfolge belegt ist (siehe z. B. [3]). Man modelliert zunächst den *Zusammenhang* zwischen den messbaren Größen (in unserem Fall die Grauwerte aller Pixel aller Bilder der Sequenz) und den zu bestimmenden, aber nicht beobachtbaren Größen (in unserem Fall der Satz der Trajektorien). Gäbe es keinen derartigen Zusammenhang, so bestünde ja auch keine Hoffnung, aus den ersteren auf die letzteren schließen zu können. Aus dem entwickelten Modell leitet man die (formale) Erkennungsaufgabe ab und erst dann sucht man nach einem Algorithmus, der diese Aufgabe exakt oder näherungsweise löst. Genau dies ist die Aufgabe von Dr. BORIS FLACH und ALEXANDER MORGENSTERN in dem vorgestellten Projekt.

#### 4 Das Modell

Aufgrund der vielen, nicht direkt modellierbaren Einflüsse, wie zum Beispiel der hohen Variabilität des genauen „Aussehens“ der Zellen oder des Kamerarauschens, ist es naheliegend, ein statistisches Modell zu verwenden. Für dessen genauere Beschreibung ist es günstig, sich die Bilder der Sequenz hintereinander angeordnet vorzustellen – als ein dreidimensionales Bildmassiv mit zwei räumlichen und einer Zeitdimension. Im Weiteren werden wir dieses Massiv einfach als *Voxelbild* bezeichnen. Das entwickelte statistische Modell verbindet nun folgende drei Größen (genauer gesagt Variablengruppen):

- das Voxelbild der gemessenen Grauwerte
- ein gleichgroßes Voxelbild mit Segmentmarken und
- den Satz der Trajektorien.

Schematisch ist dies in Bild 5 gezeigt.

Das Segmentierungsbild unterscheidet sich von dem Grauwertbild nur dadurch, dass seine Voxel nur zwei abstrakte Werte annehmen, welche die Bedeutung Vordergrund (Zellkern) und Hintergrund (Zytoplasma) haben. Die bereits beschriebenen Trajektorien kann man sich anschaulich als Schläuche vorstellen, die das Voxelmassiv durchziehen. Der zur Zeitachse transversale Querschnitt dieser Schläuche ist variabel, hat aber immer die Form einer Ellipse. Das statistische Modell selbst ist nichts weiter als eine Wahrscheinlichkeitsverteilung aller dieser Variablen. Wir beginnen deren Beschreibung mit den Trajektorien.

Da die Endothelzellen auf der Unterlage haften und sich von Bild zu Bild nur um wenige Pixel bewegen, modellieren wir die Wahrscheinlichkeit einer Trajektorie als MARKOV'sche Kette, d. h. als Produkt von Funktionen, die jeden elementaren Bewegungsschritt (von Bild zu Bild) bewerten. Je größer dabei der Sprung ist, umso kleiner ist der Funktionswert und damit auch die Wahrscheinlichkeit der ganzen Trajektorie. Dabei wird natürlich neben der Positionsänderung auch die Änderung der Ellipse bewertet. Die einzelnen Trajektorien werden als (fast) unabhängig angenommen. Damit ergibt sich die Wahrscheinlichkeit eines Satzes von Trajektorien als Produkt von deren Wahrscheinlichkeiten. Die einzige Nebenbedingung dabei ist, dass sich die Trajektorien (die Schläuche) nicht schneiden dürfen. Dies widerspiegelt den Fakt, dass die Endothelzellen eine einzellige Lage bilden.

Das Modell für die Segmentierung sieht wie folgt aus: Zunächst kann man aufgrund der hohen Formvariabilität der Zellkerne nicht davon ausgehen, dass sie durch die Ellipsen

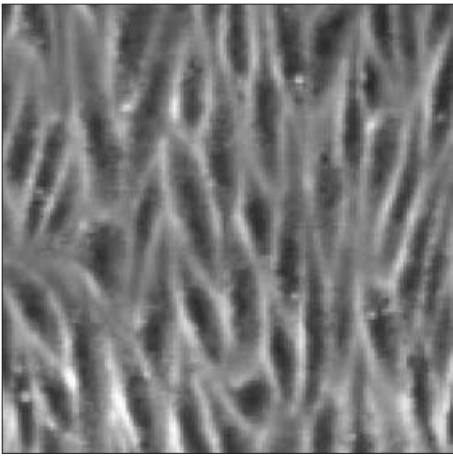


Bild 6. Links ist ein Ausschnitt einer Zellpopulation während der Migration gezeigt, rechts die dafür erhaltene Segmentierung.

exakt beschrieben werden. Natürlich ist die Wahrscheinlichkeit für die Marke „Vordergrund“ innerhalb der approximierenden Ellipse viel höher als die Wahrscheinlichkeit für Hintergrund. Letztere ist aber nicht Null. Das Umgekehrte gilt für alle Voxel, die sich außerhalb der Trajektorien (Schläuche) befinden. Zusätzlich werden noch statistische Abhängigkeiten zwischen räumlich und zeitlich benachbarten Voxeln eingeführt – die Wahrscheinlichkeit, dass zwei benachbarte Voxel zum gleichen Segment gehören, ist a priori höher als die für den entgegengesetzten Fall. Diese Anteile der Wahrscheinlichkeitsverteilung entsprechen einem Ising-Modell auf einem dreidimensionalen Gitter. Da sich die Zellen bewegen, werden auch Paare von Voxeln als benachbart betrachtet, deren räumliche und zeitliche Koordinaten sich um jeweils eine Einheit unterscheiden.

