

*Baumgarten, Daniel; Doering, Axel:*

## **Registrierung von Aufnahmen des Augenhintergrundes zur Erstellung großflächiger Kompositionsaufnahmen**

---

*Zuerst erschienen in:* Biomedizinische Technik = Biomedical Engineering. - Berlin [u.a.] : de Gruyter. - 52 (2007), 6, p. 365-374.

*Erstveröffentlichung:* 2007-11-29

*ISSN (online):* 1862-278X

*ISSN (print):* 0013-5585

*DOI:* [10.1515/BMT.2007.061](https://doi.org/10.1515/BMT.2007.061)

*[Zuletzt gesehen:* 43696]

*„Im Rahmen der hochschulweiten Open-Access-Strategie für die Zweitveröffentlichung identifiziert durch die Universitätsbibliothek Ilmenau.“*

*“Within the academic Open Access Strategy identified for deposition by Ilmenau University Library.”*

*„Dieser Beitrag ist mit Zustimmung des Rechteinhabers aufgrund einer (DFG-geförderten) Allianz- bzw. Nationallizenz frei zugänglich.“*

*„This publication is with permission of the rights owner freely accessible due to an Alliance licence and a national licence (funded by the DFG, German Research Foundation) respectively.“*



# Registrierung von Aufnahmen des Augenhintergrundes zur Erstellung großflächiger Kompositionsaufnahmen

Registration of fundus images for generating wide field composite images of the retina

Daniel Baumgarten<sup>1,\*</sup> und Axel Doering<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Institut für Biomedizinische Technik und Informatik,  
Technische Universität Ilmenau, Ilmenau, Deutschland

<sup>2</sup> R&D Software, Carl Zeiss Meditec AG, Jena,  
Deutschland

## Zusammenfassung

Die Zusammensetzung von Aufnahmen des menschlichen Augenhintergrundes zu Kompositionsbildern stellt hohe Anforderungen an die verwendeten Verfahren. Erhebliche Beleuchtungsunterschiede innerhalb und zwischen den Bildern, strukturlose Bereiche und nichtlineare Verzerrungen stellen hierbei die größten Probleme dar. Die vorliegende Arbeit präsentiert einen automatischen Algorithmus zur Registrierung von Fundusaufnahmen sowie deren Transformation und Überlagerung zu großflächigen Kompositionsaufnahmen. Das Verfahren nutzt dabei sowohl den flächenbasierten als auch den punktbasierten Ansatz. Als Ähnlichkeitsmaß dient jeweils der normierte Korrelationskoeffizient, der sich im Vergleich zu ebenfalls untersuchten unterschiedlichen Definitionen der Transformation als am besten geeignet erwies. Den Transformationen der Bilder liegt ein vollständig quadratisches Modell zugrunde, das die annähernd sphärische Oberfläche der Retina berücksichtigt und anhand visueller und quantitativer Bewertung aus insgesamt 5 untersuchten Modellen ausgewählt wurde. Der entwickelte Algorithmus erwies sich bei der Validierung an realen klinischen Daten als robust und zuverlässig. Die visuelle und quantitative Analyse der berechneten Bildmontagen ergab eine hohe Genauigkeit. Probleme können auftreten, wenn die zu registrierenden Bilder sehr unscharf sind oder sehr wenige relevante Strukturen enthalten.

**Schlüsselwörter:** Bildmontage; Blockmatching; Fundusbildregistrierung; Gefäßdetektion; Korrelationskoeffizient; nicht-lineare Transformation.

## Abstract

The composition of retinal images presents high demands to the applied methods. Substantially different lighting conditions between the images, glarings and

fade-outs within one image, large textureless regions and non-linear distortions are the main challenges. We present a fully automatic algorithm for the registration of images of the human retina and their overlay to wide field montage images combining area-based and point-based approaches. The algorithm combines an area-based as well as a point-based approach for determining similarities between images. Various measures of similarity were investigated, where the normalized correlation coefficient was superior compared to the usual definitions of transformation. The transformation of the images was based on a quadratic model that can be derived from the spherical surface of the retina. This model was compared to four other parameterized transformations and performed best both visually and quantitatively in terms of measured misregistration. Problems may occur if the images are extremely defocused or contain very little relevant structural information.

**Keywords:** blockmatching; correlation coefficient; image montage; non-linear transformation; retinal image registration; vessel detection.

## Einleitung

Für die frühe Diagnose von Netzhauterkrankungen wie Diabetischer Retinopathie empfiehlt sich die ständige Beobachtung des Augenhintergrundes durch den Augenarzt oder im Rahmen von Screening-Untersuchungen. Dafür ist es erforderlich, die Fundusaufnahmen, die aufgrund des beschränkten Zugangs durch die Pupille jeweils nur einen kleinen Ausschnitt der Retina zeigen, zu großflächigen Kompositionsbildern zusammzusetzen. Diese Arbeit präsentiert einen automatischen Algorithmus zur Registrierung und Überlagerung von Fundusbildern zu solchen Kompositionsaufnahmen. Verschiedene Faktoren stellen hohe Ansprüche an die dafür verwendeten Verfahren. Dazu zählen neben unterschiedlichen Beleuchtungsverhältnissen zwischen den Bildern sowie ungleichmäßiger Ausleuchtung und strukturlosen Bereichen in den Bildern insbesondere nichtlineare Verzerrungen, v. a. bedingt durch die gekrümmte Oberfläche der Retina.

Die in der Literatur untersuchten Verfahren lassen sich in flächen- und punktbasierte unterscheiden. Grundlage flächenbasierter (globaler) Registrieralgorithmen [6, 11, 13] sind die Intensitätswerte der Bildpunkte. Die Registrierung erfolgt durch Maximierung eines Ähnlichkeitsmaßes des gesamten Überlappungsbereichs der Bilder. Ungleichmäßige Beleuchtung oder große homogene

\*Korrespondenz: Daniel Baumgarten, Technische Universität Ilmenau, Institut für Biomedizinische Technik und Informatik, PF 100565, 98684 Ilmenau, Deutschland  
Phone: +49-(0)3677-69 1309  
Fax: +49-(0)3677-69 1311  
E-mail: daniel.baumgarten@tu-ilmenau.de

Bereiche in den Bildern können die Wirkungsweise dieser Algorithmen beeinträchtigen. Sie sind zudem für Transformationen höherer Ordnung nur bedingt geeignet, da mit der Dimension des Suchbereiches der Rechenaufwand erheblich zunimmt. Punktbasierte (lokale) Registrieralgorithmen [1–3, 9, 10, 14, 15, 18] stützen sich dagegen auf ausgewählte, in der Regel charakteristische Punkte. Es werden Punktkorrespondenzen zwischen den Bildern ermittelt, an die eine Transformation angepasst wird. Aufgrund des deutlich geringeren Rechenaufwandes lassen sich damit auch Transformationen höherer Ordnung bestimmen. Diese Verfahren sind zudem weniger anfällig für unterschiedliche Beleuchtung, da sie nur lokale Ähnlichkeiten auswerten. Merkmalsunabhängige Verfahren ermitteln die Korrespondenzen objektiv auf der Basis von Intensitätswerten. Dazu werden zu ausgewählten Blöcken im Ausgangsbild die Blöcke mit dem jeweils größten Ähnlichkeitsmaß im Zielbild gesucht (Block-matching). Merkmalsbezogene Verfahren verwenden Landmarken in den Bildern für die Suche nach Punktkorrespondenzen. Bei Fundusbildern werden dazu typischerweise die Kreuzungen und Verzweigungen der Blutgefäße gewählt [1, 2, 9, 14]. Diese sind relativ gleichmäßig über den Fundus verteilt und unterliegen über große Zeiträume kaum Änderungen. Die Berechnung der Transformationsparameter aus den Korrespondenzen kann durch Ausgleichsrechnung nach der Methode der kleinsten Quadrate erfolgen [8–10, 14]. Häufig werden iterativ mögliche Fehlregistrierungen entfernt. Can et al. ermitteln korrespondierende Landmarken und die Transformationsparameter gemeinsam durch hierarchische Schätzung [2, 3]. Stewart et al. nutzen einen Dual-Bootstrap-Algorithmus [15].