Schließlich bleibt noch der Zusammenhang mit der Messung, d. h. dem Voxelbild der Grauwerte. Hier wird angenommen, dass es bei fixierter Segmentierung statistisch unabhängig von den Trajektorien ist. Für jedes der zwei Segmente wird eine Wahrscheinlichkeitsverteilung für Grauwerte angenommen. Mit der Annahme der bedingten Unabhängigkeit der Voxelgrauwerte ergibt sich die Wahrscheinlichkeit des Voxelbildes bei fixierter Segmentierung als Produkt der entsprechenden Wahrscheinlichkeiten für die Grauwerte. Die beiden Wahrscheinlichkeitsverteilungen für die Grauwerte sind im Voraus nicht bekannt und müssen während der Erkennung unüberwacht angelernt werden.

## 5 Die Erkennung

Die im Rahmen der Modellierung entwickelte Wahrscheinlichkeit ist eine konstruktiv berechenbare Funktion aller drei Variablengruppen – der Trajektorien, der Segmentierung und des Voxelbildes der Grauwerte. Das heißt, dass sich Werte dieser Funktion für beliebige Variablenwerte effizient (durch ein Programm) berechnen lassen. Die zu lösende Erkennungsaufgabe hat dann das folgende Format: Bei gegebener Messung – dem Voxelbild der Grauwerte – wird der wahrscheinlichste Satz von Trajektorien gesucht. Dazu muss die Wahrscheinlichkeit vorher noch über alle Segmentierungen summiert werden. Die dadurch entstehende Funktion hängt nur noch von den Trajektorien ab und muss bezüglich dieser maximiert werden. Nun ist die

Anzahl aller Segmentierungen astronomisch hoch (zwei hoch die Zahl der Voxel) und zur Zeit sind keine effizienten Algorithmen für die auszuführende Summation bekannt. Daher verwendet man stattdessen das iterative „Expectation-Maximisation“ (EM)-Verfahren. In *jeder* Iteration dieses Verfahrens müssen dabei die folgenden drei Teilaufgaben gelöst werden:

1. Fixiere die aktuelle Schätzung für die Trajektorien und bestimme für jedes Voxel die Wahrscheinlichkeiten für die beiden Segmentmarken!
2. Verbessere anhand der gewonnenen Segmentwahrscheinlichkeiten die bisherigen Wahrscheinlichkeitsverteilungen für die Grauwerte!
3. Bestimme anhand der gewonnenen Segmentwahrscheinlichkeiten die jetzt optimalen Trajektorien!

Die Iteration wird abgebrochen, wenn sich die jeweils verbesserten Schätzungen der zwei Grauwertverteilungen und der Satz der Trajektorien nicht mehr ändern. Für die erste der Teilaufgaben sind zwar zur Zeit keine exakten Algorithmen bekannt, aber sie lässt sich zumindest näherungsweise und effizient durch einen Gibbs-Sampler lösen. Die zweite Teilaufgabe lässt sich sehr leicht lösen. Im Gegensatz dazu ist die dritte Teilaufgabe ganz und gar nicht einfach. Deren Hauptschwierigkeit ergibt sich aus der Forderung, dass sich die Trajektorien nicht schneiden dürfen und somit nicht unabhängig von einander betrachtet werden können. Anders ausgedrückt: Würde man nur eine einzige Trajektorie suchen, so ließe sich die entsprechende Aufgabe zumindest näherungsweise (und effizient) lösen. Man könnte nun annehmen, dass man bei der Suche nach dem optimalen Satz von Trajektorien sequenziell vorgehen kann: Man sucht zunächst nur eine optimale Trajektorie. Dann schließt man den ihr entsprechenden Schlauch im Voxel-massiv für das Weitere aus und sucht im verbleibenden, noch zulässigen Raum-Zeit-Volumen die zweitbeste Trajektorie usw.

Um nun genauer zu untersuchen, ob und wie gut diese vereinfachte Vorgehensweise im Sinne einer Näherung zulässig ist, haben wir uns entschlossen, das ganze Problem um eine Raumdimension zu reduzieren. Die „Zellen“ sind dann Intervalle in eindimensionalen „Bildern“ und die Bildfolge ist ein zweidimensionales Massiv mit einer Raum- und einer Zeitdimension. Inzwischen ist es uns gelungen zu zeigen, dass die Teilaufgabe der Bestimmung der optimalen Trajektorien bei gegebenen Segmentwahrscheinlichkeiten in