Ziel unserer Arbeiten ist die Entwicklung eines Algorithmus für den praktischen Einsatz in einer Funduskamera. Das Verfahren soll besonders zuverlässig und genau arbeiten und großflächige Kompositionsaufnahmen in einer für den Anwender akzeptablen Zeit berechnen. Um die Nachteile beider bekannter Ansätze zu umgehen, kombiniert unser hierarchischer Algorithmus, ähnlich dem von Chanwimaluang et al. beschriebenen, flächenbasierte und punktbasierte Ansätze [4]. Im Unterschied zu anderen Verfahren werden lediglich ähnlichkeitsbasierte Verfahren auf Basis des normierten Korrelationskoeffizienten genutzt, um unabhängig von der Erkennung von Bildstrukturen zu sein, die fehleranfällig ist und in Bereichen ohne klassifizierbare Strukturen versagt. Die neu entwickelte Methode zur Auswahl der Passpunkte stellt die Validität und gleichmäßige Verteilung der Passpunkte auch in der merkmalsarmen Peripherie der Retina sicher. Neu ist ebenfalls das Verfahren zur automatischen Bestimmung des Ankerbildes und der Kompositionsreihenfolge der Bilder.

## Material und Methode

### Bildmaterial

Zur Entwicklung und Validierung des Verfahrens wurden Farbaufnahmen von augengesunden Probanden mit der nicht-mydratischen elektronischen Funduskamera VISUCAM PRO NM® (Carl Zeiss Meditec AG, Jena,

Deutschland; Farbtiefe 24 Bit, Auflösung 2196×1958 Pixel) verwendet. Mit Hilfe einer internen Fixiereinrichtung wurden 7 Teilaufnahmen, deren Anordnung an die 7-Felder-Methode der ETDRS (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study) angelehnt ist, unter einem Bildwinkel von 30° oder 45° aufgenommen, die mittlere Überlappung betrug 50%. Die Bilder wurden fortlaufend am selben Auge aufgenommen. Die Bildsätze sind von hoher visueller Qualität und im Allgemeinen scharf, es treten jedoch Beleuchtungsunterschiede auf.

Zur Validierung des Verfahrens wurden zudem Aufnahmen aus durchgeführten klinischen Untersuchungen an Augen verwendet, die gravierende pathologische Veränderungen aufweisen (meist Tumore der Retina). Pro Patient wurden ohne vorgegebenes Protokoll 25 bis 40 Bilder mit einem Bildwinkel von 45° und einer mittleren Überlappung von 60% aufgenommen. Die Aufnahmen besitzen ebenfalls eine Farbtiefe von 24 Bit, haben jedoch eine deutlich geringere räumliche Auflösung, sind zum Teil sehr unscharf und weisen Unter- und Überbelichtungen auf. Die Ausleuchtung einiger Bilder ist sehr ungleichmäßig, zwischen den Bildern können erhebliche Beleuchtungsunterschiede auftreten.

### Algorithmus zur Ermittlung der Korrespondenzen

Der entwickelte Algorithmus gliedert sich in 3 Teilschritte (s. Abbildung 1). Im ersten Schritt wird zunächst eine grobe Verschiebung für alle möglichen Bildpaare bestimmt. Dazu werden in den auf eine geringere Auflösung skalierten Bildern die Blutgefäße durch ein Template-Matching hervorgehoben, um globale Bildanteile zu unterdrücken und unterschiedliche Beleuchtung zwischen den Bildern auszugleichen [5]. Als Vorlage dient dabei eine Gauss-Kurve, mit der sich der Querschnitt eines Gefäßes grob approximieren lässt, über einer festen Länge. Das Template wird in 12 Richtungen angewendet, die gleichmäßig über 180° verteilt sind. Im Frequenzbereich wird die Kreuzkorrelationsfunktion der Gefäßbilder berechnet und deren globales Maximum bestimmt; dies entspricht der gesuchten Verschiebung. Diese wird als gültig bewertet, falls der Wert des Maximums über einer Schwelle  $\sigma_v$  liegt.

Anschließend werden für alle Bildpaare mit gültig bewerteter Verschiebung ausgehend von dieser die Punktkorrespondenzen ermittelt. Dazu wird ein Block-matching-Algorithmus angewendet. Dieser bestimmt in mehreren Auflösungsstufen zu einem geeigneten Block des Ausgangsbildes (s. Abschnitt Blockauswahlkriterien)

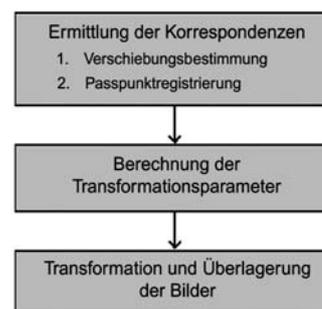


Abbildung 1 Ablaufplan des vorgeschlagenen Verfahrens.

den korrespondierenden Block im Zielbild. In jeder Stufe wird zur Reduzierung der Anzahl der Ähnlichkeitsmaßberechnungen eine Diamant-Suchstrategie [19] eingesetzt. Dabei erfolgt die Berechnung jeweils nur in diamantförmig angeordneten Punkten. Dieses Suchmuster wird nach jeder Berechnung zum jeweils maximalen Wert verschoben, bis ein stationärer Zustand erreicht ist.

Um die Validität und eine gute Verteilung der Passpunkte über den Überlappungsbereich zu gewährleisten, der sich unmittelbar aus der bestimmten Verschiebung ergibt, wird dieser in Kacheln unterteilt. In jeder Kachel werden durch ein Doppelschwellwertkriterium maximal zwei Passpunktpaare ausgewählt. Die ersten beiden Paare, deren Ähnlichkeitsmaß über einer Schwelle  $\sigma_1$  liegt, werden akzeptiert und die Suche für die Kachel abgebrochen. Werden nach einer maximalen Anzahl untersuchter Blockpaare keine zwei gefunden, werden die besten der übrigen Paare verwendet, sofern deren Ähnlichkeitsmaß über einer Schwelle  $\sigma_2$  liegt.

### Bestimmung des Ankerbildes und der Kompositionsreihenfolge

Anhand der Korrespondenzen werden ein Ankerbild, das das Koordinatensystem des Ergebnisbildes definiert, sowie die Reihenfolge für die Berechnung der Transformationen der Nichtankerbilder bestimmt. Als Kriterien dienen die Anzahl der gültigen Vorpositionierungen eines Bildes sowie der mittlere Abstand zu allen registrierten Bildern. Damit soll sichergestellt werden, dass das Ankerbild zentral in der Montage liegt und die Berechnung vom Zentrum zur Peripherie erfolgt, um Verzerrungen und Fehlerpotenzierung zu vermeiden.

### Berechnung der Transformationsparameter

In der oben beschriebenen Reihenfolge werden die Parameter der Transformation aller Bilder in das Koordinatensystem des Ankerbildes berechnet. Um Konsistenz zu gewährleisten, werden dabei die Passpunktpaare mit dem Ankerbild und mit allen bereits registrierten Bildern berücksichtigt. Diese ergeben mit dem gewählten Transformationsmodell ein überbestimmtes Gleichungssystem, aus dem die Parameter durch Ausgleichsrechnung nach der Methode der kleinsten Quadrate geschätzt werden. Nach einer initialen Berechnung wird iterativ das Paar, durch dessen Entfernung der mittlere Fehler der übrigen Punkte minimal wird, entfernt und aus den verbliebenen eine neue Transformation berechnet, bis die mittlere Abweichung unter einem Wert  $\varepsilon$  liegt. Damit werden mögliche Ausreißer und Fehlregistrierungen entfernt, die die Transformation verfälschen können.

## Transformation und Überlagerung der Bilder

Nach der Berechnung der entsprechenden Parameter werden die Bilder transformiert. Vor der Überlagerung wird für jedes Bild durch Segmentierung mit einem individuell bestimmten Schwellwert eine Maske festgelegt, die die Regionen der Feldblende verdeckt. Durch Tiefpassfilterung des Maskenbildes ergibt sich eine zweidimensionale Funktion, die für jeden Bildpunkt die Wichtung bei der Überlagerung vorgibt. Die Transparenz der Bilder wächst zum Rand hin, damit werden im Ergebnisbild die Übergänge zwischen den Einzelbildern geglättet. Der Wert jedes Pixels der Ergebnismontage ergibt sich aus dem Mittelwert der gewichteten Bildpunkte an dessen Position.

### Parameter

Der entwickelte Algorithmus nutzt einige feste Parameter. Tabelle 1 zeigt die Konstanten, die anhand zahlreicher Testbilder für eine Grauwerttiefe von 8 Bit bestimmt wurden. Ein allgemeiner Ansatz muss einen Bezug der Parameter zur Grauwertspreizung bzw. -tiefe der zu verarbeitenden Bilder herstellen. Da festgelegte Parameter die Universalität und Robustheit eines Registrieralgorithmus beeinträchtigen, ist ein wichtiges Ziel weiterführender Arbeiten, diese durch objektive Kriterien zu ersetzen, die zur Laufzeit bestimmt und bewertet werden.

## Ergebnisse

### Blockauswahlkriterien

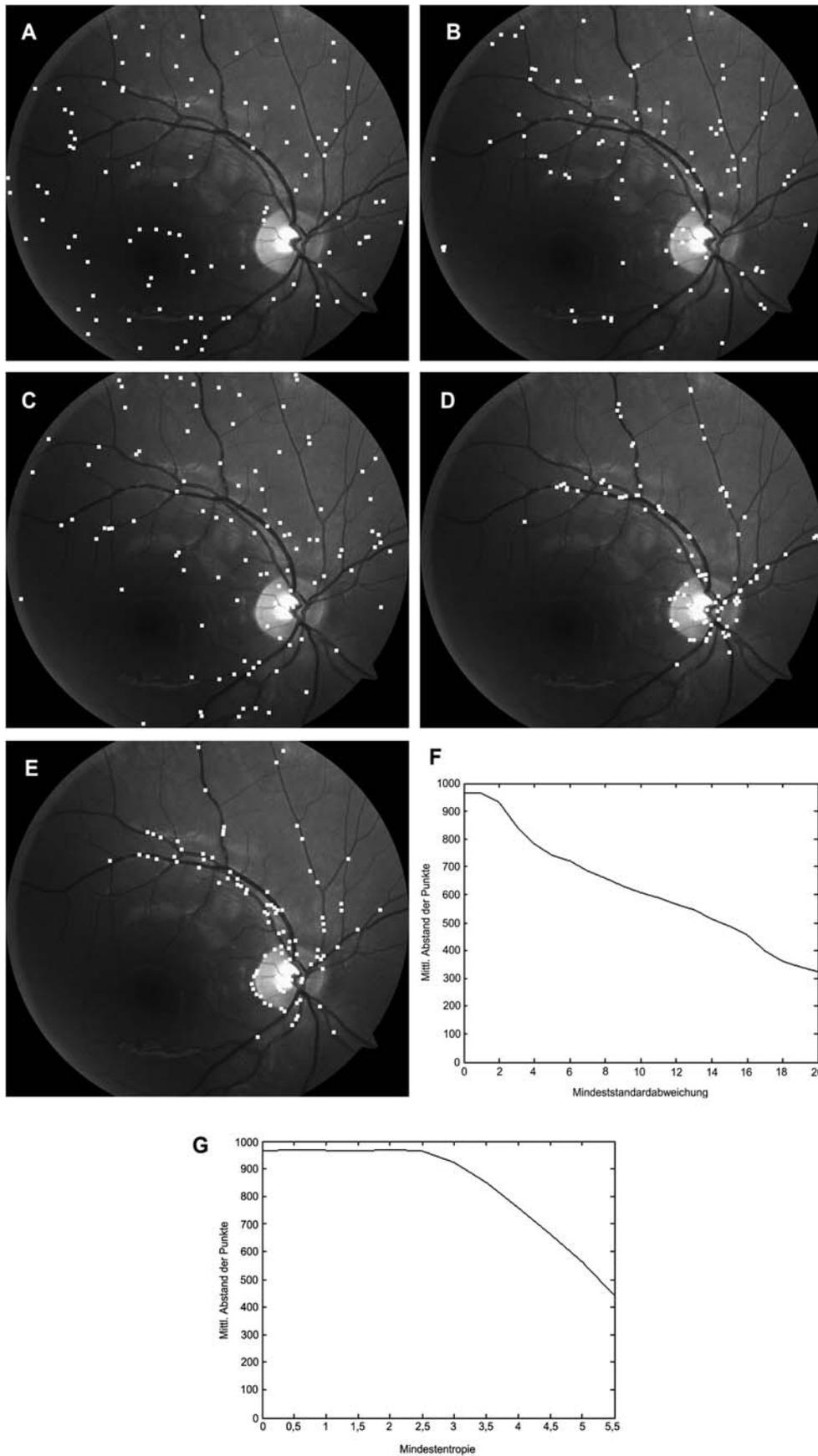
Blockauswahlkriterien sollen sicherstellen, dass die Blöcke ausreichend Struktur für eine exakte Registrierung enthalten. Als mögliche Kriterien wurden die Standardabweichung und die Entropie  $H$  untersucht. Die folgenden Gleichungen zeigen die Definitionen dieser Maße:

$$s = \sqrt{\frac{1}{n-1} \sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2} \quad H = \sum_i p_i \log \frac{1}{p_i} = - \sum_i p_i \log p_i$$