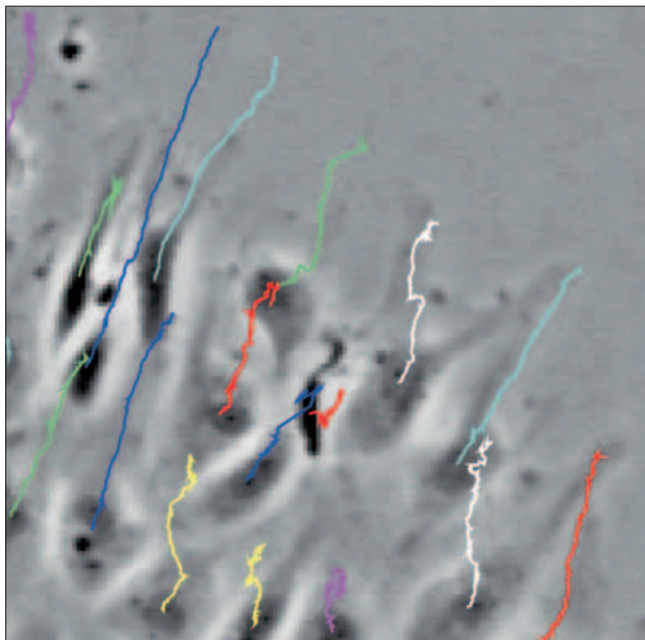


Bild 7. Ausschnitt einer Zellpopulation. Die farbigen Kurven zeigen die anhand der folgenden Bilder gefundenen Trajektorien der Zellen.

diesem Fall exakt lösbar ist. Damit wird ein quantitativer Vergleich zwischen der sequenziellen Vorgehensweise und der exakten Lösung möglich, den wir zur Zeit durchführen.

## 6 Zwischenresultate und Ausblick

Unserer Meinung nach liegt ein Vorteil des vorgeschlagenen Modells in seiner Modularität. Sie erlaubt es, einzelne Modellteile getrennt zu untersuchen und zu bewerten. Die dann im Rahmen des Gesamtmodells erhaltenen Resultate können nur besser werden. So wurde der Teil des Modells, der den Zusammenhang zwischen dem Voxelbild und der Segmentierung herstellt, einschließlich des unüberwachten Lernens der Grauwertverteilungen bereits implementiert und untersucht. Ein Ausschnitt aus einem typischen Ergebnis der Segmentierung ist in Bild 6 gezeigt. Wendet man darauf eine sehr grobe Näherung für die Teilaufgabe der Bestimmung der optimalen Trajektorien an, ohne sie dabei in die Iteration einzuschließen, so ergeben sich damit für einfache Szenen – wie die in Bild 7 gezeigte – recht brauchbare Resultate. Der noch zu findende Algorithmus zur Lösung dieser Teilaufgabe und seine Einbindung in die Iteration des EM-Verfahrens wird, so hoffen wir, die Resultate auch für komplexere Szenen deutlich verbessern. Insgesamt wird damit seitens der Informatik ein merklicher Beitrag zur quantitativen Analyse des Migrationsverhaltens von Endothelzellen geliefert werden.

### Literatur

- [1] Buschmann, M. H.; Dieterich, P.; Adams, N. A.; Schnittler, H. J.: Analysis of flow in a cone-and-plate apparatus with respect to spatial and temporal effects on endothelial cells. In: *Biotechnol Bioeng.* **89** (2005), S. 493 – 502
- [2] Schnittler, H.-J.; Franke, R. P.; Akbay, U.; Mrowietz, C.; Denckhahn, D.: Improved in vitro rheological system for studying the effect of fluid shear stress on cultured cells. In: *Am. J. Physiol.* **265** (Cell Physiol. **34**) (1993), S. C289 – C298
- [3] Flach, B.; Kask, E.; Schlesinger, D.; Skulish, A.: Unifying Registration and Segmentation for Multi-Sensor Images. In: *Pattern Recognition, Lecture Notes in Computer Science* **2449** (2002), S. 190 – 197

Manuskripteingang: 25.10.2007  
Angenommen am: 8.2.2008



#### Flach, Boris

Dr. rer. nat. habil.

Studium Physik von 1976 bis 1981 an der TU Dresden ♦ 1989 Promotion zum Dr. rer. nat. ♦ 2003 Habilitation zum Dr. rer. nat. habil. ♦ seit 2003 Hochschuldozent am Institut für Künstliche Intelligenz, Fakultät Informatik der TU Dresden



#### Morgenstern, Alexander

Dipl.-Inf.

Studium Informatik von 2000 bis 2006 an der TU Dresden ♦ 2006 Studienabschluss als Diplom-Informatiker ♦ seit 2006 wissenschaftlicher Mitarbeiter am Institut für Künstliche Intelligenz, Fakultät Informatik der TU Dresden



#### Schnittler, Hans-Joachim

Prof. Dr. med.

Studium Humanmedizin von 1979 bis 1985 an der Rheinisch-Westfälischen Hochschule Aachen ♦ 1986 Promotion zum Dr. med. ♦ 1995 Habilitation zum PD Dr. med. ♦ seit 1999 Professor für Physiologie am Institut für Physiologie, Medizinische Fakultät Carl Gustav Carus der TU Dresden