Zur Untersuchung, ob Blockauswahlkriterien tatsächlich die Wahl von Blöcken mit relevanten Strukturen gewährleisten, wurden in einem Fundusbild zufällig Blöcke der Größe  $21 \times 21$  ausgewählt. Die ersten 100 Blöcke mit einer Mindeststandardabweichung bzw. Mindestentropie wurden markiert. Abbildung 2 zeigt das Ergebnis dieser Untersuchung für verschiedene Werte der Standardabweichung und Entropie. Deutlich zu erkennen ist, dass die Blöcke ohne ein Blockauswahlkriterium zufällig über das Bild verteilt sind und sich auch in strukturlosen Regionen befinden (A). Mit steigenden Werten für die

**Tabelle 1** Parameter des entwickelten Algorithmus mit Erläuterung und ausgewähltem Wert.

Symbol	Beschreibung	Wert
$\sigma_v$	Mindestkorrelation für Gültigkeit der Vorpositionierung	0,25
$S_B$	Mindeststandardabweichung für Blockauswahl	3
$\sigma_1$	Schwellen für Ähnlichkeitsmaß der Passpunktpaare	0,95
$\sigma_2$	(Doppelschwellwertkriterium)	0,7
$\varepsilon$	Maximaler Fehler als Abbruchkriterium bei der Parameterberechnung	2



**Abbildung 2** (A–E) Verteilung zufällig ausgewählter Blöcke eines Fundusbildes für verschiedene Mindestanforderungen (A: kein Auswahlkriterium, B: Mindeststandardabweichung 3, C: Mindeststandardabweichung 10, D: Mindestentropie 3,5, E: Mindestentropie: 5). (F–G) Verlauf des mittleren Abstandes der ausgewählten Punkte für F: Standardabweichung und G: Entropie.

Blockauswahlkriterien werden zunehmend Ausschnitte der markanten Strukturen in Fundusbildern gewählt (B und C), bis sie schließlich nur noch an den größten Blutgefäßen und der Papille angeordnet sind (D und E). Betrachtet man den Verlauf des mittleren Abstandes der ausgewählten Passpunkte (F und G), so fallen das annähernd lineare Verhalten für die Standardabweichung und das logarithmische Verhalten für die Entropie auf.

### Ähnlichkeitsmaße

Bei der Untersuchung und Beurteilung von Ähnlichkeitsmaßen für den entwickelten Algorithmus muss zwischen der Vorpositionierung und dem Blockmatching-Algorithmus unterschieden werden. Die flächenbasierte Vorpositionierung ermittelt für jede mögliche Verschiebung zwischen zwei Bildern das Ähnlichkeitsmaß des Überlappungsbereiches. Dafür wurden aus der Vielzahl der in der Literatur für die Bildregistrierung beschriebenen Ähnlichkeitsmaße der Normierte Korrelationskoeffizient NKK [13, 17], die Transinformation TI [7, 12, 16] sowie zwei normierte Definitionen dieser, Entropy Correlation Coefficient ECC [4, 7] und Normalized Mutual Information NMI [16], untersucht (s. Tabelle 2). Lediglich die Verteilungen des NKK weisen in allen von uns untersuchten Bildpaaren einen deutlich erkennbaren und steilen Gipfel an der Position der gesuchten Verschiebung auf. Die dominierenden Anteile der Verteilung der Transinformation sind stets die zum Rand hin für große Verschiebungen stark ansteigenden Werte sowie ein Gipfel für eine Verschiebung von 0. Ursache sind jeweils die einander überlappenden homogenen Hintergrundbereiche der Feldblende [12]. Die Verteilungen der normierten Transinformationen zeigen einen ähnlichen Verlauf. Hier lässt sich der gesuchte Gipfel erkennen, aufgrund seiner geringen Amplitude jedoch nicht zuverlässig detektieren. Abbildung 3 zeigt die Verteilung des NKK und der TI exemplarisch für ein Bildpaar. Die quantitative Bewertung der Verteilungen der Ähnlichkeitsmaße erfolgt anhand eines Qualitätsmaßes  $q$ :

$$q = \frac{s_1^2}{\sum_{i=1}^5 s_i^2}$$

Es beschreibt das Verhältnis der Amplituden des größten Gipfels zur Summe der Amplituden der größten übrigen. Dabei ist  $s_i$  das Ähnlichkeitsmaß des  $i$ größten

**Tabelle 2** Untersuchte Ähnlichkeitsmaße.

$$c = \frac{\sum_m \sum_n (A_{mn} - \bar{A})(B_{mn} - \bar{B})}{\sqrt{\left(\sum_m \sum_n (A_{mn} - \bar{A})^2\right) \left(\sum_m \sum_n (B_{mn} - \bar{B})^2\right)}}$$

$$TI(A, B) = H(A) + H(B) - H(A, B)$$

$$ECC(A, B) = 2 \cdot \frac{2H(A, B)}{H(A) + H(B)}$$

$$NMI(A, B) = \frac{H(A) + H(B)}{H(A, B)}$$

Gipfels. Abbildung 4 zeigt die mittleren Werte für die verschiedenen Ähnlichkeitsmaße bei 66 untersuchten Bildpaaren unterschiedlicher Probanden. An 30 zufällig ausgewählten Bildpaaren wurde zudem untersucht, wie zuverlässig das ermittelte globale Maximum der visuell bestimmten Verschiebung und Maximum um maximal 3 Pixel, lediglich in zwei Fällen traten größere Abweichungen auf.

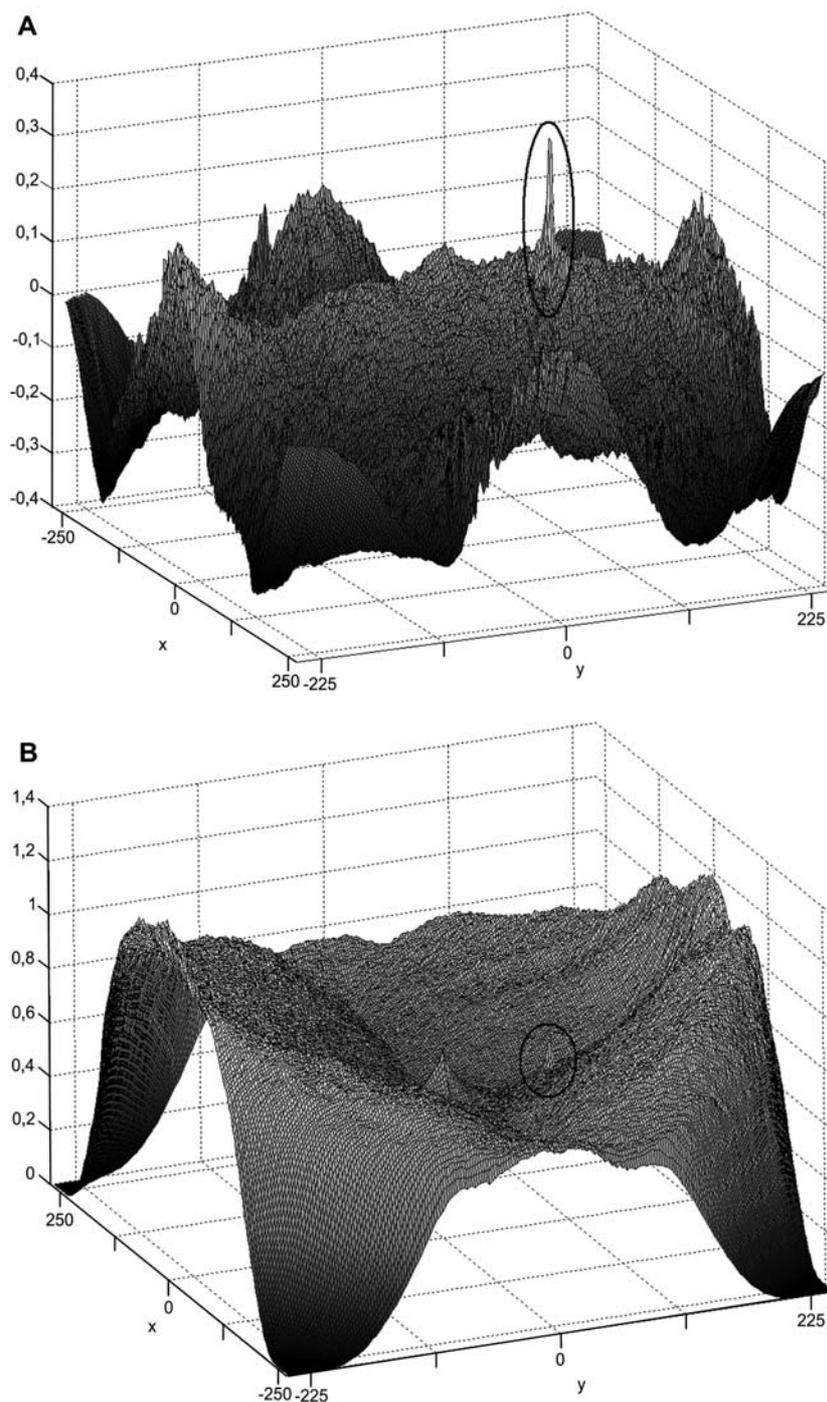
Für die Verwendung im vorgestellten Blockmatching-Algorithmus wurden ebenfalls der NKK und die TI an insgesamt 60 Blockpaaren von verschiedenen Bildern und Probanden untersucht. Da die zu vergleichenden Blöcke die gleiche Größe haben, ist eine Normierung nicht notwendig. Lediglich der NKK wächst, wie Abbildung 5 exemplarisch zeigt, stets monoton zu einem globalen Maximum. Dies ist Voraussetzung für die Verwendung einer schnellen Suchstrategie. Die Verteilungen der Transinformation weisen dagegen mehrere lokale Extremwerte auf, die Suchstrategie kann dabei eine falsche Position ermitteln.

### Transformationsmodelle

Verschiedene Verzerrungen müssen bei der Wahl eines geeigneten Modells für die geometrische Transformation zwischen Fundusbildern berücksichtigt werden. Neben Verschiebungen durch Bewegung des Kopfes oder des Auges, geringen Rotationen durch Neigung des Kopfes oder Torsion des Auges und Skalierungen durch Änderungen des Abstandes zwischen Auge und Sensor zählen dazu auch nichtlineare Transformationen, bedingt durch die annähernd sphärische Oberfläche der Retina. Im Rahmen dieser Arbeit wurden fünf Transformationsmodelle, die in Tabelle 3 aufgelistet sind, auf ihre Eignung für die Registrierung von Fundusbildern untersucht. Dazu wurden unter Nutzung dieser Modelle berechnete Bildmontagen visuell bewertet. Reichen die Freiheitsgrade eines Modells für die auftretenden Verzerrungen nicht aus, so sind Abweichungen, sogenannte Schattengefäße, sowie Sprünge an den Bildübergängen zu erkennen. Abbildung 6 zeigt Ausschnitte von Bildmontagen, die unter Nutzung der verschiedenen Transformationsmodelle aus denselben Bildern berechnet wurden. Bei der Translation und der Ähnlichkeitstransformation sind Schattengefäße deutlich erkennbar, bei der affinen Transformation treten geringere Abweichungen auf. Lediglich für das quadratische und das kubische Transformationsmodell liegen die Gefäße exakt übereinander.

Diese visuellen Beobachtungen können durch quantitative Untersuchungen bestätigt werden. Dafür werden zwei Maße verwendet. Der Restfehler der Registrierung drückt aus, wie gut sich die unter Berücksichtigung des gewählten Modells berechnete Transformation den ermittelten Passpunkten anpasst. Mit Hilfe des mittleren Abstandes unabhängig registrierter Punktpaare lässt sich abschätzen, wie gut sich die Transformation dem gesamten Bild anpasst. Diese Punktpaare werden durch erneute Registrierung der Bilder bestimmt und sind damit unabhängig von den Passpunktpaaren.

Wie Abbildung 7 zeigt, verhalten sich die mittleren Werte beider Fehlermaße ähnlich. Für Translation und Ähnlichkeitstransformation weisen sie die größten Werte auf, während das quadratische und das kubische Modell die



**Abbildung 3** Beispiel für die Verteilung von normiertem Korrelationskoeffizient (A) und Transinformation (B) für Verschiebungen zwischen zwei Fundusbildern; der Gipfel an der korrekten Position ist jeweils markiert.

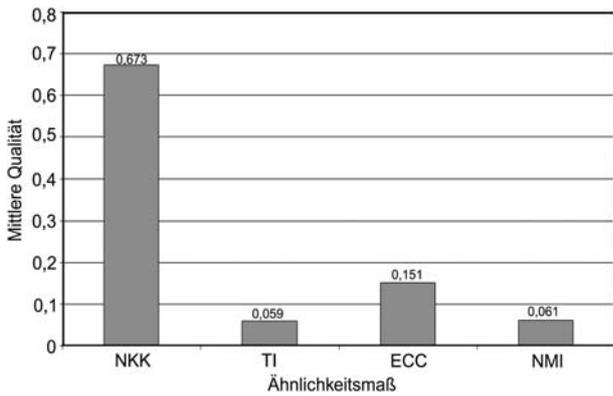
kleinsten Fehler liefern. Im Gegensatz zum Registrierungsfehler ist der Fehler unabhängig registrierter Punkte für die Transformation dritter Ordnung größer als für die quadratische Transformation. Ursache sind unerwünschte Verzerrungen zwischen den Passpunkten durch die höhere Instabilität des Modells aufgrund der hohen Anzahl von Freiheitsgraden.

### Test des Algorithmus

Die Validierung und Bewertung des entwickelten Algorithmus erfolgte anhand der im Abschnitt Bildmaterial

beschriebenen Bildsätze. Es wurden 12 Serien der mit der VISUCAM PRO NM<sup>®</sup> aufgenommenen sowie 14 Bildsätze von Patienten aus klinischen Untersuchungen verwendet, die nicht in die Entwicklung des Verfahrens eingeflossen waren.

Die Qualität eines entwickelten Algorithmus zur Registrierung und Überlagerung von Fundusaufnahmen lässt sich in erster Linie anhand der berechneten Bildmontagen beurteilen. Als Goldstandard für diese Beurteilung wird in der Literatur die visuelle Inspektion der Montagen angesehen. Daneben kann der Algorithmus auch anhand quantitativer Kriterien wie dem Restfehler der Registrie-



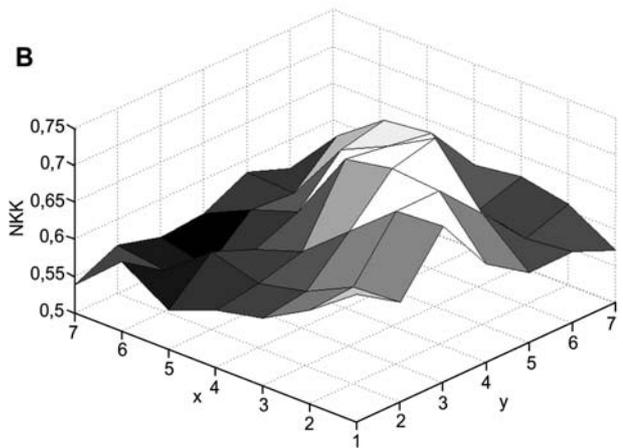
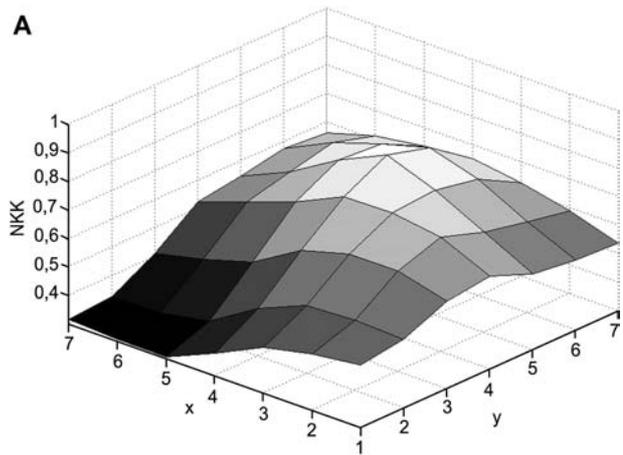
**Abbildung 4** Mittlere Qualität der verschiedenen Ähnlichkeitsmaße.

rung [4], dem Fehler manuell bestimmter Kontrollpunkt-paare [9] oder dem im Abschnitt Transformationsmodelle erläuterten Fehler unabhängig registrierter Punkte bewertet werden.

Für die mit der VISUCAM aufgenommenen Bildsätze konnten jeweils alle sieben Bilder montiert werden, die Montagen weisen keine sichtbaren Fehlregistrierungen oder Schattengefäße auf. Die Übergänge zwischen den Einzelbildern sind in den Bildmontagen kaum noch zu erkennen. Für die Berechnung von Kompositionsaufnahmen aus den Bildsätzen von Tumorpatienten konnten in einigen Fällen nicht alle Aufnahmen registriert werden. Die nicht hinzugefügten Bilder lagen meist in der Peripherie der Retina und enthielten damit kaum Strukturen. Zudem waren sie sehr unscharf. Die berechneten Montagen weisen kaum Fehler auf, lediglich in den Randbereichen sind minimale Abweichungen zu erkennen. Die Übergänge zwischen den Bildern können geglättet werden, aufgrund der teilweise erheblichen Beleuchtungsunterschiede sind dennoch einige Bildränder erkennbar. Abbildung 8 zeigt Beispiele für Bildmontagen aus den unterschiedlichen Testbildsätzen. Tabelle 4 listet die Mittelwerte der für die Bildsätze berechneten Fehlermaße auf.

**Tabelle 3** Untersuchte Transformationsmodelle.

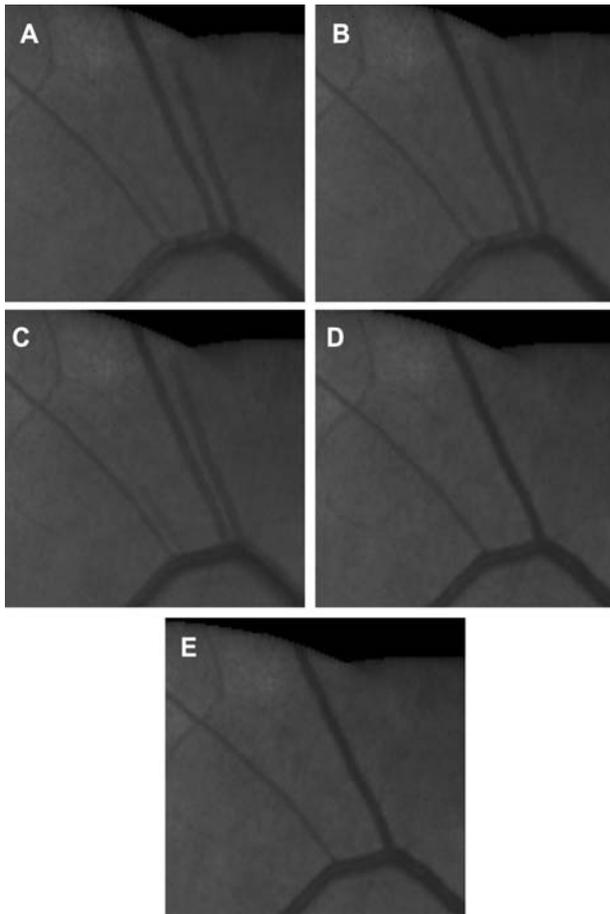
Transformationsmodell	Freiheitsgrade	Gleichung
Translation	2	$\begin{pmatrix} u \\ v \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} a_1 & 1 & 0 \\ b_1 & 0 & 1 \end{pmatrix} (1 \ x \ y)^T$
Ähnlichkeitstransformation [2, 7, 11]	4	$\begin{pmatrix} u \\ v \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} a_1 & a_2 & a_3 \\ b_1 & b_2 & b_3 \end{pmatrix} (1 \ x \ y)^T$ mit $b_2 = -a_3$ $b_3 = a_2$
Affine Transformation [8, 9, 19]	6	$\begin{pmatrix} u \\ v \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} a_1 & a_2 & a_3 \\ b_1 & b_2 & b_3 \end{pmatrix} (1 \ x \ y)^T$
Quadratische Transformation [4, 5, 6]	12	$\begin{pmatrix} u \\ v \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} a_1 & a_2 & \dots & a_6 \\ b_1 & b_2 & \dots & b_6 \end{pmatrix} (1 \ x \ y \ xy \ x^2 \ y^2)^T$
Kubische Transformation [12]	20	$\begin{pmatrix} u \\ v \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} a_1 & a_2 & \dots & a_{10} \\ b_1 & b_2 & \dots & b_{10} \end{pmatrix} (1 \ x \ y \ xy \ x^2 \ y^2 \ x^2 y \ xy^2 \ x^3 \ y^3)^T$



**Abbildung 5** Verteilung der Werte von normiertem Korrelationskoeffizient (A) und Transformation (B) im Suchbereich des BMA.

**Diskussion und Schlussfolgerungen**

Die Untersuchungen im Abschnitt Blockauswahlkriterien zeigen, dass Standardabweichung und Entropie zur Auswahl von Blöcken mit ausreichend Struktur geeignet sind; die Verwendung eines Schwellwertes als Blockaus-



**Abbildung 6** Ausschnitte einer Bildmontage für die verschiedenen Transformationsmodelle (A: Transformation, B: Ähnlichkeitstransformation, C: affine Transformation, D: quadratische Transformation, E: kubische Transformation).

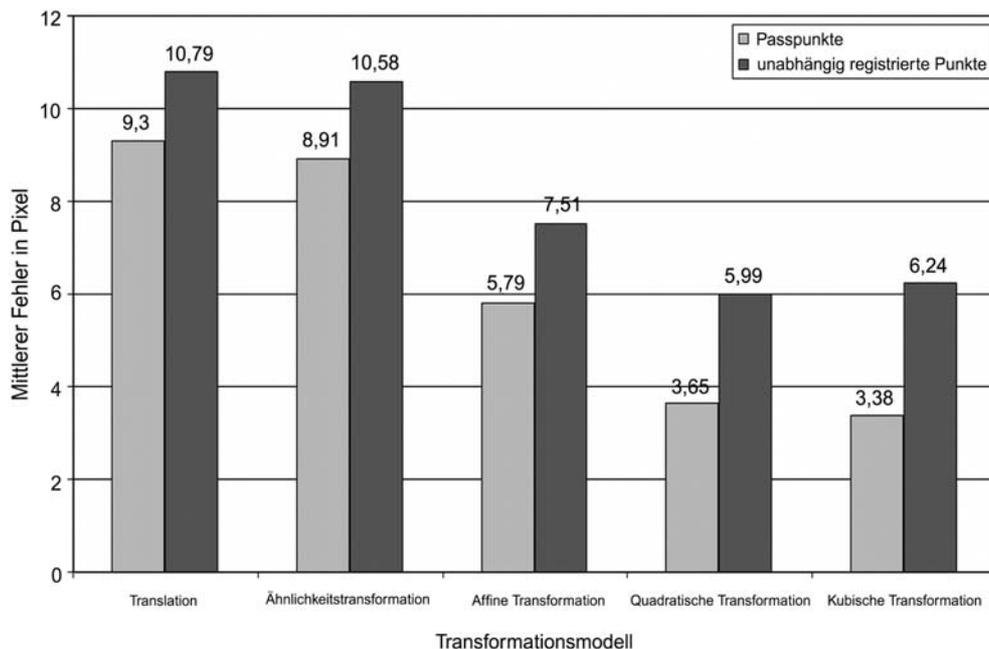
wahlkriterium ist sinnvoll. Aus den vorgestellten Kriterien wurde die Standardabweichung aufgrund ihres linearen

Verhaltens zum subjektiv bewerteten Strukturgehalt gewählt. Ein Schwellwert von 3 erwies sich dabei als geeignet.

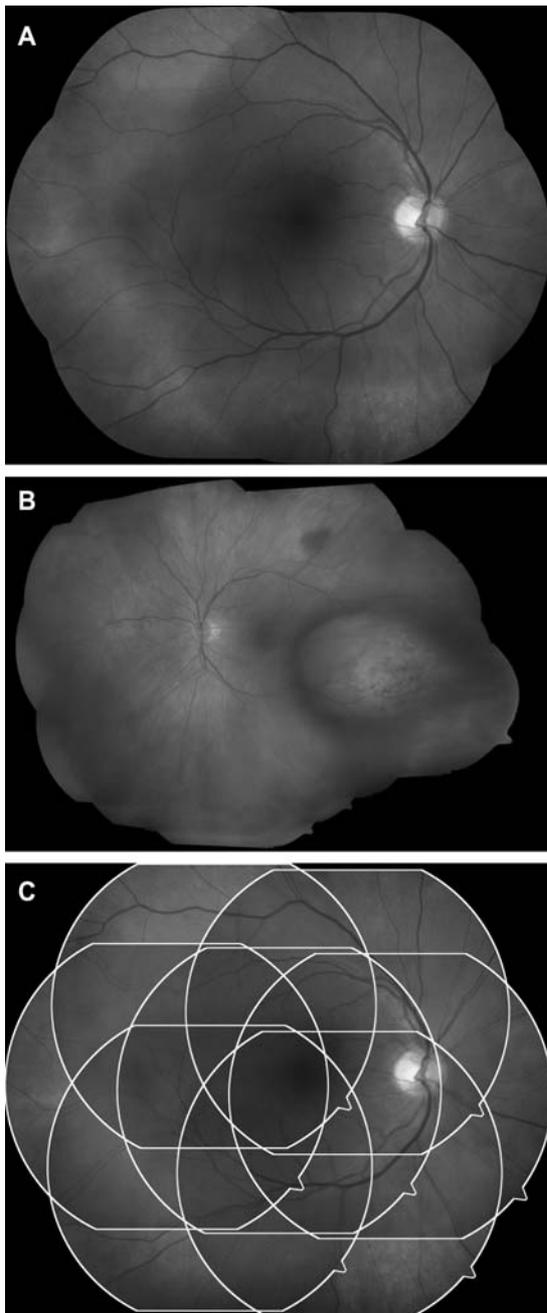
Als Ähnlichkeitsmaß für die flächenbasierte Vorpositionierung lässt sich lediglich der normierte Korrelationskoeffizient verwenden. Dessen Verteilungen weisen ein deutlich erkennbares Maximum auf, das sich zuverlässig detektieren lässt. Demgegenüber lässt sich die gesuchte Verschiebung in den Verteilungen der verschiedenen Definitionen der Transinformation nicht zuverlässig ermitteln. Die Überlappung der Hintergrundbereiche hat bei diesen einen größeren Einfluss als beim NKK, diese Anteile dominieren gegenüber den markanten Strukturen, die in Fundusbildern nur wenige Bildpunkte breit sind. Die Verteilung des NKK, der im entwickelten Algorithmus verwendet wird, lässt sich durch Berechnung im Frequenzbereich zudem deutlich beschleunigen.

Der monotone Anstieg des Ähnlichkeitsmaßes zum globalen Maximum ist Voraussetzung für den Einsatz einer schnellen Blockmatching-Suchstrategie. Der normierte Korrelationskoeffizient liefert solche Verteilungen. Die Verteilungen der ebenfalls untersuchten Transinformation weisen kein monotonen Verhalten sowie mehrere lokale Maxima auf. Die Suchstrategie kann in diesem Fall eine falsche Position ermitteln. Daher verwendet der entwickelte Algorithmus den NKK, den auch Voss et al. [17] als robustes Ähnlichkeitsmaß für die Detektion von Verschiebungen zwischen Fundusbildern beschreiben.

Die Untersuchung der Transformationsmodelle ergibt, dass eine lineare Transformation (Translation, Ähnlichkeits- und affine Transformation) als geometrisches Modell für die Verzerrung zwischen Fundusbildern nicht ausreicht. Die quadratische bringt gegenüber der kubischen Transformation keine erkennbare Verbesserung der Bildmontagen, der mittlere Fehler ist kaum geringer. Der Fehler unabhängig registrierter Punktpaare ist für das kubische Modell größer. Ursache hierfür sind uner-



**Abbildung 7** Mittlerer Fehler der Transformationsmodelle: 66 Bildpaare von unterschiedlichen Patienten, im Mittel wurden jeweils 64 Passpunktpaare und 64 davon unabhängig Paare registriert.



**Abbildung 8** Beispiele für Kompositionsaufnahmen aus Bildsätzen der VISUCAM (A) und Tumorpatienten (B) sowie Kompositionsbild, basierend auf rein translatorischer Korrektur der Teilbilder, nicht geglätteten Übergängen und hervorgehobenen Grenzen der Teilbilder (C).

wünschte Verzerrungen zwischen den Passpunkten, die die kubische Transformation aufgrund ihrer höheren Instabilität zulässt. Aufgrund dieser Tatsachen stützt sich der entwickelte Algorithmus auf das quadratische Modell, das u. a. auch Can et al. [2, 3] für die Überlagerung von Fundusbildern verwenden.

**Tabelle 4** Mittlere Fehlermaße für die Testbildsätze in Pixel.

	VISUCAM-Bilder	Tumorbilder
Restfehler der Registrierung	1,49	1,37
Fehler unabh. reg. Punkte	2,24	2,03

Der Abschnitt Test des Algorithmus zeigt, dass der in dieser Arbeit vorgestellte Algorithmus zur Registrierung und Überlagerung von Fundusbildern unter Nutzung der bisherigen Erkenntnisse für Aufnahmen aus dem klinischen Alltag robust und zuverlässig arbeitet. Bilder mit ausreichender räumlicher Auflösung und Schärfe können trotz erheblich unterschiedlicher Beleuchtungsverhältnisse exakt und ohne sichtbare Fehler registriert und die Bildmontagen vollständig berechnet werden. Auch für unscharfe Bilder mit einer deutlich geringeren räumlichen Auflösung arbeitet der Algorithmus ausreichend genau. Lediglich in der Peripherie, die nur wenig Struktur enthält, sind kleine Fehlregistrierungen sichtbar oder können einzelne dieser Bilder nicht zur Montage hinzugefügt werden.

Weiterführende Arbeiten beschäftigen sich mit der weiteren Verbesserung der Zuverlässigkeit des Algorithmus, insbesondere gegen unscharfe Bilder und solche, die wenig Struktur enthalten. Darüber hinaus wurde der Algorithmus in einem Software-Modul implementiert und in die Gerätesoftware der Funduskamera VISUCAM® PRO NM der Carl Zeiss Meditec AG integriert. Damit ist es dem Anwender möglich, unmittelbar nach Aufnahme der Bilder eine Bildmontage zu erzeugen.

## Danksagung

Die Autoren danken Herrn Dr. Christoph Amstutz vom Universitätsspital Zürich für die Bereitstellung eines Teils der klinischen Bilddaten, die für die Validierung und Bewertung des entwickelten Algorithmus herangezogen wurden. Die Firma Carl Zeiss Meditec AG, Jena, Deutschland, hat diese Arbeit unterstützt. Die Autoren versichern, dass ein Konflikt finanzieller Interessen nicht vorliegt.

## Literatur

- [1] Becker DE, Can A, Turner JN, Tanenbaum HL, Roysam B. Image processing algorithms for retinal montage synthesis, mapping, and real-time location determination. *IEEE Trans Biomed Eng* 1998; 45: 105–118.
- [2] Can A, Stewart CV, Roysam B. Robust hierarchical algorithm for constructing a mosaic from images of the curved human retina. *Proc IEEE Conf Computer Vision and Pattern Recognition* 1999: 286–292.
- [3] Can A, Stewart CV, Roysam B, Tanenbaum HL. A feature-based technique for joint, linear estimation of high-order image-to-mosaic transformations: mosaicing the curved human retina. *IEEE Trans Pattern Anal Mach Intell* 2002; 24: 412–419.
- [4] Chanwimaluang T, Fan G, Fransen SR. Hybrid retinal image registration. *IEEE Trans Inf Technol Biomed* 2006; 10: 129–142.
- [5] Chaudhuri S, Chatterjee S, Katz N, Nelson M, Goldbaum M. Detection of blood vessels in retinal images using two-dimensional matched filters. *IEEE Trans Med Imaging* 1989; 8: 263–269.
- [6] Cideciyan AV. Registration of ocular fundus images. *IEEE Eng Med Biol Mag* 1995; 14: 52–58.
- [7] Collignon A, Maes F, Delaere D, Vandermeulen D, Suetens P, Marchal G. Automated multi-modality image registration based on information theory. In: Bizais Y, editor. *Proceedings of the Information Processing in Medical Imaging Conference*. Dordrecht: Kluwer Academic Publishers 1995: 263–274.

- [8] Ege BM, Dahl T, Sondergaard T, Larsen OV, Bek T, Hejlesen OK. Automatic registration of ocular fundus images. Int Workshop on Computer Assisted Fundus Image Analysis 2000.
- [9] Hart WE, Goldbaum MH. Registering retinal images using automatically selected control point pairs. Proc IEEE Int Conf Image Process 1994; 3: 576–580.
- [10] Laliberté F, Gagnon L, Sheng Y. Registration and fusion of retinal images: an evaluation study. IEEE Trans Med Imaging 2003; 22: 661–673.
- [11] Matsopoulos GK, Mouravliansky NA, Delibasis KK, Nikita, KS. Automatic retinal image registration scheme using global optimization techniques. IEEE Trans Inf Technol Biomed 1999; 3: 47–60.
- [12] Pluim JPW, Maintz JBA, Viergever MA. Mutual information based registration of medical images: a survey. IEEE Trans Med Imaging 2003; 20: 986–1004.
- [13] Ritter N, Owens R, Cooper J, Eikelboom RH. Registration of stereo and temporal images of the retina. IEEE Trans Med Imaging 1999; 18: 404–418.
- [14] Ryan N, Heneghan C, de Chazal P. Registration of digital retinal images using landmark correspondence by expectation maximization. Image and Vision Computing 2004; 22: 883–898.
- [15] Stewart CV, Tsai CL, Roysam B. The dual-bootstrap iterative closest point algorithm with application to retinal image registration. IEEE Trans Med Imaging 2003; 22: 1379–1394.
- [16] Studholme C, Hill DLG, Hawkes DJ. An overlap invariant entropy measure of 3D medical image alignment. Pattern Recognition 1999; 32: 71–86.
- [17] Voss K, Ortmann W, Süße H. Bildmatching und Bewegungskompensation bei Fundus-Bildern. Proc DAGM-Symposium Mustererkennung 1998: 439–446.
- [18] Zana F, Klein JC. A multimodal registration algorithm of eye fundus images using vessels detection and Hough transform. IEEE Trans Med Imaging 1999; 18: 419–428.
- [19] Zhu S, Ma KK. A new diamond search algorithm for fast block matching motion estimation. IEEE Trans Image Process 2000; 92: 287–290.